

Aus dem  
**Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie**  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Alfons Schnitzler

**Veränderte endogene Schmerzmodulation  
bei Morbus Parkinson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

**Kim Caroline Koschmieder**

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Esther Florin

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Florin E, Koschmieder KC, Schnitzler A, Becker S (2020):

**Recovery of impaired endogenous pain modulation by dopaminergic medication in patients with Parkinson's disease**

in *Movement Disorders* 35(12); S.2338-2343

## Zusammenfassung

30 bis 65% der Parkinson-Patient:innen leiden unter chronischen Schmerzen, welche zum Teil auf neuroanatomische Veränderungen zurückzuführen sind. In dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die Schmerzmodulation von Parkinson-Patient:innen und gesunden Proband:innen unterscheidet und die Gabe von L-Dopa die endogene Schmerzmodulation verbessert. Es wird kein Zusammenhang zwischen der Schmerzsensitivität und der Schmerzmodulation erwartet.

Nach Ermittlung der individuellen Schmerzschwelle drehten 20 Parkinson-Patient:innen und 25 gesunde Proband:innen ein virtuelles Glücksrad, während ihnen Hitzereize appliziert wurden. Nach jedem Durchgang wurde die Intensität und Un-/Angenehmheit des Schmerzreizes durch die Teilnehmenden auf visuellen Analogskalen bewertet. Dieses *Wheel-of-Fortune*-Paradigma wurde von der Kontrollgruppe einmal, von den Parkinson-Patient:innen im medikamentösen Off- (nach Absetzen der dopaminergen Medikation über Nacht) und im On-Zustand (nach Gabe der 1,5fachen morgendlichen L-Dopa Dosis) durchgeführt. Der Effekt von Gewinn und Verlust auf die Schmerzmodulation wurde mittels eines linearen gemischten Modells für die Intensität und Un-/Angenehmheit berechnet. Zusätzlich wurde der Einfluss verschiedener Kovariaten, sowie die Korrelation zwischen der grundlegenden Schmerzsensitivität und der Schmerzmodulation untersucht.

Es zeigte sich ein Unterschied in der Schmerzmodulation zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Patient:innen im On-Zustand, sowohl in der Bewertung der Intensität ( $p = 0,004$ ), als auch der Un-/Angenehmheit ( $p = 0,009$ ). L-Dopa verbesserte die endogene Schmerzmodulation der Patient:innen, sowohl in Bezug auf die Intensität ( $p = 0,034$ ), als auch der Un-/Angenehmheit ( $p = 0,031$ ). L-Dopa hatte keinen Einfluss auf Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und zeitliche Summation. Für keine Gruppe zeigte sich eine Korrelation zwischen der grundsätzlichen Schmerzsensitivität und der Schmerzmodulation.

Demzufolge bleibt die sensorisch-deskriptive Schmerzverarbeitung bei Parkinson-Patient:innen erhalten. Ein verändertes Schmerzempfinden scheint vorrangig auf eine verminderte emotional-motivationale Schmerzmodulation zurückzuführen zu sein. Diese kann durch gute medikamentöse Einstellung verbessert werden.

## Summary

30 to 65 percent of patients with Parkinson's disease (PD) report pain due to neuroanatomical impairments. Current literature suggests an alteration in emotional-motivational pain modulation in PD patients, while sensory-discriminative pain processing is not affected. The study tests the hypothesis that pain modulation in PD patients differs from pain modulation in healthy participants and that dopamine recovers the capacity for endogenous emotional-motivational pain modulation in patients with PD. No correlation was expected for baseline pain sensitivity and pain modulation for either group.

After determination of the individual pain threshold 20 PD patients and 25 healthy controls played a random reward paradigm while painful heat stimuli were applied. After each trial intensity and un/pleasantness of the perceived stimulus were assessed on a visual analog scale. PD patients performed the *Wheel-of-Fortune*-paradigm in a medication *off* state (after withdrawal of antiparkinsonian medication overnight) and in a medication *on* state (after the intake of 1.5 times the regular morning dose of levodopa). The healthy control group ran through the paradigm only once. The effect of the conditions *win* and *loss* on pain intensity and un/pleasantness was calculated using analysis of variance design linear mixed models. Additionally, different covariates were included and correlations between baseline pain sensitivity and pain modulation examined.

Pain modulation was different in healthy controls and PD patients in the medication *on* state, both in terms of perceived pain intensity ( $p = 0.004$ ) as well as perceived un/pleasantness ( $p = 0.009$ ). Levodopa increased endogenous pain inhibition regarding perceived pain intensity ( $p = 0.034$ ) and un/pleasantness ( $p = 0.031$ ) compared with a medication off state. However, Levodopa did not affect heat pain threshold, tolerance, or temporal summation. No significant correlation has been found for either group for baseline sensitivity and pain modulation.

Therefore, alterations in pain perception in PD patients appear to be mainly due to impaired emotional-motivational pain modulation, while sensory-discriminative pain processing is not affected. Sufficient management of dopaminergic medication seems to have a positive effect on pain modulation.

## Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventar
CBD	Corticobasale Degeneration
DBS	Deep Brain Stimulation
DLB	Dementia with Lewy-Bodies
DSF	Deutscher Schmerzfragebogen
GPi	Globus pallidus internus
HC	Healthy Controls, Gesunde Kontrollgruppe
Hz	Hertz
IASP	International Association for the Study of Pain
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
KPPS	King's Parkinson's Disease Pain Scale
LED	Levodopa Equivalent Dose
LEDD	Levodopa Equivalent Daily Dose
MSA	Multiple System Atrophy
PAG	Periaquäduktales Grau
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PD	PD Patients, Parkinson-Patient:innen
PSP	Progressive Supranuclear Palsy
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
SCS	Spinal Cord Stimulation
STN	Nucleus subthalamicus
S1	Primär somatosensibler Kortex
S2	Sekundär somatosensibler Kortex
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VPL	Nuclei ventralis posterolateralis
VPM	Nuclei ventralis posteromedialis

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: <b>Laterales und Mediales System</b> .....	7
Abb. 2a: <b>Thermode des PATHWAY-Systems</b> und Abb. 2b: <b>Versuchsaufbau</b> .....	14
Abb. 3: <b>Visuelle Analogskala (VAS) Intensität</b> .....	15
Abb. 4: <b>Visuelle Analogskala (VAS) Un-/Angenehmheit</b> .....	16
Abb. 5: <b>Zeitlicher Ablauf des <i>Wheel-of-Fortune</i>-Paradigma</b> .....	18
Abb. 6: <b>Modulation der Intensität</b> .....	25
Abb. 7: <b>Modulation der Un-/Angenehmheit</b> .....	27

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>Klinische Charakteristika der Studiengruppen</b> .....	23
Tabelle 2: <b>Hitzeschmerzschwelle, Hitzeschmerztoleranz und zeitliche Summation</b> .....	24
Tabelle 3: <b>Modulation der Intensität</b> .....	25
Tabelle 4: <b>Paarweiser Gruppenvergleich der Modulation der Intensität</b> .....	26
Tabelle 5: <b>Modulation der Un-/Angenehmheit</b> .....	27
Tabelle 6: <b>Paarweiser Gruppenvergleich der Modulation der Un-/Angenehmheit</b> .....	28
Tabelle 7: <b>Modulation der Intensität, Kovariate: KPPS</b> .....	29
Tabelle 8: <b>Modulation der Un-/Angenehmheit, Kovariate: KPPS</b> .....	29
Tabelle 9: <b>Korrelation zwischen der Schmerzsensitivität und Modulation der Intensität und Un-/Angenehmheit der Schmerzreize</b> .....	31



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Morbus Parkinson.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Klinik.....	2
1.1.2 Pathogenese .....	3
1.1.3 Therapie .....	4
<b>1.2 Schmerz.....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Schmerzverarbeitung.....	5
1.2.2 Laterales und Mediales System .....	6
1.2.3 Endogene Schmerzmodulation .....	8
1.2.4 Einfluss von Dopamin auf die Schmerzwahrnehmung .....	8
1.2.5 Schmerz als nicht-motorisches Symptom bei M. Parkinson .....	9
1.2.6 Verändertes Schmerzempfinden bei M. Parkinson .....	10
<b>1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit.....</b>	<b>10</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Ethikvotum .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Studienteilnehmende.....</b>	<b>12</b>
2.2.1 Patient:innen mit M. Parkinson .....	12
2.2.2 Gesunde Kontrollgruppe.....	12
<b>2.3 Versuchsdesign .....</b>	<b>13</b>
2.3.1 Versuchsaufbau.....	13
2.3.2 PATHWAY-System.....	14
2.3.3 Visuelle Analogskala (VAS) .....	15
2.3.4 Hitzestimulation .....	16
2.3.5 <i>Wheel-of-Fortune</i> .....	17
2.3.6 Fragebögen .....	19
<b>2.4 Endpunkte der Studie.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Statistische Analyse .....</b>	<b>20</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Deskriptive Statistik und klinische Charakteristika .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 Schmerzsensitivität .....</b>	<b>24</b>

<b>3.3 Schmerzmodulation.....</b>	<b>24</b>
3.3.1 Modulation der Intensität .....	25
3.3.2 Modulation der Un-/Angenehmheit .....	27
<b>3.5 Einfluss von Kovariaten auf die Schmerzmodulation .....</b>	<b>28</b>
<b>3.6 Korrelation zwischen Schmerzsensitivität und Schmerzmodulation.....</b>	<b>30</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Verändertes Schmerzempfinden bei M. Parkinson.....</b>	<b>33</b>
4.1.1 Schmerzmodulation .....	33
4.1.2 Schmerzsensitivität.....	35
<b>4.2 Ebenen der Übertragung und Modulation von Schmerzreizen.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3 Chronische Schmerzen bei M. Parkinson.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4 Limitationen und Grenzen der Arbeit.....</b>	<b>38</b>
4.4.1 Studiengröße und Vergleichbarkeit mit anderen Studien .....	38
4.4.2 Einfluss des Geschlechts auf das Schmerzempfinden.....	38
4.4.3 Einfluss der Händigkeit.....	39
4.4.4 Intensität der Schmerzreize .....	39
4.4.5 Medikation .....	40
4.4.6 Versuchsdesign .....	40
4.4.7 Akute vs. Chronische Schmerzen .....	41
<b>4.5 Ausblick.....</b>	<b>42</b>
<b>4.6 Schlussfolgerung .....</b>	<b>43</b>
<b>5 Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>44</b>
<b>6 Anhang .....</b>	<b>49</b>

# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Veränderungen des Schmerzempfindens bzw. der Modulation von Schmerzreizen bei Patient:innen mit M. Parkinson.

