

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. h.c. Dr. med. N. Roewer**

**„Vergleich der sensorischen Profile und psychologischen Faktoren von
Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom Typ I (CRPS) und
Patienten mit Trauma ohne CRPS“**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von
Johannes Christoph Hägele
Ravensburg

Kaufbeuren, Februar 2017

Referentin:

Prof. Dr. med. Heike Rittner

Korreferent:

Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan:

Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Freitag, der 10. November 2017

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definitionen und Historie	1
1.2 Diagnosekriterien	2
1.3 Epidemiologische Daten und Ätiologie des CRPS	3
1.4 Klinisches Erscheinungsbild der Erkrankung	5
1.4.1 Störungen der Schmerzwahrnehmung und Sensorik	5
1.4.2 Motorische Störungen.....	6
1.4.3 Autonome und trophische Störungen.....	7
1.4.4 Psychische Beeinträchtigung durch die Erkrankung.....	9
1.5 Pathophysiologische Konzepte der CRPS Erkrankung.....	10
1.5.1 Neurogene Inflammation.....	10
1.5.2 Die Rolle des sympathischen Nervensystems.....	11
1.5.3 Kortikale Reorganisation	12
1.6 Diagnostik des CRPS.....	13
1.6.1 Bildgebung.....	13
1.6.2 Die Quantitative sensorische Testung (QST)	14
1.7 Therapiekonzepte des CRPS	14
1.8 Fragestellung der Arbeit und Hypothese.....	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung	16
2.2 Ort der Durchführung der Studie	17
2.3 Patientenanamnese und Untersuchung.....	17
2.4 Fragebogenverfahren zur Ermittlung von Beschwerden und Komorbiditäten.....	18
2.4.1 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II).....	18
2.4.2 Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Fragebogen (DASH)	19
2.4.3 Fragebogen Neuropathische Schmerzen (NPSI)	19
2.5 Quantitative Sensorische Testung (QST)	21
2.5.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen	21
2.5.2 Taktile Detektionsschwelle (MDT = mechanical detection threshold)	23
2.5.3 Mechanische Schmerzschwelle (MPT = Mechanical Pain threshold)	24
2.5.4 Reiz/Antwort-Funktionen: Mechanische Schmerzsensitivität (MPS = mechanical pain sensitivity) und dynamische mechanische Allodynie (DMA = dynamical mechanical allodynia)	25
2.5.5 Wind-up Quotient (WUR=wind-up ratio).....	26
2.5.6 Vibrationsdetektionsschwelle (VDT=vibration detection threshold)	26

2.5.7 Druckschmerzschwelle (PPT=pressure pain threshold)	26
2.6 Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Die CRPS-Population und „healthy healers“ im Gruppenvergleich	29
3.1.1 Demographische Auswertung	29
3.1.2 Ergebnisse der Schmerzfragebögen	30
3.1.3 Z-Transformierte QST-Parameter der CRPS-Patienten und der „healthy healers“ im Gruppenvergleich	31
3.1.4 Vergleich der QST-Werte der „healthy healers“ und den CRPS-Patienten mittels parametrischer und nicht-parametrischer Tests	33
3.1.5 Korrelationen von Alter und ausgewählten QST-Parametern nach Pearson	34
3.2 Die QST-Daten der CRPS-Population und gesunden Probanden der DFNS im Vergleich	37
3.2.1 Vergleich der Testareale der CRPS Patienten	37
3.2.2 Vergleich der nicht betroffenen Kontrollareale der CRPS Patienten	38
3.3 Die QST-Daten der „healthy healers“ und Normdaten der DFNS im Vergleich ..	39
3.3.1 Vergleiche der Testareale	39
3.3.2 Vergleiche der Kontrollareale	40
4. Diskussion	42
4.1 Diskussion der Methodik	42
4.1.1 Patienten und Kontrollkollektiv	42
4.1.2 QST-Untersuchungsareale	43
4.1.3 Normwerte und Reproduzierbarkeit.....	43
4.1.4 Schwächen und Stärken der QST-Untersuchung.....	44
4.2 Diskussion der Ergebnisse	46
4.2.1 Interpretation und Aussagekraft der erhobenen PPT-Werte im Vergleich mit Studienpopulationen aus der Literatur	46
4.2.2 Sensorische Profile von CRPS-Patienten und solchen mit peripherer Nervenschädigung im Vergleich	48
4.2.3 Einordnung der Ergebnisse des BDI-II in die aktuelle Studienlage.....	50
4.2.4 Vom Laborversuch bis zum QST-Datensatz: Praktische Relevanz und klinische Übertragbarkeit zugrunde liegender pathophysiologischer Konzepte	52
4.3 Limitationen der Arbeit.....	55
4.4 Ausblick.....	56
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis	59
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	66
8. Anhang	68

8.1 Ethikantrag (Nummer: 52/14_z).....	68
8.2 Patienteninformation	77
8.3 Patienteneinwilligung.....	84
8.4 QST- Befundbogen	87
8.5 QST-Normdaten	88
8.6. BDI-II Fragebogen.....	89
8.7 DASH-Fragebogen.....	90
8.8 NPSI-Fragebogen	94
8.9 Basisdatenblatt der Studienpopulationen.....	102
8.10 Danksagung.....	
8.11 Lebenslauf.....	

1. Einleitung

1.1 Definitionen und Historie

1993 schuf die International Association for the Study of Pain (IASP) die Bezeichnung CRPS („complex regional pain syndrome“), um einen Symptomkomplex zu beschreiben, dessen Charakter einen spontanen oder Stimulus-induzierten Schmerz darstellt (Merskey und Bogduk 1994). Dieser Schmerz ist disproportional zum auslösenden Ereignis und ist mit einer Vielzahl an weiteren Beeinträchtigungen im autonomen und motorischen System assoziiert. Dies war notwendig geworden, weil viele verschiedenen Namen (z.B. sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck) und verschiedene diagnostische Kriterien zu Ungenauigkeiten bei der Diagnosestellung aber auch bei wissenschaftlichen Publikationen führte. Erstmals zusammenhängend beschrieben wurden diese pathologischen Veränderungen im Jahre 1864 von Mitchell et al.. Sie stellten einen Zusammenhang zwischen Schmerzen brennenden Charakters, Schwellungen, gesteigerter Berührungsempfindlichkeit, Gelenksteifigkeit, Haut- und Temperaturveränderungen nach Schussverletzungen von Soldaten im amerikanischen Bürgerkrieg (1861-1865) her. Aufgrund des brennenden Schmerzcharakters schufen die Autoren den Begriff der Kausalgie (aus dem Griechischen kausis = Brennen, algos = Schmerz).

Ein Meilenstein der Krankheitsgeschichte stellte die im Jahre 1902 veröffentlichte Arbeit vom deutschen Chirurgen Paul Sudeck dar (Sudeck 1902). In dieser Arbeit („Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremität“) berichtete er über rasch fortschreitende, schmerzhafte Knochenatrophien bei Patienten, die sich Traumen bzw. Weichgewebsverletzungen zugezogen hatten. Diese Patienten zeigten nahezu die identischen Beschwerdebilder, die bereits Mitchell et al. 1864 mit dem Kausalgie Begriff beschrieben hatten. Da die Beschwerden der Betroffenen weit über das eigentlich betroffene Körperareal hinausreichten und dabei typische Charakteristika einer Entzündung aufwiesen, postulierte Sudeck eine inflammatorische Genese. 1916 berichtete der französische Chirurg Leriche erstmals, dass kausalgische Beschwerden mittels Sympathektomie erfolgreich geheilt werden

konnten (Leriche 1916). Daraufhin wurden Störungen im sympathischen Nervensystem als mögliche Ursache des Kausalgie-Syndroms in den Fokus der Forschung gerückt. Im Jahre 1946 führte Evans die Begrifflichkeit „reflex sympathetic dystrophy“ (RSD) ein (EVANS 1946). Dies war dem Versuch geschuldet, das Beschwerdebild der Kausalgie, sowie ähnliche Entitäten, die mit einer Schädigung des peripheren Nervensystems einhergehen, unter dem Ansatz eines hyperaktiven sympathischen Nervensystems zu vereinen. In den nachfolgenden Dekaden wurden etwa 80 Begriffe in über 100 Sprachen geschaffen um der komplexen Symptomatik des CRPS einen Namen zu geben. Seit dem Jahr 1993 besitzt nun die von der IASP geschaffene Begrifflichkeit „CRPS“ internationale Gültigkeit (Borchers und Gershwin 2014). Unterteilt werden heutzutage nach neuer Taxonomie zwei klinische Subtypen der CRPS-Erkrankung. Unter dem Terminus CRPS Typ I wird heute sowohl die RSD verstanden, als auch gleichartige Krankheitsbilder, die ohne eine periphere Nervenschädigung entstanden sind (Borchers und Gershwin 2014). Der CRPS Typ II entspricht dem ehemaligen Begriff der Kausalgie und ist mit einer Nervenschädigung vergesellschaftet (Borchers und Gershwin 2014).

1.2 Diagnosekriterien

Die IASP war es, die erstmals Diagnosekriterien für die CRPS-Erkrankung definierte (Stanton-Hicks et al. 1995). Dieser erste Versuch wurde allerdings international nicht anerkannt und aufgrund fehlender Spezifität und interner Validität schnell verworfen (Galer et al. 1998; Harden et al. 1999), da die Definition hauptsächlich auf der Anamnese der Patienten fußte. Modifiziert wurden diese Diagnosekriterien von Bruehl et al. (1999), indem klinische Zeichen eingeführt wurden, die bei der körperlichen Untersuchung ärztlich diagnostiziert werden müssen. Ausgehend von den vier Diagnoseparametern Sensorik, Vasomotorik, Sudomotorik und Ödemen schufen sie Kriterien, die nach einigen Modifikationen auf der IASP Tagung in Budapest, heute als diagnostischer Goldstandard anzusehen sind („Budapest criteria“ siehe Tab. 1, (Harden und Bruehl 2005, Harden et al. 2010).

Budapest-Kriterien der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
1. Anhaltender Schmerz, der in disproportionalen Verhältnis zum auslösenden Ereignis steht
2. Mindestens ein Symptom aus drei der folgenden vier Kategorien <u>muss berichtet</u> werden: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sensorik</i>: Hyperästhesie und/oder Allodynie • <i>Vasomotorik</i>: Temperatur Asymmetrien und/oder Veränderungen der Hautfarbe und/oder Asymmetrien der Hautfarbe • <i>Sudomotorik/Ödeme</i>: Ödeme und/oder Veränderungen des Schweißverhaltens und/oder Asymmetrien des Schwitzens • <i>Motorik/Trophik</i>: Eingeschränktes Bewegungsausmaß und/oder motorische Dysfunktionen (Schwäche, Tremor, Dystonien) und/oder trophische Veränderungen (Haut, Haare, Nägel)
3. Zum Zeitpunkt der Untersuchung müssen <u>muss</u> mindestens ein Symptom aus zwei der folgenden vier Kategorien <u>zu finden sein</u> : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sensorik</i>: Nachweis der Hyperalgesie (Pinprick) und/oder Allodynie (bei leichtem Druck und/oder tiefem somatischem Druck und/oder bei Bewegungen der Gelenke) • <i>Vasomotorik</i>: Nachweis der Temperaturasymmetrien und/oder Veränderungen der Hautfarbe und/oder Asymmetrien der Hautfarbe • <i>Sudomotorik/Ödeme</i>: Nachweis von Ödemen und/oder Veränderungen des Schweißverhaltens und/oder Asymmetrien des Schwitzens • <i>Motorik/Trophik</i>: Nachweis des eingeschränkten Bewegungsausmaßes und/oder motorische Dysfunktionen (Schwäche, Tremor, Dystonien) und/oder trophische Veränderungen (Haut, Haare, Nägel)
4. Keine andere Diagnose erklärt die klinischen Zeichen und Symptome besser
Alle Punkte 1-4 müssen erfüllt sein

Tab. 1: „Budapest“-Diagnosekriterien modifiziert nach Harden et al. (2010).

1.3 Epidemiologische Daten und Ätiologie des CRPS

Aussagekräftige Zahlenwerte hinsichtlich der Epidemiologie der Erkrankung sind schwer zu finden. Wenige systematische, retrospektive Studien beschäftigten sich in der Literatur mit Prävalenz und Inzidenz des CRPS, dessen Diagnose sich an den neuen Kriterien orientiert. Sandroni et al. (2003) erhoben diesbezüglich Zahlenwerte in einer definierten Population der USA (106.470 Personen, Olmsted County, Minnesota). Dabei errechneten sie eine Inzidenzrate von 5,46/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 20,57/100.000. Das Geschlechterverhältnis wurde mit 4:1 (Frauen:Männer) angegeben. Die Patienten waren im Schnitt 46 Jahre alt, als die Erkrankung erstmalig auftrat. Die obere Extremität war dabei doppelt so oft betroffen wie die untere. In allen Fällen wurde ein auslösendes Ereignis identifiziert. Eine Fraktur war dabei das vorherrschende (46 %). Bezüglich CRPS Typ II konnten die Autoren elf Fälle identifizieren (Inzidenz: 0,82/100.000 / Jahr, Prävalenz: 4,2/100.000).

Wesentlich verbreiteter war CRPS in der Studie von Mos et al. (2007). Sie erhoben retrospektiv Daten von über 600.000 Personen mithilfe einer zentralen Datenbank. Für ihre Studienpopulation, die repräsentativ für die holländische Bevölkerung war, gaben sie eine Inzidenzrate von 26,2/100.000/Jahr an. Dabei waren Frauen mehr als drei Mal so häufig betroffen wie Männer (3,4:1). Bei Erkrankungsbeginn waren die Betroffenen im Schnitt 52,7 Jahre alt. Die höchsten Inzidenzraten wurden dabei in der weiblichen Alterskategorie der 61 bis 70-jährigen aufgefunden. Über das gesamte Patientenkollektiv hinweg war die obere Extremität wesentlich häufiger betroffen, als die untere (59,2:39,1 %). Auch in dieser Veröffentlichung konnte ein Frakturereignis als häufigster Auslöser identifiziert werden (44 %).

Bezüglich der Ätiologie des CRPS sind die Literaturangaben homogeneren Charakters. Laut Borchers und Gershwin (2014) sind die häufigsten Auslöser Frakturen, Verstauchungen und Operationen. Diese Angaben sind kongruent zu denen der Autoren Mos et al. (2007). Auch sie fanden Frakturen (44,1 %), Verstauchungen (17,6 %) und elektive Operationen [(Karpaltunnel-Operationen, Arthroskopien (12,2 %)] als führende Ursachen. Ebenso konnte Veldman et al. (1993) Frakturen an erster Stelle als Auslöser bestätigen. Besonders häufig ist das Auftreten einer CRPS Typ 1 Erkrankung laut dieser Publikation nach einer distalen Radiusfraktur Typ Colles (7-35 %). Zusätzlich zu diesen genannten möglichen Auslösern können nahezu alle nervalen Affektionen und Plexusläsionen (Rommel et al. 2004), Injektionen, lokale Infektionen, Verbrennungen, Erfrierungen, Sehnenverletzungen, Schwangerschaften, Querschnittssyndrome, Schlaganfälle und Herzinfarkte ein CRPS auslösen (Harden et al. 2010; Sandroni et al. 2003; Veldman et al. 1993; Bruehl et al. 2002). Nicht selten kann kein auslösendes Ereignis identifiziert werden (Allen et al. 1999). In etwa zehn Prozent der Krankheitsereignisse ist dies der Fall (de Rooij, Annetje M et al. 2010). Bemerkenswerter Weise stehen laut Literatur der Schweregrad des auslösenden Traumas und die Ausprägung der Symptome nicht in direktem Zusammenhang (Allen et al. 1999; Schwartzman et al. 2009; Veldman et al. 1993).

1.4 Klinisches Erscheinungsbild der Erkrankung

Die klinische Präsentation der Erkrankung ist vielschichtig, jedoch lässt sich häufig ein charakteristisches Muster aus verschiedenen Symptomkomplexen finden (Blumberg et al. 1992). Diese Komplexe beinhalten Störungen der Schmerzwahrnehmung bzw. Sensorik, der Motorik, sowie der Trophik bzw. des autonomen Nervensystems (Ödeme, Temperaturstörungen, Vaso- und Sudomotorik) (Borchers und Gershwin 2014). Das klinische Bild kann je nach individueller Ausprägung variieren und verschiedene Symptome unterschiedlich stark zum Ausdruck bringen (Blumberg et al. 1992).

1.4.1 Störungen der Schmerzwahrnehmung und Sensorik

Schmerzwahrnehmung

Schmerz, der sowohl in seiner Intensität als auch Dauer in disproportionalen Verhältnis zum auslösenden Ereignis steht, ist ein dominantes Symptom der Erkrankung (Borchers und Gershwin 2014). Auftreten kann der Schmerz als Dauerschmerz mit Intensitätsänderung (77 %), oder spontan einschließend (Maihöfner und Birklein 2007). Nebst dem kann der Schmerz als „Antwort“ auf einen emotionalen oder physischen Stimulus wahrgenommen werden (Borchers und Gershwin 2014). Häufige von CRPS-Patienten berichtete Schmerzqualitäten sind brennenden (Roganovic und Mandic-Gajic 2006), dumpfen, tief sitzenden bzw. ziehenden (Sandroni et al. 1998) Charakters. Bedingt wird der tief-sitzende und diffus empfundene Schmerz durch distale vorkommende Ödeme, deren Volumen zu einer Druckerhöhung in interstitiellen bzw. intraossären Kompartimenten führt (Blumberg et al. 1992). Dies führt zur Reizung distaler Nozizeptoren, die diesen Schmerz schlussendlich auslösen (Blumberg et al. 1992). Verstärkt wahrgenommen werden die Schmerzen bei 93 % der Patienten durch Orthostase, Aufregung, Temperaturveränderung (kalt/warm) oder Anstrengung (Maihöfner und Birklein 2007). Zudem wird häufig von einer nächtlichen Akzentuierung berichtet (Maihöfner und Birklein 2007).

Sensibilitätsstörungen

Bei nahezu 90 % aller CRPS-Patienten sind in der klinisch-neurologischen Untersuchung Sensibilitätsstörungen zu identifizieren (Veldman et al. 1993; Birklein et al. 2000). Diese Störungen sind dabei in der Regel nicht dem Versor-

gungsgebiet eines peripheren Nerven oder eines Spinalsegmentes zuzuordnen, sondern sind typischerweise hand-, handschuh- oder sockenförmig über diverse Innervationsgebiete verteilt (Maihöfner und Birklein 2007).

Zu klassifizieren sind Sensibilitätsstörungen hinsichtlich funktionaler Einbußen („loss“, „Hypo-“) oder Zugewinnen („gain“, „Hyper-“) im Sinne einer Übererregbarkeit des sensorischen Systems. Zu sensorischen Verlusten bzw. pathologisch erhöhten Antwortmustern kann es dabei sowohl im protopathischen (Druck, Temperatur, Schmerz), als auch im epikritischen System kommen (feine Tastempfindung, Zwei-Punkt-Diskriminierung, Vibration) (Birklein et al. 2000). Bemerkenswerterweise weist die Mehrzahl aller erwachsenen CRPS-Patienten kombinatorische Störungen auf, die sowohl „gain“ als auch „loss“ beinhalten (Gierthmühlen et al. 2012). Die häufigsten Beeinträchtigungen scheinen bei CRPS-Patienten eine erhöhte Sensibilität gegenüber schmerzhaften Stimuli („Hyperalgesie“) und eine verminderte Wahrnehmungsfähigkeit gegenüber nicht schmerzhaften Reizen („Hypästhesie“) zu sein (Borchers und Gershwin 2014). Nur etwa 35 % der CRPS Typ I und 15 % der CRPS Typ II Patienten zeigen ausschließlich Symptome einer sensorische Übererregbarkeit („Hyperalgesie“ bzw. „Allodynie“, griechisch: *άλλος* „anders“; *οδύνη* „Schmerz“) (Borchers und Gershwin 2014).

1.4.2 Motorische Störungen

Eine große Mehrheit der CRPS Patienten hat motorische Störungen (Maihöfner und Birklein 2007). Neben einer motorischen Schwäche, die bedingt ist durch eine Minderinnervation, lässt sich in der klinischen Untersuchung häufig ein limitierter Bewegungsumfang feststellen („range of motion“) (Mos et al. 2009; Maihöfner und Birklein 2007). Diese Einschränkung ist initial meist durch Ödeme bedingt, später dann durch Kontrakturen oder Fibrosen (siehe Abb. 1). Besonders deutliche Einschränkung erfahren Patienten bei komplexen Bewegungsmustern, wie z.B. bei Pinzettengriff oder Faustschluss (Maihöfner und Birklein 2007). Patienten erfahren nicht nur eine Schwäche und Bewegungseinschränkung der Muskulatur, sie sind auch in der Genauigkeit der Ausführung ihrer motorischen Abläufe limitiert (Birklein et al. 2000). Zusätzlich dazu sind in der Untersuchung pathologische Muskelreflexe im Sinne einer Erhöhung oder

Abschwächung zu finden (Roganovic und Mandic-Gajic 2006; Birklein et al. 2000a). Nebstdem können schwere muskuläre Störungen wie Myoklonien, Dys-tonien und Muskelspasmen auftreten. Diese kommen vor allem bei CRPS Typ II Patienten gehäuft vor (ca. 30 %) (Maihöfner und Birklein 2007).

Bemerkenswerterweise zeigt sich bei manchen Patienten eine Neglect-ähnliche Symptomatik (Maihöfner und Birklein 2007). Diese gezeigte Symptomatik entspricht jedoch keinem „klassischen Neglect“ (Neglect = Sammelbegriff für die halbseitige Vernachlässigung von Körper und Raum (Mattle und Mumenthaler 2012)), sondern einer Empfindung der „Fremdheit“ gegenüber der eigenen betroffenen Extremität (Förderreuther et al. 2004). Dies berichten laut Autoren etwa 54 % der Patienten.

1.4.3 Autonome und trophische Störungen

Ödeme

Ein distal gelegenes Ödem kann bei ca. 80 % der Betroffenen gefunden werden (Birklein et al. 2000). Eine erhebliche Verstärkung des Ödems kann durch Orthostase, körperliche Anstrengung oder zu intensive Physiotherapie erfahren werden (Maihöfner und Birklein 2007). Häufig kann eine Abnahme des Ödems bei zunehmender Krankheitsdauer beobachtet werden, jedoch verbleibt das Ödem bei 40 % der Patienten dauerhaft (Drummond et al. 1994). Die genaue Ursache der Entstehung des Ödems ist bis heute nicht vollständig geklärt. Blumberg et al. (1992) vermuten als kausalen Grund eine Störung im sympathischen Vasokonstriktorsystem. Laut den Autoren kommt es zu einem Missverhältnis zwischen kapillärem Ein- und Ausstrom durch eine differentielle Störung innerhalb der sympathischen-postganglionären Regulation der arteriolären und venösen Gefäßweite (Blumberg et al. 1992). Dadurch kommt es zu einer mangelhaften venösen Abflussrate im Vergleich zum arteriellen Einstrom, was eine Ödembildung bedingt. Durch das Ödem werden nun sensible Fasern auf dis-proportionale Weise erregt, was zu Schmerzen und einer reflektorischen, erhöhten Stimulation des sympathischen Vasokonstriktorsystems führen könnte. Somit läge ein geschlossener Circulus vitiosus vor, der zu einer Schädigung der Haut und der Anhangsgebilde führt. Die distale Lage des Ödems erklären die Autoren damit, dass die sympathische Innervation bevorzugt die Gefäßweite in

distalen Abschnitten von Extremitäten reguliert und somit dort zu einem Missverhältnis von Ein- und Abfluss in die Gefäße führt. Zudem herrscht im Vergleich zu proximal gelegenen Abschnitten ein höherer hydrostatischer Druck.

Störungen der Sudomotorik

Bei etwa 55 % (Birklein et al. 1997) bis 70 % (Birklein und Schmelz 2008) kommt es zu einer Störung der Schweißsekretion. Sie kann laut Veldman et al. (1993) palmar- als auch plantarseitig beobachtet werden, wobei eine Hyperhidrose (60 %) häufiger als eine Hypohidrose auftritt (20 %) (Birklein und Schmelz 2008).

Hauttemperatur

Temperaturunterschiede der Haut zwischen der gesunden und der betroffenen Seite sind häufig und werden bei 80 % der Patienten beobachtet (Wasner 2001, Birklein et al. 1998). Als typisch für die CRPS-Erkrankung wird in den meisten Studien eine Temperaturdifferenz von 1° C angesehen (Maihöfner und Birklein 2007). Initial ist meist die betroffene Extremität überwärmt (Maihöfner und Birklein 2007). Dieser Zustand verändert sich bei 40 % der Patienten dahingehend, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die Extremität immer weiter abkühlt (Birklein et al. 2000; Birklein et al. 1998). Ausgeprägte trophische Störungen von Haut und Hautanhangsgebilden können bei 30 bis 40% der Patienten beobachtet werden (Maihöfner und Birklein 2007). In einem frühen Krankheitsstadium kann besonders das Haar- und Nagelwachstum gesteigert sein, während Atrophien der Haut und Muskulatur, sowie bewegungseinschränkende Kontrakturen eher in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftreten (siehe Abb. 1, entnommen aus Maihöfner und Birklein (2007). Mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlages).

Hautfarbe

Zu Beginn der Krankheit ist die Hautfarbe meist rötlich, während sie im chronischen Stadium als weißlich oder bläulich-livide zu beschreiben ist. Dieses pathologisch veränderte Hautkolorit ist dabei nicht als konstante Veränderungen über die Zeit zu verstehen. Vielmehr unterliegt es je nach individueller Ausprägung ständigen Fluktuationen (Huygen, Frank J P M et al. 2004).

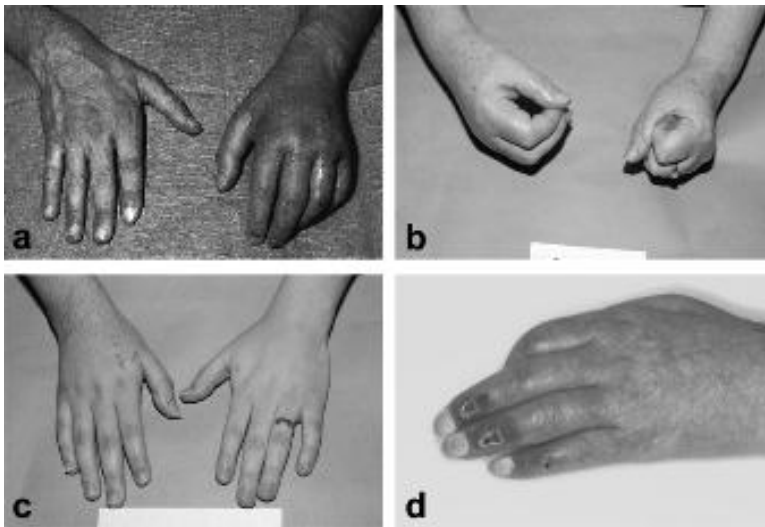


Abb. 1: Klinische Symptome bei CRPS (modifiziert nach: Maihöfner und Birklein (2007))

- a.) CRPS I im Akutstadium mit Schwellung, Verfärbung und Funktionseinschränkung der linken Hand nach distaler Radiusfraktur.
- b.) CRPS II mit Schwellung und eingeschränkte Beweglichkeit bei ver-
suchtem Faustschluss.
- Z.n. operativer Therapie eines Karpaltunnel-Syndroms.
- c.) CRPS I mit Hypertrichose rechts.
- d.) CRPS I in chronifiziertem Zustand mit bläulich livider Verfärbung und
trophischer Hautstörung.