Parkinson-Patient:innen leiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gehäuft unter chronischen Schmerzen [1], welche zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patient:innen führen. Als frühes, unspezifisches Symptom treten diese Schmerzen zum Teil schon Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auf und lassen sich daher nur zum Teil durch diese erklären [2]. Neuroanatomische Untersuchungen und bisherige Studien zeigen Hinweise auf eine veränderte Schmerzverarbeitung bzw. Schmerzmodulation bei Patient:innen mit einer Parkinson-Erkrankung [3, 4]. Während die Verarbeitung sensorisch-deskriptiver Komponenten unbeeinflusst bleibt, scheinen emotional-motivationale Aspekte des Schmerzes nur eingeschränkt prozessiert werden zu können [5]. Die Rolle von Dopamin im Zusammenhang mit Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung ist nicht eindeutig geklärt und scheint über einen lange Zeit propagierten reinen antinozizeptiven Effekt hinauszugehen [6, 7]. Stattdessen zeigen sich vermehrt Hinweise darauf, dass Dopamin bei der Vermeidung und Akzeptanz von Schmerzen eine modulierende Funktion hat [8-10].

Für ein differenziertes Verständnis der Herkunft von Schmerzen bei Patient:innen mit M. Parkinson, der damit verbundenen Möglichkeit zur Entwicklung neuer Therapieansätze und Verbesserung der Lebensqualität dieser Patient:innen ist jedoch weitere Forschung notwendig. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie beschäftigt sich mit der emotional-motivationalen Schmerzmodulation bei Parkinson-Patient:innen im Vergleich zu gesunden Proband:innen. In einem kontrollierten experimentellen Setting wurden Schmerzreize zusammen mit monetären Anreizen appliziert und auf diese Weise die endogene Schmerzmodulation und der eventuelle Einfluss dopaminergischer Medikation untersucht.

In den folgenden zwei Unterkapiteln werden Grundlagen der Parkinson-Erkrankung und der Schmerzverarbeitung dargestellt, die einem besseren Verständnis der Ergebnisse der durchgeführten Studie dienen sollen. Kapitel 1.1 fasst die Klinik, Pathogenese und Therapie des M. Parkinson zusammen, während Kapitel 1.2 einen Überblick über die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzreizen gibt. Außerdem wird in einer kurzen Zusammenfassung die bisherige Forschung bezüglich Schmerzen und Schmerzempfinden bei Parkinson-Patient:innen dargestellt und zuletzt in Kapitel 1.3 die Ziele der durchgeführten Studie in diesen Kontext eingeordnet.

## 1.1 Morbus Parkinson

Morbus Parkinson wurde erstmalig vor über 200 Jahren von James Parkinson in seinem „*An essay on the shaking palsy*“ beschrieben [11].

Heute ist Morbus Parkinson die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer Demenz [12] und weist in der Bevölkerung über 60 Jahre eine Prävalenz von 1% auf [13]. Weltweit sind mehr als sechs Millionen Menschen von einer Parkinson-Erkrankung betroffen [14].

### 1.1.1 Klinik

Morbus Parkinson ist die häufigste Ursache für ein als Parkinsonismus beschriebenes Syndrom, das im klinischen Kontext nicht einheitlich definiert ist [15]. In dieser Arbeit wird der Begriff gleichbedeutend mit dem Idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) verwendet.

Parkinsonismus ist durch das Vorliegen eines Symptomkomplexes bestehend aus dem Kardinalsymptom der Brady- bzw. Akinesie in Kombination mit einem Ruhetremor und bzw. oder Rigor [16] sowie posturaler Instabilität [17] definiert.

Der charakteristische Tremor tritt beim IPS initial einseitig auf und kann durch Bewegung unterdrückt werden. Wenn es sich bei diesem Ruhetremor um das führende oder sogar einzige Symptom handelt, spricht man von einem tremordominanten Parkinson-Syndrom. Im Rahmen der Bradykinesie kommt es zu einer Abnahme der Spontanbewegungen und dadurch zum typischen „Maskengesicht“. Alternierende Bewegungen können nur unter großen Schwierigkeiten durchgeführt werden, auch wenn die Geschwindigkeit erhalten bleibt, so ist die Amplitude eingeschränkt. Dadurch kommt es unter anderem zu einem verkleinerten Schriftbild. Das Gangbild verändert sich, da die Patient:innen ihre Arme weniger schwingen, die Schrittlänge abnimmt und sie häufig Schwierigkeiten haben, sich auf der Stelle zu drehen. Dabei zeigen sie eine Retro-, Lateral- und Propulsionstendenz und neigen bei fortschreitender Erkrankung zu rezidivierenden Stürzen [18].

Zusätzlich zu den beschriebenen motorischen Symptomen können eine Reihe weiterer, nicht-motorischer Symptome und Beschwerden auftreten. Dazu zählen unter anderem neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen, Demenz oder Halluzinationen, autonome Regulationsstörungen wie eine orthostatische Hypotension, Dysphagie und Obstipationen, Schlafstörungen im Sinne von Insomnien, REM-Schlafstörungen oder Restless-Leg-Syndrom.

Häufig kommt es zu sensorischen Symptomen wie Hyposmien [12] bis hin zu Anosmien. Diese Symptome treten bisweilen schon Jahre vor Diagnosestellung auf [14, 18-20].

Vom IPS abzugrenzen sind die sogenannten atypischen Parkinson-Syndrome, die sich durch einen abweichenden klinischen Verlauf und unter Umständen andere Symptomatik auszeichnen. Dazu zählen unter anderem die Lewy-Body-Demenz (DLB), die Multiple Systematrophie (MSA), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) sowie die Corticobasale Degeneration (CBD) [21].

Die Diagnosestellung erfolgt anhand von Anamnese und klinischer Untersuchung [12]. Vor allem in frühen Stadien der Erkrankung kann die Abgrenzung atypischer Parkinson-Syndrome vom IPS aufgrund sich überschneidender Symptome schwierig sein. Die Zahl falsch gestellter Diagnosen wird mit bis zu 24% angegeben [15]. Ein deutliches Ansprechen auf die Gabe von L-Dopa wird als Kriterium für das Vorliegen eines IPS gewertet [12, 16]. Ein eindeutiger diagnostischer Test existiert derzeit nicht, die definitive Diagnose kann nur durch histopathologische Untersuchungen post mortem gestellt werden [22]. In den betroffenen Regionen lassen sich als histopathologische Korrelate sogenannte *Lewy bodies* nachweisen,  $\alpha$ -Synuclein-haltige Ansammlungen enthaltende neuronale Zusammenschlüsse [14, 18].

Der Fortschritt der Erkrankung wird nach Hoehn und Yahr klassifiziert und nach dem Ausmaß der Einschränkung in fünf Stadien eingeteilt. In Stadium 1 bestehen wenig bis gar keine Beeinträchtigungen, in Stadium 5 sind die Patient:innen durch zunehmende Unbeweglichkeit auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig [23]. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sind Prognose und Progress sehr variabel. Die Patient:innen sterben häufig bevor die Erkrankung weit fortgeschritten ist an nicht mit ihrer Erkrankung korrelierenden Ursachen [14].

### **1.1.2 Pathogenese**

Morbus Parkinson tritt in 90% der Fälle sporadisch auf, nur eine geringe Zahl von Fällen kann durch genetische Mutationen erklärt werden [13].

Es kommt zum Untergang dopaminergener Neurone, hauptsächlich in der zur sogenannten Basalganglienschleife zählenden Substantia nigra, aber auch dem Locus coeruleus, der Amygdala und dem Hypothalamus. Besonders betroffen ist die nigrostriatale Schleife, die von der Substantia nigra in das Putamen projiziert [24] und sich in eine direkte, exzitatorische

und eine indirekte, hemmende Verbindung einteilen lässt. Diese sind normalerweise in einem ausgeglichenen Verhältnis für die Steuerung von Bewegungsabläufen zuständig. Die motorischen Symptome beim IPS lassen sich durch die Störung der Basalganglienschleife erklären. Zu dem charakteristischen Tremor kommt es durch den fehlenden hemmenden Einfluss der indirekten Verbindung auf normalerweise unterdrückte, ungewünschte Bewegungen. Die gleichzeitig mangelnde Initiierung gewünschter Bewegungen durch die direkte Verbindung führt zum Kardinalsymptom der Akinesie [25].

Inzwischen ist bekannt, dass auch andere Neurotransmittersysteme wie Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin von der Erkrankung betroffen sind, was das Auftreten verschiedenster nicht-motorischer Symptome Jahre vor den durch Dopaminmangel verursachten Symptomen erklären kann [19].

### **1.1.3 Therapie**

Der Zeitpunkt für den Beginn einer medikamentösen Therapie wird individuell entschieden. In der Regel wird er vom Leidensdruck der Patient:innen und damit vor allem von ihrer Einschränkung in Beruf- und Alltagsaktivitäten abhängig gemacht [12]. Ein früherer Therapiebeginn scheint keine Auswirkungen auf das Fortschreiten der Erkrankung zu haben [18].

Motorische Symptome werden weiterhin hauptsächlich mittels dopaminerger Medikation wie Levodopa (L-Dopa) in Kombination mit Decarboxylasehemmern, Dopaminagonisten und MAO-Hemmern behandelt. Bei jungen Patient:innen kommen auch Anticholinergika zum Einsatz. [12]. Mit zunehmender Krankheitsdauer benötigen die Patient:innen aufgrund abnehmender *long-* und *short-duration response* und verminderter Speicherfähigkeit immer höhere L-Dopa Dosen in immer kürzeren zeitlichen Abständen. Auch Patient:innen, die gut auf die dopaminerge Therapie ansprechen, leiden zunehmend unter „Off“-Zuständen und Dyskinesien, wenn die Wirkung der Medikation nachlässt [12, 14].

Bei Patient:innen, die unter zunehmenden Wirkungsfluktuationen oder einem starken Tremor leiden, kann eine tiefe Hirnstimulation (DBS) eine deutliche Reduktion der Symptomlast bewirken. Dabei werden Elektroden im Gehirn platziert, die mit einem subkutan liegenden Impulsgenerator verbunden werden und auf diese Weise vor allem den Nucleus subthalamicus (STN) und Globus pallidus internus (GPI), folglich Teile der Basalganglienschleife, stimulieren. Trotz der grundsätzlich guten Wirkung können die

Patient:innen keine Verbesserung über das mittels optimaler medikamentöser Therapie erzielbare Ergebnis erwarten [12, 26].