1.4.4 Psychische Beeinträchtigung durch die Erkrankung

Aus einer großen Anzahl an Studien ist zu entnehmen, dass psychologische und soziale Faktoren die Schmerzwahrnehmung und die Empfindung hinsichtlich der Modalitäten beeinflussen können (Bean et al. 2014). Dies gilt sowohl für akute, als auch chronische Schmerzsyndrome, also auch für das CRPS. Hinsichtlich psychologischer beeinflussender Faktoren werden in der Literatur u.a. Stimmung, Emotionen, Bewusstsein, Verhaltensmuster und einschneidende Lebensereignisse genannt. Ob psychologische Auffälligkeiten Ursache oder Effekt des CRPS sind, ist momentan noch unklar (Bean et al. 2014). Klar zu sein scheint, dass ein „ungünstiges“ Persönlichkeitsprofil, das mit einem erhöhten Angstniveau, und einer ängstlichen bzw. pessimistischen Erwartungshaltung Krankheitsverlauf einhergeht, einen negativen Einfluss auf den Genesungsprozess hat und mit einer erhöhten Schmerzempfindung bzw. einer erhöhten Einschränkung im Alltag einhergeht (Bean et al. 2014). Obwohl diese Zusammenhänge in Studien in der Vergangenheit oft beschrieben worden sind, ist bislang nur sehr wenigen Studien gelungen, statistische Signifikanzen hin-

sichtlich der psychologischen Faktoren auf objektiver Ebene zwischen verschiedenen Studienpopulationen nachzuweisen (Bean et al. 2014). Bei der Analyse der Studienlage ist auffällig, wie viele diverse Fragebögen zur Evaluation des psychologischen Status der Studienpatienten verwendet worden sind. Das legt den Schluss nahe, dass bis jetzt noch kein Konsens darüber herrscht, welche methodischen Mittel für die Detektion psychologischer Auffälligkeiten am Geeignetesten sind.

1.5 Pathophysiologische Konzepte der CRPS Erkrankung

Es existiert eine Vielzahl an möglichen pathophysiologischen Konzepten, die für die Erklärung der CRPS-Erkrankung herangezogen werden (Borchers und Gershwin 2014). Dabei schließen sich verschiedene Krankheitskonzepte keineswegs aus, sondern sollten eher als komplementär betrachtet werden.

In der Literatur werden psychologische Faktoren, Immobilisation, mikrovaskulären Veränderungen in tiefen Gewebeschichten, hereditäre Prädispositionen, und Autoimmunprozesse als potentielle Mechanismen genannt. Nachfolgend wird auf vier intensiv diskutierte und besser untersuchte Ursachen eingegangen.

1.5.1 Neurogene Inflammation

Bereits Sudeck bemerkte, dass das klinische Bild des CRPS von Symptomen bestimmt war, die kongruent zu klassischen Entzündungszeichen sind (Sudeck 1902). Aufgrund dessen bezeichnete er das Krankheitsbild auch als „akute entzündliche Knochendystrophie“. Werden jedoch laborchemische Methoden herangezogen, um klassische zelluläre oder humorale Entzündungsparameter zu detektieren, bleiben die Ergebnisse eine Antwort schuldig (van de Beek, W. J.T. et al. 2001). Maihöfner und Birklein (2007) schließen aus diesen Ergebnissen, dass es sich um eine neurogene Inflammation handeln müsse. Sie gehen in ihrem Konzept davon aus, dass Mechano-Hitze-insensitive C-Fasern (CM_iH_i) neben afferenten auch zahlreiche efferente bzw. neurosekretorische Funktionen innehaben. Entscheidend ist hierbei die Freisetzung von Neuropeptiden (Substanz P und Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)) nach Aktivierung der C-Fasern durch Entzündungsmediatoren. In entsprechenden Mikrodialyseexperi-

menten konnte mittels einer elektrisch induzierten Plasmaextravasation (als Maß für die CGRP-Freisetzung) gezeigt werden, dass hierbei nur CRPS Patienten betroffen waren, während gesunde Probanden keine Extravasation aufwiesen (Weber et al. 2001). Zudem konnten bei den CRPS Patienten auch deutlich höhere CGRP-Spiegel im Serum detektiert werden (Birklein et al. 2001). Mithilfe dieser Ergebnisse könnten laut Birklein (2007) insbesondere die Symptome Schwellung, Überwärmung, Rötung und Hyperhidrose erklärt werden.

Huygen, Frank J P M et al. (2002) zeigten in ihrer Arbeit, dass die traumabedingte Sekretion von inflammatorischen Zytokinen die Ursache einer neurogenen Entzündungsreaktion sein könnte. Demnach könnte nach einem Trauma ein höherer Zytokinspiegel zu einer gesteigerten Synthese und Freisetzung von Neuropeptiden aus C-Fasern führen.

1.5.2 Die Rolle des sympathischen Nervensystems

Oftmals leiden CRPS-Patienten unter ausgeprägten autonomen Störungen, was auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems schließen lässt (Maihöfner und Birklein 2007). Die klinische Präsentation der autonomen Symptome ist mitnichten als stabil über die Zeit zu betrachten, sie ist eher ein dynamischer Prozess, den Maihöfner und Birklein (2007) mithilfe pathologischer Mechanismen innerhalb der sympathischen Regulierung erklären. Im Akutstadium zeigt sich häufig initial eine Überwärmung der Extremität, was die Autoren durch eine funktionelle Inhibition der sympathischen Vasokonstriktorneurone erklären. Diese These wird durch entsprechend niedrige Noradrenalinspiegel im venösen Blut von CRPS-Patienten gestützt (Wasner 2001). Mit progredienter Chronifizierung der Erkrankung kommt es zu einer gesteigerten Vasokonstriktion mit Abkühlung der betroffenen Extremität. Kausal verantwortlich ist hierfür möglicherweise eine „Supersensitivität“ innervierter vaskulärer Strukturen, bedingt durch eine pathologisch erniedrigte Sympathikusaktivität im Akutstadium (Maihöfner und Birklein 2007). Belegt werden konnte diese Hypothese durch autoradiographische Untersuchungen, die zeigte, dass bei CRPS-Patienten eine erhöhte Dichte von α -Adrenozeptoren auf Gefäßen der Haut gegeben ist (Drummond et al. 1996).

Nach wie vor ist nicht geklärt, wie es zur Kopplung des rein efferenten sympathischen Nervensystems und afferenten nozizeptiven Schmerzfasern kommen kann (sympathiko-afferente Kopplung). Diese Kopplung bildet eine Voraussetzung für die Erklärung des sympathisch unterhaltenen Schmerzes (sympathetically maintained pain = SMP) bzw. dessen pharmakologische Suppression durch Sympathikus-/Ganglionblockaden. Belegt werden konnte diese Kopplung sowohl im Tierversuch als auch Patienten (Maihöfner und Birklein 2007). Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass bei Patienten, die erfolgreich mit einer Sympathikusblockade therapiert wurden, die subkutane Injektion von Noradrenalin die gleiche Schmerzsensation hervorbrachte, die vor Sympathikusblockade vorhanden war (Torebjörk et al. 1995). Dies erklären Maihöfner und Birklein (2007) mit der gesteigerten Expression von α -Adrenozeptoren auf primär nozizeptiven Afferenzen, was eine direkte Erregbarkeit durch Katecholamine zur logischen Konsequenz hätte.

1.5.3 Kortikale Reorganisation

Neben komplexen vegetativen Symptomen zeigen zahlreiche Patienten auch Beeinträchtigungen im Bereich der Motorik und Sensorik, was den Schluss nahe legt, dass Veränderungen im ZNS für die Beschwerden kausal verantwortlich sein könnten (Maihöfner und Birklein 2007). Zahlreiche Patienten weisen Paresen auf, die beinahe alle Muskeln der erkrankten Extremität betreffen können (Schwartzman und Kerrigan 1990). Dabei lassen sich die Paresen nicht durch Ödeme oder Kontrakturen ausreichend erklären. Neben Paresen weisen Patienten zudem Dystonien, Myoklonien und Tremor zentraler Genese auf (Maihöfner und Birklein 2007).

Die sensorischen Beschwerden die präsentiert werden, lassen sich nicht auf das spezifische Innervationsterritorium eines Nervs limitieren und können Ausmaße einer sensorischen Halbseitensymptomatik annehmen. In funktionellen bildgebenden Verfahren zeigten sich einige interessante Zusammenhänge. Hier konnte eine Verkleinerung der Region der Handpräsentation im somatosensorischen Cortex des betroffenen Körperareals im Akutstadium der Erkrankung aufgezeigt werden (siehe Abb. 2 aus: Maihöfner und Birklein (2007). Mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlages). Dabei korrelierte das Ausmaß der

Veränderung positiv mit der mechanischen Hyperalgesie und der Schmerzhaftigkeit der Erkrankung. Bemerkenswerterweise konnten Studien mittlerweile belegen, dass diese Veränderungen reversibel sind.

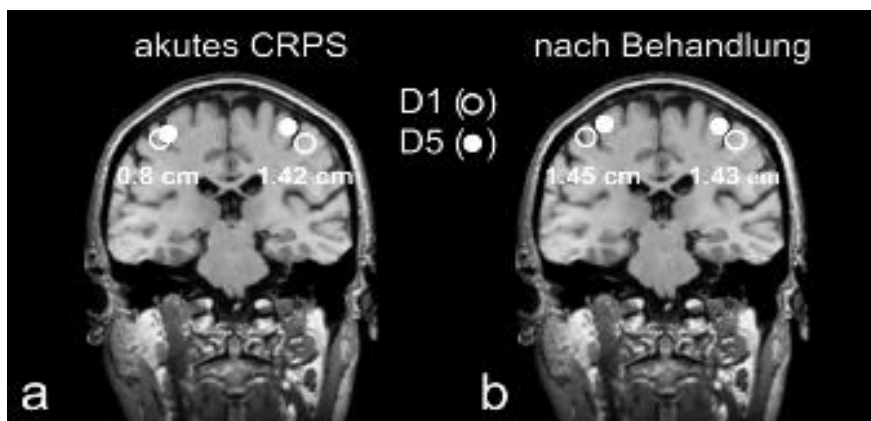


Abb. 2: Kortikale Reorganisation bei CRPS der linken Hand. Die kortikale Extension der Hand (Abstand Digitus 1-5) nahm von 1,42cm auf der gesunden auf 0,8 cm an der erkrankten Seite ab. Mod. nach Maihöfner und Birklein (2007).

1.6 Diagnostik des CRPS

1.6.1 Bildgebung

Der Nutzen apparativer Zusatzuntersuchungen wird kontrovers diskutiert (Maihöfner und Birklein 2007). Zumindest in der Initialphase besitzen diese Untersuchungen zumeist nur sehr geringe Aussagekraft und deren Anwendung sollte die Therapie nicht verzögern. Zudem schließt ein Normalbefund eine CRPS-Erkrankung mitnichten aus.

Bei der Hälfte der Patienten lassen sich, mittels Röntgenaufnahmen, nach ein bis zwei Monaten metaphysäre osteoporotische Veränderungen nachweisen (Maihöfner und Birklein 2007). Diese Befunde lassen sich auch mit der Kernspintomographie erheben. Zusätzlich kann mithilfe dieser Methode häufig noch ein Ödem in tieferen Gewebsschichten und eine gestörte Gefäßpermeabilität nachgewiesen werden (Maihöfner und Birklein 2007). Eine Untersuchung, die für die Initialphase eine recht hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, ist das 3-Phasen-Knochenszintigramm mit Technetium-99m. Damit lässt sich in der Mineralisationsphase ein gesteigerter Knochenstoffwechsel nachweisen.

1.6.2 Die quantitative sensorische Testung (QST)

Die QST ermöglicht als nicht-invasive Untersuchungsmethode die Erfassung des somatosensorischen Funktionssystems und Überführung in numerische Zahlenwerte, innerhalb eines klinisch vertretbaren Rahmens von ca. einer Zeitstunde (Mücke et al. 2014). Diese Untersuchungsmethode kann bei zahlreichen Krankheitsbildern sinnvoll zur Diagnostik eingesetzt werden, dabei u.a. bei der CRPS-Erkrankung. Bei der QST-Untersuchung von CRPS-Patienten und dem anschließenden Vergleich derer somatosensorischer Profile mit denen von gesunden Menschen sind in der Literatur einige bemerkenswerte Veränderungen festgestellt worden. So zeigten CRPS-Patienten in Erhebungen (u.a. Hüge et al. 2008; Hüge et al. 2011) im Vergleich zu gesunden Probanden:

- Eine Wärme- und Kältehyperalgesie (signifikante Veränderungen der „cold pain threshold“ (CPT) und „heat pain threshold“ (HPT))
- Eine Wärme und Kältehypästhesie (signifikante Veränderungen der „warm detection threshold“ (WDT) und der „cold detection threshold“ (CDT))
- Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS)
- Mechanische Hypästhesie (mechanischen Detektionsfähigkeit (MDT))
- Mechanischer Hyperalgesie auf stumpfe Druckreize (PPT)
- Mechanischer Hyperalgesie (signifikante Absenkung der mechanischen Schmerzschwelle (MPS)) und der Reiz-Antwort-Schwelle für spitze Reize (WUR)

Obwohl diese Veränderungen nicht als pathognomonisch für das CRPS zu werten sind und ein pathologisches QST-Ergebnis alleine die klinische Diagnostik eines CRPS nicht ersetzen kann, so zeichnen die in der Literatur zahlreich beschriebenen QST-Veränderungen bei CRPS-Patienten ein charakteristisches Bild. Dieses Bild zeigt u.a. eine Hyperalgesie für spitze Reize, für Temperatur-Schmerzreize und für Schmerzreize auf stumpfen Druck, als auch eine Hypästhesie für taktile/mechanische Reize und Temperatur-Detektionsschwellen.

1.7 Therapiekonzepte des CRPS

Gemäß der CRPS-Leitlinie (Stand September 2012, AMWF-Registernummer: 030/116), hängt der Erfolg der Behandlung davon ab, wie frühzeitig eine kom-

petente Therapie bereitgestellt wurde. Laut dieser Lautlinie stehen dem behandelnden Therapeuten mehrere Optionen zur Verfügung. Einerseits kann dieser dem Patienten Ergo- bzw. physiotherapeutische Behandlungen zukommen lassen, die ggf. durch die orale Pharmakotherapie des neuropathischen Schmerzes ergänzt werden können. Bei sichtbaren entzündlichen Symptomen (Rötung oder Schwellung) können andererseits Bisphosphonate und Steroide appliziert werden. Darüber hinaus kann das therapeutische Vorgehen durch Applikation eines Lokalanästhetikums (z.B. Bupivacain) in den lumbalen Grenzstrang oder eine ganglionäre Opioidapplikation (GLOA) in das Ganglion Stellatum ergänzt werden. Nebst dem stehen weitere invasive Therapieverfahren zur Verfügung, die jedoch nur aufgrund Spezialindikationen und in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden dürfen.

1.8 Fragestellung der Arbeit und Hypothese

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit CRPS Typ I und Kontrollpatienten verglichen, die nach Operation bzw. Fraktur kein CRPS entwickelt haben („healthy healers“). Dieser Vergleich ist insofern neuartig, da diese Gegenüberstellung in der Vergangenheit in der Literatur immer mit CRPS-Patienten und völlig gesunden Probanden vorgenommen wurde. Genauer sollen in dieser Arbeit folgende Fragen untersucht werden:

1. Existieren signifikante Gruppendifferenzen zwischen „healthy healers“ und CRPS-Patienten hinsichtlich ausgewählter Schmerzfragebögen?
2. Bestehen zwischen „healthy healers“ und CRPS-Patienten signifikante Unterschiede hinsichtlich ihres QST-Profiles?
3. Existieren diese Unterschiede auch zwischen den QST-Daten der „healthy healers“ und denen völlig gesunder Probanden verglichen (vgl. anhand der Normwerte der DFNS)?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung

Nach Fertigstellung des Studiendesigns und Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Würzburg konnten 23 Patienten in diese Pilotstudie im Rahmen einer größeren Studie (<http://www.ncrna-pain.eu>) eingeschlossen werden (Antragsnummer: 52/14_z). Das Patientenkollektiv bestand einerseits aus Patienten mit aktiver CRPS-Erkrankung, und andererseits aus Kontrollpatienten, die nach Fraktur oder Operation der oberen Extremität kein CRPS entwickelt haben („healthy healers“). Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser beiden Populationen sind wie folgt definiert worden:

Patienten mit CRPS:

Einschlusskriterium:

- Erfüllung der „Budapest Kriterien“ eines klinischen CRPS an der oberen Extremität

Ausschlusskriterien:

- Tumor in der Anamnese der letzten fünf Jahre
- Polyneuropathie, auffällige klinische Untersuchung
- Alkoholkonsum (mehr als 2 Standard Getränke/Tag)
- Akute Infektion
- Am Vortag: Alkoholkonsum, starke körperliche Arbeit oder schweres Essen
- Operation in den letzten vier Wochen

Für Patienten, die nach Operation oder Fraktur an der oberen Extremität kein CRPS entwickelt haben, wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterium:

- Operation oder Fraktur in den zurückliegenden 12 Monaten an der oberen Extremität

Die Ausschlusskriterien entsprachen denen der CRPS Patienten.

Die gesunden Kontrollpatienten („healthy healers“) wurden in Absprache mit den Kollegen der Unfallchirurgie (PD Dr. M. Jakubitz) identifiziert, in dem Kollektiv, das sich zur Kontrolle in der Poliklinik vorstellte.

2.2 Ort der Durchführung der Studie

Aufgrund der Diversität der Untersuchungen wurden einzelne Punkte des Studienprogrammes in verschiedenen Räumlichkeiten und Instituten durchgeführt. Alle Arbeitsschritte, ausgenommen der QST- und der Neurographie-Untersuchung, wurden in der Schmerztagesklinik durchgeführt. Für die QST-Untersuchung stand das QST-Labor der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg zur Verfügung.

2.3 Patientenanamnese und Untersuchung

Sowohl die Anamnese, als auch die Untersuchung des Patienten wurden anhand von standardisierten Bögen durchgeführt, die eigens für diese Studie entwickelt wurden. Ziel war es ein möglichst vollständiges Bild des Patienten und dessen Gesundheitszustand abzubilden. Nach der umfassenden Anamnese wurde die körperliche Untersuchung durchgeführt, die neben verschiedenen sensorischen Qualitäten auch die Sudomotorik, die Willkürmotorik und Veränderungen im autonomen System, sowie die genau Schmerzlokalisierung erfasste. Um mögliche Ödeme der Extremitäten zu erfassen, wurden Volumen- und Temperaturmessungen der Hände vorgenommen, sowie Photographien eben dieser erstellt. Blutentnahmen und das Ausfüllen der Fragebögen durch den Patienten waren die darauffolgenden Arbeitsschritte. Abschließend erfolgte die QST-Untersuchung.

Mithilfe des speziell erstellten Anamnesebogens konnten neben Autoimmunerkrankungen, Allergien, Depressionen und Angstzuständen auch mögliche chronische Schmerzleiden (Kopf-, unterer Rücken-, Gelenk- und großflächige Rumpfschmerzen) erfasst werden. Ebenso wurde eine Familienanamnese erhoben. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf chronische Schmerzen, neurologische und affektive Störungen in der Familie gelegt. Bei weiblichen Probanden wurde zusätzlich die vergangene Zeit seit der letzten Menstruation erho-

ben. Abschließend wurden noch Händigkeit, schulische Bildung, Schmerzmedikation und dessen mögliche Nebenwirkungen abgefragt.

2.4 Fragebogenverfahren zur Ermittlung von Beschwerden und Komorbiditäten

Nach der Blutentnahme wurde dem bzw. der Patient(in) ein Schnellhefter ausgehändigt, der u. a. zehn Fragebögen enthielt. In den nachfolgenden Kapiteln wird auf die Intention und Validierung des jeweiligen Fragebogens eingegangen.

2.4.1 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)

Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der zur Objektivierung der Schwere einer Depression eingesetzt wird (Keller et al. 2008). Mithilfe von 21 Fragen können bei Jugendlichen ab 13 Jahren und bei Erwachsenen die Symptome einer Depression erfasst werden, die zur Diagnose der Krankheit benötigt werden. Die Kriterien der Diagnose sind dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen zu entnehmen (DSM-IV, APA 1994). Die ursprüngliche Variante (BDI I) wurde 1961 geschaffen und 1987 ergänzt. Der BDI-II wurde 1996 mit dem Ziel entwickelt, durch neue diagnoserelevante Items die inhaltliche Validität zu verbessern. Seit dem Jahr 2007 ist auch das Manual der deutschsprachigen Variante vorhanden (Kühner et al. 2007). Darin geben die Untersucher in Anlehnung an DSM-IV eine verbesserte inhaltliche Validität an. Als zufriedenstellend wird die interne Konsistenz der Skala angegeben ($\alpha \geq 0,84$). Bei den nichtklinischen Stichproben wird die Retestreliaibilität mit $r \geq 0,75$ ausgewiesen. Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie der unipolaren Depression (awmf: nvl-005) werden bei Punktwerten von unter 13 Punkten die Patienten als nicht depressiv bzw. als klinisch unauffällig oder remittiert klassifiziert. Zwischen 13 und 19 Punkten kann ein leichtes depressives Syndrom ausgewiesen werden, während zwischen 20 und 29 eine mittelgradige Depression diagnostiziert werden kann. Ab einem Punktwert von 30 wird das Vorhandensein eines schweren depressiven Syndroms angenommen.

2.4.2 Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Fragebogen (DASH)

Der Dash ist ein Patientenfragebogen, der die Beeinträchtigung der oberen Extremität misst. Entwickelt und validiert wurde er 1994 vom American Academy of Orthopedic Surgeons Outcome Komitee. Übersetzt und sowohl auf Validität als auch auf Reliabilität überprüft, wurde der deutschsprachige Fragebogen 2003 von Offenbächer et al.. Diese Evaluationen wurden an 49 Patienten mit Schmerzen im Schultergürtel durchgeführt. Erfasst wurden Alter, Zeitdauer der Beschwerden und momentanes Schmerzniveau (Offenbächer et al. 2003). Durch Korrelation des DASH mit anderen Fragebögen, die die Funktion der oberen Extremität und das Schmerzniveau erfassen, wurde die Validität berechnet. Zusammenfassend wurde für den DASH eine Test-Retest-Variabilität von 0,90 angegeben. Mit 0,96 war die interne Konsistenz ebenfalls sehr hoch (Offenbächer et al. 2003). Der DASH wird häufig als prä- bzw. postoperatives Screening-Instrument herangezogen, um das Ausmaß der Beeinträchtigung im Alltag vor und nach Operation zu objektivieren. Dabei gilt der minimale Zahlenwert null als Maß für keinerlei Einschränkung bzw. repräsentiert die optimale Funktion der Extremität. Der höchste Zahlenwert von 100 spiegelt die maximale Einschränkung/Behinderung der Extremität wieder. Gemäß des Krankheitsverlaufes und der entsprechend rascheren Erlangung der Beweglichkeit sind bei den „healthy healers“ niedrige Punktwerte zu erwarten, während bei den CRPS-Patienten durch die schmerzbedingte Einschränkung mit höheren Werten zu rechnen ist. Absolute Schwellenwerte, bei denen eine klare Einteilung in „pathologisch“ oder „physiologisch“ gewährleistet ist, werden von den Autoren nicht definiert. Ein Ergebnis von ≤ 20 Punkten in der Nachbehandlung von Verletzungen wird als gutes bis sehr gutes Ergebnis gewertet.

2.4.3 Fragebogen Neuropathische Schmerzen (NPSI)

Mithilfe dieses Fragebogens soll eine Diskriminierung und Quantifizierung klinisch relevanter Charakteristika des neuropathischen Schmerzes gelingen. Abgefragt wird mit zwölf Items, die sich auf die letzten 24 h beziehen, neben dem Charakter des Schmerzes (brennend, stechend, drückend, etc.) auch der Zeitverlauf (Dauerschmerz mit Schwankungen, Schmerzattacken mit intermittierender Schmerzfreiheit, etc.). Zusätzlich dazu enthält der Fragebogen auch noch

zwei Fragen, die die Medikation und genaue Lokalisation des Schmerzes erfassen. Entwickelt und validiert wurde der Fragebogen 2004 (Bouhassira et al. 2004). Zum Zwecke dieser Validierung wurden 176 Patienten mit neuropathischen Schmerzen peripheren und zentralen Ursprungs in einer Multicenter Studie in Frankreich und Belgien untersucht. Dabei wurden die Patienten zwei Mal innerhalb eines Monats aufgefordert, den Fragebogen komplett auszufüllen. Ebenfalls bearbeitet werden musste ein Fragebogen zur Erfassung von Angstzuständen und Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale). Zur Untersuchung der Test-Retest-Variabilität wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient herangezogen, der bei allen Items hoch ausfiel ($> 0,90$). Die Kriterien-spezifische Validität wurde mithilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizient berechnet, indem die Werte der einzelnen Items mit der klinischen Beurteilung seitens des Untersuchers bezüglich der Schmerzintensität des Patienten in Zusammenhang gesetzt wurden (Bouhassira et al. 2004). Dabei ergaben sich zuverlässige p-Werte für drei der Items ($p = 0,70$, $p = 0,66$ und $p = 0,73$ für die Schmerzprovokation für Reiben, Druck oder kalte Temperaturbedingungen). Zusammenfassend geben die Untersucher an, dass der NPSI eine Diskriminierung zwischen neuropathischen und nicht-neuropathischen Schmerzen erlaubt, eine Quantifizierung der wichtigsten klinischen Merkmale ermöglicht und eine ausreichende Validität sowie Reliabilität aufweist (Bouhassira et al. 2004). Praktisch ermöglicht dieser Fragebogen eine objektive Differenzierung der Schmerzen in diverse Modalitäten, gemäß des Scores in der jeweiligen Unterkategorie (Brennschmerz, Druckschmerz, attackenartiger Schmerz, evozierter Schmerz, sowie Par-/Dysästhesien, usw.). Jede dieser Kategorien weist eine maximale Punktzahl von zehn Punkten auf (objektiviert mittels Numerischer Rating Skala (NRS), mithilfe dieser Schmerzen objektiviert und einem Zahlenwert zugeordnet werden können)). Je nachdem in welcher Kategorie der Patient die höchsten Zahlenwerte aufweist, können seine Schmerzen in eine bzw. mehrere Modalitäten klassifiziert werden. Abschließend wird noch ein Gesamt-Summenscore mit einer maximalen Punktzahl von 100 Punkten erhoben. Dieser dient der Quantifizierung der insgesamt empfundenen Schmerzen, ohne genauer auf die Modalität einzugehen.

2.5 Quantitative Sensorische Testung (QST)

Die quantitative sensorische Testung besteht aus einer umfassenden Batterie sensorischer Tests, deren Einsatz eine Quantifizierung der Funktionen des somatosensorischen Nervensystems möglich macht (Rolke et al. 2010). Des Weiteren ermöglicht die QST eine Untersuchung verschiedener nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Submodalitäten, deren Vermittlung divergenter Gruppen aufsteigender Nervenfasern und Bahnen obliegt.

Mithilfe eines zugrunde liegenden Untersuchungsprotokolls wird die standardisierte Untersuchung zweier symmetrischer Körperareale, unmittelbar aufeinanderfolgend, angestrebt. Vor der eigentlichen Untersuchung wird dem Patienten die anstehende Testaufgabe mit einem festgeschriebenen Standardtext an einem nicht relevanten Körperareal erläutert und demonstriert. Daraufhin wird die eigentliche Testung dann immer an der gesunden Extremität begonnen und dann auf die Seite der betroffenen Extremität gewechselt. Die erhobenen Daten werden dann auf einem QST-Befundbogen notiert und elektronisch ausgewertet. Die Auswertung der Daten gelingt mittels den von Rolke et al. (2006a) erhobenen dekadensadjustierten Normdaten. Diese sind als 95 % Konfidenzintervalle angegeben, so dass nach Vergleich mit diesen, eine Abweichung der Patientenwerte nach oben oder unten detektiert und interpretiert werden kann.

2.5.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen

Begonnen wird die QST mit den Tests zur thermischen Wahrnehmung. Durchgeführt wird die Untersuchung mit dem Modular Sensory Analyzer (MSA)[®] (Somedic, Schweden (siehe Abb. 3). Mit freundlicher Genehmigung des Herstellers). Mit diesem Gerät können sowohl Wärme- (WDT), Kälteerkennungsschwellen (CDT) als auch Unterschiedsschwellen ermittelt werden (TSL = Thermal sensory limen, Unterschiedsschwelle zwischen alternierenden warmen und kalten Stimuli). Durch Testung der TSL ist eine Überprüfung paradoxer Hitzeempfindungen möglich (Rolke et al. 2010). Bei diesen Empfindungen wird eine Abkühlung der Thermode irrtümlicherweise als Wärme-, Hitze- oder Schmerzreiz wahrgenommen (Rolke et al. 2010).



Abb. 3: MSA-Gerät der Firma Somedic (Schweden)

Die Patienten werden für alle thermischen Untersuchungen gebeten, die dorsale Handseite, bzw. die dorsale Fußseite auf die dem MSA-Gerät angeschlossene 25X50mm große Thermode zu platzieren, so dass die metallene Leiterfläche komplett bedeckt ist (Somedic, Schweden). Zusätzlich dazu, erhalten die Patienten noch eine Stoptaste, deren Benutzung vor jeder Aufgabe neu erklärt wird. Beendet wird die jeweilige Messung durch das Drücken der Stopp-Taste durch den Patienten oder bei Erreichen definierter Schwellenwerte.

Um einen standardisierten Ablauf der Untersuchung zu gewährleisten, wird jede einzelne Aufgabe mit einem vorher definierten Text erklärt. Alle Aufgabentexte sind dem Untersuchermanual nach Rolke et al. entnommen (Rolke et al. 2010).

CDT = „Zunächst testen wir Ihre Fähigkeit, Kälte wahrzunehmen. Drücken Sie bitte sofort auf die Stopp-Taste, wenn Sie erstmals eine Abkühlung spüren. Im Anschluss wird sich die Thermode wieder zur Ausgangstemperatur aufwärmen. Dieser Vorgang wird in wenigen Sekunden beginnen.“

WDT = „Nun testen wir Ihre Fähigkeit, Wärme wahrzunehmen. Drücken Sie bitte sofort auf die Stopp-Taste, wenn Sie erstmals eine Erwärmung spüren. Im Anschluss wird sich die Thermode wieder auf Ausgangstemperatur abkühlen. Dieser Vorgang wird in wenigen Sekunden beginnen.“

TSL = „Jetzt drücken Sie bitte sofort auf die Stopp-Taste, wenn Sie irgendeine Temperaturveränderung wahrnehmen und sagen Sie bitte dazu, ob Sie sie als „kalt“, „warm“, „heiß“ oder „schmerzhaft heiß“ empfunden haben. Diese Vorgehensweise wird insgesamt sechs Mal durchgeführt.“

Im Anschluss werden die Schmerzschwellen für Hitze („heat pain threshold“ = HPT) und Kälte („cold pain threshold“ = CPT) bestimmt. Bei dieser Untersu-

chung wird der Patient angewiesen, die Stopp-Taste erst dann zu drücken, wenn zu den Empfindungen „heiß“ bzw. „kalt“ noch eine schmerzhaft oder stechende Komponente hinzukommt. Zum Schutz des Patienten sind bei dieser Untersuchung Schwellenwerte von 10°C (CPT) und 50°C definiert, so dass bei Erreichen dieser Temperaturen die Thermode automatisch wieder auf Ausgangstemperatur (32°C) zurückkehrt. Diese Untersuchungen werden jeweils drei Mal durchgeführt und die gemessenen Werte dann gemittelt.

2.5.2 Taktile Detektionsschwelle (MDT = mechanical detection threshold)

Mithilfe eines standardisierten Sets von Frey Haaren ((Siehe Abb. 4: Von Frey Haare OptiHair₂-Set, MARSTOCK_{nerve}test, Schriesheim). Bild im Internet frei verfügbar.) kann die taktile Detektionsschwelle eines Patienten ermittelt werden (Weinstein 1968, Fruhstorfer et al. 1976). Von Frey Haare sind Glasfaserfilamente mit einheitlicher Kontaktfläche $> 1 \text{ mm}^2$, einheitlicher Beschaffenheit aber divergenter Faserstärken (0,25, 0,5 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN). Durch Aufbringung alternierender Faserstärken auf die Haut, kann mithilfe einer modifizierten Grenzwertmethode der geometrische Mittelwert und somit eine taktilen Detektionsschwelle ermittelt werden (Baumgärtner et al. 2002).

Die Ermittlung der MDT beginnt mit der Applikation des 16 mN von Frey Haares auf das zu testende Areal. Der Proband darf dabei nicht auf das Areal sehen. Wird die Applikation vom Patienten wahrgenommen, muss er diese Wahrnehmung verbal mit „Ja“ äußern. Nachfolgend wird das nächste von Frey Haar mit niedriger Intensität (8 mN) aufgesetzt. Diese Vorgehensweise wird solange fortgeführt, bis der Patient die Faserintensität nicht mehr wahrnehmen kann. Diese aufgetragene Intensität repräsentiert dann eine unterschwellige Reizintensität, die dann dementsprechend notiert wird. Nachfolgend wird die Reizintensität wieder erhöht, bis der Patient die applizierte Faser wieder wahrnimmt. Dieser Wert wird als überschwelliger Reiz notiert. Insgesamt müssen fünf unter- und fünf überschwellige Reizwerte erhoben werden, die dann als Wendepunkte zur Schwellenbestimmung fungieren.



Abb. 4: Von Frey Haare OptiHair₂-Set, MARSTOCK_{nervtest} (Schriesheim)

2.5.3 Mechanische Schmerzschwelle (MPT = Mechanical Pain threshold)

Um die MPT berechnen zu können, benötigt man ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren (Siehe Abb. 5: „Pinpricks“ der MRC Systems GmbH, Heidelberg). Mit freundlicher Genehmigung des Herstellers) mit standardisierten Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) und einer flachen Kontaktfläche (Rolke et al. 2010). Durch Zuhilfenahme einer modifizierten Grenzwert-Methode kann nach Applikation dieser Pinpricks in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der mechanischen Schmerzschwellen bestimmt werden (Chan et al. 1992; Greenspan und McGillis, Sandra L. B. 1994; Hampf et al. 1990).



Abb. 5: Standardisierte Pinpricks der MRC Systems GmbH, Heidelberg

Bei der Untersuchung wird der Pinprick in einem Winkel von 90° auf das zu testende Hautareal aufgebracht und nach einer Kontaktzeit von einer Sekunde wieder entfernt. Dabei darf nur die Nadel selbst auf die Haut aufgebracht werden. Der Proband wird aufgefordert, den Blick vom Hautareal abzuwenden und verbal zu signalisieren, ab welcher Kraftintensität die Empfindung von „dumpf“ zu einer „spitzen, pieksenden oder stechenden“ Qualität wechselt (Rolke et al. 2010). Die aufgetragene Pinprickstärke bei dieser Schmerzempfindung entspricht einem überschwelligem Reiz und wird entsprechend notiert. Nach einer solchen Empfindung wird die Applikationsfolge geändert und die Intensität der aufgetragenen Stimuli deszendiert gestaltet. Die nächste Stimulusstärke, dessen Empfindung der Patient wieder als „dumpf“ bezeichnet, wird als unterschwelliger Reiz notiert. Nach Applikation von fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten kann schließlich der Mittelwert der Schmerzschwelle errechnet werden.

2.5.4 Reiz/Antwort-Funktionen: Mechanische Schmerzsensitivität (MPS = mechanical pain sensitivity) und dynamische mechanische Allodynie (DMA = dynamical mechanical allodynia)

Zusätzlich zu den unter 2.6.3 beschriebenen Pinpricks werden für die Untersuchung der Reiz/Antwort-Funktionen noch drei Stimulatoren für leichte Berührungsreize benötigt (Rolke et al. 2010). Zum Aufbringen von Kraftintensitäten um 3 mN ein Wattebausch, ein standardisierter Pinsel (200 bis 400 mN, Samedic, Schweden) und ein Q-Tip (100 mN). Die Stimulatoren inkl. Pinpricks werden in einer standardisierten Reihenfolge auf Test- und Kontrollareal appliziert und der vom Patienten angegebene Schmerzwert vermerkt (Numerische Rating Skala (NRS) 0 = minimaler Schmerz bis 100 = maximaler Schmerz). Zu Abschluss der Untersuchung werden dann 50 Einzelwerte auf dem Dokumentationsbogen vermerkt, deren Mittelwerte computergestützt berechnet werden. Durch die so gewonnenen Werte können dann Rückschlüsse über das Vorliegen einer Hyper- oder Hypoalgesie gezogen werden (Rolke et al. 2010). Ebenso kann das Vorhandensein einer dynamischen mechanischen Allodynie objektiviert werden (LaMotte et al. 1991; Ziegler et al. 1999).

2.5.5 Wind-up Quotient (WUR=wind-up ratio)

Die WUR wird mit einem Nadelreizstimulator (MRC Systems GmbH, Heidelberg) der Intensität 256 mN durchgeführt. Die Applikation des Pinpricks erfolgt zweizeitig: Zu Beginn einmalig, dann nach Verbalisierung des Schmerzreizes mittels NRS-Skala (Schmerzreiz 1 bis 100) durch den Patienten folgt eine zehnmahlige Applikation in Serie im Abstand einer Sekunde (1 Hz). Es wird darauf geachtet, dass die Applikation dieser Serie nicht auf die exakt gleiche Hautstelle erfolgt, sondern verteilt auf einem Hautareal von 1 cm² erfolgt. Für die zehnmahlige Auftragung des Pinpricks muss der Proband wieder einen Schmerzwert auf der NRS-Skala nennen, der als Mittelwert aller zehn Applikationen zu notieren ist. Dieses Vorgehen wird insgesamt fünf Mal wiederholt. Nachfolgend wird ein Quotient aus den Empfindungswerten von Einzelreiz und nachfolgender Reizserie gebildet. Um die WUR zu berechnen, wird abschließend der geometrische Mittelwert aller fünf Quotienten der NRS-Werte der Einzel- sowie der jeweils nachfolgenden Serienreize berechnet (Magerl et al. 1998).

2.5.6 Vibrationdetektionsschwelle (VDT=vibration detection threshold)

Zur Untersuchung der VDT wird alternierend eine herkömmliche Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) angeschlagen und auf dem Processus ulnae der gesunden und erkrankten Extremität platziert. Der Proband wird dann angewiesen, verbal zu äußern, ab wann er keine Vibration mehr wahrnimmt, währenddessen wird auf der 8/8 Skala der Stimmgabel der entsprechende Wert abgelesen. Dieses Vorgehen wird drei mal wiederholt. Die VDT wird dann als geometrischer Mittelwert aller drei erhobenen Skalenwerte angegeben (Goldberg und Lindblom 1979).

2.5.7 Druckschmerzschwelle (PPT=pressure pain threshold)

Mittels eines Druckalgometers (Druckalgometer FDN 200⁺, Wagner Instruments, USA) kann die PPT des Probanden ermittelt werden. Dafür wird der Stimulator mit seiner Kontaktfläche (1 cm²) auf die Thenarmuskulatur mit ansteigendem Druck (50kPa/s) aufgebracht. Der Druck auf die Thenarmuskulatur wird solange erhöht, bis der Patient einen Druckschmerz

angibt. Die PPT wird dann aus dem Mittelwert dreier Druckmessungen ermittelt (Rolke et al. 2010).

2.6 Statistische Auswertung

Da die meisten QST-Parameter eine logarithmische Normalverteilung zeigen, wurde zu Beginn für einige der Parameter eine logarithmische Transformation durchgeführt (alle außer PHS, CPT, HPT, VDT). Zudem wurde bei den Schmerzwerten eine kleine Konstante (+ 0,1) addiert, um keine Nullwerte für die Auswertung zu verlieren (Bartlett-Prozedur) (Mücke et al. 2014). Danach wurden mittels einer Z-Wert-Transformation die Parameter der QST-Untersuchung standardisiert und für die Untersuchungsareale berechnet. Dafür wurde das Programm SPSS (IBM, Statistics Base 22) herangezogen. Als Referenzbedingung der Testarealwerte der CRPS-Gruppe dienten die Testarealwerte der „healthy healers“, sowie Dekaden adjustierte Normwert, die als 95%-Konfidenzintervalle von Rolke et al. (2006a) erhoben worden sind.

Nach Berechnung deren Mittelwerten und Standardabweichungen erfolgte die Z-Wert-Berechnung mittels der Formel: $[z = (\text{individueller Wert} - \text{Mittelwert}_{\text{Referenzbedingung}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Referenzbedingung}}]$ (Gierthmühlen et al. 2012). Mittels dieser Z-Werte ließen sich graphische Abbildungen und tabellarische Vergleiche von numerischen Absolutwerten, unabhängig von deren Maßeinheiten darstellen (Gierthmühlen et al. 2012). Zusätzlich dazu konnten mit diesen Werten somatosensorische Profile von Patienten erstellt werden. Als von der Norm abweichend wurden Z-Wert-Abweichungen $> 1,96$ bzw. $< -1,96$ Standardabweichungen vom Mittelwert der Referenzbedingung erachtet (Gierthmühlen et al. 2012).

Nachfolgend wurden Berechnungen zu möglichen Gruppenunterschieden mittels parametrischer t- als auch nicht-parametrischer Tests (Mann-Whitney) durchgeführt. Letztgenannte sind vor allem bei kleinen Stichprobengrößen heranzuziehen, wenn Varianzhomogenitäten und Normalverteilungen nicht gegeben sind. Bezüglich der Gruppenunterschiede wurden Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

Eine Korrelationsanalyse zwischen den Parametern Alter/CDT, Alter/WDT, Alter/CPT, Alter/HPT, Alter/MPS, Alter/MPT, Alter/WUR, Alter/PPT, Alter/MDT,

Alter/VDT wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson, sowohl für die CRPS-Gruppe, als auch für die Positive Kontrollgruppe durchgeführt. Ebenso wurden Korrelationsberechnungen für die Gesamtstichprobe vorgenommen. Bei den Korrelationsanalysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov- und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Da die Population der Positivkontrollen - per definitionem - anamnestisch eine Fraktur oder einen chirurgischen Eingriff aufweist, wurden neben dem Gruppenvergleich CRPS-Patienten vs. „healthy healers“ zwei weitere Vergleiche auf deskriptiver Basis durchgeführt. In diesen wurden die QST-Ergebnisse der beiden genannten Populationen mit denen einer Dekaden adjustierten Normpopulation verglichen (Rolke et al. 2006a). Dies diente dem Zweck, etwaige Abweichungen der QST-Werte der beiden Studienpopulationen von normierten Referenzwerten aufzuzeigen und somit einen weiteren Vergleich (CRPS-Patienten vs. Völlig gesunde Probanden) in die Arbeit einzubringen.

3. Ergebnisse

3.1 Die CRPS-Population und „healthy healers“ im Gruppenvergleich

3.1.1 Demographische Auswertung

Insgesamt konnten über den Zeitraum von fünf Monaten 23 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wovon acht CRPS- und 15 geheilte Kontrollen nach Trauma ohne CRPS waren. Neben demographischen Einzelheiten sind der Tab. 2 Angaben der Patienten zu ihren Schmerzen zu entnehmen, die beim Aufnahmegespräch mittels Fragebogen anamnestisch erhoben wurden. Dabei zeigt der Vergleich auf, dass die „healthy healers“ zum Untersuchungszeitpunkt keineswegs schmerzfrei waren, der aktuelle, maximale und durchschnittliche Schmerz jedoch deutlich unter dem der CRPS-Patienten lag.

Parameter	CRPS (n = 8) Mittelwert (SD)	Geheilte Kontrollgruppe (n = 15) Mittelwert (SD)
Weiblicher Anteil in Prozent	100	46,7
Alter in Jahren	52,9 (± 13,9)	41,6 (± 13,2)
Symptombdauer in Jahren	1,6 (± 2,1)	0,5 (± 0,4)
Zeit seit Diagnose	3,5 (± 5,5)	0,6 (± 0,4)
Aktueller Schmerz (NRS)	3,6 (± 2,1)	1,7 (± 2,8)
Maximaler Schmerz (NRS)	7,4* (± 2,1)	4,5 (± 3,0)
Durchschnittlicher Schmerz (NRS)	4,9* (± 2,0)	2,5 (± 2,0)

Tab. 2: Demographische Eigenschaften der beiden Studienpopulationen im Vergleich, sowie Schmerzcharakteristika mit numerischer Rating-Skala (NRS). In Klammern sind die jeweiligen Standardabweichungen dargestellt (* $p < 0.05$, zweiseitiger t-Test).

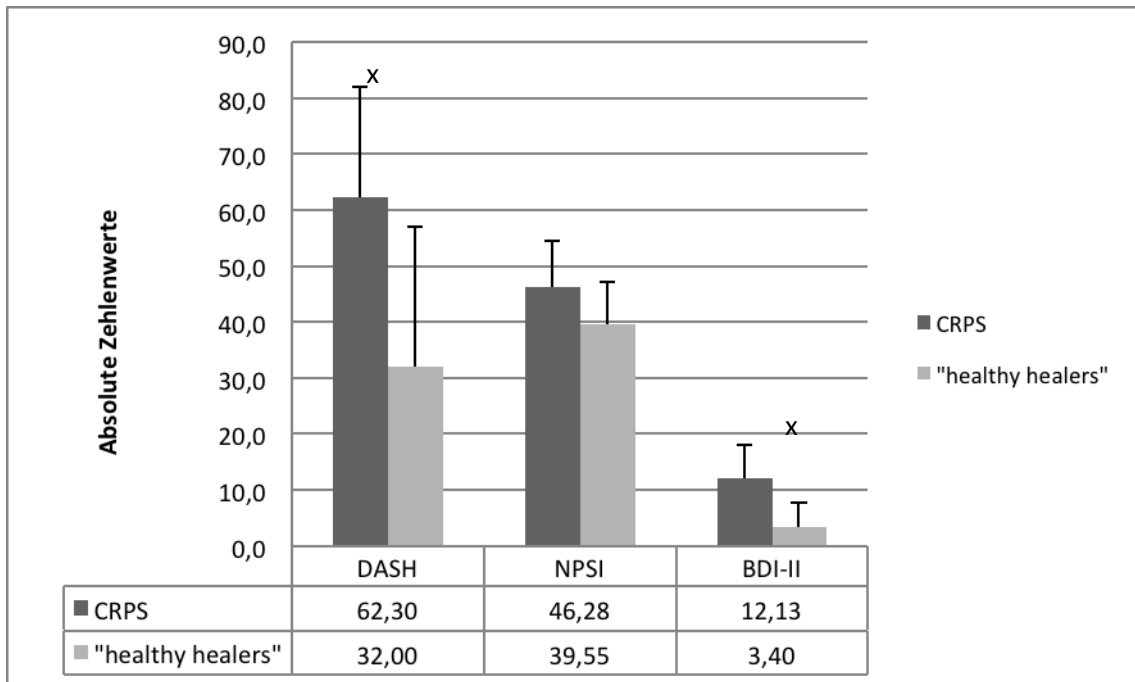
Statistisch signifikant waren die Unterschiede beider Populationen hinsichtlich der Symptomatik des Durchschnittlichen ($t = 2.60$, $p = .017$), sowie Maximalen Schmerzwertes ($t = 2.35$, $p = .029$). Die Auswertung der aktuellen Schmerzwerte brachte keine signifikanten Differenzen hervor ($t = 1,61$, $p = .122$). Unter der Betrachtung des zeitlichen Kontextes hinsichtlich Symptombdauer und der ver-

gangen Zeit seit Diagnose zeigt sich, dass die „healthy healers“ sowohl kürzer unter Schmerzen litten (und dann auch auf geringerem Schmerzniveau), als auch schneller eine Diagnose erhielten. Nebstdem ist zu bemerken, dass die „healthy healers“ nach Diagnosestellung und einer entsprechenden Therapiezuführung, rascher eine Dekreszenz der Schmerzwerte durchliefen, wenn auch die Differenz der maximalen und der aktuellen Schmerzwerte geringer war (2,8 vs. 3,8), als die der CRPS-Patienten.

3.1.2 Ergebnisse der Schmerzfragebögen

In allen ausgewerteten Fragebögen waren die angegebenen absoluten Schmerzwerte, bzw. die daraus resultierende Beeinträchtigung im Alltag bei der CRPS-Population größer als die der „healthy healers“. Bei der Auswertung ergaben sich in denjenigen Fragebögen die größten Gruppenunterschiede, die die Beeinträchtigungen im Alltagsleben durch die Erkrankung wiedergeben sollten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich beim DASH ($t = 2.95$, $p = .008$), sowie beim BDI-II ($t = 3.84$, $p = .001$). Vergleicht man die Werte des DASH-Fragebogens beider Populationen, so kann festgestellt werden, dass beide Populationen über einem Punktwert von 20 lagen und somit über dem Schwellenwert eines zufriedenstellenden Nachbehandlungsergebnisses. Die CRPS-Gruppe überschritt den genannten Schwellenwert deutlich (ca. 300 %), während die „healthy healers“ diese Grenze nur um etwa 50 % übertrafen.

Die Auswertung der BDI-II brachte ebenfalls statistisch signifikante Gruppendifferenzen hervor. Dabei zeigt sich der Zahlenwert der CRPS-Gruppe um etwa das Vierfache höher als der Wert der „healthy healers“. Jedoch lagen beide Studiengruppen unter dem Zahlenwert von 13, der gemäß der nationalen Leitlinie der unipolaren Depression beide Populationen als nicht-depressiv bzw. klinisch unauffällig einstuft. Zu bemerken bleibt dabei, dass die CRPS-Gruppe diesen Schwellenwert nur sehr knapp unterschritten hat. Bezüglich des NPSI konnten keine nennenswerten Gruppendifferenzen aufgezeigt werden. Beide Populationen zeigten dabei annähernd gleiche Summenwerte. Interessant zu bemerken ist, dass diese Schmerzen von den Populationen hinsichtlich der Modalitäten unterschiedlich empfunden worden sind.



Tab. 3: Ergebnisse der Fragebogenauswertung, dargestellt in absoluten Zahlenwerten. Die Fehlerbalken stellen die jeweilige Standardabweichung dar (* $p < 0.05$, zweiseitiger t-Test).

Die CRPS-Patienten empfanden den Schmerz am ehesten nach Druckapplikation, kitzelnd oder als „Ameisen laufen“. Die „healthy healers“ gaben den Schmerz am häufigsten als stechend oder als Schmerz nach Druckapplikation an.

3.1.3 Z-Transformierte QST-Parameter der CRPS-Patienten und der „healthy healers“ im Gruppenvergleich

Nach Z-Transformation der QST-Daten der beiden Studienpopulationen zeigten sich signifikante Abweichungen im Gruppenvergleich in den Parametern **zMPS** und **zWUR**. Damit kann aufgezeigt werden, dass die CRPS-Patienten im Vergleich zu den „healthy healers“ zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Hyperalgesie bezüglich spitzer Reize, sowie eine abgesunkenen Schmerzschwelle für Reiz-Antworten zeigten, was ebenfalls als Indikator für eine bestehende Hyperalgesie zu werten ist. Zu bemerken ist, dass diese Hyperalgesie sowohl bei Applikation von spitzen (WUR), als auch bei der Kombination von stumpfen und spitzen Reizen (MPS) zu bestehen scheint. Während bei diesen Parametern die Gruppenunterschiede von deutlichem Ausmaß waren, ließen sich bei den weiteren QST-Daten keine Abweichungen von der Referenzbedingung im Ausmaß

von > 1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert feststellen ((zWDT, zCDT, zTSL, zHPT, zCPT zMPT, zMDT, zVDT, zPPT) siehe Abb. 6).

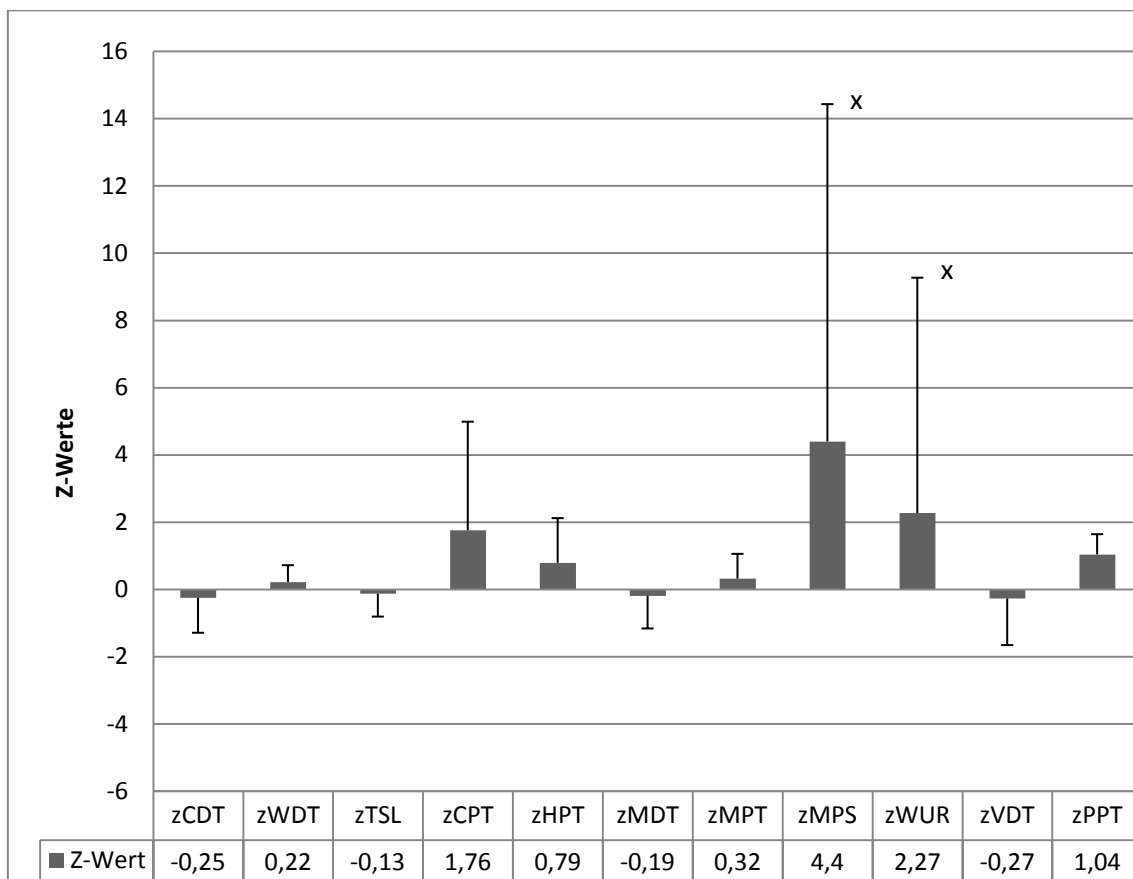


Abb. 6: Z-Werte der QST-Parameter der CRPS-Patienten und der „healthy healers“ im Vergleich. Als Referenzbedingung gilt dabei die Testhand der „healthy healers“. Die Fehlerbalken zeigen die jeweiligen Standardabweichungen an. Statistisch signifikante Differenzen sind mit einem Stern markiert.

3.1.4 Vergleich der QST-Werte der „healthy healers“ und den CRPS-Patienten mittels parametrischer und nicht-parametrischer Tests

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Testarealen der CRPS-Population und der geheilten Kontrollpopulation ergab sich sowohl im parametrischen T-Test, als auch im nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test lediglich für den PPT-Wert (siehe Tabelle 4 und 5). Damit zeigt sich bei den CRPS-Patienten eine signifikant geminderte Schmerzschwelle für die Empfindung stumpfer Reize.