Nichtmotorische Symptome wie Depression oder Demenz werden mit wechselndem Erfolg ähnlich dem der Allgemeinbevölkerung behandelt [14]. Ergänzend zur pharmakologischen Therapie finden unter anderem Physio- und Sprechtherapie Anwendung [27].

## **1.2 Schmerz**

Schmerz ist der *International Association for the Study of Pain* (IASP) zufolge definiert als ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache [28].

Es lassen sich grob drei Klassen von Schmerz unterscheiden: nozizeptiver, inflammatorischer und pathologischer Schmerz [29]. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem nozizeptiven Schmerz und seiner Verarbeitung durch das Gehirn.

### **1.2.1 Schmerzverarbeitung**

In der Vergangenheit wurden verschiedene Theorien bezüglich Schmerzen zugrundeliegenden Mechanismen aufgestellt. Nach der Spezifitätstheorie ist jeder Empfindung und damit auch Schmerzmodalität ein spezifischer Rezeptor zugeordnet. Ihr gegenüber steht die Intensitätstheorie, der zufolge jede ausreichend hohe Stimulation von Nervenfasern Schmerz auslöst [30]. Letztendlich setzte sich jedoch die sogenannte Gate-Control-Theorie durch, die Ansätze der übrigen Theorien vereint und trotz mehrerer Modifikationen bis heute aktuell ist [31].

Die Gate-Control-Theorie postuliert, dass Schmerzreize von Nozizeptoren detektiert werden. Nozizeptoren sind eine heterogene Gruppe von exzitatorischen Neuronen, die unter anderem mittels Glutamat und diversen Neuropeptiden unterschiedliche Stimuli, wie z.B. starken mechanischen Druck oder extreme Kälte- bzw. Hitzereize wahrnehmen und beim Überschreiten einer kritischen Schwelle weiterleiten [32, 33]. Sie liegen in den Spinalganglien und besitzen als pseudounipolare Neurone Ausläufer zu den jeweiligen Zielorten und dem Rückenmark. Verschiedene Arten von Nervenfasern werden im Rückenmark in der Substantia gelatinosa verschaltet und bei ausreichender Intensität über

aufsteigende Bahnen [34], insbesondere den Tractus spinothalamicus und spinoreticulothalamicus an Hirnstamm und das Großhirn weitergeleitet [33]. Gleichzeitig unterliegen diese Reize einer Modulation durch absteigende Bahnen aus dem Gehirn [34].

## **1.2.2 Laterales und Mediales System**

Unterschiedliche Aspekte des Schmerzes, wie sensorisch-deskriptive oder emotionale Komponenten werden über getrennte Bahnen prozessiert, weitergeleitet [35] und in verschiedenen Bereichen des Gehirns verarbeitet [36].

Der Tractus spinothalamicus endet vom Rückenmark ausgehend nach mehrmaliger Umschaltung in unterschiedlichen thalamischen Kerngebieten [37]. Von dort werden die Schmerzreize unter anderem über zwei Bahnen, das sogenannte laterale und mediale System [1, 38], an diverse Hirnareale weitergeleitet (Abb. 1).

Sensorisch-deskriptive Aspekte wie die Lokalisation [39], die Intensität und Qualität des Schmerzes [40] werden über das laterale System nach synaptischer Umschaltung vornehmlich in den Nuclei ventralis posterolateralis (VPL) und ventralis posteromedialis (VPM) [41] an den somatosensorischen Cortex mit seinen primär- (S1) und sekundär-sensiblen (S2) Anteilen weitergeleitet, wo sie zu Bewusstsein kommen.

Das mediale System vermittelt affektive Komponenten wie Motivation und Gefühl der Schmerzempfindung [35]. Dabei werden Schmerzreize vorwiegend über den Tractus spinoreticularis, spinomesencephalicus und den Tractus spinothalamicus lateralis mit seinen palaeospinothalamischen und neospinothalamischen Anteilen an den Thalamus weitergeleitet. Ausgehend hauptsächlich vom Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) und der posterioren Kerngruppe [42] projizieren die Bahnen des medialen Systems in andere Hirnareale, unter anderem die Basalganglien, den zum limbischen System zählenden Gyrus cingulus [35] und die Insel [36], die Amygdala sowie den sekundären somatosensorischen Cortex [40, 43, 44].

Das laterale und mediale System werden parallel aktiviert und es gibt wenige direkte Verbindungen oder Kommunikation zwischen den beiden [39].



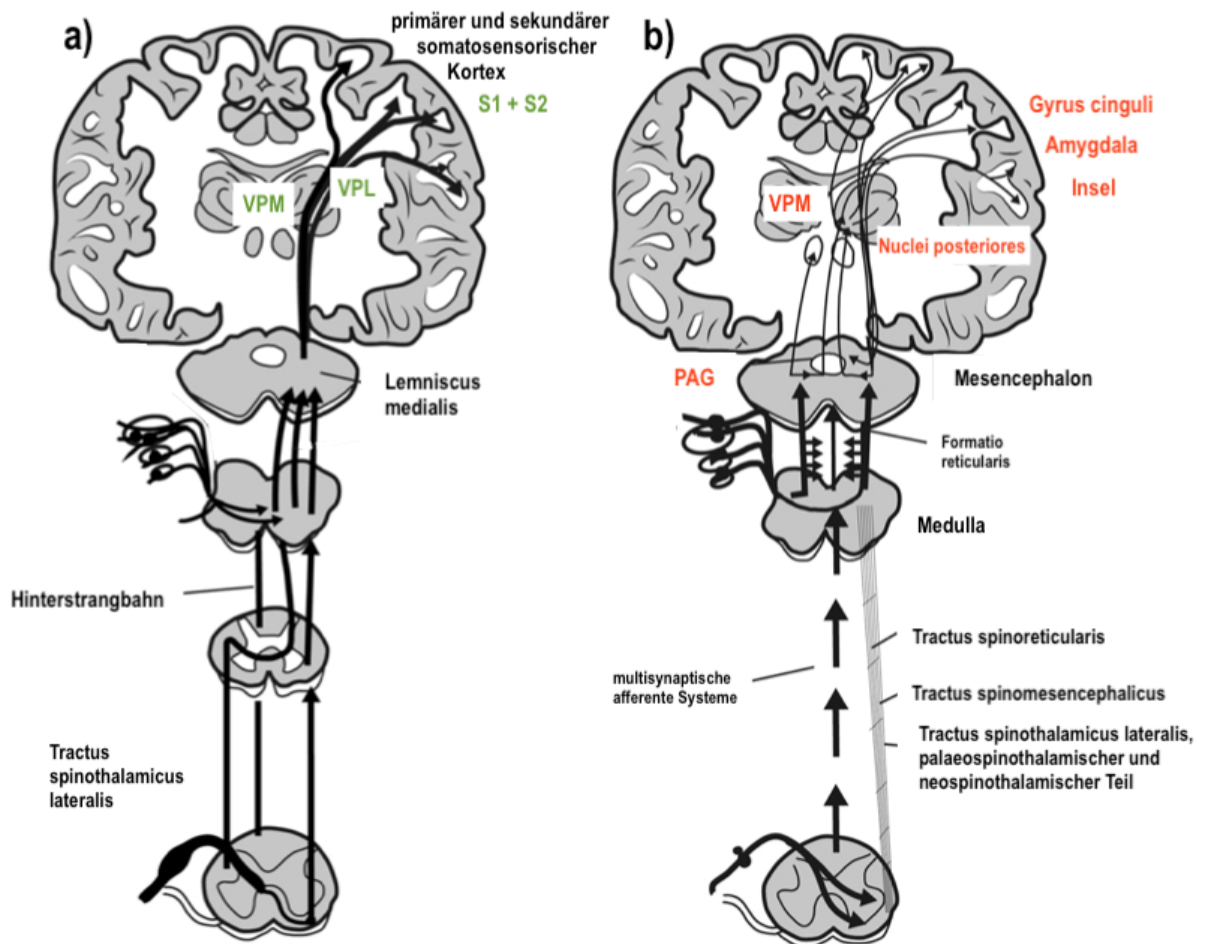


Abb. 1: **Laterales und Mediales System**

(modifiziert nach Fil, A. et al., 2013 [1] und De Ridder, D. und S. Vanneste, 2016 [44])

**a) laterales System:** vorwiegend über den Tractus spinothalamicus lateralis werden Reize vom Rückenmark über den VPM und VPL im Thalamus zum primär und sekundär somatosensorischen Kortex weitergeleitet; vermittelt sensorisch-deskriptive Aspekte des Schmerzes

**b) mediales System:** über den Tractus spinoreticularis, spinomesencephalicus und spinothalamicus lateralis werden Reize vom Rückenmark über das periaquäduktale Grau im Mesencephalon, den VPM und die posteriore Kerngruppe im Thalamus in verschiedene Hirnareale weitergeleitet; vermittelt affektive und emotional-motivationale Aspekte des Schmerzes

PAG Periaquäduktale Grau, S1 primär somatosensorischer Kortex, S2 sekundär somatosensorischer Kortex, VPL Nuclei ventralis posterolateralis, VPM Nuclei ventralis posteromedialis

In Studien konnte gezeigt werden, dass wenn der Fokus der Proband:innen auf die Lokalisation der Schmerzreize gerichtet wurde, Teile des lateralen Systems verstärkt aktiviert wurden. Eine Fokussierung auf die Unangenehmheit der Schmerzreize führte zu einer vermehrten Aktivität der mit dem medialen System assoziierten Areale [36, 45].

### 1.2.3 Endogene Schmerzmodulation

Die neuronale Verarbeitung eines Schmerzreizes ist in Regelkreise eingebunden, wobei Exzitation und Inhibition der Schaltkreise unter anderem von Stimmung, Kognition etc. abhängt [46]. Dementsprechend kann die Schmerzwahrnehmung interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen [47]. Generell versucht der Mensch Schmerzen zu vermeiden und Annehmlichkeiten zu maximieren. Treten diese beiden Umstände in Konkurrenz zueinander, also in Situationen, in denen ein Ziel nur um den Preis von Unannehmlichkeiten zu erreichen ist, entsteht ein „*Pain-Pleasure-Dilemma*“ [48]. Dem *Motivation-Decision-Modell* [49] zufolge können jedoch übergeordnete Ziele, wie z.B. das Überleben, durch endogene Schmerzinhibition antinozizeptive Effekte hervorrufen. So spüren Verwundete in Kriegssituationen häufig keinen Schmerz [50].

Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass Proband:innen Schmerzen bewusst in Kauf nehmen, wenn sie dafür z.B. finanziell entschädigt werden. Dadurch verringert sich die Tendenz, Schmerzen vermeiden zu wollen [51]. Patient:innen, die unter chronischen Schmerzen leiden, zeigen seltener dieses Verhalten [52], was vermuten lässt, dass chronische Schmerzen unter anderem auch mit abweichenden Verhaltensmustern und einer verminderten Modulation der Schmerzen durch Belohnung zusammenhängen. Schmerzpatient:innen verschieben ihren Fokus auf die Kontrolle ihrer Schmerzen [53].

Dass die Verarbeitung von Schmerz und Belohnung miteinander gekoppelt ist, zeigt nicht zuletzt die anatomische Nähe der Regionen und Bahnen sowie die Verwendung kommunizierender Neurotransmittersysteme wie Dopamin und Opioiden [48].

### 1.2.4 Einfluss von Dopamin auf die Schmerzwahrnehmung

Die Rolle von Dopamin bei der Vermittlung von Schmerzsignalen bzw. deren Modulation ist nicht vollständig geklärt und es konnte bisher keine einheitliche Wirkung gezeigt werden. In der Literatur wurde lange ein rein antinozizeptiver Einfluss von Dopamin angenommen [6, 54]. Neuere Studien zeigen jedoch eine weniger eindeutige, nicht direkt antinozizeptive [9] und zum Teil fluktuierende Wirkung auf die Schmerztoleranz [55].

Im Tiermodell zeigt die Aktivierung von D2-Rezeptoren einen antinozizeptiven, die Inhibition einen pronozizeptiven Effekt [56]. In der Allgemeinbevölkerung konnten Polymorphismen verschiedener Dopaminrezeptoren nachgewiesen werden, die z.B. auch mit Migräne assoziiert sind [57] und damit auch eine genetische Komponente für den Einfluss von Dopamin auf die Schmerztoleranz nahe legen [58]. Chronische Schmerzen scheinen

teilweise mit einem Mangel an Dopamin einherzugehen [10]. Darüber hinaus besteht eine Interaktion zwischen Opioid- und Dopaminsystem im Sinne einer opioidvermittelten Freisetzung von Dopamin auf Schmerzreize. Opioide sind für die schnelle Schmerzhemmung verantwortlich, während Dopamin verzögert eine Modulation des Schmerzes bewirkt [4].

Studien zeigen eine Aktivität dopaminerger Neurone sowohl auf positive als auch negative Stimuli [59]. Außerdem scheint Dopamin weder direkt antinozizeptiv zu wirken noch ausschließlich eine Rolle im Belohnungssystem zu besitzen. Indem es die Salienz eines Schmerzreizes stärkt oder abschwächt, moduliert es die Schmerzwahrnehmung [10]. Im Sinne des *Motivation-Decision-Modells* [49] hat es damit eher Einfluss auf die motivational-emotionalen Komponenten der Schmerzwahrnehmung und dadurch unsere Bereitschaft, Schmerzen zu ertragen.

### **1.2.5 Schmerz als nicht-motorisches Symptom bei M. Parkinson**

Schmerzen gehören zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen einer Parkinson-Erkrankung. Je nach Studie geben bis zu 85% oder mehr der Parkinson-Patient:innen [60, 61] an, unter chronischen Schmerzen zu leiden, was zu einer Verminderung der Lebensqualität führt [62, 63].

Die Schmerzen können zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten [64], häufig schon zu Krankheitsbeginn, oder bisweilen sogar Jahre vor den ersten Kardinalsymptomen und demnach der Diagnosestellung [65]. Der Ursprung der Schmerzen scheint über muskuloskeletale Ursachen hinauszugehen und auf Veränderungen in dopaminergen Verbindungen zurückzuführen zu sein. Besteht ein Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung, so sind die Schmerzen auf der mehr betroffenen Seite stärker [66] und lassen sich in nozizeptive, neuropathische und nozioplastische bzw. auf zentrale Sensibilisierung zurückzuführende Schmerzen einteilen [67]. Ihr Auftreten ist häufig mit medikamentösen Fluktuationen sowie ausgeprägten motorischen Symptomen assoziiert [68], die jedoch das Auftreten der Schmerzen nicht vollständig erklären können. Die dopaminerge Medikation führt nur in einem Teil der Fälle zu einer Besserung der Schmerzen [61].

### **1.2.6 Verändertes Schmerzempfinden bei M. Parkinson**

Einige Studien belegen eine niedrigere Schmerzschwelle bei Parkinson-Patient:innen im Vergleich zu gesunden Proband:innen [69, 70]. Ursächlich dafür scheint zumindest in Teilen der Mangel an Dopamin zu sein, da gezeigt werden konnte, dass die Gabe von L-Dopa einen signifikanten Anstieg der Schmerzschwelle bewirkt [71]. Diese Wirkung trat unabhängig von einer Verbesserung der motorischen Symptomatik auf [4]. Andere Studien konnten die Ergebnisse nicht bestätigen und zeigten im Gegenteil sogar erhöhte Schmerzschwellen bei Parkinson-Patient:innen [72].

Es zeigten sich jedoch Unterschiede in den Ergebnissen verschiedener Studien abhängig davon, wo diese ihren Fokus hinsichtlich der untersuchten Schmerzkomponente legten. Studien mit Fokus auf emotional-motivationaler Komponente zeigten eine Erholung der Schmerzmodulation unter dopaminergem Medikation [71, 73]. Wurden hingegen vornehmlich sensorisch-deskriptive Aspekte der Schmerzverarbeitung untersucht, konnte dieser Effekt nicht reproduziert werden [74, 75]. Unabhängig von der Schmerzschwelle scheint jedoch die kortikale Verarbeitung sensorischer, auch nicht schmerzhafter Reize, bei Patient:innen mit M. Parkinson verändert zu sein [76].

### **1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit**

In dieser Arbeit soll gezeigt werden, dass die Schmerzverarbeitung bzw. Schmerzmodulation bei Parkinson-Patient:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verändert ist. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Parkinson-Patient:innen sensorisch-deskriptive Komponenten des Schmerzes im lateralen System prozessieren können, emotional-motivationale Aspekte innerhalb des medialen Systems jedoch nicht. Die These wird unter anderem durch vorangegangene Studien gestützt, in denen weder in Parkinson-Patient:innen noch in gesunden Proband:innen Dopamin einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung zeigte [4, 9, 77]. Dazu kommt, dass sich *Lewy bodies* als histopathologisches Korrelat der Parkinson-Erkrankung hauptsächlich in Strukturen des medialen Systems nachweisen lassen [5].

Analog zu ähnlichen vorangegangenen Studien [8, 78] wurde ein im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher erläutertes *Wheel-of-Fortune*-Paradigma entworfen, das es ermöglicht, mittels eines Glücksrades Gewinne und Verluste zu simulieren und ihren Einfluss auf die Modulation der gleichzeitig applizierten Schmerzreize zu untersuchen. Einer zweiten Hypothese der Arbeit zufolge sollte sich kein Zusammenhang zwischen der grundsätzlichen Hitzeschmerzschwelle und der empfundenen Intensität der Schmerzreize zwischen IPS-

Patient:innen im medikamentösen On- und Off-Zustand sowie einer Kontrollgruppe zeigen. Es wird dagegen ein Unterschied in der Modulation der Schmerzreize zwischen Parkinson-Patient:innen und der gesunden Kontrollgruppe, sowie eine Differenz innerhalb der Parkinson-Kohorte zwischen medikamentösem Off- und On-Zustand erwartet.

Damit soll gezeigt werden, dass sich die Kapazität für emotional-motivationale Schmerzmodulation bei Patient:innen mit M. Parkinson unter dopaminergem Medikation verbessert, ohne die grundsätzliche Schmerzwahrnehmung zu beeinflussen.

Langfristig soll diese Studie im Kontext weiterer Forschung dazu beitragen, die Herkunft von Schmerzen bei Parkinson-Patient:innen besser zu verstehen und auf Grundlage der erforschten Mechanismen Therapieansätze zu entwickeln, die zur Linderung dieser Schmerzen und damit einer Verbesserung der Lebensqualität dieser Patient:innen beitragen können.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Die Studie trägt die Studiennummer 6068R und erhielt ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission des Universitätsklinikum Düsseldorf. Eine Einverständniserklärung aller Teilnehmenden der Studie gemäß der Deklaration von Helsinki (2014) liegt vor.

### **2.2 Studienteilnehmende**

#### **2.2.1 Patient:innen mit M. Parkinson**

Es wurden 21 Parkinson-Patient:innen im Zeitraum von Oktober 2018 bis Oktober 2019 für die Studie rekrutiert. Dabei handelte es sich zum überwiegenden Teil um stationäre Patient:innen des Universitätsklinikum Düsseldorf, die im Rahmen ihres Aufenthalts einem geplanten L-Dopa-Auslassversuch unterzogen wurden. Eine Patientin beendete das Experiment nicht und wurde daher von der Studie ausgeschlossen. Die Parkinson-Patient:innen waren zwischen 42 und 75 Jahren alt (M=61,25 Jahre, SD=7,87 Jahre). Insgesamt nahmen 16 Männer und vier Frauen an der Studie teil.

Zu den Einschlusskriterien gehörten das Vorliegen eines IPS, ein Alter über 40 Jahre, Einwilligungsfähigkeit und ein Verständnis des Studienablaufs. Als Ausschlusskriterien definiert wurden eine klinisch diagnostizierte Polyneuropathie, demenzielle Erkrankungen bzw. generelle verminderte kognitive Fähigkeiten, zusätzliche schwerwiegende neurologische, internistische oder psychiatrische Erkrankungen, sowie starke Seheinschränkungen, die die Durchführung des Paradigmas behindert hätten.

#### **2.2.2 Gesunde Kontrollgruppe**

Für die Kontrollgruppe wurden im Zeitraum von Mai bis September 2019 insgesamt 25 gesunde Proband:innen rekrutiert, die in Alters- und Geschlechtsverteilung den Parkinson-Patient:innen entsprechen sollten. Das Alter der Teilnehmenden der Kontrollgruppe lag zwischen 54 und 72 Jahren (M=63,20 Jahre, SD=5,02 Jahre). Von den Teilnehmenden waren 16 männlichen, neun weiblichen Geschlechts. Abgesehen davon, dass kein Parkinsonsyndrom vorliegen durfte, galten für die Proband:innen die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Patient:innen.

## 2.3 Versuchsdesign

Es handelt sich um eine offene, kontrollierte Studie, die dem Bereich der Grundlagenforschung zuzuordnen ist und auf behavioraler Testung der Patient:innen und Proband:innen beruht.

Die Parkinson-Patient:innen führten am Testtag das im Weiteren beschriebene Paradigma zweimal durch, jeweils einmal im medikamentösen Off- und On-Zustand. Nach dem Absetzen der dopaminergen Medikation über Nacht für mindestens 12 Stunden erfolgte morgens die erste Testung im medikamentösen Off-Zustand. Nach Einnahme der 1,5-fachen regulären Morgendosis schnellwirksamen löslichen L-Dopas wurde die zweite Testung im medikamentösen On-Zustand durchgeführt. Die Höhe der L-Dopa Dosis lag zwischen 100 und 350mg (M=188,75mg, SD=63,07mg). Verwendet wurde Madopar® LT in der Dosierung Benserazid 25mg und Levodopa 100mg. Die Kontrollproband:innen wurden einmalig getestet.

### 2.3.1 Versuchsaufbau

Die an der Studie teilnehmenden Patient:innen und Proband:innen saßen vor einem Bildschirm, auf dem das in Kapitel 2.3.5 beschriebene *Wheel-of-Fortune*-Paradigma angezeigt wurde. Ihre nicht dominante Hand lag auf der Thermode des PATHWAY-Systems, einem Gerät zur Applikation von Hitzestimuli. Die Thermode war ebenso wie in vorangegangenen Studien [79] in eine Styroporhalbkugel eingebettet um die Haltung für die Teilnehmenden angenehmer zu gestalten und gleichzeitig sicherzustellen, dass sich die Position des Handballens im Laufe des Experiments nicht änderte (Abb. 2a). Mit der anderen Hand konnten sie die Tastatur bedienen, auf der die Pfeiltasten markiert, sowie zwei weitere Tasten mit den Farben Blau und Rosa gekennzeichnet waren (Abb. 2b).

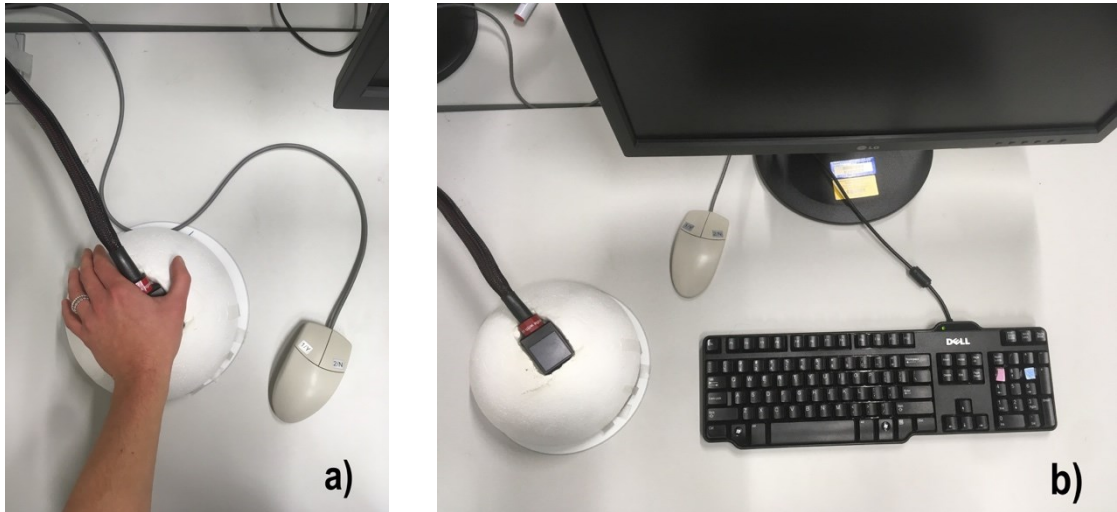


Abb. 2a: Thermode des PATHWAY-Systems und Abb. 2b: Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau aus Sicht der Teilnehmenden:

- a) die Thermode des PATHWAY-Systems und die beschriftete Maus für die Tests zur Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle
- b) die Thermode, die Maus und der Bildschirm auf dem das *Wheel-of-Fortune* und die visuellen Analogskalen angezeigt wurden sowie die Tastatur mit den zwei in den Farben Blau und Rosa markierten Tasten

Auf der gegenüberliegenden Seite des Tisches waren für die Versuchsteilnehmenden nicht einsehbar zwei weitere Bildschirme aufgebaut, auf denen zum einen der Bildschirm der Teilnehmenden für den Versuchsleiter gespiegelt wurde und zum anderen das PATHWAY-System bedient werden konnte.

### 2.3.2 PATHWAY-System

Bei dem in dieser Studie verwendeten System handelt es sich um das PATHWAY – Pain & Sensory Evaluation System, Model ATS (Advanced Thermal Stimulator), der Firma Medoc Ltd. Avanced Medical System (Ramat Yishai, Israel).

Mittels einer 30mmx30mm messenden Kontaktthermode wurden Hitzereize auf den Daumenballen der nicht dominanten Hand der Teilnehmenden appliziert. Die Grundtemperatur der Thermode wurde auf 32°C festgelegt, der Temperaturanstieg und Temperaturabfall erfolgten mit 8°C/s.



### 2.3.3 Visuelle Analogskala (VAS)

Während des Experiments wurden zwei Skalen verwendet. Eine Intensitätsskala (Abb. 3), mit der die Intensität des Schmerzreizes quantifiziert wurde, sowie eine Skala für die Angenehm-/Unangenehmheit (Abb. 4), auf der die Teilnehmenden angeben sollten wie angenehm bzw. unangenehm sie die Reize empfunden haben [80].

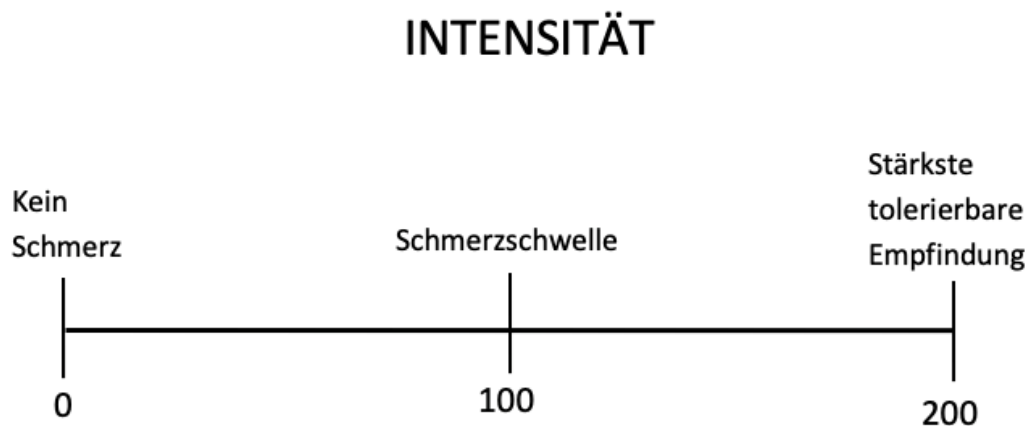


Abb. 3: **Visuelle Analogskala (VAS) Intensität**

Nach jedem Durchgang gaben die Teilnehmenden die empfundene Intensität des zuvor erfahrenen Hitzereizes auf dieser visuellen Analogskala in Form einer Zahl zwischen 0 („kein Schmerz“) bis 200 („stärkste tolerierbare Empfindung“) an.

Die Intensitätsskala reichte von 0 („kein Schmerz“) bis 200 („stärkste tolerierbare Empfindung“), was definiert war als der Punkt, zu dem die Teilnehmenden das Bedürfnis hätten, die Hand von der Sonde weg zu ziehen. Die Schmerzschwelle war bei 100 festgelegt und definiert als der Punkt, an dem sich die Temperaturwahrnehmung verändert und es gerade anfängt unangenehm zu werden.

# UN-/ANGENEHMHEIT

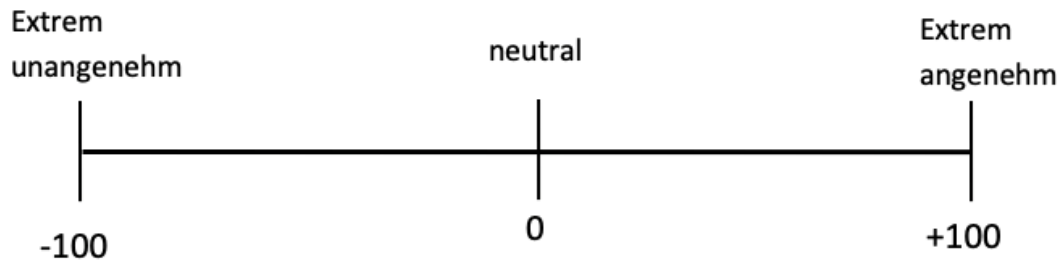


Abb. 4: Visuelle Analogskala (VAS) Un-/Angenehmheit

Nach jedem Durchgang gaben die Teilnehmenden im Anschluss an die Intensitätsskala die empfundene Un-/Angenehmheit des zuvor erfahrenen Hitzeereizes auf dieser visuellen Analogskala in Form einer Zahl zwischen -100 („extrem unangenehm“) bis +100 („extrem angenehm“) an.

Die Angenehm-/Unangenehmheitsskala wurde direkt im Anschluss an die Intensitätsskala angezeigt und umfasste einen Bereich von -100 („extrem unangenehm“), über 0 („neutral“) bis +100 („extrem angenehm“). Im Vorfeld wurden die Teilnehmenden darauf hingewiesen, dass sich die beiden Skalen nicht widersprüchlich zueinander sind, da Empfindungen durchaus sehr intensiv wahrgenommen werden können, dabei aber sehr angenehm für die empfindende Person sein können, beispielsweise die hohe Temperatur in einer Sauna, eine Wärmflasche etc.

## 2.3.4 Hitzestimulation

Vor Beginn eines jeden Experiments wurden die individuelle Hitzeschmerzschwelle, die Hitzeschmerztoleranz und die zeitliche Summation des Schmerzes bei den Teilnehmenden erhoben.