Parameter	t-Wert	Signifikanzniveau
CDT	$t_{(21)} = 0.562$	$p = .580$
WDT	$t_{(21)} = 0.469$	$p = .644$
TSL	$t_{(21)} = 0.13$	$p = .161$
CPT	$t_{(7.725)} = -1.501$	$p = .173$
HPT	$t_{(21)} = 1.611$	$p = .122$
MPS	$t_{(7.074)} = -1.501$	$p = .148$
MPT	$t_{(21)} = 0.607$	$p = .551$
WUR	$t_{(7.154)} = -1,023$	$p = .318$
PPT	$t_{(21)} = 2.781$	$p = .011^*$
MDT	$t_{(21)} = -0.789$	$p = .439$
VDT	$t_{(21)} = 0.548$	$p = .589$

Tab. 4: Ergebnisse des parametrischen T-Tests zur Erfassung statistischer Signifikanzen der QST-Profile im Gruppenunterschied, ausgehend von einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

	CDT	WDT	CPT	HPT	MPS	TSL
Mann-Whitney-U	53,5	57	50	35,5	42	39
Wilcoxon-W	89,5	93	170	71,5	162	91
Z	-0,42	-0,194	-0,674	-1,585	-1,163	-0,163
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,675	0,846	0,501	0,113	0,245	0,245
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,681	,875	,548	,115	,265	,411

	MPT	WUR	PPT	MDT	VDT
Mann-Whitney-U	52	54	19	47	55
Wilcoxon-W	88	174	55	167	91
Z	-0,517	-0,388	-2,67	-0,857	-0,324
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,605	0,698	0,008	0,391	0,746
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,636	,728	,007	,428	,776

Tab. 5: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mann-Whitney-Tests zur Erfassung statistischer Signifikanzen der QST-Profile im Gruppenunterschied ausgehend von einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$.

3.1.5 Korrelationen von Alter und ausgewählten QST-Parametern nach Pearson

Korrelationen in der Gruppe der „healthy healers“

Mithilfe des Korrelationstestes nach Pearson wurde der Zusammenhang von Alter und einzelnen QST-Parametern untersucht. In der geheilten Kontrollgruppe korrelierten **Alter** und **MDT** signifikant.

Alter x Parameter für DC-Gruppe		CDT	WDT	CPT	HPT	MPS	TSL
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	-0,405	0,473	0,274	-0,153	-0,236	-0,141
	Signifikanz (2-seitig)	0,134	0,075	0,323	0,587	0,397	0,414

Alter x Parameter für DC-Gruppe		MDT	VDT	WUR	PPT	MPT
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	,605*	-0,486	-0,295	-0,286	-0,365
	Signifikanz (2-seitig)	0,017	0,066	0,285	0,301	0,181

Tab. 6: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Pearson in der Kontrollgruppe.

Damit zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme der Wahrnehmungsfähigkeit für taktile Reize mit steigendem Alter. Dies ist mit steigendem Lebensalter physiologisch und damit ohne Krankheitswert.

Korrelationen in der CRPS-Gruppe

Diese Population zeigte in den entsprechenden Berechnungen Zusammenhänge für die Korrelationen **Alter/CDT** sowie **Alter/WDT**.

Alter x Parameter für CRPS-Gruppe		CDT	WDT	CPT	HPT	MPS	TSL
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	-,750*	,940**	-0,198	-0,168	-0,008	-0,325
	Signifikanz (2-seitig)	0,032	0,001	0,638	0,691	0,985	0,529

Alter x Parameter für CRPS-Gruppe		MDT	VDT	WUR	PPT	MPT
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	0,545	-0,258	0,334	-0,610	0,063
	Signifikanz (2-seitig)	0,163	0,537	0,419	0,108	0,883

Tab. 7: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Pearson in der CRPS-Gruppe.

Auch in dieser Stichprobe zeigt sich somit ein physiologischer Verlust der Wahrnehmungsfähigkeit, jedoch bei der Empfindung für warme Temperaturen. Bei der CDT zeigt sich bemerkenswerterweise eine inverse Korrelation. Dies ist als pathologisch zu werten. Diese Signifikanz ist am Ehesten auf die kleine Stichprobengröße zurück zu führen. Des Weiteren zeigte sich bei der Durchsicht der Rohdaten, dass die jüngsten Probanden hinsichtlich dieser Parameter, die größten Abweichungen hinsichtlich taktile Wahrnehmungsfähigkeit aufwiesen, was dann zu einer Verzerrung über die gesamte Studienpopulation führte.

Korrelationen nach Pearson in der Gesamtstichprobe

Neben den gesonderten Korrelationsberechnungen wurden auch Berechnungen für die Gesamtstichprobe vorgenommen. Hier zeigte sich ein Wahrneh-

mungsverlust für warme Temperaturen (WDT), taktile Empfindungen (MDT) und Temperaturwechsel (TSL) bei steigendem Lebensalter, was als physiologisch zu werten ist. Auch in der Gesamtstichprobe ist die inverse Korrelation beim Parameter CDT festzustellen. Der Effekt ist jedoch durch die Addition der „healthy healers“ in der Gesamtstichprobe abgeschwächt.

Alter x Parameter für Gesamtstichprobe		WDT	MPS	MPT	WUR	PPT	MDT
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	,536^{**}	,010	-,247	,025	- ,501 [*]	,597^{**}
	Signifikanz (2-seitig)	,008	,964	,257	,910	,015	,003

Alter x Parameter für Gesamtstichprobe		CDT	CPT	HPT	VDT	TSL
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	-,532^{**}	,129	-,262	-,400	,567^{**}
	Signifikanz (2-seitig)	,009	,559	,227	,058	,006

Tab. 8: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Pearson in der Gesamtstichprobe.

3.2 Die QST-Daten der CRPS-Population und gesunden Probanden der DFNS im Vergleich

3.2.1 Vergleich der Testareale der CRPS Patienten

Nach Vergleich der erhobenen Werte mit den Dekaden adjustierten Normwerten zeigten alle acht Patienten der CRPS-Population (100%) Abweichungen in ihrem QST-Profil von den Normdaten in mindestens einem Parameter. Die häufigsten Abweichungen vom Normdatenprofil zeigte dabei Individuum drei mit sechs Abweichungen im QST-Profil (siehe Tabelle 9).

Parameter	CDT	WDT	TSL	PHS	CPT	HPT	MDT
1	N	N	N	N	N	A	N
2	N	N	N	N	N	N	A
3	A	N	N	N	N	A	N
4	A	N	A	N	N	N	N
5	A	N	N	N	N	A	N
6	N	N	N	N	N	A	N
7	N	N	N	N	A	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N

Parameter	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT	DMA
1	N	A	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N
3	A	A	N	A	A	N
4	N	N	A	N	N	N
5	N	N	N	N	A	N
6	N	A	N	N	N	N
7	N	A	N	A	A	N
8	N	N	N	A	N	N

Tab. 9: Ergebnisse des Vergleichs der CRPS-Population des Testareals mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profiles. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig.

Insgesamt wurden in dieser Population 104 QST-Parameter erhoben, wovon sich 22 als abweichend zeigten (**21,1 %**). Die größte Zahl an Abweichungen konnten für den Parameter HPT (jeweils vier Patienten $\hat{=}$ 50,0 %) und MPS (50 %) ermittelt werden. Desweiteren zeigten jeweils drei Patienten Abweichungen in den Parametern CDT, VDT und PPT. Zahlenmäßig geringe Abweichungen (jeweils eine) konnten in den QST-Parametern TSL, CPT, MDT, MDT, WUR

identifiziert werden, während bei der DMA überhaupt keine Abweichungen von den Dekaden adjustierten Normwerten festzustellen waren.

3.2.2 Vergleich der nicht betroffenen Kontrollareale der CRPS Patienten

Bei Auswertung der QST-Parameter der Kontrollareale zeigten alle acht Patienten abweichende Werte in mindestens einem Parameter, maximal bei vier Parametern (siehe Tab. 10). Von 104 erhobenen Parametern zeigten sich 19 von der Norm abweichen, was einem Prozentsatz von **18,27 %** entspricht. Auch auf der Kontrollseite war die MPS am Häufigsten normabweichend (jeweils vier Patienten \triangleq 50,0 %). Jeweils drei Patienten zeigten abweichende Werte in den Parametern MPT, VDT und PPT. Im orientierenden Vergleich der Normabweichungen über beide Areale hinweg zeigte sich folgendes Bild: Von den 22 Normabweichungen auf der Seite des Testareals konnten 13 Abweichungen im selben Parameter auf Kontrollseite nachgewiesen werden (**59,09%**).

Parameter	CDT	WDT	TSL	PHS	CPT	HPT	MDT
1	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	A*
3	N	N	N	N	N	N	N
4	A*	N	N	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	A
6	N	N	N	N	N	A*	N
7	N	N	N	N	N	A	N
8	N	N	N	N	N	N	N

Parameter	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT	DMA
1	A	A*	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N
3	A*	A*	N	N	N	N
4	A	N	A*	N	N	N
5	N	N	N	N	A*	N
6	N	A*	N	A	N	N
7	N	A*	N	A*	A*	N
8	N	N	N	A*	A	N

Tab. 10: Ergebnisse des Vergleichs der CRPS-Population des Kontrollareals mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profiles. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig. Der Stern markiert Normabweichungen, die sowohl auf Test- als auch Kontrollseite eines selben Patienten zu finden waren.

3.3 Die QST-Daten der „healthy healers“ und Normdaten der DFNS im Vergleich

3.3.1 Vergleiche der Testareale

In dieser Population zeigten in diesem Areal 12 von 15 Patienten Abweichungen in ihrem QST Profil ($\hat{=}$ 80,0 %) vom Normdatensatz. Die größte Zahl an Abweichungen zeigten Individuum 1 und 15 mit insgesamt vier Abweichungen (siehe Tabelle 11).

Insgesamt wurden in dieser Kontrollpopulation 195 Parameter erhoben, wovon sich 29 ($\hat{=}$ 14,87 %) als von der Norm abweichend zeigten.

Die häufigsten Abweichungen wurden mit sieben Patienten für den Parameter MPS identifiziert ($\hat{=}$ 53,85 %). Bei vier Patienten wurden Abweichungen vom entsprechenden Normwert in den Kategorien MPT, VDT und PPT notiert ($\hat{=}$ 30,77 %). Weitere Abweichungen sind aus der Tabelle zu entnehmen.

Parameter	CDT	WDT	TSL	PHS	CPT	HPT	MDT
1	N	N	N	N	N	A	N
2	N	N	A	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	A	N
5	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	N
7	A	A	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N
10	A	A	A	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N	N	N
12	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	A	N
14	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	N

Parameter	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT	DMA
1	A	N	N	A	A	N
2	N	N	N	A	A	N
3	N	A	N	N	N	N
4	N	N	N	N	A	N
5	A	A	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N
8	N	A	N	N	N	N
9	A	A	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N
11	N	A	N	A	N	N
12	N	N	N	N	N	N
13	N	A	N	N	A	N
14	N	N	N	N	N	N
15	A	A	A	A	N	N

Tab. 11: Ergebnisse des Vergleichstestareale der „healthy healers“ mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profiles. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig.

3.3.2 Vergleiche der Kontrollareale

Auf Seite des Kontrollareals zeigten 13 von 15 Individuen der Population ($\hat{=}$ 86,67 %) eine Abweichung ihres QST-Profiles in mindestens einem Parameter, maximal in fünf Parametern (Individuum 15). Insgesamt wurden bei 33 von 195 erhobenen Parametern ($\hat{=}$ **16,92 %**) Normabweichungen verzeichnet, was im Vergleich zu der Testseite einem Zuwachs von vier Abweichungen entspricht (0,51 %).

Mit jeweils fünf Patientenabweichungen vom Dekaden adjustierten Normwert waren die Parameter MDT, MPS und PPT die Häufigsten (**33,3%**) (siehe Tabelle 12).

Von den 29 Normabweichungen auf der Seite des Testareals konnten 22 Abweichungen im Identischen Parameter auf der Kontrollseite des entsprechenden Patienten nachgewiesen werden ($\hat{=}$ **75, 87 %**).

Parameter	CDT	WDT	TSL	PHS	CPT	HPT	MDT
1	N	N	N	N	N	N	A
2	A	N	A*	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	A*	A
5	N	N	N	N	N	N	A
6	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	A
8	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N
10	A*	A*	A*	N	N	A	N
11	N	N	N	N	N	N	N
12	N	A	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	A*	N
14	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	A

Parameter	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT	DMA
1	A*	N	N	N	A*	N
2	N	N	N	A*	A*	N
3	N	N	N	N	A	N
4	N	N	N	N	N	N
5	A*	A*	N	N	A	N
6	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N
8	N	A*	N	N	N	N
9	A*	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	N	N
11	N	A*	N	A*	N	N
12	N	N	N	N	N	N
13	N	A*	N	A	A*	N
14	N	N	N	N	N	N
15	A*	A*	A*	A*	N	N

Tab. 12: Ergebnisse des Vergleichs der Kontrollareale „healthy healers“ mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profiles. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwert. Der Stern markiert Normabweichungen, die sowohl auf Test- als auch Kontrollseite eines selben Patienten zu finden waren.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, mittels ausgewählter Schmerzfragebögen und einer QST-Untersuchung signifikante Gruppendifferenzen zwischen QST-Patienten und „healthy healers“ herauszuarbeiten. Bezüglich der Schmerzfragebögen konnten signifikante Unterschiede in zwei der drei untersuchten Fragebögen („DASH“ und „BDI-II“) detektiert werden. Mithilfe der Z-Wert-Transformation der QST-Ergebnisse konnten bei den QST-Parametern MPS und WUR relevante Gruppenunterschiede ($\geq 1,96$ SD des Mittelwertes der Referenzbedingung) im Sinne einer Hyperalgesie für spitze und stumpfe Reize und der Reiz-Antworten bei Applikation von spitzen Reizen ipsilateral zwischen CRPS-Patienten und „healthy healers“ ermittelt werden. Darüber hinaus wurden unter Verwendung von parametrischen und nicht-parametrischen Tests signifikante Gruppendifferenzen für den Parameter PPT berechnet. Dies weist auf eine mechanische Hyperalgesie ipsilateral hin.

Auch im Vergleich zwischen „healthy healers“ und völlig gesunden Probanden (anhand DFNS-Normwerten) konnten zahlreiche signifikante Abweichungen aufgezeigt werden. So zeigten beinahe alle Individuen dieser Population (80% auf Testseite / 86,7% auf Kontrollseite) eine Abnormalität bei den QST-Rohdaten.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Patienten und Kontrollkollektiv

In meiner Studie wurden insgesamt 23 Patienten untersucht, von denen acht Patienten das CRPS Typ I-Kollektiv bildeten und 15 Patienten die geheilte Kontrollpopulation darstellten. Die CRPS-Patienten waren im Durchschnitt 52,88 Jahre alt. Dieser Altersschnitt entspricht den Erhebungen von Mos et al. (2007), die ihrer Veröffentlichung einen Altersschnitt von 52,7 Jahren auffanden, allerdings waren in dieser Studie sowohl Patienten mit CRPS Typ I, als auch mit Typ II untersucht worden.

Aufgrund einer Akkumulation weiblicher Patienten in der Rekrutierungsphase waren alle CRPS-Patienten meiner Studie weiblich. Vergleicht man dies mit Angaben aus der Literatur, so weicht dies von der Geschlechterverteilung –

vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl ab (z.B. Mos et al. (2007), Geschlechterverteilung Frauen : Männer = 3:1). Bezüglich der Ätiologie der Erkrankung konnte in meiner Arbeit ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Auftreten der Erkrankung und Operationen an der entsprechenden Extremität (4 Patienten = 50%), zu Frakturen mit entsprechender operativer Versorgung (2 Patienten = 25%) und zu Traumen mit und ohne operativer Versorgung (jeweils ein Patient) aufgezeigt werden. Diese Erkenntnisse sind deckungsgleich mit der aktuellen Studienlage (u.a. Borchers und Gershwin 2014).

4.1.2 QST-Untersuchungsareale

Als Untersuchungsareal für die QST-Untersuchung dienten die Dorsalseiten der betroffenen und der gesunden Seite. Ausgewählt wurde diese Stelle der oberen Extremität, da ein standardisiertes Protokoll für die Untersuchung an dieser Stelle existiert, spezifische Referenzwerte erhoben worden sind und zahlreiche Studien Referenzmethoden und Ergebnisse erarbeitet haben (Rolke et al. 2006b).

Bezüglich der betroffenen Seite wurde darauf geachtet, dass das Areal mit der größtmöglichen Homogenität hinsichtlich klinischer Symptomatik und Schmerzpräsentation ausgewählt wurde. Dem betroffenen Areal wurde ein „gesundes“ Areal gegenübergestellt, das hinsichtlich klinischer Präsentation und Schmerzempfindung keinerlei Beeinträchtigungen, bzw. die geringsten Beeinträchtigungen aufwies. Diesem intraindividuellen Vergleich der QST-Werte der Extremitäten sollte nachfolgend ein Vergleich mit Daten eines Normdatenkollektivs erfolgen, da zum jetzigen Stand der Forschung nicht ausgeschlossen werden kann, dass die CRPS-Erkrankung zumindest partiell einem zentralen Mechanismus unterliegt und somit - per definitionem - beide gemessenen Extremitäten variablen Einschränkungen unterliegen dürften (Borchers und Gershwin 2014).

4.1.3 Normwerte und Reproduzierbarkeit

Die QST-Untersuchung erfolgte gemäß der Handlungsanweisung des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischen Schmerzes (DFNS) (Rolke et al. 2006a). Die Lizenzierung des Untersuchers erfolgte gemäß den Richtlinien des DFNS am Institut für Neurophysiologie der Universitätsklinik Mannheim. Das

QST-Labor der Universitätsklinik Würzburg, in dem Daten erhoben wurden, wurde ebenfalls nach aktuellen DFNS-Richtlinien zertifiziert.

Die in der CRPS-Population erhobenen Werte (Test- und Kontrollareal) wurden sowohl mit den Werten der Kontrollpopulation verglichen, als auch mit den von der DFNS erstellen Normdatenwerten (Rolke et al. 2006a). Ein Vergleich mit den Normdaten des QST-Labors der Universitätsklinik Würzburg war nicht möglich, da in diesem Labor für das Untersuchungsareal Hand bisher keine Normwerte erhoben wurden.

Bezüglich der Reliabilität der Ergebnisse zeigen Daten aus der Literatur (Geber et al. 2011), dass sowohl die Test-Retest-Reliabilität (TR-R), als auch die Reliabilität bei verschiedenen Untersuchern („interobserver“ (IO-R)), sofern die QST-Untersuchung standardisiert vorgenommen wird und die Untersucher gut geschult sind, hohe Korrelationen hervor bringt. Geber et al. (2011) untersuchten in vier Zentren insgesamt 60 Patienten und erhoben dabei Reliabilitätswerte des betroffenen Areals bei Patienten mit Beeinträchtigung von $r = 0,80$ bzw. $0,93$ (TR-R, IO-R) und Werte von $r = 0,79$ bzw. $r = 0,71$ (TR-R, IO-R) bei Kontrollarealen von gesunden Patienten. Geber et al. (2011) stellten in ihrer Arbeit schlussendlich fest, dass die standardisierte QST-Untersuchung mit zertifizierten Untersuchern ein valides Instrument mit guter TR-R und IO-R sei, was bei der Identifikation und Differenzierung von Mechanismen von neuropathischen und nicht-neuropathischen Schmerzen dienen kann.

Bezüglich des intraindividuellen Vergleiches der rechten und linken Körperseite am Probanden zeigen sich laut Mücke et al. (2014) für keinen QST-Parameter signifikante Unterschiede, so dass hier von einer hohen Stabilität ausgegangen werden kann und Seitendifferenzen ausgeschlossen werden können.

4.1.4 Schwächen und Stärken der QST-Untersuchung

Die QST-Untersuchung ist psychophysiologischer Natur mit einem objektiven physiologischen Stimulus und einer subjektiven Reizantwort seitens des Probanden (Rolke et al. 2006b). Diese Antwort des Probanden setzt u.a. das vollständige und korrekte Verstehen der Aufgabe, eine unbeeinträchtigte Vigilanz, die Motivation zur korrekten Ausführung, als auch die motorischen Fähigkeiten voraus, Vorrichtungen zum Beenden von Testaufgaben zu bedienen. Überdies

spielt die Reaktionszeit bei der Beendigung von computergestützten thermischen Reiz- und Schmerzaufgaben (CDT, WDT, TSL, CPT, HPT) eine Rolle. Diese und zahlreiche weitere Faktoren (ethnische Herkunft, Sprache, usw.) können zu Verzerrungen des QST-Ergebnisses eines Probanden bzw. eines ganzen Kollektives führen (Shy et al. 2003). Die objektive mathematische Berechnung dieser Verzerrungen ist laut der aktuellen Literatur- und Studiensituation nicht möglich, so dass das Ausmaß dieser Abweichungen von Studie zu Studie, je nach Probandengut stark divergieren kann und schlussendlich nicht eindeutig objektiviert werden kann (Shy et al. 2003). Für die hier vorliegende Arbeit sind diese Schwächen dementsprechend zu berücksichtigen. Somit kann keine endgültige Aussage darüber getroffen werden, inwieweit die Zahlenwerte dieser Arbeit durch diese Verzerrungen beeinflusst worden sind.

Ein weiterer Nachteil der QST-Methode als mechanismenbasiertes diagnostisches Werkzeug ist, dass die klinische Interpretation der QST-Befunde nicht allgemein akzeptiert ist (Mücke et al. 2014). Laut hypothetischem Theoriemodell deutet eine Erniedrigung oder Erhöhung von Wahrnehmungs- oder Schmerzschwellen zumindest indirekt auf einen zugrunde liegenden Mechanismus hin. Allerdings ist momentan noch nicht endgültig geklärt, ob nicht dasselbe klinische Symptom durch verschiedene Mechanismen ausgelöst wird, oder ein einzelner Mechanismus (z.B. neurogene Inflammation) diverse klinische Zeichen hervorrufen kann (Mücke et al. 2014; Hirschfeld et al. 2015). Somit können die in dieser Arbeit erhobenen Differenzen lediglich an Anlehnung an die bestehenden Theoriemodelle diskutiert werden. Ob die statistisch erhobenen Signifikanzen tatsächlich mit einer Absenkung bzw. Erhöhung von Schmerz- und taktilen Schwellen einhergehen, und ob diese durch die QST-Untersuchung adäquat dargestellt werden, muss noch weiter untersucht werden.

Zu den Stärken der Untersuchung gehört die Fähigkeit, sowohl die Funktion dicker myelinisierter, als auch dünner unmyelinisierter Nervenfasersysteme zu erfassen (Rolke et al. 2006b). Damit weist diese Untersuchung nicht die gleiche Schwäche wie die elektrophysiologische Testung auf (z.B. ENG), die nur die Funktionsfähigkeit dicker myelinisierter Fasergruppen erfassen kann (Rolke et al. 2006b). Ein weiterer Vorteil der QST-Untersuchung ist die nahezu vollstän-

dige Erfassung und Objektivierung der menschlichen Somatosensibilität in ca. 60 min. (Rolke et al. 2006b) und ist daher für die relativ zügige Erstellung von Sensibilitätsprofilen geeignet, unabhängig von der Entität der zugrunde liegenden Erkrankung des Patienten bzw. des kausal verantwortlichen Mechanismus.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Interpretation und Aussagekraft der erhobenen PPT-Werte im Vergleich mit Studienpopulationen aus der Literatur

Die PPT dient zur Objektivierung der Hyperalgesie bei Applikation von stumpfen Druckreizen und ermöglicht eine Aussage darüber, ob bei dem untersuchten Patienten eine Erniedrigung oder Erhöhung dieser Schmerzschwelle vorliegt („gain“ bzw. „loss of function“). Als vorteilhaft bei diesem Parameter gilt, dass er der einzige Parameter der QST-Batterie ist, der den tiefen somatischen Schmerz des Patienten abbilden kann (Mainka et al. 2014). Nebstdem werden durch Verwendung eines Druckalgometers absolute Zahlenwerte erhoben, die nach Abgleich mit den Normwerten der DFNS sofort nach Untersuchung als physiologisch oder krankhaft klassifiziert werden können.

Als nachteilig zu werten, ist seine niedrige Sensitivität (je nach Quelle ca. 77 %) und Spezifität (je nach Quelle ca. 63 %). Ein weiterer Nachteil ist, dass er in der standardisierten QST-Untersuchung als Muskel-Druckschmerzpunkt über der Thenarmuskulatur (PPT_{Thenar}) erfasst wird (Rolke et al. 2006b). Dies führt dazu, dass nicht nur schmerzhafte Sensationen der Muskulatur hervorgerufen werden, sondern zusätzlich schmerzhafte Empfindungen in Sehnen, Knochen und weiteren Strukturen. Dabei ist weder seitens des Patienten, noch des Untersuchers eine eindeutige Lokalisation des Schmerzes möglich.

Hyperalgesie bei Applikation von stumpfen Reizen bei CRPS-Patienten ist gilt als eines der am Häufigsten berichteten und mittels PPT erhobenen Symptome. Mainka et al. (2014) schreiben in ihrer Arbeit dazu: „In CRPS, hyperalgesia to pressure stimuli is the most frequent abnormal (...) sign...“. Neben diesen Autoren beschäftigen sich auch zahlreiche weitere Arbeiten (u.a. van Rooijen, Diana E et al. (2013a), van Rooijen, Diana E et al. (2013b) mit dieser Form der Hyperalgesie und deren adäquater Erfassung.

In meiner Studie habe ich als wichtigsten QST-Parameter die PPT identifiziert. Dieser Parameter zeigte sich sowohl in den parametrischen, als auch bei den nicht-parametrischen Tests bei den CRPS-Patienten, im Vergleich zu den geheilten Kontrollen, als signifikant erniedrigt. Dies deutet auf eine herabgesenkte Schmerzschwelle bei stumpfen Druckreizen hin und damit auf eine Hyperalgesie im Sinne eines „gain of function“ bei den CRPS-Patienten. Vergleicht man die PPT-Werte der CRPS-Patienten mit denen von ganz gesunden Menschen (anhand der DFNS-Normwerte), so zeigt sich, dass auf der betroffenen Körperseite drei von acht Patienten Abweichungen von den Normwerten, ebenfalls im Sinne eines „gain of function“ zeigten (37,5 %). Dies gilt in gleichem Ausmaß auch für die kontralaterale, nicht-betroffene Körperseite. Diese Abweichungen sind jedoch in dieser Studie nicht als charakteristisch für die CRPS-Erkrankung zu werten. Im Vergleich der PPT-Werte der „healthy healers“ und der Normwerte der DFNS zeigten sich diese pathologischen Abweichungen im Sinne einer Hyperalgesie („gain of function“) ebenfalls. Auf der betroffenen Seite zeigten vier Patienten die entsprechenden Werte (26,7 %), während es auf der nicht-betroffenen Seite sogar fünf Patienten (33,3 %) waren. Dies ist kongruent zu der Literatur zu sehen, obwohl dabei jeweils gesunde Kontrollen als Vergleich benutzt wurden und in unserer Studie geheilte Kontrollen, die ebenfalls ein Trauma erlitten hatte.

Abnorme PPT-Werte werden nicht nur bei CRPS-Patienten erhoben, sondern auch bei zahlreichen weiteren Entitäten, die mit Schmerzen in der Extremität einhergehen (z.B. peripheren Nervenverletzungen, Posttherpetische Neuralgien, Tumorschmerzen, Rückenschmerzen, Fibromyalgie, sowie dem Restless Legs Syndrom (Mainka et al. 2014, Mücke et al. 2014). Neben diesen Entitäten werden pathologische Veränderung dieses Parameters auch bei Neuropathien diabetischer bzw. Chemotherapie induzierter Genese erhoben (Mücke et al. 2014).

Abschließend kann gesagt werden, dass die PPT in CRPS-Populationen zwar häufig erniedrigt ausfällt, diese Abweichungen jedoch aufgrund der schlechten Sensitivität und Spezifität nicht sehr aussagekräftig hinsichtlich eines besonderen Mechanismus sind. Eines der Hauptprobleme ist dabei weiterhin die fehlen-

de Kenntnis der dafür verantwortlichen zellulären Grundlagen, die die Basis für eine exakte Interpretation der Befunde liefern könnten. Logisch erscheint, dass Patienten mit Druckschmerzen in einer Extremität pathologische erniedrigte PPT-Werte zeigen und damit per Definition eine Hyperalgesie in der QST-Untersuchung zeigen. Dabei ist es nicht möglich, anhand der QST-Werte auf die Entität der Erkrankung zu schließen. Interessant ist die Tatsache, dass sowohl die CRPS-Patienten, als auch „healthy healers“ abnorme PPT-Werte, in vergleichbarem Ausmaß, in beiden Extremitäten zeigten. Dies deutet auf zentralen Prozess der Schmerzrezeptor-Aktivierung, der Weiterleitung, der Verarbeitung oder der Empfindung hin. Damit erscheint es eher unwahrscheinlich, dass bei der CRPS-Erkrankung lediglich lokale Mechanismen im pathophysiologischen Gesamtprozess eine Rolle spielen.