Zur ersten Einschätzung der jeweiligen Schmerzschwelle und Schmerztoleranz wurden die Teilnehmenden insgesamt sechs Hitzestimuli ausgesetzt. Der Temperaturanstieg konnte durch einen Mausklick beendet werden (Abb. 2b). Während der ersten drei Durchgänge waren sie angewiesen den Anstieg zu stoppen, wenn eine Temperatur erreicht war, bei der die Empfindung begann, unangenehm zu werden. Dieser Punkt wurde ab dann als

Hitzeschmerzschwelle bezeichnet. In den letzten drei Durchgängen sollten die Teilnehmenden den Temperaturanstieg erst dann beenden, wenn sie das Bedürfnis hatten, die Hand von der Thermode zu nehmen, also die „stärkste tolerierbare Empfindung“ und damit die Hitzeschmerztoleranz erreicht war.

Danach wurde die Schmerzschwelle mittels einer modifizierten *staircase* Methode [79] genauer bestimmt. Die Höhe der Temperatur wurde gemäß des verbalen Feedbacks der Teilnehmenden angepasst und immer wieder verändert, bis sich die Einschätzung eines Hitzestimulus auf der Intensitätsskala auf Werte zwischen 90 und 110 eingependelt hatte und damit im Bereich der Hitzeschmerzschwelle lag.

Für die zeitliche Summation sollten die Teilnehmenden zunächst einen einzelnen Hitzestimulus auf der Intensitätsskala einschätzen. Die Temperatur wurde auf 48°C festgesetzt, um mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit über der individuellen Hitzeschmerzschwelle zu liegen. Danach wurden zehn Stimuli hintereinander mit einer Frequenz von einem Hz appliziert. Die Teilnehmenden sollten im Anschluss die höchste Intensität angeben, die empfunden worden war. Notiert wurden die Einschätzung des ersten Stimulus, sowie die angegebene höchste Intensität.

Abhängig von der auf die zuvor beschriebene Weise ermittelten Schmerzschwelle wurden die drei im Experiment verwendeten Temperaturen angepasst: niedrig, mittel und hoch. Die niedrigste Temperatur (niedrig) lag 1,5°C unterhalb der Hitzeschmerzschwelle, um eine nicht schmerzhaft empfundene Temperaturempfindung als Kontrollbedingung zur besseren Vergleichbarkeit der anderen Werte gewährleisten zu können. Die beiden anderen verwendeten Temperaturen lagen jeweils 1,5°C (mittel) bzw. 2,5°C (hoch) über der ermittelten Hitzeschmerzschwelle.

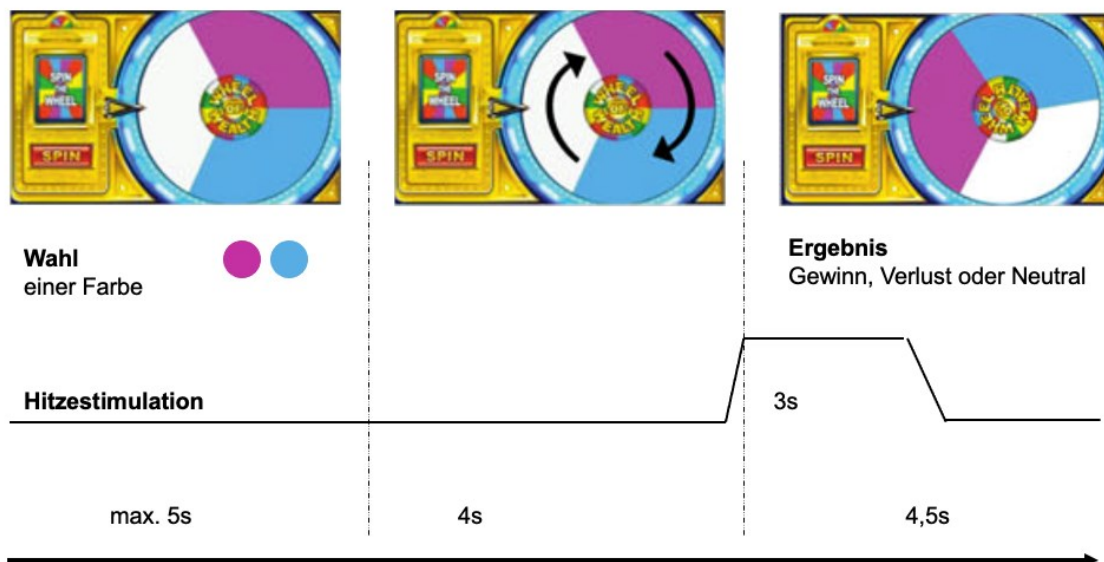
### **2.3.5 Wheel-of-Fortune**

Die Teilnehmenden führten ein in vorangegangenen Studien [8] erprobtes *Wheel-of-Fortune*-Paradigma durch (Abb. 5).

Zu Beginn erhielten die Teilnehmenden ein Startkapital von 20 Euro. Auf ihrem Bildschirm wurde ein Glücksrad mit drei gleich großen Feldern in den Farben Blau, Rosa und Weiß angezeigt. Vor jedem Durchgang wählten sie aus den Farben Blau und Rosa, das neutrale Weiß hingegen konnte nicht ausgewählt werden. Die Teilnehmenden mussten in jeder Runde erneut eine Farbe auswählen. Wenn sich die Teilnehmenden für eine Farbe

entschieden hatten begann sich das Glücksrad zu drehen und landete auf einem der drei Felder. Landete das Glücksrad auf der zuvor ausgewählten Farbe, gewannen die Teilnehmenden eine gewisse Geldsumme (Gewinn), landete es auf der nicht gewählten Farbe, so verloren sie einen Teil ihres Geldes (Verlust). Wenn es auf dem neutralen Feld landete wurde ein Betrag von 0€ (neutral) angezeigt und die zuvor erspielte Summe veränderte sich nicht.

Gleichzeitig wurde für den Zeitraum von drei Sekunden über die Thermode ein Hitzestimulus in den drei bereits beschriebenen Temperaturstufen appliziert. Nach jedem Hitzestimulus mussten die Teilnehmenden mittels der zuvor beschriebenen visuellen Analogskalen die subjektiv empfundene Intensität des Stimulus sowie die Un-/Angenehmheit einschätzen.



**Abb. 5: Zeitlicher Ablauf des Wheel-of-Fortune-Paradigma**

(modifiziert nach Becker, S. et al 2015 [78])

In jedem Durchgang entschieden sich die Teilnehmenden für eine Farbe, danach begann sich das Glücksrad zu drehen. Zeitgleich mit der Anzeige des Ergebnisses wurde über die Thermode des PATHWAY-Systems ein Hitzereiz appliziert. Im Anschluss daran erfolgte die Bewertung der Intensität und Un-/Angenehmheit des Hitzereizes auf den entsprechenden visuellen Analogskalen.

Im Gegensatz zu den vorab durchgeführten Tests gaben die Teilnehmenden kein verbales Feedback, sondern konnten mittels der Pfeiltasten auf der Tastatur den Balken auf der Skala gemäß ihrer Einschätzung verschieben.

In einigen wenigen Ausnahmen bediente die den Versuch leitende Person die Tastatur, da dies aufgrund eines zu ausgeprägten Tremors für manche Parkinson-Patient:innen nicht möglich war. In diesen Fällen gaben sie wie in den Vortests ihre Einschätzung bezüglich der Stimuli ebenso wie die Auswahl der Farbe mündlich ab. Im Anschluss an die Eingabe begann der nächste Durchgang, in der die Teilnehmenden erneut eine Farbe auswählten.

Pro möglichem Ergebnis (Gewinn, Verlust, neutral) wurden insgesamt neun Durchgänge in einer pseudorandomisierten Reihenfolge präsentiert, jeweils drei Durchgänge mit den drei verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch). Demzufolge führten die Teilnehmenden das *Wheel-of-Fortune*-Paradigma insgesamt 27-mal durch, die Patient:innen jeweils einmal im On- und Off-Zustand.

Die Teilnehmenden wussten dabei nicht, dass die Reihenfolge der Gewinne, Verluste und neutralen Durchgänge ebenso wie die Höhe der Geldsummen vorgegeben war. Die Gewinn- und Verlustsummen pro Durchgang lagen zwischen 5,10 und 9,80 Euro und damit in einer vergleichbaren Höhe zu vorangegangenen Studien [8, 79]. Zusätzlich zu der Gewinnsumme wurde eine Aufwandsentschädigung von 10 Euro pro Stunde an die Patient:innen bzw. 20 Euro pro Stunde an die Proband:innen ausgezahlt.

### **2.3.6 Fragebögen**

Zusätzlich zum eigentlichen Experiment wurden für die spätere Analyse neuropsychologische Fragebögen und klinische Testungen durchgeführt. Bei den Parkinson-Patient:innen geschah dies in der Regel in der Zeit zwischen medikamentöser Off- und On-Testung.

Dazu gehörte die modifizierte Unified Parkinson Disease Rating Scale III (UPDRS) [81], die das Ansprechen der Patient:innen auf die dopaminerge Medikation beurteilt und zusammen mit der King's Parkinsons Disease Pain Scale (KPPS) [82] einen Vergleich bezüglich der Betroffenheit der Parkinson-Patient:innen ermöglicht. Außerdem wurden jeweils die deutschen Versionen des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [83], des Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) [84], des Beck Depression Inventar (BDI) [85] und der Mattis Demenz Skala [86] erhoben. Mit dem painDETECT [87] sollte hauptsächlich eine unter Umständen bislang nicht diagnostizierte Polyneuropathie aufgedeckt werden. Außerdem wurde eine deutsche Version des Edinburgh Händigkeits-Fragebogen [88] erhoben.

## 2.4 Endpunkte der Studie

Der in dieser Studie untersuchte Endpunkt war die durch Gewinn und Verlust in einem Glücksrad modulierte Schmerzmodulation von Hitzeereizen bei Parkinson-Patient:innen im medikamentösen Off- und On-Zustand sowie einer gesunden Kontrollgruppe. Die Schmerzmodulation wurde anhand der Differenz in den Bewertungen der Intensität und Un-/Angenehmheit in den Gewinn zu Verlust Durchgängen des Spiels für jeden Studienteilnehmenden berechnet.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics® (Version 26, IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Daten. Dabei wurden für die metrischen Werte die Lagemaße (Mittelwerte und Median), sowie die Streuungsmaße (Standardabweichung, 25%- und 75% Perzentile, Maximum und Minimum) berechnet, während die kategorialen Werte durch Anzahl und Häufigkeit in Prozent dargestellt wurden. Eine graphische Darstellung der Datenverteilung mittels Histogrammen und Box-Plot-Analysen diente der Datenvalidierung und der Kontrolle auf Normalverteilung.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Durchgänge, in denen die Teilnehmenden zu schnell bzw. zu langsam reagierten. Außerdem erfolgte ein Ausschluss aller Durchgänge, in denen es zu Fehlern in der Einstellung der Temperatur bzw. der Aufzeichnung gekommen war. Des Weiteren wurde vor der Analyse des Datensatzes eine Ausreißerkorrektur durchgeführt. Als Ausreißer definiert wurden Werte, die mindestens um den 1,5-fachen Interquartilsabstand unter dem ersten Quartil oder über dem dritten Quartil lagen.

Die Werte für Intensität sowie Un-/Angenehmheit wurden für alle Durchgänge innerhalb jeder Bedingung gemittelt und die Differenz der Mittelwerte von Gewinn und Verlust jeweils für die Temperaturen gering, mittel und hoch berechnet. Die neutralen Durchgänge wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da sie nur dazu dienten, das Experiment abwechslungsreicher für die Teilnehmenden zu gestalten. Die Differenzwerte von Gewinn und Verlust wurden als Maß für die endogene Schmerzmodulation genommen. Negative Werte weisen auf eine Schmerzmodulation durch Gewinn hin.

Um die Schmerzmodulation der Intensität und der Un-/Angenehmheit durch Gewinn und Verlust im Glücksrad der Patient:innen unter Parkinsonmedikation (PD On), der

Patient:innen mit pausierter Parkinsonmedikation (PD Off) und der gesunden Kontrollgruppe (HC) miteinander zu vergleichen, erfolgte eine Varianzanalyse mithilfe eines linearen gemischten Modells mit den Innersubjektfaktoren Intensität und Un-/Angenehmheit sowie dem Zwischensubjektfaktor Gruppe. Als Maß für die Schmerzmodulation diente die Differenz in der Beurteilung der Schmerzreize hinsichtlich der Intensität und Un-/Angenehmheit zwischen Durchgängen mit Gewinn und Verlust für die unterschiedlichen Temperaturstufen.

Für die Parkinson-Patient:innen wurde zusätzlich innerhalb des gemischten Modells der Einfluss verschiedener Kovariaten auf die Schmerzmodulation geprüft. Untersucht wurden der Einfluss der Werte des Mattis Demenz Tests, des BDI, painDETECT, PANAS, UPDRS, KPPS, der L-Dopa-Dosis, der Erkrankungsdauer der Patient:innen sowie des Geschlechts.

Außerdem wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen der Schmerzsensitivität, also der Hitzeschmerzschwelle, -toleranz, zeitlichen Summation und dem Ausmaß der Schmerzkorrelation besteht. Hierfür wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Daneben wurden in dem gemischten Modell die Schmerzschwelle, die Schmerztoleranz und die zeitliche Summation der Schmerzreize zwischen den Patient:innen im medikamentösen Off-Zustand (PD Off), den Patient:innen unter Medikation (PD On) und der gesunden Kontrollgruppe (HC) miteinander verglichen.

Die jeweiligen signifikanten Gruppenunterschiede und Effekte wurden mittels post-hoc-*t*-Tests in paarweisen Gruppenvergleichen weiter untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik und klinische Charakteristika

In die hier beschriebene experimentelle Interventionsstudie wurden im Zeitraum von Oktober 2018 bis September 2019 insgesamt 20 Patient:innen (PD) und 25 gesunde Proband:innen (HC) eingeschlossen. Im folgenden Kapitel werden zunächst die Charakteristika der Patient:innen und Proband:innen präsentiert und die Ergebnisse der deskriptiven Statistik aufgeführt.

Bei den Parkinson-Patient:innen zeigte sich für den UPDRS ein signifikanter Unterschied zwischen der Erhebung im Off- und On-Zustand. Die erzielte Punktzahl der Patient:innen war im On-Zustand signifikant geringer. Unter Medikation waren die Patient:innen somit deutlich beweglicher und zeigten weniger krankheitsbedingte motorische Einschränkungen und Symptome ( $F_{1,19} = 60,93$ ;  $p = 0,000$ ) (Tabelle 1).

Unterschiede zwischen den Parkinson-Patient:innen und der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich in den neuropsychologischen Tests wie der Mattis Demenz Skala ( $F_{10,52} = 1,43$ ;  $p = 0,002$ ) und dem BDI ( $F_{1,43} = 14,42$ ;  $p < 0,001$ ). Die Patient:innen erzielten weniger Punkte und damit schlechtere Ergebnisse in der Demenzskala, im BDI erhielten sie mehr Punkte und wiesen damit mehr Hinweise auf eine depressive Symptomatik auf als die gesunde Kontrollgruppe (Tabelle 1). Für den PANAS PA zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Parkinson-Kohorte im medikamentösen Off- und On-Zustand ( $p = 0,001$ ). Dabei wiesen die Patient:innen im On-Zustand eine positivere Einstellung auf. Für den PANAS NA bestand ebenfalls ein Unterschied innerhalb der Parkinson-Kohorte zwischen Off- und On-Zustand ( $p = 0,031$ ) sowie für die Patient:innen im medikamentösen Off-Zustand und die gesunde Kontrollgruppe ( $p = 0,009$ ). Die negativen Affekte waren bei den Parkinson-Patient:innen insbesondere im Off-Zustand stärker ausgeprägt (Tabelle 1).



	<b>PD</b>	<b>HC</b>	<b>P-Wert</b>	
Alter (in Jahren)	61,25 ± 7,87 [42; 75]	63,20 ± 5,03 [54; 72]	0,318	
Geschlecht (m/w)	16 / 4	16 / 9		
Erkrankungsdauer (in Jahren)	10,4 ± 5,2 [2; 24]	-	-	
L-Dopa Dosis (mg)	188,75 ± 63,08 [100; 350]	-	-	
PainDETECT	2,65 ± 3,57 [0; 11]	1,29 ± 2,89 [0; 9]	0,218	
Mattis	139,25 ± 5,20 [120; 143]	142,75 ± 1,17 [141; 144]	0,002	
BDI	9,45 ± 6,61 [0; 27]	3,48 ± 3,83 [0; 14]	0,000	
KPPS	12,15 ± 15,87 [0; 68]	-	-	
	<b>PD Off</b>	<b>PD On</b>	<b>HC</b>	<b>P-Wert</b>
UPDRS	33,90 ± 10,09 [18; 52]	18,05 ± 8,89 [6; 39]	-	0,000
PANAS PA	3,18 ± 0,76 [2,0; 4,7]	3,59 ± 0,68 [2,7; 4,7]	3,44 ± 0,63 [2,4; 4,4]	0,003
PANAS NA	1,35 ± 0,43 [1,0; 2,9]	1,24 ± 0,53 [1,0; 3,3]	1,06 ± 0,11 [1,0; 1,5]	0,011

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Studiengruppen**

Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum, außerdem die Gruppeneffekte (P-Wert) im F-Test. Der PANAS wurde ebenso wie der UPDRS für die Parkinson-Patient:innen getrennt für den medikamentösen Off- und On-Zustand erhoben.

PA = Positiver Affekt, NA = Negativer Affekt

### 3.2 Schmerzsensitivität

Vor der eigentlichen Messung, dem *Wheel-of-Fortune*-Paradigma, wurden die Hitzeschmerzschwelle, Hitzeschmerztoleranz und zeitliche Summation der Parkinson-Patient:innen und der gesunden Kontrollgruppe in mehreren Testreihen erhoben (Tabelle 2).

	PD Off	PD On	HC	F (df <sub>n</sub> , df <sub>d</sub> )	P-Wert
Hitzeschmerzschwelle	44,4 ± 3,9 [35,8; 50,7]	44,2 ± 3,9 [37,7; 50,5]	42,9 ± 3,8 [35,2; 48,6]	F = 0,861 (2, 48)	0,429
Hitzeschmerztoleranz	48,9 ± 3,3 [42,1; 52,5]	48,3 ± 2,7 [43,3; 52,0]	47,5 ± 3,1 [40,8; 52,2]	F = 1,621 (2, 35)	0,212
Zeitliche Summation	38,3 ± 29,2 [-20; 100]	42,2 ± 25,9 [0; 100]	45,2 ± 30,6 [0; 100]	F = 0,337 (2, 50)	0,715

Tabelle 2: **Hitzeschmerzschwelle, Hitzeschmerztoleranz und zeitliche Summation**

Dargestellt sind Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum in Grad Celsius (°C) für die Hitzeschmerzschwelle, Hitzeschmerztoleranz und zeitliche Summation.

Es konnte kein signifikanter Unterschied für Hitzeschmerzschwelle, Hitzeschmerztoleranz und zeitliche Summation zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle  $p > 0,212$ ). Die Schmerzsensitivität der Parkinson-Patient:innen wich im Off-Zustand nicht von der Schmerzsensitivität im On-Zustand ab. Es konnte auch kein Unterschied zwischen den Parkinson-Patient:innen und der gesunden Kontrollgruppe gefunden werden, unabhängig von dem medikamentösen Zustand (Off, On) der Parkinson-Patient:innen (Tabelle 2).

### 3.3 Schmerzmodulation

Es fand ein Vergleich der Schmerzmodulation von Intensität und Un-/Angenehmheit durch Gewinn und Verlust im *Wheel-of-Fortune* für die Parkinson-Patient:innen im Off- und On-Zustand sowie die gesunde Kontrollgruppe statt. Die Ergebnisse sind in den folgenden beiden Unterkapiteln 3.3.1 sowie 3.3.2 und den zugehörigen Abbildungen (Abb. 4 und 5) und Tabellen (Tabelle 3, 4, 5 und 6) dargestellt.