4.2.2 Sensorische Profile von CRPS-Patienten und solchen mit peripherer Nervenschädigung im Vergleich

Die Diagnose „Periphere Nervenverletzung“ (PNV) erfordert ebenso wie das CRPS Typ II eine tatsächliche Affektion des Nerven, um die diagnostischen Kriterien zu erfüllen. Damit stellt dieses Erkrankungsbild sowohl eine wichtige Differentialdiagnose, als auch eine mögliche „Primärläsion“, die zu CRPS Erkrankung führen kann, dar. Die Differenzierung dieser Krankheitsbilder ist äußerst komplex und kann u.a. mit den „Budapest“-Diagnosekriterien (Harden et al. 2010) gelingen. Um die Unterscheidung dieser Krankheitsbilder zu objektivieren bzw. anhand apparativer Diagnostik messbar zu machen, untersuchten Gierthmühlen et al. (2012) (siehe auch Maier et al. (2010)) 416 Patienten mit unilateralem CRPS Typ I, CRPS TYP II und PNV in der oberen Extremität mittels QST-Untersuchung. Dabei sollte neben einer objektiveren Diskriminierung der Beschwerdebilder geklärt werden, ob sich Unterschiede in den somatosensorischen Profilen der drei verschiedenen Patientengruppen nachweisen lassen und so eine Ordnung der Syndrome nach „Symptomclustern“ gelingen kann.

Hinsichtlich der sensorischen Profile zeigten sich folgende Charakteristika:

- Bei allen drei Krankheitsbildern präsentierte eine Mehrheit der Patienten (ca. 67 %) eine Kombination aus „loss of function“ (dominant dabei die

Parameter MDT und CDT) und „gain of function“ (dominant dabei die Hyperalgesie bei PPT und MPS).

- Die CRPS Typ I-Population wies mehr Plus- und weniger Negativsymptomatik als PNV-Patienten.
- Das CRPS Typ II schien dabei eine Art „Mittelstellung“ zwischen den beiden anderen Syndromen einzunehmen. Patienten dieser Erkrankung zeigten einerseits die Plus symptomatik der Typ I-Patienten, andererseits auch die Minussymptomatik der PNV-Patienten, jedoch nicht so ausgeprägt wie die Patientengruppen der entsprechenden Kollektive.
- CRPS Typ I- und CRPS Typ II-Patienten verfügten über nahezu identische sensorische Profile, einziger Unterschied war die ausgeprägter präsentierte Minussymptomatik hinsichtlich einer abnorm verminderten MDT bei den CRPS Typ II-Patienten.

Abschließend kann festgehalten werden, dass mittels QST einige Unterschiede in den Krankheitspopulationen nachgewiesen werden konnte. Diese Unterschiede waren jedoch laut Autoren nicht signifikant genug, um eine charakteristische Zuordnung von Symptom zu Syndrom zu gewährleisten (Gierthmühlen et al. 2012). Die QST-Ergebnisse der drei verschiedenen Entitäten scheinen dabei ein komplexes „Überlappungsmuster“ aufzuweisen, dessen Interpretation schwierig ist und somit keine eindeutigen diagnostischen Aussagen anhand der Zahlenwerte möglich sind.

Zu dieser multizentrischen Studie ist kritisch anzumerken, dass die Autoren den verschiedenen Zentren keinen einheitlichen Diagnose-Algorithmus vorschrieben und somit jedes Klinikum seine eigenen Diagnosekriterien verwendete. Dies könnte ein als beeinflussender Faktor auf die Statistik und dessen Interpretation sein, da unterschiedliche Algorithmen zu verschiedenen Gruppeneinteilungen geführt haben könnten. Auch in unserer Studie konnten mittels der angewandten Methoden und Analyse des QST-Profiles keine Zusammenhänge zwischen Ätiologie des individuellen CRPS und spezifischer Ausprägung der einzelnen QST-Parameter aufgezeigt werden. Hierzu würden größere Studien mit entsprechenden Populationszahlen benötigt werden. Desweiteren müsste einerseits das auslösende Ereignis der Erkrankung klar identifiziert werden, als auch

die QST-Untersuchung im gleichen zeitlichen Abstand nach eben diesem durchgeführt werden. Selbst unter diesen Bedingungen erscheint es nach dem aktuellen Stand der Forschung sehr fraglich, ob eine bestimmte Entität zu einem spezifischen QST-Profil führt, da dieses nicht spezifisch genug ist und lediglich einen Einblick in das Maß der generellen Beeinträchtigung bietet.

4.2.3 Einordnung der Ergebnisse des BDI-II in die aktuelle Studienlage

Gemäß der Ergebnisse der statistischen Gruppenvergleiche unter Kapitel 3.1.2 wurden beide Studienpopulationen dieser Studie als „nicht-depressiv“ bzw. „klinisch unauffällig“ eingestuft (gemäß der awmf Leitlinie für „unipolare Depression“). Dennoch zeigt sich nach Betrachtung der Rohdaten, dass vier der acht CRPS-Patienten (50%) auffällige Werte in ihren BDI-II Fragebögen zeigten. Drei von ihnen konnten nach Auswertung ihrer Individualwerte als „leicht depressiv“ und ein Patient als „mittelgradig depressiv“ eingestuft werden. Bei der Sichtung der Rohdaten der „healthy healers“ zeigten sich alle Einzelwerte als normwertig. Aus Studien ist bezüglich des Zusammenhanges zwischen CRPS und einer Angststörung bzw. Depression kein einheitliches Fazit zu entnehmen. Bean et al. (2014) führten hierzu eine Arbeit mit CRPS- und Rückenschmerzpatienten durch. Als Fazit ziehen sie, dass möglicherweise nicht die Depression, Angst oder Kinesiophobie selbst für die Entstehung des CRPS verantwortlich gemacht werden dürfen. Vielmehr würden durch diese psychischen Affektionen verstärkte Reaktionen des sympathischen Nervensystems ausgelöst, welche die CRPS-Symptome triggern könnte (siehe Kapitel 1.5.2). Des Weiteren führen die Autoren die Vielzahl der Symptome der CRPS-Patienten (im Vgl. zu Rückenschmerzpatienten) an, die für den Patienten sichtbar auf der Haut zu finden sind. Dieses „vor Augen halten“ der Symptomatik könnte demnach die Angst vor weiter schwerwiegenden Beschwerdebildern führen und somit zu einer Entstehung bzw. Verschlimmerung der psychologischen Erscheinungen führen. Zu guter Letzt gehen die Autoren von einem Circulus vitiosus aus: Schmerzen bedingen Veränderungen der Stimmung, die wiederum einen Verschlimmerung der Schmerzen bewirken. Dilek et al. (2012) untersuchten, ob eine ängstliche Persönlichkeitsstruktur als Risikofaktor für die Entwicklung eines CRPS Typ 1 zu werten ist. Dabei untersuchten sie 50 Patienten, die nach Fraktur des dista-

len Radius eine Versorgung mittels Gipsverband erhielten. Sie konnten herausarbeiten, dass die 13 Personen die daraufhin ein CRPS entwickelten, höhere Zahlenwerte in ihren BDI-Fragebögen aufwiesen als diejenigen, die kein CRPS entwickelt hatten (12,38 bzw. 7,78), konnten jedoch keine Signifikanz nachweisen. Des Weiteren wird in ihrer Arbeit das mögliche Bestehen einer „Sudeck type personality“ diskutiert, eine Persönlichkeitskonstellation mit einem höheren Niveau an Angst und niedrigerem Stimmungsniveau. Diese Persönlichkeitsstruktur (und zahlreiche weitere mit Störungen der Emotionen, Selbstwert, Angst, Somatisierung, usw.) werteten sie abschließend in ihrer Studie als Risikofaktor zur Entwicklung eines CRPS. Żyluk und Puchalski (2014) konnten in ihrer Arbeit ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede, hinsichtlich psychologischer Fragebögen, zwischen CRPS-Patienten und solchen mit Trauma ohne Ausbildung der Erkrankung feststellen.

Dieses Ergebnis ist kongruent mit denen aus Metanalysen, die eine systematische Literaturanalyse über den Zusammenhang von psychologischen Faktoren und der CRPS-Erkrankung vornahmen (u.a. Bean et al. (2014)). Hierbei zeigte sich, dass sich in großen Studien keinerlei statistische Zusammenhänge zwischen psychologischen Faktoren (Depression, Angst, einschneidenden Lebensereignissen, Feindseligkeit, Verhaltensstörungen, Schlafstörungen und zahlreiche weitere) und dem Auftreten einer CRPS-Erkrankung nachwiesen ließen.

Als Fazit ist zu bemerken, dass die statistischen Auswertungen der BDI-II-Gruppenvergleiche dieser Arbeit, im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien, eine signifikante Differenz hinsichtlich der Zahlenwerte der beiden Studienpopulationen aufzeigen konnte. Allerdings müssen beide Populationen dennoch als „klinisch unauffällig“ gewertet werden. Dieses Ergebnis ist deckungsgleich zu denen aus Metaanalysen gewonnen Erkenntnissen. Letztendlich stellt sich die Frage, ob Patienten, die nach Fraktur an einem CRPS leiden, tatsächlich kein differentes Persönlichkeitsprofil zu „healthy healern“ aufweisen, oder noch keine psychologischen „Tools“ vorhanden sind, die suffizient genug sind, um mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen zu detektieren.

4.2.4 Vom Laborversuch bis zum QST-Datensatz: Praktische Relevanz und klinische Übertragbarkeit zugrunde liegender pathophysiologischer Konzepte

Um die pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung zu verstehen, sind seitens der Wissenschaft zahlreiche Tierversuche unternommen worden. Dabei zeigte sich unter Anderem, dass durch Affektion (Ligation bzw. Resektion) spezifischer Nerven der Ratte zahlreiche Symptome des CRPS Typ II und mittels eines Ischämie Modells, die klinischen Erscheinungen des CRPS Typ I repliziert werden konnten (Guo et al. (2014), Ragavendran et al. (2013), Coderre et al. (2004)). Dabei konnte im CRPS-Modell von Guo et al. (2014) gezeigt werden, dass nicht die isolierte Fraktur oder die Immobilisation durch den Gipsverband an sich, sondern die Kombination aus beiden Faktoren einen bedeutenden Anteil an der Pathogenese zu haben scheint. Im Rahmen dieser Untersuchung konnten die Autoren bei den Tieren zudem erhöhte Werte der Substanz P, CGRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6 nachweisen.

Im Ischämie Modell führen ischämische Zustände zu Ödemen, Akkumulation toxischer Metaboliten und Entstehung eines Kompartmentsyndromes. Diese Kombination könnte durch eine Störung der Integrität der Blut-Nerven-Schranke periphere Nerven schädigen. Damit wären die Bedingungen für einen anhaltenden, tief sitzenden, schwer zu lokalisierenden Schmerz geschaffen, der häufig von Patienten geschildert wird.

Überdies könnten mit dieser „Kausalkette“ auch die pathologisch veränderten QST-Daten erklärt werden: Die abnormen MPT- und CPT-Werte kämen dadurch zustande, dass die peripheren Rezeptoren der entsprechenden Empfindung (Ruffini-/ Merkelzelle bzw. Kaltrezeptor) in ihrer Integrität gestört sind. Durch Ausbreitung des Entzündungsprozesses (entweder durch Immunzellen, Zytokine oder Neuropeptide) würden demnach auch übergeordnete Afferenzen in Mitleidenschaft gezogen (MPT = A α -, A β -, A δ -Fasern, CPT = A δ -Fasern). Schlussendlich könnten nach weiterer Ausweitung des Prozesses auch der Vorderseiten- bzw. der Hinterstrang gestört werden, was wiederum zu Veränderungen auf kortikaler Ebene führen könnte. Auch die fehlenden HPT-Werte in beiden Studien ließen sich damit erklären: Die von den Untersuchern gewählten

„Läsionsmechanismen“ führten nicht zu einer suffizienten Störung der Warmrezeptoren und der afferenten C-Faser, somit konnte dahingehend keine Störung nachgewiesen werden.

Zytokine in Humanstudien

Neben Tierversuchen wurden in jüngerer Vergangenheit diverse Studien an Patienten durchgeführt, um die Rolle von zirkulierenden Zytokinen in der Pathophysiologie des CRPS zu illuminieren. Lenz et al. (2013) konnten ihrer Arbeit zeigen, dass zumindest in der Frühphase der Erkrankung, inflammatorische Prozesse eine bedeutsame Rolle spielen. Sie legten dar, dass bei CRPS-Patienten in der Frühphase des CRPS, im Vergleich zu gesunden Menschen, die Spiegel der pro-inflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und das Inflammatorische Makrophagenprotein (MIP-1 β) erhöht waren, während der anti-inflammatorisch wirkende Interleukinrezeptor-Antagonist 1 (IL-RA1) vermindert war. Allerdings waren diese Ergebnisse nur in den ersten sechs Monaten messbar. So zeigte sich nach diesem Zeitraum, innerhalb dessen eine suffiziente Schmerztherapie vorgenommen wurde, eine beinahe vollständige Normalisierung dieser Werte. Veränderte Interleukin-Spiegel konnten auch Schlereth et al. (2014) aufzeigen. Sie erhoben erhöhte Serumspiegel der Zytokine TNF- α , IL-2, IL-1 β , IL-6, CGRP und Substanz P, während hingegen IL-4 und IL-10 herunter reguliert waren. Diese Ergebnisse sind partiell mit denen von Birklein et al. (2014) deckungsgleich. In den betroffenen Extremitäten ihrer Patienten fanden sie im Akutstadium hochregulierte TNF- α - und IL-6-Spiegel. Im chronischen Verlauf waren diese Parameter allerdings normwertig. In unserer Studie konnten keine erhöhten Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten) bei den CRPS-Patienten, im Vergleich zu den „healthy healers“, nachgewiesen werden. Dies könnte einerseits darauf zurück zu führen sein, dass die inflammatorischen Prozesse des CRPS auf lokale Gebiete begrenzt sind, zumindest bei den hiesigen Patienten. Folgerichtig könnten die Inflammationsprozesse nicht suffizient im Blut nachgewiesen werden. Andererseits könnten die hier untersuchten CRPS-Patienten das Akutstadium ihrer Erkrankung bereits durchlaufen haben (nur zwei Patienten litten zum Untersuchungszeitpunkt kürzer als sechs Monate an CRPS). So dass davon auszugehen ist, dass selbst wenn

sich initial Entzündungszeichen gezeigt hätten, diese sich im Zeitverlauf bereits zurück gebildet hätten. Dies bleibt letztendlich aber spekulativ.

Autoantikörper in Humanstudien

Schlereth et al. (2014) konnten bei CRPS-Patienten Autoantikörper gegen adrenerge β_2 -Rezeptoren und den muskarinergen-2 Rezeptor finden. Ebenfalls Auto Ak (IgG) gegen adrenerge Rezeptoren (α -1a) konnten Dubuis et al. (2014) in ihrer Arbeit nachweisen. Blaes et al. (2015) zeigten in ihrer Arbeit, dass Patienten von einer Plasmapharese profitieren können, wenn ihnen durch diese Methode adrenergen β -2-Rezeptor Autoantikörper entzogen werden. Nach dieser Prozedur verbesserten sich die Patienten sowohl hinsichtlich des Schmerzes, als auch in der autonomen Symptomatik. Nebstdem zeigten Li et al. (2014) weitere Zusammenhänge zwischen Autoantikörpern und dem Schmerzbild des CRPS. Sie wiesen nach, dass CD20-positive B-Zellen Autoantikörper produzieren können, die zu CRPS-ähnlichen Empfindungen führen können.

Autoantikörper im Transfermodell Tier-Mensch

In einem Transfer-Traumamodell übertrugen Tékus et al. (2014) die IgG-Antikörper von chronischen CRPS-Patienten auf Mäuse, denen kurz zuvor die Plantarsehne bzw. die Muskulatur des Hinterbeines inzidiert worden war. Diese Mäuse zeigten daraufhin signifikante Anstiege in der mechanischen Hyperalgesie und Ödemen im Vergleich zu Kontrolltieren, die keine entsprechenden Antikörper infundiert bekommen hatten. Ebenfalls konnten deutliche Anstiege der Substanz P gemessen werden.

Immunzellpopulation

Um die Aktivität und Quantität der Immunzellpopulationen (Mastzellen, epidermale Langerhanszellen und gewebeständige T-Zellen) bei chronischem CRPS zu messen, untersuchten Goebel (2014) Hautbiopsien von Patienten. Dabei konnten sie keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Immunzellzahl, der Mastzell-dichte und der Aktivität zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Extremitäten der Patienten feststellen.

Zusammenfassung

Die aktuelle Studienlage bezüglich der Rolle von Zytokinen in der Pathophysiologie des CRPS ist äußerst heterogen. Zusammenfassend kann gesagt werden,

dass zumindest die Akutphase der Erkrankung mit einem proinflammatorischen Zytokinstatus assoziiert zu sein scheint. In der Literatur vermehrt beschrieben werden dabei erhöhte Spiegel des TNF- α und einige IL (2, 6, 10). Im Zeitverlauf der Erkrankung scheinen sich diese Werte allerdings wieder zu normalisieren, so dass sich daraus aktuell keine generellen Empfehlungen ableiten lassen. In dieser Arbeit konnten dazu keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. Bei den CRPS-Patienten konnten zum Untersuchungszeitpunkt keine erhöhten Entzündungszeichen festgestellt werden. Ob dafür kausal einer der pathophysiologischen Mechanismen verantwortlich ist, oder die Patienten ihre Erkrankung schon in ihrem chronischen Stadium präsentierten, bleibt offen. Zudem ist weiter fraglich, auf welcher Ebene sich die Inflammationsprozesse abspielen und ob sich diese mit den erhobenen Methoden überhaupt abbilden lassen.

Hinsichtlich der Autoantikörper erscheint die Studienlage noch dünner. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Datenlage nicht ausreichend genug, um daraus eine Aussage bezüglich Diagnostik und Therapie treffen zu können. Zwar beschreiben einige Studien Verbesserungen der klinischen Symptomatik der Patienten nach Aphaese verschiedener Antikörper, jedoch existiert für dieses Vorgehen bislang keine ausreichende wissenschaftliche Studiengrundlage.

4.3 Limitationen der Arbeit

Die Arbeit unterliegt einigen Limitationen die nachfolgend genannt werden. Zum einen waren die Stichproben mit acht CRPS- und fünfzehn Kontrollpatienten in ihrer Größe begrenzt. Des Weiteren war die Geschlechterverteilung mit 100 % weiblichen Patienten bei der CRPS- und lediglich 40 % bei der Kontrollgruppe nicht gänzlich ausgewogen. Überdies war die Kontrollgruppe um 11,22 Jahre im Schnitt jünger, als die Patientengruppe.

Weitere Einschränkungen der Aussagekraft ergeben sich durch die Schmerzmedikation der CRPS-Patienten. Es wird vermutet, dass eine suffiziente Schmerzmedikation Einfluss auf das QST-Ergebnis haben könnte. Überdies ist diese Arbeit durch die QST-Untersuchung mit einigen Stärken und Schwächen zu assoziieren, die unter 4.1.4 aufgeführt sind. Bezüglich des DASH-Fragebogens ist zu bemerken, dass sowohl die zeitlichen Unterschiede zwi-

schen Ereignis und Ausfüllen des Fragebogens, als auch die Therapieregime in den Studienpopulationen sehr divergieren (Operation, konservatives Vorgehen, Schmerztherapie). Daher sind diese Werte nur schwierig zu interpretieren. Zudem steigen die DASH-Summenwerte mit steigendem Lebensalter an, was bei einem mittleren Unterschied des Lebensalters von 11,22 Jahren eine Rolle spielen könnte.

4.4 Ausblick

Von zentraler Bedeutung für die Zukunft ist das Entschlüsseln der zugrunde liegenden pathophysiologischen Abläufe der CRPS-Erkrankung. Ohne genaueste Kenntnis über die beteiligten Mechanismen und Faktoren gestaltet sich die Entwicklung von neuen Therapieschemen als äußerst anspruchsvoll. Dieses Verstehen der substanzialen Prozesse benötigt einerseits größere, methodologisch anspruchsvolle Tierversuche, die auf der Ebene der Grundlagenforschung neue Erkenntnisse ans Tageslicht bringen sollten. Zum anderen werden klinischen Studien benötigt, die eventuell zur Risikostratifizierung des CRPS beitragen könnten. Interessant ist dahingehend das „Blutprofiling“ von Patienten, das möglicherweise in naher Zukunft Licht ins Dunkel der zahlreichen modulatorischen Fähigkeiten von miRNAs bringen könnte.

Nebstdem sollte auch die Diagnostik im Sinne der QST überdacht werden. Möglicherweise lassen sich in Zukunft neue Parameter eruieren, die zur effektiveren Quantifizierung der Symptome dienen.

5. Zusammenfassung

Das CRPS ist ein komplexes Krankheitsbild mit Symptomen im Bereich der Sensorik, Vasomotorik, Sudomotorik/Ödemen, sowie der Motorik. Die Diagnose wird klinisch anhand der genannten Symptome gestellt. Zahlreiche pathophysiologische Mechanismen werden als ursächlich diskutiert, wobei mittlerweile ein allgemeiner Konsens darüber besteht, dass keine einzelnen Mechanismen, sondern vielmehr ein Zusammenspiel derer als Ursache anzunehmen ist. Durch die komplexen pathophysiologischen Abläufe gestalten sich die Therapieansätze schwierig. Bezüglich des Therapieerfolges bietet die aktuelle Literatur ein gemischtes Bild. Während einige Veröffentlichungen ein schlechtes Outcome prognostizieren (Bean et al. 2015), zeigen andere ein positiveres Bild an möglichen Therapieerfolgen (Birklein et al. 2015). Klar zu sein scheint, dass eine Therapie so schnell wie möglich begonnen werden muss, um mögliche chronische, langjährige Krankheitsverläufe zu verhindern.

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals somatosensorische Profile von CRPS-Patienten mit geheilten Kontrollpatienten und nicht mit Gesunden zu vergleichen. Ferner wurden in Fragebögen psychologische Komorbiditäten und Grad der Beeinträchtigung erfasst.

Diese Arbeit konnte einen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der PPT zeigen. Dies deutet auf eine abnorme Erniedrigung der Druckschmerzschwelle und damit erhöhte Druckempfindlichkeit. Nebstdem konnte diese Arbeit auch signifikante Korrelationen mit den Parametern Alter/WDT, Alter/MDT, Alter/CDT und Alter/TSL nachweisen. Diese Ergebnisse sind kongruent mit denen aus Studien, die CRPS-Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen. Im psychologischen Fragebogen BDI-II zeigten sich zwar signifikante Differenzen hinsichtlich der Zahlenwerte, jedoch sind abschließend beide Populationen als „klinisch unauffällig“ bzw. als „nicht depressiv“ zu werten. Auch diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit Daten aus der Literatur. Im DASH Fragebogen konnten ebenfalls signifikante Gruppendifferenzen aufgezeigt werden. Dabei lagen beide Gruppen deutlich über einem Punktwert von 20, was im postoperativen Screening sowohl als nicht-zufriedenstellendes Behandlungsergebnis gewertet werden muss, als auch einen Einblick in die Einschränkungen liefert, de-

nen beide Studienpopulationen im Alltag unterliegen. Abschließend lässt sich aus der Zusammenschau der Befunde ableiten, dass CRPS-Patienten nicht nur gegenüber gesunden Menschen, sondern auch gegenüber geheilten Kontrollen nach traumatischer Läsion, eine erhebliche „Mehrschädigung“ des somatosensorischen Systems erfahren und damit im Alltag in erheblichem Maße eingeschränkt sind.

6. Literaturverzeichnis

- Allen G, Galer BS and Schwartz L (1999): Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain*; 80 (3), S. 539–544.
- Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC and Treede RD (2002): Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: Two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*; 96 (1-2), S. 141–151.
- Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W and Kydd RR (2015): Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. *Eur J Pain*; 20 (6), S. 884–894.
- Bean DJ, Johnson MH and Kydd RR (2014): Relationships between psychological factors, pain, and disability in complex regional pain syndrome and low back pain. *Clin J Pain*; 30 (8), S. 647–653.
- Birklein F, Riedl B, Claus D and Neundörfer B (1998): Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res*; 8 (2), S. 79–85.
- Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M and Neundorfer B (2000): Neurological findings in complex regional pain syndromes - analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*; 101 (4), S. 262–269.
- Birklein F, Schmelz M, Schifter S and Weber M (2001): The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*; 57 (12), S. 2179–2184.
- Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundörfer B and Handwerker HO (1997): Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain*; 69 (1-2), S. 49–54.
- Birklein F, Drummond PD, Li W, Schlereth T, Albrecht N, Finch PM et al. (2014): Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *J Pain*; 15 (5), S. 485–495.
- Birklein F, O'Neill D and Schlereth T (2015): Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology*; 84 (1), S. 89–96.
- Birklein F and Schmelz M (2008): Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett*; 437 (3), S. 199–202.
- Blaes F, Dharmalingam B, Tschernatsch M, Feustel A, Fritz T, Kohr D et al. (2015): Improvement of complex regional pain syndrome after plasmapheresis. *Eur J Pain*; 19 (4), S. 503–507.
- Blumberg H, Griesser HJ und Hornyak M (1992): Das distale posttraumatische Odem--Symptom einer sympathischen Reflexdystrophie (M. Sudeck)? *Z Orthop Unfall*; 130 (1), S. 9–15.
- Borchers AT and Gershwin ME (2014): Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev*; 13 (3), S. 242–265.
- Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E et al. (2004): Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*; 108 (3), S. 248–257.

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M et al. (1999): External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain*; 81 (1-2), S. 147–154.

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M and Stanton-Hicks M (2002): Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*; 95 (1-2), S. 119–124.

Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher D and Campbell JA (1992): Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 55 (1), S. 56–59.

Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L and Bennett GJ (2004): Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain*; 112 (1-2), S. 94–105.

De Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, van Eijs F, van Kleef M, Bauer MC et al. (2010): Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*; 14 (5), S. 510–513.

Dilek B, Yemez B, Kizil R, Kartal E, Gulbahar S, Sari O and Akalin E (2012): Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatol Int*; 32 (4), S. 915–920.

Drummond PD, Finch PM, Edvinsson L and Goadsby PJ (1994): Plasma neuropeptide Y in the symptomatic limb of patients with causalgic pain. *Clin Auton Res*; 4 (3), S. 113–116.

Drummond PD, Skipworth S and Finch PM (1996): Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci*; 91 (1), S. 73–77.

Dubuis E, Thompson V, Leite MI, Blaes F, Maihöfner C and Greensmith D (2014): Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain*; 155 (11), S. 2408–2417.

Evans JA (1946): Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am*; 26, S. 780–790.

Förderreuther S, Sailer U and Straube A (2004): Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*; 110 (3), S. 756–761.

Galer BS, Bruehl S and Harden RN (1998): IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. International Association for the Study of Pain. *Clin J Pain*; 14 (1), S. 48–54.

Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V et al. (2011): Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*; 152 (3), S. 548–556.

Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede RD, Birbaumer N et al. (2012): Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain*; 153 (4), S. 765–774.

- Goebel A (2014): Cellular and behavioural models to predict responses to immunoglobulin G treatment in complex regional pain syndrome. *Clin Exp Immunol*; 178 (1), S. 136–137.
- Goldberg JM and Lindblom U (1979): Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 42 (9), S. 793–803.
- Greenspan JD and McGillis SL (1994): Thresholds for the Perception of Pressure, Sharpness, and Mechanically Evoked Cutaneous Pain: Effects of Laterality and Repeated Testing. *Somatosens Mot Res*; 11 (4), S. 311–317.
- Guo TZ, Wei T, Li WW, Li XQ, Clark JD and Kingery WS (2014): Immobilization contributes to exaggerated neuropeptide signaling, inflammatory changes, and nociceptive sensitization after fracture in rats. *J Pain*; 15 (10), S. 1033–1045.
- Hampf G, Bowsher D, Wells C and Miles J (1990): Sensory and autonomic measurements in idiopathic trigeminal neuralgia before and after radiofrequency thermocoagulation: differentiation from some other causes of facial pain. *Pain*; 40 (3), S. 241–248.
- Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M et al. (1999): Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*; 83 (2), S. 211–219.
- Harden RN, Bruehl S, Perez R, Birklein F, Marinus J, Maihofner C et al. (2010): Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*; 150 (2), S. 268–274.
- Harden RN and Bruehl S (2005): Diagnostic criteria: the statistical derivation of the four criteria on factors. Current diagnosis and therapy. IASP, Seattle (WA).
- Hassantash SA, Afrakhteh M and Maier RV (2003): Causalgia: a meta-analysis of the literature. *Arch Surg*; 138 (11), S. 1226–1231.
- Hirschfeld G, Blankenburg MR, Süß M and Zernikow B (2015): Overcoming pain thresholds with multilevel models-an example using quantitative sensory testing (QST) data. *PeerJ*; e1335.
- Huge V, Lauchart M, Förderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad SC et al. (2008): Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type I (CRPS I). *PLoS one*; 3 (7), e2742.
- Huge V, Lauchart M, Magerl W, Beyer A, Moehle P, Kaufhold W et al. (2011): Complex interaction of sensory and motor signs and symptoms in chronic CRPS. *PLoS one*; 6 (4), e18775.
- Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J and Zijlstra FJ (2002): Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*; 11 (1), S. 47–51.
- Huygen FJ, Niehof S, Klein J and Zijlstra FJ (2004): Computer-assisted skin videothermography is a highly sensitive quality tool in the diagnosis and monitoring of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Appl Physiol*; 91 (5-6), S. 516–524.

- Keller F, Hautzinger M und Kühner C (2008): Zur faktoriellen Struktur des deutschsprachigen BDI-II. *Z Klin Psychol Psychother*; 37 (4), S. 245–254.
- Kühner C, Bürger C, Keller F und Hautzinger M (2007): Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Nervenarzt*; 78 (6), S. 651–656.
- Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW and Reneman RS (1995): Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain*; 60 (3), S. 333–340.
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA and Tsai EF (1991): Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol*; 66 (1), S. 190–211.
- Lenz M, Uçeyler N, Frettlöh J, Höffken O, Krumova EK, Lissek S et al. (2013): Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months. *Pain*; 154 (10), S. 2142–2149.
- Leriche R (1916): De la causalgie envisagée une névrite du sympathique et de son traitement par öa dénuation et lèxcisiöin des plexus nerveux périartériels. *Presse méd*; 24, S. 178–180.
- Li WW, Guo TZ, Shi X, Czirr E, Stan T, Sahbaie P et al. (2014): Autoimmunity contributes to nociceptive sensitization in a mouse model of complex regional pain syndrome. *Pain*; 155 (11), S. 2377–2389.
- Magerl W, Wilk SH and Treede RD (1998): Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*; 74 (2-3), S. 257–268.
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F et al. (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 (3), S. 439–450.
- Maier C und Gleim M (1998): Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Schmerz*; 12 (4), S. 282–303.
- Maihöfner C und Birklein F (2007): Komplex regionale Schmerzsyndrome: Neues zu Pathophysiologie und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 75 (6), S. 331–342.
- Mainka T, Bischoff FS, Baron R, Krumova EK, Nicolas V, Pennekamp W et al. (2014): Comparison of muscle and joint pressure-pain thresholds in patients with complex regional pain syndrome and upper limb pain of other origin. *Pain*; 155 (3), S. 591–597.
- Mattle H und Mumenthaler M (2012): Neurologie. 13., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Merskey H and Bogduk N (1994): Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press.
- Miao FJ, Jänig W and Levine JD (1996): Role of sympathetic postganglionic neurons in synovial plasma extravasation induced by bradykinin. *J Neurophysiol*; 75 (2), S. 715–724.

De Mos M, De Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Ch Stricker BH and Sturkenboom MC (2007): The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*; 129 (1-2), S. 12–20.

De Mos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC (2009): Outcome of the complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*; 25 (7), S. 590–597.

Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T et al. (2014): Quantitative sensorische Testung. *Schmerz*; 28 (6), S. 635-646.

Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y and Gott R (2006): Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*; 120 (3), S. 235–243.

Offenbächer M, Ewert TH, Sangha O and Stucki G (2003): Validation of a German version of the 'Disabilities of Arm, Shoulder and Hand' questionnaire (DASH-G). *Z Rheumatol*; 62 (2), S. 168–177.

Ragavendran JV, Laferrière A, Xiao WH, Bennett GJ, Padi SS, Zhang J and Coderre TJ (2013): Topical combinations aimed at treating microvascular dysfunction reduce allodynia in rat models of CRPS-I and neuropathic pain. *J Pain*; 14 (1), S. 66–78.

Roganovic Z and Mandic-Gajic G (2006): Pain syndromes after missile-caused peripheral nerve lesions: part 1--clinical characteristics. *Neurosurgery*; 59 (6), S. 1226-36.

Rolke R, Andrews K, Magerl W und Treede RD (2010): Quantitative sensorische Testung - Handlungsanweisung für den Untersucher. Eine standardisierte Testbatterie für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DNFS). Mannheim.

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. (2006a): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*; 123 (3), S. 231–243.

Rolke R, Mager W, Campbell K, Andrews SC, Caspari S, Birklein F and Treede RD (2006b): Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*; 10 (1), S. 77–88.

Rommel O, Malin JP, Jänig W und Zenz M (2004): Klinische Auffälligkeiten bei Patienten mit chronischem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (sympathische Reflexdystrophie/Kausalgie). *Anaesthesist*; 53 (10), S. 965–977.

Sandroni P, Low PA, Ferrer T, Opfer-Gehrking TL, Willner CL and Wilson PR (1998): Complex regional pain syndrome I (CRPS I): prospective study and laboratory evaluation. *J Pain*; 14 (4), S. 282–289.

Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL and Low PA (2003): Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*; 103 (1-2), S. 199–207.

Schlereth T, Drummond PD and Birklein F (2014): Inflammation in CRPS: role of the sympathetic supply. *Auton Neurosci*; 182, S. 102–107.

- Schwartzman RJ and Kerrigan J (1990): The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*; 40 (1), S. 57–61.
- Schwartzman RJ, Erwin KL and Alexander GM (2009): The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*; 25 (4), S. 273–280.
- Sherman RA, Karstetter KW, Damiano M and Evans CB (1994): Stability of temperature asymmetries in reflex sympathetic dystrophy over time and changes in pain. *Clin J Pain*; 10 (1), S. 71–77.
- Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ et al. (2003): Quantitative sensory testing: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*; 60 (6), S. 898–904.
- Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R and Wilson P (1995): Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*; 63 (1), S. 127–133.
- Sudeck P (2005): On acute inflammatory bone atrophy. *J Hand Surg Br*; 30 (5), S. 477–481.
- Sudeck, P (1902): Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr*; 28, S. 336–338.
- Tékus V, Hajna Z, Borbély E, Markovics A, Bagoly T, Szolcsányi J et al. (2014): A CRPS-IgG-transfer-trauma model reproducing inflammatory and positive sensory signs associated with complex regional pain syndrome. *Pain*; 155 (2), S. 299–308.
- Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, Hallin R and Koltzenburg M (1995): Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain*; 63 (1), S. 11–20.
- Van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RG and van Hilten JJ (2001): Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain*; 91 (3), S. 259–261.
- Van Rooijen DE, Marinus J, Schouten AC, Noldus LP and van Hilten JJ (2013a): Muscle hyperalgesia correlates with motor function in complex regional pain syndrome type 1. *J Pain*; 14 (5), S. 446–454.
- Van Rooijen DE, Marinus J, van Hilten and Jacobus J (2013b): Muscle hyperalgesia is widespread in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*; 154 (12), S. 2745–2749.
- Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE and Goris RJ (1993): Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*; 342 (8878), S. 1012–1016.
- Wasner G (2001): Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*; 124 (3), S. 587–599.
- Wasner G (2002): Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain*; 98 (1-2), S. 19–26.
- Weber M, Birklein F, Neundörfer B and Schmelz M (2001): Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain*; 91 (3), S. 251–257.

Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA and Treede RD (1999): Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*; 122 (12), S. 2245–2257.

Żyluk A and Puchalski P (2014): Complex regional pain syndrome of the upper limb: a review. *Neurol Neurochir Pol*; 48 (3), S. 200–205.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1: „Budapest“-Diagnosekriterien modifiziert nach Harden et al. (2010).	3
Tab. 2: Demographische Eigenschaften der beiden Studienpopulationen im Vergleich, sowie Schmerz-charakteristika mit numerischer Rating-Skala (NRS). In Klammern sind die jeweiligen Standard-abweichungen dargestellt (* $p < 0.05$, zweiseitiger t-Test).....	29
Tab. 3: Ergebnisse der Fragebogenauswertung, dargestellt in absoluten Zahlenwerten. Die Fehlerbalken stellen die jeweilige Standardabweichung dar (* $p < 0.05$, zweiseitiger t-Test).....	31
Tab. 4: Ergebnisse des parametrischen T-Tests zur Erfassung statistischer Signifikanzen der QST-Profile im Gruppenunterschied, ausgehend von einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$	33
Tab. 5: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mann-Whitney-Tests zur Erfassung statistischer Signifikanzen der QST-Profile im Gruppenunterschied ausgehend von einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$	34
Tab. 6: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Pearson in der Kontrollgruppe.	34
Tab. 7: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Pearson in der CRPS-Gruppe.	35
Tab. 8: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Pearson in der Gesamtstichprobe.....	36
Tab. 9: Ergebnisse des Vergleichs der CRPS-Population des Testareals mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profils. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig.	37
Tab. 10: Ergebnisse des Vergleichs der CRPS-Population des Kontrollareals mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profils. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig. Der Stern markiert Normabweichungen, die sowohl auf Test- als auch Kontrollseite eines selben Patienten zu finden waren.	38
Tab. 11: Ergebnisse des Vergleichs Testareale der „healthy healers“ mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profils. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig.	40
Tab. 12: Ergebnisse des Vergleichs der Kontrollareale „healthy healers“ mit einer Normdatenpopulation anhand des QST-Profils. A = Abweichung vom Normwert, N = Normwertig.. Der Stern markiert Normabweichungen, die sowohl auf Test- als auch Kontrollseite eines selben Patienten zu finden waren.	41

Abb. 1: Klinische Symptome bei CRPS (modifiziert nach: Maihöfner und Birklein (2007) a.) CRPS I im Akutstadium mit Schwellung, Verfärbung und Funktionseinschränkung der linken Hand nach distaler Radiusfraktur. b.) CRPS II mit Schwellung und eingeschränkte Beweglichkeit bei versuchtem Faustschluss. Z.n. operativer Therapie eine Karpaltunnel-Syndroms. c.) CRPS I mit Hypertrichose rechts. d.) CRPS I in chronifiziertem Zustand mit bläulich livider Verfärbung und trophischer Hautstörung. Mit freundlicher Genehmigung durch den Thieme Verlag	9
Abb. 2: Kortikale Reorganisation bei CRPS der linken Hand. Die kortikale Extension der Hand (Abstand Digitus 1-5) nahm von 1,42cm auf der gesunden auf 0,8 cm an der erkrankten Seite ab. Mod. nach Maihöfner und Birklein (2007). Mit freundlicher Genehmigung durch den Thieme Verlag	13
Abb. 3: MSA-Gerät der Firma Somedic (Schweden). Mit freundlicher Genehmigung des Herstellers	22
Abb. 4: Von Frey Haare OptiHair ₂ -Set, MARSTOCK _{nerve} test (Schriesheim). Bild im Internet frei verfügbar.....	24
Abb. 5: Standardisierte Pinpricks der MRC Systems GmbH, Heidelberg. Mit freundlicher Genehmigung des Herstellers	24
Abb. 6: Z-Werte der QST-Parameter der CRPS-Patienten und der „healthy healers“ im Vergleich. Als Referenzbedingung gilt dabei die Testhand der „healthy healers“. Die Fehlerbalken zeigen die jeweiligen Standardabweichungen an. Statistisch signifikante Differenzen sind mit einem Stern markiert.	32

8. Anhang

8.1 Ethikantrag (Nummer: 52/14_z)

Antrag auf Beratung

Eines FORSCHUNGSVORHABENS nach § 15 der Berufsordnung für Ärzte in Bayern durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

I. Allgemein Angaben

1. Datum der Antragsstellung: 24.02.2014

2. Bezeichnung des Vorhabens:

Nicht-kodierende RNAs bei neurogenen und neuropathischen Schmerzmechanismen und ihre Verwendung zur Risikoeinschätzung, Patientenstratifizierung und individualisierten Schmerzmedizin

(EU Konsortium ncRNAPain)

3. Antragssteller:

Name: PD Dr. Heike Rittner
Klinik/Institut: Klinik für Anästhesiologie
Anschrift: Oberdürrbacher Str. 6
Tel.: 201-30254
Funk: 201-30254
Mail: rittner_h@ukw.de

Daten zur Berufsausbildung

Ort und Zeitpunkt der Erteilung der Approbation als Arzt: 01.02.1997/
München

Ggf. Zeitpunkt der Erteilung der Berufsausführungsgenehmigung:

Studienerfahrung: 1 nicht-AMG-Studie und Prüfarztkurs 2012

4. Weitere Untersucher vor Ort (Name, Klinik)

Dr. med. Thomas Wobbe

Dr. med. Sonja Maisch

5. Klinik, Institut oder selbstständige Abteilung, wo das Vorhaben durchgeführt werden soll:

Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Direktor/-in der Klinik, Leiter/-in des Institutes oder der selbstständigen Abteilung:

Prof. Dr.Dr.h.c. N. Roewer

6. monozentrisches Forschungsvorhaben

multizentrisches Forschungsvorhaben

der Antragssteller ist Leiter/Koordinator der Prüfung

Leiter der Prüfung: Frau Prof. Dr. Michaela Kress

Department für Physiologie und med. Physik

Sektion für Physiologie

Fritz-Pregl-Str. 3

7. Finanzierung durch:

X Mittel sonstiger Dritter, und zwar: Die Studie ist Teil eines europäischen Konsortiums (ncRNAPain), das im Rahmen des Rahmenprogrammes FP7 von der EU gefördert wird (DFG analog)

Für die Tätigkeit der Kommission – werden außer dem Freistaat Bayern selbst – Gebühren erhoben. Diese richten sich nach den gültigen Gebührenrichtwerttabellen.

II. Beschreibung des Vorhabens

1. Zweck des Vorhabens: Bedeutung für die Heilkunde:

Chronische Schmerzen sind in der Bevölkerung sehr häufig. Sie betreffen jeden fünften Europäer (Breivik et al., 2006) und sind mit immensen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (Phillips, 2006). Sie können durch unterschiedliche Auslöser verursacht werden und führen meist zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität durch hohe Schmerzintensitäten mit häufig begleitender Angst und Depression. Der Grund dafür, warum manche Menschen bei der selben Erkrankung Schmerzen entwickeln und andere nicht ist unklar. Beispielsweise kommt es als Komplikation eines Diabetes mellitus sehr häufig zu einer diabetischen Polyneuropathie, die in bis zu 20% der Fälle schmerzhaft verläuft. Nach traumatischen Nervenverletzungen z.B. nach Unfällen oder Operationen entwickelt etwa die Hälfte der Patienten chronische Schmerzen. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) ist ein weiteres Beispiel eines chronischen Schmerzsyndroms, das in ca. 30% der Fälle als Komplikation von Knochenbrüchen oder Weichteilverletzungen zurück bleiben kann. Allen drei Beispielen ist gemeinsam, dass bei der gleichen Ausgangslage nur ein Teil der Betroffenen Schmerzen entwickeln und dass sich diese Schmerzen kaum behandeln lassen. Auch ist nicht klar, warum manche Patienten auf Schmerzmedikamente gut ansprechen, während der Schmerz anderer Patienten sich medikamentös kaum beeinflussen lässt.

In den letzten Jahren mehren sich Hinweise darauf, dass neuro-immunologische Prozesse im peripheren und zentralen Nervensystem für die Induktion und Aufrechterhaltung von neuropathischen und neurogenen Schmerzen eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen (Austin and Moalem-Taylor, 2010). Insbesondere die nicht-kodierende RNA (ncRNA) wird bei diesen neuro-immunen Interaktionen eine wichtige Bedeutung sowohl bei physiologischen als auch pathologischen Prozessen zugeschrieben (Soreq and Wolf, 2011). Bei den ncRNA handelt es sich um kurze funktionelle RNA Sequenzen, die nicht in Proteine umgeschrieben werden, sondern selbst an sehr zahlreichen Regulationsmechanismen im Organismus wie z.B. Inflammation oder Tumorgenese beteiligt sind. Zu den Subgruppen der ncRNA gehören u.a.

die micro RNA (miRNA) und die long-ncRNA (lncRNA). Im Tiermodell ist die grundsätzlich zentrale Rolle von miRNA bei der Entstehung von Schmerz gut bekannt. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass miRNA bei der Fehlregulation von spannungsabhängigen Natrium- (Zhao et al., 2010) und Kalziumkanälen (Favereaux et al., 2011) in sensiblen Spinalganglienneuronen beteiligt sind, was einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Schmerz hat. Auch kommt es bei Versuchstieren Schmerz-assoziiert zu einer differenziellen Expression von miRNA in sensiblen Spinalganglienneuronen (Aldrich et al., 2009; Kusuda et al., 2011). Die Bedeutung von ncRNA bei der Schmerzentstehung und -aufrechterhaltung beim Menschen ist hingegen bislang kaum untersucht. Es gibt nur wenige Studien, in denen die miRNA Expression aus humanen Proben analysiert und ein Schmerz-assoziiertes Expressionsprofil beschrieben wurde (Li et al., 2011; Orlova et al., 2011). Diese Daten weisen aber bereits darauf hin, dass miRNA als zentrale Schaltstellen insbesondere der neuro-immunen Interaktion vielversprechende Kandidaten für Biomarker sind (Kress et al., 2013). Die Bestimmung von systemischen und lokalen Expressionsprofilen bei definierten Schmerzerkrankungen mit potenziell neuro-immunologischer Pathophysiologie kann dazu beitragen die individuelle Schmerzsuszeptibilität zu bestimmen und eine auf den jeweiligen Patienten abgestimmte differenzielle analgetische Therapie anzubieten.

Zweck des Forschungsprojekts ncRNAPain ist daher die Identifizierung von spezifischen systemischen und lokalen ncRNA-Mustern und deren Polymorphismen als Biomarker für a) die Entwicklung chronischer Schmerzen, b) die interindividuellen Unterschiede in der Schmerzempfindung und c) das unterschiedliche Ansprechen auf Schmerzmedikamente. Diese Erkenntnisse sollen in die Entwicklung klinischer Hilfsmittel münden, die die Diagnostik und Patientenstratifizierung für Therapie und Prävention bei Schmerz verbessern. Hierzu sollen in einem zweistufigen Ansatz zunächst Patienten mit schmerzhafter und schmerzloser diabetischer Polyneuropathie; Patienten mit Schmerzen nach einer Nervenläsion und Patienten mit folgenlos abgeheilten Nervenläsionen; Patienten mit einem CRPS nach Trauma und folgenlos abgeheiltem Trauma in der Vorgeschichte rekrutiert werden. Diese Patienten werden anhand von standardisierten klinischen Untersuchungsprotokollen (standard operating procedure, SOP) genau charakterisiert werden. Aus Blutproben dieser Patienten sollen dann mittels spezieller Untersuchungstechniken (Deep Sequencing, Microarray) miRNA Profile erstellt und mit dem klinischen Phänotyp verglichen werden. Die Studienergebnisse sollen mit den Werten gesunder Kontrollen verglichen werden. Die in dieser ersten Runde bestimmten Kandidaten-miRNA sollen dann an großen Patientenkohorten auf ihre Validität bezüglich diagnostischer Wertigkeit und Risikoeinschätzung untersucht werden. Hierzu werden die Daten von Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und CRPS mit denjenigen von Patienten mit Polyneuropathien anderer Genese als Diabetes und von Patienten mit

Kopfschmerzen verglichen. Zusätzlich soll aus Blutproben einer großen Studienkohorte mit ca. 6000 gesunden Kontrollen, >1500 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und >1500 Patienten mit CRPS eine DNA-Analyse erfolgen, bei der es um die Erkennung von Polymorphismen (small nucleotide polymorphism, SNP) geht, die bei jedem Menschen individuell die miRNA Expression verändern können. Diese Blutproben werden zum einen aus dem Bestand der oben beschriebenen ersten und zweiten Phase der Rekrutierung von Studienteilnehmern gewonnen. Zudem sind Kooperationen mit geeigneten Institutionen geplant, die bereits für analoge Zwecke über Blutbanken verfügen (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, KORA; <http://www.helmholtz-muenchen.de/kora/>; Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, DZD, <http://www.dzd-ev.de>; Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz e.V., DFNS e.V.; Trauma Related Neuronal Dysfunction, TREND <http://www.trendconsortium.nl/>).

Literatur:

Aldrich, B.T., et al., 2009. Changes in expression of sensory organ-specific microRNAs in rat dorsal root ganglia in association with mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation. *Neuroscience*. 164, 711-23.

Austin, P.J., Moalem-Taylor, G., 2010. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol*. 229, 26-50.

Breivik, H., et al., 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 10, 287-333.

Favereaux, A., et al., 2011. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *EMBO J*. 30, 3830-41.

Ferreira, J.A., Zwinderman, A., 2006. Approximate Power and Sample Size Calculations with the Benjamini-Hochberg Method. *Int J Biostat*. 2.

Hulsmans, M., et al., 2012. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 97, E1213-8.

Kress, M., et al., 2013. microRNAs in nociceptive circuits as predictors of future clinical applications. *Front Mol Neurosci*. 6, 33.

Kusuda, R., et al., 2011. Differential expression of microRNAs in mouse pain models. *Mol Pain*. 7, 17.

Li, X., et al., 2011. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. *Gene*. 480, 34-41.

Orlova, I.A., et al., 2011. MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome. *J Transl Med*. 9, 195.

Phillips, C.J., 2006. Economic burden of chronic pain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 6, 591-601.

Soreq, H., Wolf, Y., 2011. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface. Trends Mol Med. 17, 548-55.

van Iterson, M., et al., 2009. Relative power and sample size analysis on gene expression profiling data. BMC Genomics.

Zhao, J., et al., 2010. Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. J Neurosci. 30, 10860-71.

2. Geplanter Beginn des Vorhabens: 01.02.2014

Voraussichtliche Dauer des Vorhabens: 4 Jahre

Zahl der Versuchspersonen: Phase 1 (Identifizierung von Kandidaten ncRNA im Vergleich zum klinischen Phänotyp):

25 Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie

25 Patienten mit schmerzloser Polyneuropathie

25 Patienten mit CRPS

25 Patienten mit komplikationslos abgeheilter traumatischer Verletzung

25 Patienten mit schmerzhafter Nervenläsion

25 Patienten mit schmerzlos verheilte Nervenläsion

25 Patienten mit Kopfschmerzen

25 gesunde Kontrollpersonen

Phase 2 (Validierung der Kandidaten ncRNA):

500 Patienten mit CRPS

500 Patienten mit diabetischer Neuropathie

100 Patienten mit Neuropathien anderer Genese

100 Patienten mit Kopfschmerzen

100 gesunde Kontrollpersonen

Von diesen Studienteilnehmern sollen 350 in Würzburg rekrutiert werden.

Geschlecht der Versuchspersonen: männlich/weiblich

Alter der Versuchspersonen: > 18 Jahre

Die Versuchspersonen nicht an anderen Versuchsvorhaben teil.

3. Bei dem beantragten Vorhaben handelt es sich um einen

X ausschließlich wiss. Versuch

4. **NEIN** Die Strahlenschutzverordnung und/oder die Röntgenverordnung finden/findet Anwendung bei dem beantragten Forschungsvorhaben. Findet die StrSchV oder RöV Anwendung, dann hat der Antragssteller angemessen zu begründen, dass ein zwingende Bedürfnis für die Durchführung der Studie besteht.

5.a. Steht das Vorhaben mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki in Einklang **ja**

5.b. Könnte in bestimmter Hinsicht ein Grenzfall gegeben sein **nein**

6.a. Gegenstand der Studie und ihre Ziele; Angabe der Hypothesen (Primär und ggf. Sekundärhypothesen), die untersucht werden sollen:

Die primäre Hypothese lautet, dass spezifische systemische und lokale ncRNA-Muster als Biomarker für a) die Entwicklung chronischer Schmerzen, b) die interindividuellen Unterschiede in der Schmerzempfindung und c) das unterschiedliche Ansprechen auf Schmerzmedikamente verwendet werden können. Patienten (mit schmerzhafter und schmerzloser Polyneuropathie, CRPS, komplikationslos abgeheilte traumatische Verletzung, mit schmerzhafter Nervenläsion, mit schmerzlos verheilte Nervenläsion, mit Polyneuropathien anderer Ursache als Diabetes und mit Kopfschmerzen) und gesunde Probanden werden an dem interdisziplinären Schmerzzentrum der Klinik für Anästhesiologie rekrutiert. Alle geplanten Untersuchungen werden hier und in der Neurologischen Klinik durchgeführt. Zusätzlich zum Interdisziplinären Schmerzzentrum sollen Patienten auch aus Nachbarkliniken (z.B. Unfallchirurgie, Diabetesambulanz im Hause), sowie durch Kooperationen mit niedergelassenen Neurologen und anderen Krankenhäusern in Würzburg und Umgebung rekrutiert werden, um die notwendigen Patientenzahlen erreichen zu können. Ein Informationsflyer wird sowohl als Aushang, als auch für Zeitungs- und Internetanzeigen verwendet werden, um Patienten auf unsere Studie aufmerksam zu machen. Der Informationsflyer liegt diesem Ethikantrag bei. Alle Studienteilnehmer werden nach einem standardisierten Protokoll untersucht. Nach einem ausführlichen Arzt-Patienten/Probanden-Gespräch erfolgt in Kooperation mit der Neurologischen Klinik eine körperliche neurologische Untersuchung und Befragung mittels standardisierter Fragebögen zu den Themen Schmerz, Depression, Angst und Körperwahrnehmung. Zudem werden je nach Diagnosegruppe spezielle Scores zur Erfassung der Symptomsevere angewendet. Dann erfolgen neurophysiologische Leitungsstudien der peripheren Nerven und eine quantitative sensorische Testung zur Erstellung eines Sensibilitätsprofils. Beide Untersuchungstechniken gehören zur Routinediagnostik in der Neurologischen Klinik. Den Patienten und Probanden wird dann zur Bestimmung systemischer ncRNA und zur Kontrolle von Routineparametern Blutproben entnommen. Aus den Blutzellen und Gewebeproben wird ncRNA mittels kommerzieller Kits isoliert. ncRNA Expressionsprofile werden mit Hilfe von speziellen molekularbiologischen Verfahren analysiert (Deep Sequencing und Micro-Array Untersuchungen; Fa. Exiqon, Dänemark) und im Gesamtkonsortium in Bezug zu den klinischen

Daten gebracht (Kooperationspartner Prof. Florian Kronenberg, Med. Genetik und Mol. und Klin. Pharmakologie, Univ. Innsbruck).

6.b. Angaben zu statistischen Analysen mit biometrischer begründung der Fallzahlen

Phase 1

Die Powerkalkulation für unterschiedliche Stichprobengrößen und falsch-positiv Raten (false positive rates, FDR) führten wir durch, indem wir die von Ferraira und Zwiderman beschriebene Formel (Ferreira and Zwiderman, 2006) und das R/Bioconductor package SSPA (van Iterson et al., 2009) auf den Microarray Datensatz einer Studie zur miRNA Analyse von zirkulierenden Blutmonozyten bei übergewichtigen Patienten (Hulsmans et al., 2012) anwendeten (s. Abbildung im Versuchsprotokoll). Dieser Microarray Datensatz wurde als für den „schlimmsten Fall“ geeignet herangezogen, da van Iterson et al. zeigten, dass im Hinblick auf die statistische Power die Ergebnisse von Next-Generation-Sequencing Untersuchungen denjenigen von Microarray Analysen überlegen sind (van Iterson et al., 2009). Da eine Stichprobengröße von $n=25$ für alle gewählten FDR (10%, 5%, 1%) eine statistische Power von $>80\%$ ergibt wurde diese Gruppengröße für Patienten und Kontrollen in der Phase 1 des Forschungsvorhabens als adäquat angenommen.

Phase 2:

Aufbauend auf diesen ersten Erkenntnissen sollen dann neue diagnostische Methoden entwickelt werden, die mittel- bis langfristig eine bessere Diagnostik, Therapie und Risikostratifizierung für Schmerzpatienten ermöglichen werden. Dazu werden die im ersten Studienteil determinierten Kandidaten-ncRNA aus Blut und Haut im klinisch einsetzbaren diagnostischen Instrument PAINdiag zusammengefasst werden. Die Validierung von PAINdiag erfolgt dann im zweiten Studienteil an großen Patientenkohorten, die analog zur Beschreibung oben rekrutiert werden. Die SOP werden sich hierbei um diejenigen Untersuchungen reduzieren, die sich im ersten Studienteil als nicht relevant herausstellen:

- 1) 500 Patienten mit CRPS
- 2) 500 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie
- 3) 100 Patienten mit Neuropathien anderer Genese
- 4) 100 Patienten mit Kopfschmerzen
- 5) 100 gesunde Kontrollen

Die so ermittelten Daten sollen dann mit den zuvor identifizierten ncRNA Mustern korreliert werden. In den größeren Patientengruppen ($n=500$) kann mit

einer Power von 80% und einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0025 ein Effekt identifiziert werden, der ca. 3% der phänotypischen Varianz erklärt (Programm QpowR: https://www.msu.edu/~steibelj/JP_files/QpowR.html). In den kleineren Patientengruppen (n=100) wäre mit derselben Power nur ein Effekt von ca. 13% der phänotypischen Varianz detektierbar. Da es sich um die Validierung vorselektierter SNPs in einer hoch-selektierten Population handelt, wäre auch eine solch hohe Effektstärke vorstellbar.

6.c. Datenschutzangaben (z.B. Angaben zum Schutz der Geheimhaltung der erhobenen und gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben)

Alle Patientendaten (demographische Daten, klinische Daten, Ergebnisse ncRNA-Analysen) werden separat pseudonymisiert gespeichert und sind nur den an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Die externen Konsortiumsmitglieder erhalten nur die pseudonymisierten Daten.

6.d. Sind alle anderen für Menschen ungefährlichen Erprobungsmöglichkeiten ausgeschöpft? **Ja**

6.e. Wurden bereits oder werden z. Zt. Gleichartige oder ähnliche Vorhaben durch Sie selbst oder andere ForscherInnen durchgeführt? **Nein**

7.a. Voraussichtlicher Nutzen des Vorhabens für die Heilkunde?

Anhand der Ergebnisse erhoffen wir uns einen Einblick in die Faktoren, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen beitragen. Zudem möchten wir in der klinischen Routine einsetzbare Hilfsmittel generieren, die sowohl die Diagnostik von Schmerzen deutlich verbessern sollen, als auch eine Risikostratifizierung erlauben.

7.b. Voraussichtlicher Nutzen für die Versuchspersonen?

Die Versuchspersonen haben keinen direkten Nutzen.

8.a. Mögliche Komplikationen und Risiken für die Versuchspersonen, Abschätzbarkeit der Risiken?

Alle durchgeführten Untersuchungen sind in der Neurologischen Klinik und der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie Teil der Routinediagnostik. Bei der elektroneurographischen Untersuchungen zur Überprüfung der Leitfähigkeit peripherer Nerven wird mit oberflächlichen Hautelektroden ein leichter Stromimpuls abgegeben, um den jeweiligen Nerven zu stimulieren. Die Reizantwort wird vom versorgten Muskel wiederum mit Oberflächenelektroden abgeleitet. Die Methode ist nicht-invasiv und es sind bis auf vorübergehende leichte Schmerzen während der Stimulation (vergleichbar mit dem ungefährlichen Stromimpuls bei Kontakt mit einem elektrischen Weidezaun) keine Nebenwirkungen bekannt. Die QST ist ebenfalls nebenwirkungsfrei. Die Messung wird mit für Patientenuntersuchung zugelassenen Geräten durchgeführt, ist nicht invasiv und unbedenklich. Die Entnahme von Hautstanzbiopsien ist eine minimal-invasive Methode, die schmerzfrei in örtlicher Betäubung durchgeführt wird (keine Schmerzen während und nach der Entnahme). Um Entzündungen an der Entnahmestelle zu verhindern erfolgt der Eingriff unter sterilen Bedingungen. Studienteilnehmer mit Wundheilungsstörungen (z.B. Diabetes mellitus; Knöchelödeme bei

Herzinsuffizienz) werden zur Minimierung von möglichen Komplikationen nicht biopsiert. Bei einer Blutentnahme kann es zu einer Infektion oder Nachblutung an der Einstichstelle kommen. Die Blutentnahme erfolgt daher nach örtlicher Desinfektion der Einstichstelle an der Haut und unter Verwendung von Einmalnadeln; nach der Blutentnahme wird die Einstichstelle komprimiert. Schwerwiegende Komplikationen sind nicht zu erwarten.

8.b. Kontrollmöglichkeiten und Gegenmittel; Möglichkeiten der Früherkennung von Komplikationen: **entfällt**

9. Auf welche Art (schriftlich/mündlich) und in welchem Umfang (insbes. über die Art und Wahrscheinlichkeit der Risiken; Rücktrittsrecht) erfolgt die Aufklärung der Versuchspersonen (erforderlichenfalls: und/oder gesetzlichen Vertreter) bzw. ist bereits erfolgt (Formblätter)

Die Aufklärung der Patienten und Kontrollpersonen über die Studie und das jederzeitige Rücktrittsrecht erfolgt sowohl schriftlich als auch mündlich vor Beginn der Untersuchungen. Die Teilnahme an der Studie kann jederzeit widerrufen werden.

10. Wie erfolgt die Einwilligung der Versuchspersonen und/oder, wenn nötig, der gesetzlichen Vertreter? (Formblätter vorlegen)

Die Einwilligung erfolgt schriftlich und mündlich nach erfolgter Aufklärung auf beiliegenden Einwilligungsbögen.

11. Besteht eine Versicherung für die Studienteilnehmer?

Nein Für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, besteht keine Versicherung. Es besteht nur dann ein Versicherungsschutz, wenn einem Arzt oder einer Ärztin, oder einem anderem Mitarbeiter der Neurologischen Klinik der Vorwurf des schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Im Zweifelsfall muss der sog. Entlastungsbeweis geführt werden, dass kein Verschulden vorliegt. Auch Wegeunfälle sind nicht versichert.

12. Anlagen

Studienprotokoll Version/Datum: 02.01.2014

Patienteninformation Version/Datum: 02.01.2014

Einwilligungserklärung Version/Datum: 02.01.2014

Eitere Anlagen: Informationsflyer

Bitte ordnen und kennzeichnen Sie Ihre Unterlagen. Anträge sind in 3-facher Ausfertigung (jeweils kompletter Satz Antrag plus Unterlagen) vorzulegen. Heften Sie die Unterlagen in geeigneter Weise! Sammlungen Loser Blätter gehen unbearbeitet an den Antragssteller zurück!

Ohne die folgenden Angaben und Unterschriften kann der Antrag nicht bearbeitet werden!

III. Unterschriften

Antragssteller

PD Dr. Heike Rittner

Datum

Unterschrift

**Mit der Durchführung des Forschungsvorhabens einverstanden.
Direktor/in der Klinik, Vorstand d. Instituts; Leiter/in selbst. Abt.)**

Prof. Dr.Dr.hc. N. Roewer

Datum

Unterschrift

8.2 Patienteninformation

Nicht-kodierende RNAs bei neurogenen und neuropathischen Schmerzmechanismen und ihre Verwendung zur Risikoeinschätzung, Patientenstratifizierung und individualisierten Schmerzmedizin (EU Konsortium ncRNAPain)

(Versuchsleiter/-in: Priv.-Doz. Dr. H. Rittner, Dr. T. Wobbe)

Patienten mit CRPS

Patienten mit stattgehabter Verletzung, die ohne Komplikation verheilt ist

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie interessiert sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Diese Studie findet im Rahmen eines EU-weiten Forschungsprojektes statt, das sich „ncRNAPain“ nennt.

Sie haben in der Vergangenheit eine Verletzung erlitten. Bei der Mehrzahl der Menschen verheilen Verletzungen ohne wesentliche Folgen im Laufe der Zeit ab. Bei einem kleinen Anteil der Menschen aber bildet sich das sehr schmerzhafteste komplexe regionale Schmerzsyndrom (englisch: complex regional pain syndrome, CRPS) aus. Hierbei handelt es sich um ein chronisches Schmerzsyndrom, bei dem es nach einer Verletzung zu einer Schwellung, Verfärbung, Temperaturänderung und zu ausgeprägten Funktionseinschränkungen der betroffenen Gliedmaße kommt. Die betroffenen Patienten können diese Gliedmaße nicht mehr im Alltagsleben einsetzen und der Schmerz lässt sich leider kaum beeinflussen.

Wir wissen nicht, warum manche Menschen nach Verletzungen ein CRPS entwickeln und andere nicht und möchten in unserem Forschungsprojekt genau dieser Frage nachgehen. Hierzu möchten wir Patienten mit CRPS und Patienten, die nach einer Verletzung kein CRPS entwickelt haben (diese Patienten dienen als Kontrollgruppe) untersuchen.

Wie läuft die Studie ab?

Zunächst erfolgen ein ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch und eine körperliche neurologische Untersuchung. Zusätzlich bitten wir Sie verschiedene Fragebögen zu den Themen Schmerz, Depression, Angst und Körperempfinden für uns auszufüllen. Dann messen wir Ihre Hauttemperatur mit einem Thermometer, machen ein Foto Ihrer Hände bzw. Füße (je nachdem, welche Gliedmaße betroffen ist). Dann untersuchen wir die Leitfähigkeit Ihrer Nerven mittels elektrischer Messungen (= Elektroneurographie). Bei diesen elektrischen Messungen handelt es sich um nebenwirkungsfreie Untersuchungen, die routinemäßig vom Neurologen vorgenommen werden – so wie Sie sie möglicherweise bei früheren Untersuchungen durch Ihren Neurologen auch schon einmal erhalten haben. Alle diese Untersuchungen gehören zu den Routineuntersuchungen, die wir bei allen unseren Patienten mit stattgehabter Nervenverletzung durchführen, die bei uns behandelt werden.

Zusätzliche Untersuchungen bei unserer Studie sind:

Blutentnahme (50 ml, entsprechend 5 Röhrchen)

Testung der Empfindung (=Sensibilität) Ihrer Haut mittels quantitativer sensorischer Testung (QST)

Bei allen Patienten, bei denen eine Verletzung folgenlos verheilt ist führen wir die gleichen Untersuchungen durch. Diese Patienten dienen als Vergleichsgruppe. Die gesamte Untersuchung dauert 1,5 bis maximal 2 h.

Blutentnahme:

Sinn und Zweck der Blutentnahme

Wir möchten im entnommenen Blut Entzündungsstoffe und Regulationsbotenstoffe (sogenannte ncRNA von English: non-coding ribonucleic acid = nicht-kodierende Ribonukleinsäure) untersuchen. Diese ncRNA sind kurze Genstücke, die die Produktion von z.B. Entzündungsstoffen im Körper überwachen und regulieren. Die ncRNA können nicht für genetische Untersuchungen im eigentlichen Sinne genutzt werden, da sie – wie der Name schon sagt – nc = nicht (c)kodierend sind. Außerdem kommen sie in verschiedenen Organen des Körpers in unterschiedlicher Zusammensetzung vor und werden z.B. auch über die Nahrung (auch über vegetarische Nahrung) aufgenommen und regulieren so Körperfunktionen. Zusätzlich möchten wir in Ihrem Blut untersuchen, wie Ihre ncRNA in Ihrem Erbgut verschlüsselt wird. Dies ist notwendig, damit wir verstehen können, ob die ncRNA Muster, die wir in Ihrem Blut messen durch Umweltfaktoren oder Ihre angeborene Erbinformation bedingt ist.

Worum handelt es sich bei der Blutentnahme?

Die Blutentnahme erfolgt auf die gleiche Weise, wie Sie sie von Blutentnahmen beispielsweise bei ihrem Hausarzt kennen. Nach vorheriger Stauung am Oberarm mittels eines Stauschlauchs und örtlicher Desinfektion der Haut wird mit einer feinen Nadel in der Regel in die Ellenbogenvene eingestochen und Blut in spezielle Blutröhrchen abgenommen.

Ist bei der Blutentnahme irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

Grundsätzlich besteht bei jeder Blutentnahme das Risiko einer Infektion oder einer Einblutung an der Einstichstelle. Eine Blutentnahme ist vorübergehend auch immer etwas schmerzhaft. Damit es zu keiner Infektion kommt erfolgt die Blutentnahme nach örtlicher Desinfektion der Einstichstelle an der Haut und unter Verwendung von Einmalnadeln. Damit es zu keinen Blutergüssen kommt wird die Einstichstelle nach der Blutentnahme komprimiert, d.h. es wird von außen entweder durch den Untersucher oder durch Sie selbst mit einem Finger für wenige Minuten auf die Einstichstelle gedrückt. Die Dauer der Druckausübung

wird bei Patienten, die blutverdünnende Medikamente einnehmen (wie z.B. Aspirin oder Marcumar) entsprechend verlängert.

Was ist während der Blutentnahme zu tun?

Während der Blutentnahme sitzen Sie bequem auf einem Untersuchungsstuhl. Es wird am Oberarm ein Stauschlauch angelegt und somit der Blutrückfluss behindert. Dadurch füllen sich die Venen des Armes bzw. der Hand. Die Haut über der Ellenbeuge wird mit einem Desinfektionsspray desinfiziert und es wird mit einer feinen Blutentnahmenadel in die Ellenbogenvene eingestochen. Das Blut wird in spezielle Blutentnahmeröhrchen abgenommen und anschließend die Nadel entfernt. Die Blutentnahmestelle wird mit einem Pflaster bedeckt und zur Verhinderung eines Blutergusses wird für wenige Minuten Druck mit dem Finger auf die Blutentnahmestelle ausgeübt.

Was passiert mit den Blutproben?

Die entnommenen Blutproben werden zur Hälfte an unserer Klinik und zur anderen Hälfte in Speziallabors auf die oben beschriebenen ncRNA untersucht. Diese Labors sind Teil dieses EU-weiten Forschungsprojektes „ncRNAPain“. Die Probenlagerung und der Probenversand geschehen in pseudonymisierter Form, d.h. persönliche Identifikationsmerkmale wie Name, Initialen etc. werden durch einen Zahlencode ersetzt. Die Blutproben werden bei diesen Spezialanalysen aufgebraucht.

Quantitative sensorische Testung (QST):

Sinn und Zweck der QST Untersuchung

Mittels QST können wir Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für Temperatureize (wie z.B. warm und kalt) und für Berührungsreize (wie z.B. Berührung mit einem feinen Pinsel oder mit einem spitzen Gegenstand) an der Haut untersuchen.

Worum handelt es sich bei der QST?

QST ist ein nicht eingreifendes Untersuchungsverfahren, mit dem die Funktion derjenigen Nervenfasern untersucht werden kann, die für die Wahrnehmung von sensiblen Reizen aus der Umwelt verantwortlich sind. Die Studienteilnehmer werden an einem Testareal (betroffene Gliedmaße) und an einem Kontrollareale (nicht betroffene Gliedmaße auf der Gegenseite) mit Reizen wie warm, kalt oder spitz gereizt und sollen angeben, wann sie die jeweiligen Reize als solche wahrnehmen. Hieraus lässt sich ersehen, ob die Empfindlichkeit für unterschiedliche Sinnesqualitäten normal ist oder nicht.

Ist bei der QST Untersuchung mit irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

QST ist ein nicht eingreifendes Verfahren, d.h. es finden keinerlei Eingriffe am Körper statt. Nach jahrelangen internationalen Erfahrungen und heutigem Stand der Wissenschaft sind bisher keine Nebenwirkungen aufgetreten und auch nicht zu erwarten.

Was ist während der QST Untersuchung zu tun?

Die Studienteilnehmer sitzen bequem auf einem Untersuchungsstuhl und es werden nacheinander am Test- und Kontrollareal unterschiedliche harmlose schmerzhaft und neutrale Reize aufgebracht. Diese beinhalten u.a. Wärme, Kälte, Spitz und Druck. Die Studienteilnehmer werden gebeten, bei der jeweiligen Empfindung anzugeben, wann sie diese verspüren. So können Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen ermittelt werden.

Elektroneurographie:

Sinn und Zweck der Elektroneurographie

Die Elektroneurographie dient der Untersuchung der Leitfähigkeit der Nerven.

Worum handelt es sich bei der Elektroneurographie?

Die Elektroneurographie ist eine von Neurologen routinemäßig durchgeführte Untersuchung, bei der an geeigneten Hautstellen im Verlauf von Nerven nach-

einander zwei kleine oberflächliche Elektroden aufgesetzt werden. Dann wird über die jeweilige Elektrode ein Stromimpuls abgegeben, der den Nerven erregt. Bei Nerven, die die Muskulatur versorgen kommt es dadurch im von diesem Nerven versorgten Muskel zu einer kleinen Zuckung. Hier lässt sich die Reizantwort dann mit Hilfe einer dort platzierten ebenfalls oberflächlichen Ableitelektrode aufnehmen und anschließend analysieren. Bei Nerven, die für die Gefühlswahrnehmung (=Sensibilität) zuständig sind führt die Reizung mit diesem Stromimpuls ebenfalls zu einer Nervenerregung, die sich genauso mittels einer oberflächlichen Elektrode von der Haut ableiten lässt. Der verabreichte Stromimpuls hat eine Stärke von wenigen Milliampere vergleichbar mit der ungefährlichen Reizung z.B. an einem elektrischen Weidenzaun. Wir werden die Messung am Nervus tibialis und am Nervus suralis (jeweils am Unterschenkel) auf einer Seite vornehmen.

Ist bei der Elektroneurographie mit irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

Außer, dass die elektrische Reizung wie oben beschrieben geringfügig schmerzhaft sein kann hat die Elektroneurographie keine Nebenwirkungen.

Was ist während der Elektroneurographie zu tun?

Während der Untersuchung liegen Sie bequem auf einer Untersuchungsliege und wir legen die Oberflächenelektroden auf der Haut auf. Diese werden mit Klettbändern an der jeweiligen Gliedmaße befestigt. Dann werden leichte Stromimpulse abgegeben, mit denen der jeweilige Nerv erregt wird. Die Reizantwort wird mit einer Ableitelektrode, die auf die gleiche Weise an der Gliedmaße befestigt wird aufgenommen und analysiert.

Ist die Teilnahme freiwillig? Kann die Zustimmung widerrufen werden?

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutzerklärung

Bei der Durchführung der Studie werden medizinische Befunde und teilweise persönliche Daten von Ihnen erhoben und dokumentiert. Diese Befunde und Daten werden unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen vertraulich behandelt. Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt personenbezogene Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden darf. Alle bei der Durchführung unserer Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die personenbezogenen Daten werden elektronisch gespeichert und nur von Personen eingesehen, die direkt oder indirekt mit der durchgeführten Studie in Bezug stehen. Ihre Daten werden nur in pseudonymisierter Form weiterverarbeitet (d.h. Ihre personenbezogenen Daten wie Name, Initialen etc. werden durch Zahlencodes ersetzt: Zentrums Code-Nummer und Patienten-Code-Nummer) bzw. falls erforderlich kooperierenden Studienzentren zugänglich gemacht. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt und ihre/seine Mitarbeiter Zugriff. Die entnommenen Blut- und Hautproben werden bei der Durchführung der geplanten Experimente aufgebraucht. Bis zur Durchführung der jeweiligen Messungen werden sie – pseudonymisiert beschriftet – im Interdisziplinären Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg gelagert. Die erhobenen Studienergebnisse werden in nationalen und internationalen Fachzeitschriften in anonymer Form veröffentlicht, d.h. es sind daraus keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich. Alle geltenden Datenschutzbestimmungen des Deutschen Datenschutzgesetzes werden berücksichtigt. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile Ihre Einwilligung ganz oder teilweise widerrufen. Wenn Sie Ihre Zusage zur Teilnahme an unserer Studie widerrufen können Sie uns angeben, ob wir a) dennoch mit den bis zu dem Zeitpunkt von Ihnen erhobenen Daten bzw. Proben weiter arbeiten dürfen,

oder ob Sie b) die Vernichtung aller bis dahin erhobenen Daten und abgenommenen Proben wünschen.

Angaben zum Versicherungsschutz:

Wir möchten Sie vorsorglich darauf hinweisen, dass für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, keine Versicherung abgeschlossen wurde. Es besteht daher nur dann ein Versicherungsschutz, wenn einen Arzt / eine Ärztin oder einen anderen Mitarbeiter der Neurologischen Klinik und der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie (Prüfstelle) der Vorwurf des schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Im Zweifelsfall muss der sog. Entlastungsbeweis geführt werden, dass kein Verschulden vorliegt. Auch Wegeunfälle sind nicht versichert.

Falls Sie noch weitere Fragen haben können Sie diese gerne an Frau Priv.-Doz. Dr. Heike Rittner richten: Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Josef-Schneider-Str. 6, 97080 Würzburg, rittner_h@ukw.de

Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich!

8.3 Patienteneinwilligung

Einwilligungserklärung für Patienten

(Original für den/die Studienteilnehmer/in, Kopie für die Krankenakte)

zur Teilnahme am Forschungsprojekt:

Nicht-kodierende RNAs bei neurogenen und neuropathischen Schmerzmechanismen und ihre Verwendung zur Risikoeinschätzung, Patientenstratifizierung und individualisierten Schmerzmedizin (EU Konsortium ncRNAPain)

(Versuchsleiter/-in: Priv.-Doz. Dr. H. Rittner, Dr. T. Wobbe)

Name, Vorname: _____

Geb.Datum: _____

Adresse: _____

UntersucherIn: _____

Ich bin durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin _____ über Ablauf, Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt worden. Es wurde mir eine schriftliche Teilnahmeinformation ausgehändigt und ich hatte ausreichend Zeit, diese zu lesen. Den Inhalt habe ich verstanden. Ich weiß, dass ich weitere Informationen jederzeit bei den Versuchsleitern erfragen kann. Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an dieser Studie absolut freiwillig ist und ich meine Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann. Ich habe ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung erhalten, gelesen und verstanden.

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und Proben (Blut) im Zusammenhang mit dieser Studie in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt ohne Nennung von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) im Interdisziplinären Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg gespeichert bzw. gelagert und verarbeitet werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten.

Ja

Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und Blutproben im Zusammenhang mit dieser Studie in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt ohne Nennung von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) an, an der Durchführung und Auswertung dieser Studie mitbeteiligte Personen bzw. Zentren weitergegeben werden. Diese Daten können nicht meiner Person zugeordnet werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten.

Ja

Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten als Teil von wissenschaftlichen Publikationen in anonymer Form veröffentlicht werden. Diese Daten können dementsprechend nicht meiner Person zugeordnet werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten.

Ja

Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Blutprobe auch bei späteren wissenschaftlichen Forschungsprojekten zur Untersuchung der Entstehungsgründe von Schmerzen am Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg verwendet werden.

Ja

Nein

(Datum, Name, Unterschrift PatientIn)

Der Patient/die Patientin wurde von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie etwaige Risiken der Studie aufgeklärt.

(Datum, Name, Unterschrift Arzt/Ärztin)

Falls Sie noch weitere Fragen haben können Sie diese gerne an Frau Priv.-Doz. Dr. Heike Rittner richten: Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Josef-Schneider-Str. 6, 97080 Würzburg, rittner_h@ukw.de

8.4 QST- Befundbogen

QST-Befundbogen		Screening-Nr.:		
Proband/Patient ID:		Areal (Gesicht/Hand/Fuß):		
Initialen:		sonstiges Areal:		
Datum:	dd.mm.yyyy	Kontroll-Seite (r/l):		
Geburtsdatum:	dd.mm.yyyy	Test-Seite (r/l):		
Alter (Jahre):		Diagnose:		
Test	Variablen	Modalität	Kontrollseite	Testseite
a.		Thermische Testung:		
	1.	Kaltschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	Warmschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	Unterschiedsschwelle (TSL)	°C	°C
	4.	Paradoxe Hitzeempfindung	/3	/3
	5.	Kälteschmerzschwelle	°C	°C
	6.	Hitzeschmerzschwelle	°C	°C
b.	7.	Taktile Detektionsschwelle	mN	mN
c.	8.	Mechanische Schmerzschwelle	mN	mN
d.		S/R-Funktion:		
	9.	Schmerzsensitivität für Nadelstiche (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
	10.	Allodynie (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
e.	11.	Wind-up (Ratio) (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	Vibrationsschwelle	/8	/8
g.	13.	Druckschmerzschwelle über Muskel	kPa	kPa

Beurteilung: _____

8.5 QST-Normdaten

		female: 95%-confidential values (original units)						male: 95%-confidential values (original units)					
		20-30 Y.		30-40 Y.		40-50 Y.		50-60 Y.		60-70 Y.		>80 Y.	
		lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI
CDT	face	-0.4	-2.3	-0.4	-2.0	-0.4	-2.4	-0.4	-2.8	-0.4	-2.8	-0.3	-2.9
	hand	-0.4	-3.2	-0.5	-3.1	-0.5	-3.7	-0.5	-4.0	-0.5	-4.3	-0.6	-4.7
	feet	-0.6	-6.0	-0.7	-7.1	-0.8	-8.3	-0.7	-8.9	-0.6	-9.1	-0.7	-13.7
WDT	face	0.6	3.1	0.6	2.9	0.5	3.7	0.5	4.1	0.6	4.4	0.4	4.3
	hand	0.6	3.7	0.6	4.1	0.7	5.2	0.9	5.6	0.9	5.8	0.8	8.1
	feet	1.7	8.1	1.6	9.9	1.7	11.7	1.7	12.2	1.7	12.4	2.1	18.5
TSL	face	0.7	4.7	0.7	4.7	0.7	5.7	0.7	7.0	0.7	7.0	0.4	10.5
	hand	0.7	7.2	0.8	7.7	1.0	9.8	1.4	9.3	1.2	11.4	0.7	15.8
	feet	2.4	12.8	2.4	16.9	2.9	19.1	3.2	19.8	3.2	21.4	3.1	40.2
PHS	face	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	hand	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	feet	0.0	0.9	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.6	0.0	1.8	0.0	1.8
CPT	face	2.8	32.0	0.0	32.0	0.0	32.0	0.0	32.0	0.0	32.0	0.0	26.7
	hand	1.6	29.6	0.0	30.6	0.0	29.2	0.0	28.3	0.0	24.4	0.0	20.2
	feet	0.0	30.7	0.0	31.2	0.0	31.3	0.0	30.3	0.0	25.6	0.0	32.0
HPT	face	33.2	50.0	33.8	50.0	34.6	49.9	35.7	50.0	37.9	50.0	40.5	50.0
	hand	36.3	49.0	35.6	50.0	36.4	50.0	39.4	50.0	40.9	48.7	42.0	50.0
	feet	38.2	49.2	38.1	49.9	39.3	50.0	41.6	49.9	42.1	49.9	44.7	50.0
MDT	face	0.11	0.46	0.12	0.38	0.12	0.41	0.12	0.42	0.15	0.24	0.11	0.66
	hand	0.13	2.80	0.17	3.07	0.23	4.75	0.23	8.61	0.25	12.13	0.15	3.17
	feet	0.12	7.16	0.17	9.15	0.32	13.73	0.28	25.83	0.20	29.88	0.22	15.57
MPT	face	6.65	283.6	5.83	182.3	4.88	149.0	3.07	128.8	3.06	64.9	3.10	226
	hand	15.52	403.4	16.52	337.3	16.74	326.9	12.36	296.4	13.02	265.3	10.55	464
	feet	9.92	485.2	12.46	269.3	16.24	271.1	11.21	313.3	8.57	259.0	5.05	321
MPS	face	0.11	8.35	0.14	6.91	0.14	9.52	0.15	15.09	0.14	13.41	0.10	13.21
	hand	0.13	4.91	0.15	3.26	0.14	3.97	0.12	6.09	0.10	5.62	0.13	3.23
	feet	0.14	4.47	0.17	4.07	0.14	5.85	0.12	7.75	0.12	6.22	0.10	5.56
DMA	face	0.00	0.19	0.00	0.19	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.10	0.00	0.10
	hand	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.10
	feet	0.00	0.13	0.00	0.13	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.11
WUR	face	0.87	8.37	0.78	8.60	0.85	7.21	0.75	6.74	0.56	7.42	0.78	15.86
	hand	0.79	8.06	0.78	7.71	0.83	6.79	0.70	6.19	0.51	6.76	0.74	7.67
	feet	0.83	8.67	0.81	7.89	0.91	7.66	0.82	7.76	0.60	7.70	0.72	9.89
VDT	face	6.41	8.00	5.83	8.00	5.51	8.00	5.25	8.00	5.08	8.00	5.65	8.00
	hand	7.13	8.00	7.32	8.00	7.19	8.00	7.07	8.00	6.44	8.00	6.57	8.00
	feet	6.21	8.00	6.59	8.00	5.48	8.00	4.36	8.00	3.53	8.00	4.58	8.00
PPT	face	135	306	136	319	138	350	149	351	149	331	147	486
	hand	218	569	221	648	237	763	294	751	319	869	264	869
	feet	273	832	292	863	286	1036	254	1102	261	942	241	942

8.6. BDI-II Fragebogen

BDI II

Name: _____

Datum: _____

Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in der letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.

2. Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.

3. Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle.
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

4. Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

7. Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer.
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir enttäuscht.
- 3 Ich lehne mich völlig ab.

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
- 2 Ich kritisiere mich für alle meine Mängel.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9. Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass.
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.

8.7 DASH-Fragebogen

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

DER

DASH-Fragebogen

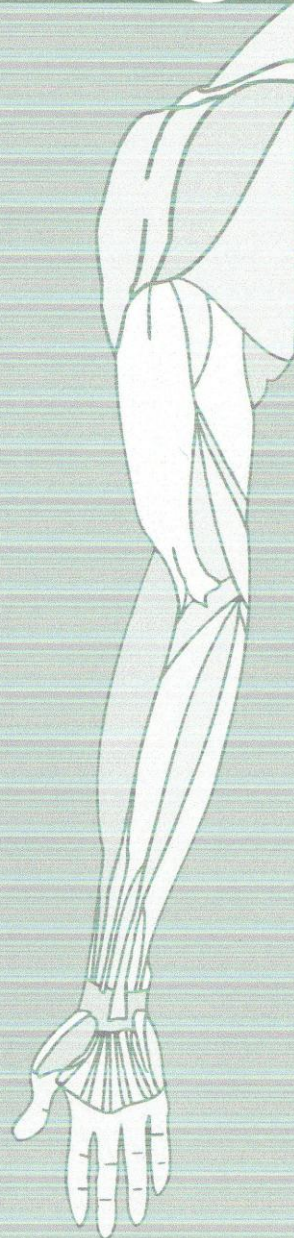
ANLEITUNG

Dieser Fragebogen beschäftigt sich sowohl mit Ihren Beschwerden als auch mit Ihren Fähigkeiten, bestimmte Tätigkeiten auszuführen.

Bitte beantworten Sie *alle Fragen* gemäß Ihrem Zustand in der vergangenen Woche, indem Sie einfach die entsprechende Zahl ankreuzen.

Wenn Sie in der vergangenen Woche keine Gelegenheit gehabt haben, eine der unten aufgeführten Tätigkeiten durchzuführen, so wählen Sie die Antwort aus, die Ihrer Meinung nach *am ehesten* zutreffen würde.

Es ist nicht entscheidend, mit welchem Arm oder welcher Hand Sie diese Tätigkeiten ausüben. Antworten Sie Ihrer Fähigkeit entsprechend, ungeachtet, wie Sie die Aufgaben durchführen konnten.



© Institute for Work & Health 2006. All rights reserved.

Deutsche Version:
Günter Germann, Angela Harth, Gerhard Wind, Erhan Demir.
University of Heidelberg.

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

Bitte schätzen Sie Ihre Fähigkeit ein, wie Sie folgende Tätigkeiten in der vergangenen Woche durchgeführt haben, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	Keine Schwierig- keiten	Geringe Schwierig- keiten	Mäßige Schwierig- keiten	Erhebliche Schwierig- keiten	Nicht möglich
1. Ein neues oder festverschlossenes Glas öffnen	1	2	3	4	5
2. Schreiben	1	2	3	4	5
3. Einen Schlüssel umdrehen	1	2	3	4	5
4. Eine Mahlzeit zubereiten	1	2	3	4	5
5. Eine schwere Tür aufstoßen	1	2	3	4	5
6. Einen Gegenstand über Kopfhöhe auf ein Regal stellen	1	2	3	4	5
7. Schwere Hausarbeit (z. B. Wände abwaschen, Boden putzen)	1	2	3	4	5
8. Garten- oder Hofarbeit	1	2	3	4	5
9. Betten machen	1	2	3	4	5
10. Eine Einkaufstasche oder einen Aktenkoffer tragen	1	2	3	4	5
11. Einen schweren Gegenstand tragen (über 5kg)	1	2	3	4	5
12. Eine Glühbirne über Ihrem Kopf auswechseln	1	2	3	4	5
13. Ihre Haare waschen oder föhnen	1	2	3	4	5
14. Ihren Rücken waschen	1	2	3	4	5
15. Einen Pullover anziehen	1	2	3	4	5
16. Ein Messer benutzen, um Lebensmittel zu schneiden	1	2	3	4	5
17. Freizeitaktivitäten, die wenig körperliche Anstrengung verlangen (z. B. Karten spielen, Stricken, usw.)	1	2	3	4	5
18. Freizeitaktivitäten, bei denen auf Ihren Arm, Schulter oder Hand Druck oder Stoß ausgeübt wird (z.B. Golf, Hämmern, Tennis, usw.) ¹	1	2	3	4	5
19. Freizeitaktivitäten, bei denen Sie Ihren Arm frei bewegen (z. B. Badminton, Frisbee)	1	2	3	4	5
20. Mit Fortbewegungsmitteln zurecht kommen (um von einem Platz zum anderen zu gelangen)	1	2	3	4	5
21. Sexuelle Aktivität	1	2	3	4	5

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

22. In welchem Ausmaß haben Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme Ihre normalen sozialen Aktivitäten mit Familie, Freunden, Nachbarn oder anderen Gruppen während der vergangenen Woche beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5

23. Waren Sie in der vergangenen Woche durch Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme in Ihrer Arbeit oder anderen alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt? (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Überhaupt nicht eingeschränkt	Ein wenig eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Sehr eingeschränkt	Nicht möglich
1	2	3	4	5

Bitte schätzen Sie die Schwere der folgenden Symptome während der letzten Woche ein. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die entsprechende Zahl an)

	Keine	Leichte	Mäßige	Starke	Sehr starke
24. Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5
25. Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand während der Ausführung einer bestimmten Tätigkeit	1	2	3	4	5
26. Kribbeln (Nadelstiche) in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5
27. Schwächegefühl in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5
28. Steifheit in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5

29. Wie groß waren Ihre Schlafstörungen in der letzten Woche aufgrund von Schmerzen im Schulter-, Arm- oder Handbereich? (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Keine Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Erhebliche Schwierigkeiten	Nicht möglich
1	2	3	4	5

30. Aufgrund meiner Probleme im Schulter-, Arm- oder Handbereich empfinde ich meine Fähigkeiten als eingeschränkt, ich habe weniger Selbstvertrauen oder ich fühle, dass ich mich weniger nützlich machen kann. (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Stimme überhaupt nicht zu	Stimme nicht zu	Weder Zustimmung noch Ablehnung	Stimme zu	Stimme sehr zu
1	2	3	4	5

DASH Wert für Behinderung/Symptome = $\frac{[(\text{Summe der } n \text{ Antwortpunkte}) - 1] \times 25}{n}$,

wobei n der Anzahl der beantworteten Fragen entspricht

Wurden mehr als 3 Fragen nicht beantwortet, so darf ein DASH Wert nicht berechnet werden.

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

SPORT- UND MUSIK-MODUL (OPTIONAL)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den Einfluss Ihres Schulter-, Arm- oder Handproblems auf das Spielen Ihres Musikinstrumentes oder auf das Ausüben Ihres Sports oder auf beides.

Wenn Sie mehr als ein Instrument spielen oder mehr als eine Sportart ausüben (oder beides), so beantworten Sie bitte die Fragen in bezug auf das Instrument oder die Sportart, die für Sie am wichtigsten ist.

Bitte geben Sie dieses Instrument bzw. diese Sportart hier an:

Ich treibe keinen Sport oder spiele kein Instrument (Sie können diesen Bereich auslassen).

Bitte kreuzen Sie die Zahl an, die Ihre körperlichen Fähigkeiten in der vergangenen Woche am besten beschreibt. Hatten Sie irgendwelche Schwierigkeiten:

	Keine Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Erhebliche Schwierigkeiten	Nicht möglich
1. In der üblichen Art und Weise Ihr Musikinstrument zu spielen oder Sport zu treiben?	1	2	3	4	5
2. Aufgrund der Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand Ihr Musikinstrument zu spielen oder Sport zu treiben?	1	2	3	4	5
3. So gut Ihr Musikinstrument zu spielen oder Sport zu treiben wie Sie es möchten?	1	2	3	4	5
4. Die bisher gewohnte Zeit mit dem Spielen Ihres Musikinstrumentes oder mit Sporttreiben zu verbringen?	1	2	3	4	5

ARBEITS- UND BERUFS-MODUL (OPTIONAL)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den Einfluss Ihres Schulter-, Arm- oder Handproblems auf Ihre Arbeit (einschließlich Haushaltsführung, falls dies Ihre Hauptbeschäftigung ist).

Bitte geben Sie Ihre/n Arbeit/Beruf hier an:

Ich bin nicht berufstätig (Sie können diesen Bereich auslassen).

Bitte kreuzen Sie die Zahl an, die Ihre körperlichen Fähigkeiten in der vergangenen Woche am besten beschreibt. Hatten Sie irgendwelche Schwierigkeiten:

	Keine Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Erhebliche Schwierigkeiten	Nicht möglich
1. In der üblichen Art und Weise zu arbeiten?	1	2	3	4	5
2. Aufgrund der Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand Ihre übliche Arbeit zu erledigen?	1	2	3	4	5
3. So gut zu arbeiten wie Sie es möchten?	1	2	3	4	5
4. Die bisher gewohnte Zeit mit Ihrer Arbeit zu verbringen?	1	2	3	4	5

Auswertung der optionalen Module: Die Antwortpunkte der Fragen werden summiert; durch 4 (Anzahl der Fragen) dividiert; 1 wird subtrahiert und danach mit 25 multipliziert. Für die Auswertung eines optionalen Moduls dürfen keine Antworten fehlen.



Institute
for Work &
Health

Research Excellence
Advancing Employee
Health

8.8 NPSI-Fragebogen

FRAGEBOGEN NEUROPATHISCHE SCHMERZEN

Datum:

Vorname:

Name:

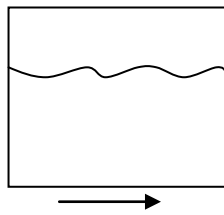
Geschlecht:

Alter:

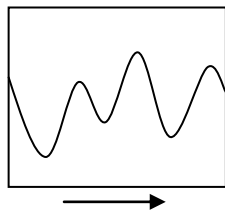
Sehr geehrte®, liebe® Patient(in),

Sie leiden an Schmerzen.

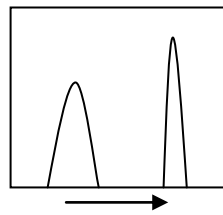
Möglicherweise haben Sie so genannte Spontanschmerzen, die ohne einen erkennbaren Auslöser auftreten. Diese sind entweder dauerhaft, d.h. ohne Unterbrechung ständig vorhanden, treten mit Unterbrechungen auf und/oder schwanken in ihrer Stärke. Zum besseren Verständnis haben wir versucht, dies anhand der folgenden Bilder deutlich zu machen:



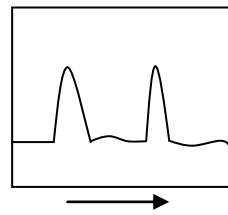
Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen



Dauerschmerzen mit starken Schwankungen



Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz) dazwischen schmerzfrei



Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz) auch dazwischen Schmerzen

Vielleicht haben Sie auch Schmerzen, die durch bestimmte äußere Auslöser (Berührung, Druck, Kälte) hervorgerufen werden können.

Bei einem Patienten können gleichzeitig mehrere Arten von Schmerzen bestehen.

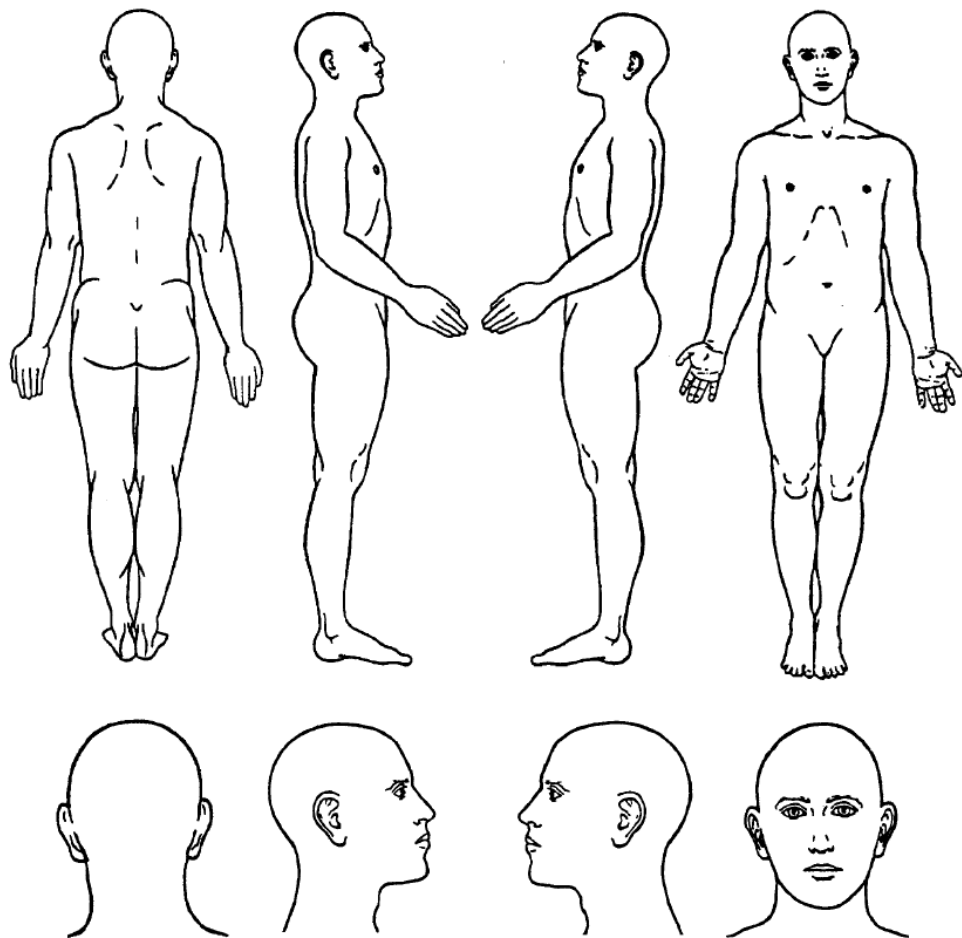
Schmerzen sind für Patienten oft schwer zu schildern und Ärzte haben häufig Schwierigkeiten diese richtig zu verstehen. Deswegen werden Fragebögen entwickelt, die den Ärzten helfen sollen, die Schmerzen ihrer Patienten auch im Einzelnen zu erfassen. Dieses ist ein neuartiger Fragebogen, dessen Nützlichkeit wir testen wollen. Dazu benötigen wir Ihre Hilfe.

Wo haben Sie Schmerzen ?

Vorab möchten wir Sie fragen, wo überall Sie unter Schmerzen leiden.

Malen Sie bitte in den nachfolgenden Körperschemata ein, wo Sie überall Schmerzen haben.

Bitte kennzeichnen Sie das ganze Schmerzgebiet (durch Schraffierung mit Bleistift oder Kugelschreiber), damit wir wirklich wissen, wo Sie überall Schmerzen haben.



Nehmen Sie Medikamente?

Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente gegen Ihre Schmerzen genommen?

ja

nein

Welche Medikamente haben Sie **in den letzten 24 Stunden** gegen Ihre Schmerzen genommen?

Name des Medikaments	Wie oft haben Sie das Medikament	Wie viele Tabletten/ Tropfen /Zäpfchen
----------------------	----------------------------------	---

	genommen?	haben Sie genommen?
z.B. Paracetamol 500 mg	2 mal	jeweils 2 Tabletten

Sie werden, wie Sie es vielleicht schon aus anderen Fragebogen kennen, nach der Stärke ihrer Beschwerden gefragt. Da man die Stärke von Beschwerden nicht einfach messen kann, verwenden wir hier eine Skala von 0 bis 10. 0 bedeutet dabei immer, dass Sie die entsprechenden Beschwerden nicht haben. 10 bedeutet, dass Sie die Beschwerden in der für Sie schlimmsten vorstellbaren Stärke haben.

Spontanschmerzen

Die ersten Fragen beziehen sich nur auf Spontanschmerzen, d.h. solche Schmerzen die ohne äußere Auslöser auftreten.

Haben Sie **Spontanschmerzen**, d. h. Schmerzen, die ohne äußeren Auslöser auftreten?

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Ziffer an, die am besten der **Stärke Ihrer Spontanschmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden entspricht**. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diese Art Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q1. Ist Ihr Schmerz brennend?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Brennen

schlimmstes vorstellbares Brennen

Q2. Fühlt sich Ihr Schmerz an wie eingeschnürt oder wie in einem Schraubstock eingeklemmt zu sein?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Einschnüren

schlimmstes vorstellbares Einschnüren

Q3. Fühlt sich Ihr Schmerz wie ein Druck an?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Druck

schlimmster vorstellbarer Druck

Q4. Wie lange dauerten Ihre Spontanschmerzen in den letzten 24 Stunden?

Kreuzen Sie die Antwort an, die der Dauer am besten entspricht:

dauerhaft (mehr als 12 Stunden)

zwischen 8 und 12 Stunden

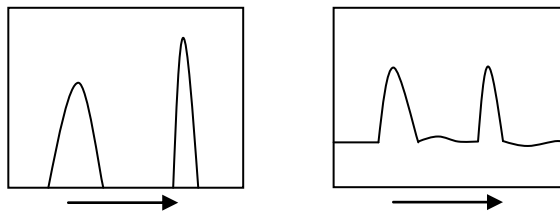
zwischen 4 und 7 Stunden

zwischen 1 und 3 Stunden

weniger als 1 Stunde

Schmerzattacken / unterbrochener Schmerz

Beschreibt eines der beiden Bilder die Schmerzen, wie Sie sie verspüren?



Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz)
dazwischen schmerzfrei

Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz)
auch dazwischen Schmerzen

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten die mittlere Stärke Ihrer Schmerzattacken während der letzten 24 Stunden** angibt. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie einen solchen Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q5. Empfinden Sie Ihre Schmerzattacken wie elektrische Schläge?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

überhaupt nicht

schlimmste vorstellbare elektrische Schläge

Q6. Fühlt sich Ihr Schmerz stechend an?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Stechen

schlimmstes vorstellbares Stechen

Q7. Wie viele dieser Schmerzattacken hatten Sie in den letzten 24 Stunden?

Wählen Sie die Antwort, die am ehesten zutrifft:

mehr als 20

zwischen 11 und 20

zwischen 6 und 10

zwischen 1 und 5

keine Schmerzattacken

Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden

Haben Sie Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden, z. B. durch Reiben, Druck, oder Kontakt mit kalten Gegenständen im schmerzhaften Bereich?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten der Stärke der Schmerzen, die durch Auslöser hervorgerufenen oder verschlimmert entspricht, die Sie **im Mittel in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diesen Typ Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q8. Haben Sie im schmerzhaften Bereich Schmerzen, die durch Reiben hervorgerufen oder verschlimmert werden?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Schmerz

maximal vorstellbarer Schmerz

Q9. Haben Sie Schmerzen, die durch Druck auf den schmerzhaften Bereich hervorgerufen werden?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Schmerz

maximal vorstellbarer Schmerz

Q10. Haben Sie Schmerzen, die durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand im schmerzhaften Bereich hervorgerufen oder verschlimmert werden?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Schmerz

maximal vorstellbarer Schmerz

Gefühlsstörungen

Haben Sie **im schmerzhaften Bereich** ungewöhnliche Gefühlsstörungen?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten der Stärke Ihrer ungewöhnlichen Gefühlsstörungen** entspricht, die Sie **durchschnittlich in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie dieses Gefühl nicht hatten (kreuzen Sie immer nur eine Ziffer an).

Q11. Empfinden Sie ein Kribbeln?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Kribbeln

maximal vorstellbares Kribbeln

Q12. Empfinden Sie etwas, das sich anfühlt wie Ameisenlaufen?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Ameisenlaufen

maximal vorstellbares

Ameisenlaufen

Diese Seite nicht an den Patienten austeilen.

Sie ist nur für den internen Gebrauch bestimmt.

ERGEBNISSE

<u>Summenscore</u>	<u>Subscore</u>
1- Q1 =	Brennen (spontaner Oberflächenschmerz: Q1) =/10
2- (Q2 + Q3) =	Druck (spontaner Tiefenschmerz): (Q2 + Q3) /2 =/10
3- (Q5 + Q6) =	Attackensartiger Schmerz: (Q5 + Q6) /2 =/10
4- (Q8 + Q9 + Q10) =	Evozierter Schmerz: (Q8 + Q9 + Q10) /3 =/10
5- (Q11 + Q12) =	Parästhesien/Dysästhesien (Q11 + Q12)/2 =/10
(1 + 2 + 3 + 4 + 5) =/100	

8.9 Basisdatenblatt der Studienpopulationen

Population: CRPS-Patient (CRPS) oder "healthy healer" (HH)	Alter	Geschlecht (1= weiblich, 2=männlich)	Zeitliche Dauer von Schmerzen aufgrund der Erkrankung (Jahre)	Maximale Schmerzintensität in der Woche vor Aufnahme (NRS 1-10)
CRPS	51	1	1	9
CRPS	60	1	0,1	3
CRPS	61	1	0,6	9
CRPS	73	1	1,7	6
CRPS	61	1	7	6
CRPS	25	1	0,8	9
CRPS	52	1	0,9	9
CRPS	40	1	0,3	8
HH	45	1	0,5	8
HH	58	1	0,2	3
HH	23	2	0,3	5
HH	35	2	0,3	6
HH	56	1	1	5
HH	39	2	0,3	4
HH	31	1	0,7	7
HH	37	1	0,2	0
HH	20	2	0,1	8
HH	63	1	0,3	10
HH	40	2	0	2
HH	41	2	0,9	5
HH	28	1	0	0
HH	45	2	1	4
HH	63	2	1	0

Population: CRPS-Patient (CRPS) oder "healthy healer" (HH)	Chronische Kopfschmerzen in der Anam- nese (0=nein, 1=ja)	Chronische Rü- ckenschmerzen in der Anamnese (0=nein, 1=ja)	Auslösendes Ereignis (Frak- tur=Fx, Opera- tion =OP)	CRPS initial warm oder kalt (0=kein CRPS, 1=warm, 2=kalt)
CRPS	0	0	Fx + OP	1
CRPS	0	0	OP	2
CRPS	0	0	Fx + OP	1
CRPS	0	0	OP	1
CRPS	1	1	OP	1
CRPS	0	0	OP	2
CRPS	1	1	Fx + OP	1
CRPS	0	0	OP	1
HH	0	1	OP	0
HH	0	0	OP	0
HH	0	0	OP	0
HH	0	0	OP	0
HH	0	0	OP	0
HH	0	0	OP	0
HH	0	0	Fx + OP	0
HH	0	0	Fx + OP	0
HH	0	0	Sturz	0
HH	1	1	Fx + OP	0
HH	0	1	Fx + OP	0
HH	0	0	Fx	0
HH	0	0	Fx + OP	0
HH	0	0	Fx + OP	0
HH	0	0	Fx + OP	0

8.10. Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei Frau Professorin Heike Rittner für die hervorragende und unterstützende Betreuung bedanken. Ihre motivierenden Worte und Anleitungen haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Thomas Wobbe bedanken, der mich bei den täglichen Arbeiten nachhaltig und mit Freude unterstützt hat.

Mein Dank gilt ebenso Frau Dr. Sauer für die hervorragende Laborarbeit und ihre Geduld.

Nebstdem möchte ich mich bei Frau Dr. Karolin Teichmüller für die Tipps hinsichtlich der Statistik bedanken.

Mein Dank gilt auch den Schwestern und Schreibkräften der Schmerztagesklinik, die mich die letzten zwei Jahre hervorragend unterstützt haben.

8.11 Lebenslauf

Studium & Ausbildung

Seit 02/2017	Assistenzarzt Anästhesie in Kaufbeuren
12/2016	3. Staatsexamen (Note: 1,0)
11/2015-11/2016	Praktisches Jahr im Klinikum Kaufbeuren (LMU)
10/2015	2. Staatsexamen (Note: 2,0)
04/2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
03/2012	1. Staatsexamen (Note: 3,0)
09/2010 – 3/2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Freiburg
09/2009 – 09/2010	Studium der Humanmedizin in Pécs (Ungarn)
4/2005 – 04/2009	Diplomstudium der Sportwissenschaften mit dem Studienschwerpunkt „Freizeit, Gesundheit und Training“ an der Ruhr-Universität Bochum mit dem Prüfungsschwerpunkt: Sportpsychologie (Note: 1,9)
08/1995 - 06/2004	Abitur, Albert-Einstein-Gymnasium, Ravensburg

Wiss. Tätigkeiten/Praktika

08/2014 – 10/2016 Medizinische Promotion: „Vergleich der sensorischen Profile und psychologischen Faktoren von Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom Typ I (CRPS) und Patienten mit Trauma ohne CRPS“, Anästhesiologische Klinik, Universität Würzburg, bei Frau Prof. Heike Rittner.

11/2012 – 10/2015 Projektarbeit zu „Axonale Mechanismen der tiefen Hirnstimulation“ bei Prof. Volkmann, Neurologische Klinik der Universität Würzburg.

04/2012 – 10/2012 Forschungsarbeit zu „Age-related differences in development of L-Dopa-induced and graft-induced dyskinesia in a rat's model of parkinsons disease“, Neurologische Klinik der Universität Freiburg.

08/2008 – 12/2008 Fertigstellung der Diplomarbeit am Lehrstuhl für Trainingswissenschaften mit dem Thema „Laufökonomie – Eine Analyse zu Einflüssen, Diagnostik und Intervention“ Note: 1,7

04/2008 – 12/2008 Mitarbeit am Institut für Biopsychologie der Ruhr-Universität Bochum. Interdisziplinäres Forschungsprojekt „Geometric sense in pigeons: A matter of hemispheric specialization?“ und „Adult neurogenesis in the olfactory bulb of homing pigeons“.

01/2008 – 03/2008 Mitarbeit am Institut für kognitive Neurowissenschaften der Ruhr-Universität (Akustiklabor). Forschungsprojekt: „Räumliches Hören im Alterungsprozess“.

10/2006 – 02/2007 Durchführung der Pilotstudie „Ein dreiwöchiges normobares Hypoxietraining (Train High – Live Low) mit eineiigen Zwillingen“ an der Deutschen Sporthochschule Köln zusammen mit meinem Bruder Matthias.

Zertifikate: „Quantitative Sensorische Testung“, Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)