### 3.3.1 Modulation der Intensität

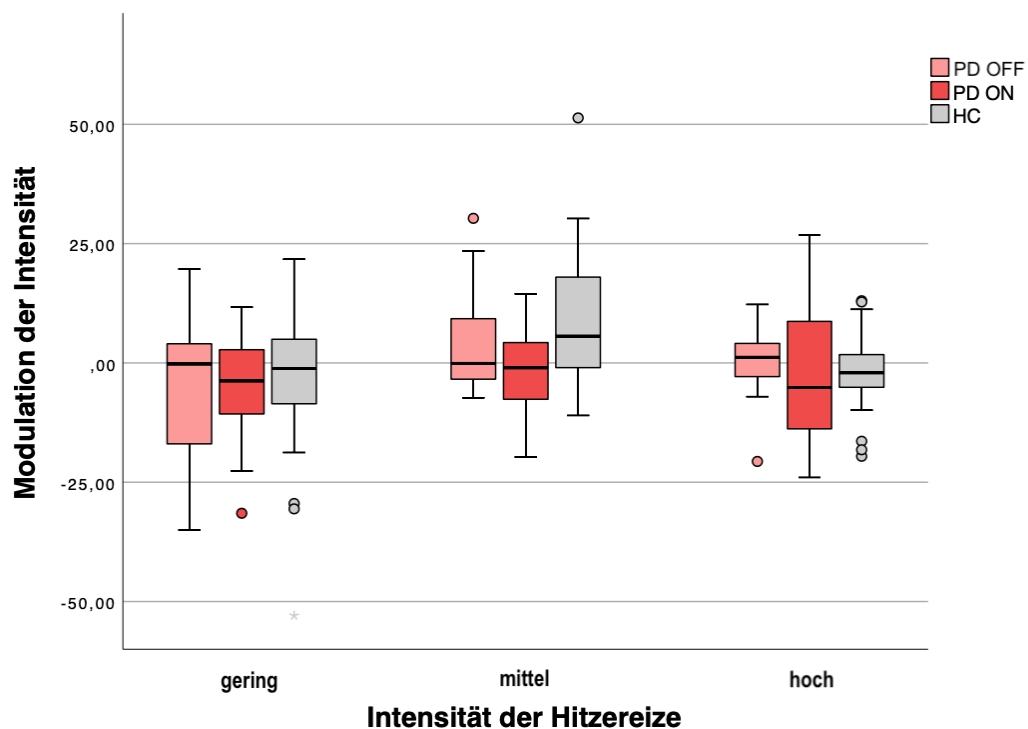


Abb. 6: **Modulation der Intensität**

Dargestellt ist die Differenz zwischen der Beurteilung der Intensität für Gewinn und Verlust im *Wheel-of-Fortune*-Paradigma als Maß für die Schmerzmodulation für die Gruppen PD Off, PD On und HC für die unterschiedlichen Temperaturstufen der Hitzereize.

	PD Off	PD On	HC	F (dfn, dfd)	P-Wert
<b>Intensität</b>					
Niedrig	-4,59 ± 15,99	-4,71 ± 11,18	-4,35 ± 16,31	0,00 (2, 43)	0,996
Mittel	4,47 ± 10,58	-2,18 ± 8,95	8,49 ± 14,13	5,15 (2, 37)	0,011
Hoch	0,41 ± 7,82	-2,30 ± 14,43	-1,64 ± 8,87	0,42 (2, 40)	0,661

Tabelle 3: **Modulation der Intensität**

Dargestellt ist die Differenz zwischen der Beurteilung der Intensität für Gewinn und Verlust im *Wheel-of-Fortune*-Paradigma als Maß für die Schmerzmodulation in Form modellbasierter geschätzter Randmittel, Standardabweichung, F-Werte und P-Werte für die Haupteffekte für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch).

	PD Off vs. PD On		PD Off vs. HC		PD On vs. HC	
	P-Wert	Cohen's d	P-Wert	Cohen's d	P-Wert	Cohen's d
<b>Intensität</b>						
Niedrig	0,979	0,01	0,960	-0,02	0,932	-0,03
Mittel	0,047	0,68	0,293	-0,32	0,004	-0,90
Hoch	0,475	0,23	0,436	-0,25	0,859	0,05

Tabelle 4: **Paarweiser Gruppenvergleich der Modulation der Intensität**

Dargestellt sind die P-Werte und Cohen's d für den paarweisen Gruppenvergleich der in Tabelle 3 gezeigten Werte für die Modulation der Intensität der Schmerzreize für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch).

Es wurde ein Unterschied in der Modulation der Intensität mittel der Schmerzreize für die Gruppen PD Off, PD On und HC gefunden ( $p = 0,011$ ), jedoch nicht für die Intensitäten niedrig und hoch (Abb. 4; Tabelle 3). Für die Intensität mittel zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Schmerzmodulation der Parkinson-Patient:innen zwischen Off- und On-Zustand in Bezug auf die Modulation der Intensität mittel ( $p = 0,047$ ). Darüber hinaus bestand für die Parkinson-Patient:innen im On-Zustand ein Unterschied im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ( $p = 0,004$ ). Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Parkinson-Patient:innen im Off-Zustand und der gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden (Tabelle 4).

### 3.3.2 Modulation der Un-/Angenehmheit

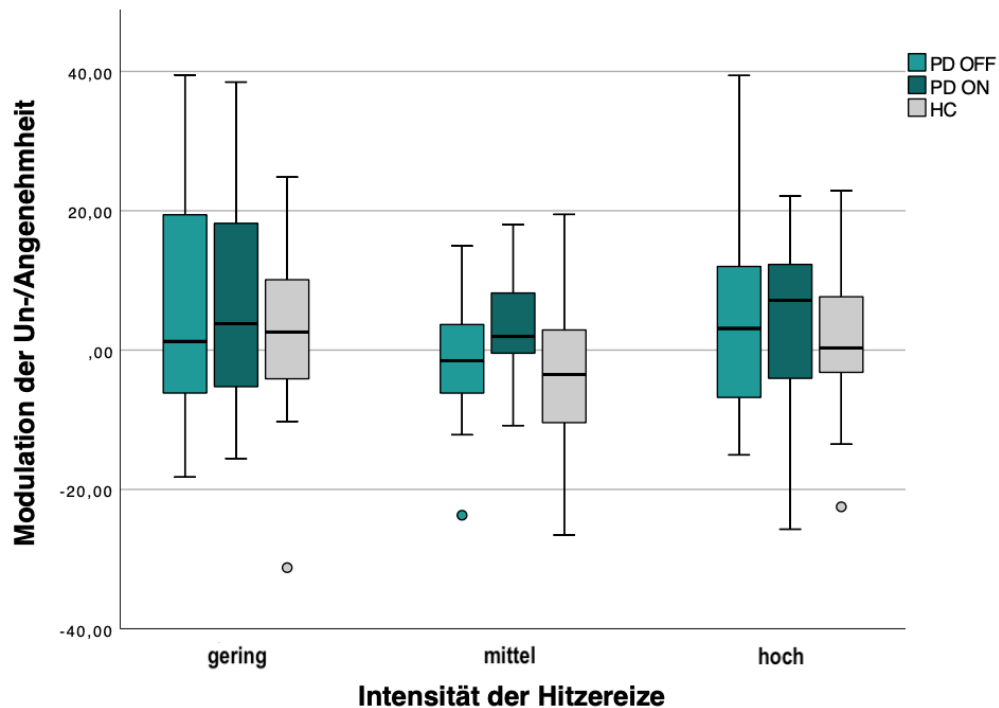


Abb. 7: **Modulation der Un-/Angenehmheit**

Dargestellt ist die Differenz zwischen der Beurteilung der Un-/Angenehmheit für Gewinn und Verlust im *Wheel-of-Fortune*-Paradigma als Maß für die Schmerzmodulation für die Gruppen PD Off, PD On und HC für die unterschiedlichen Temperaturstufen der Hitzereize.

	PD Off	PD On	HC	F (dfn, dfd)	P-Wert
<b>Intensität</b>					
Niedrig	7,92 ± 17,85	7,58 ± 15,74	2,88 ± 11,45	0,97 (2, 45)	0,389
Mittel	-1,65 ± 8,58	3,47 ± 7,83	-4,11 ± 10,58	4,05 (2, 39)	0,025
Hoch	4,47 ± 15,32	4,07 ± 12,01	1,32 ± 10,74	0,46 (2, 45)	0,630

Tabelle 5: **Modulation der Un-/Angenehmheit**

Dargestellt ist die Differenz zwischen der Beurteilung der Un-/Angenehmheit für Gewinn und Verlust im *Wheel-of-Fortune*-Paradigma als Maß für die Schmerzmodulation, in Form modellbasierter geschätzter Randmittel, Standardabweichung, F-Werte und P-Werte für die Haupteffekte für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch).

	PD Off vs. PD On		PD Off vs. HC		PD On vs. HC	
	P-Wert	Cohen's d	P-Wert	Cohen's d	P-Wert	Cohen's d
<b>Intensität</b>						
Niedrig	0,949	0,02	0,282	0,34	0,271	0,34
Mittel	0,067	-0,62	0,405	0,26	0,009	0,81
Hoch	0,926	0,03	0,442	0,24	0,430	0,24

Tabelle 6: **Paarweiser Gruppenvergleich der Modulation der Un-/Angenehmheit**

Dargestellt sind die P-Werte und Cohen's d für den paarweisen Gruppenvergleich der in Tabelle 5 gezeigten Werte für die Modulation der Un-/Angenehmheit der Schmerzreize für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch).

Auch für die Modulation der Un-/Angenehmheit wurde für die Gruppen PD Off, PD On und HC ein Unterschied für die Intensität mittel der Schmerzreize gefunden ( $p = 0,025$ ), jedoch nicht für die Intensitäten niedrig und hoch (Abb. 5; Tabelle 5). Innerhalb der Kohorte der Parkinson-Patient:innen fand sich kein Unterschied der Modulation der Un-/Angenehmheit zwischen Off- und On-Zustand. Ebenso wie für die Modulation der Intensität konnte für die Parkinson-Patient:innen im On-Zustand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Modulation der Un-/Angenehmheit zwischen den Parkinson-Patient:innen im Off-Zustand und der gesunden Kontrollgruppe ( $p = 0,009$ ) gezeigt werden. Auch in diesem Fall konnte der Unterschied nur für die Intensität mittel gezeigt werden (Abb. 5; Tabelle 5 und 6).

### 3.5 Einfluss von Kovariaten auf die Schmerzmodulation

Analog zu den bereits in den Kapiteln 3.3.1 und 3.3.2 berichteten Ergebnissen wurde der Einfluss diverser Kovariaten auf die Schmerzmodulation der Parkinson-Patient:innen getestet. Zu diesen Kovariaten gehörten die Mattis Demenz Skala, der BDI, painDETECT, PANAS, KPPS, UPDRS, die L-Dopa Dosis, die Krankheitsdauer, d.h. die Zeit seit der Diagnosestellung, sowie der Einfluss des Geschlechts. Mit Ausnahme des KPSS konnte für keine der untersuchten Kovariaten ein signifikanter Einfluss gezeigt werden [89].

	PD Off	PD On	F (df <sub>n</sub> , df <sub>d</sub> )	P-Wert	Cohen's d
<b>Intensität</b>					
Niedrig	-4,60 ± 15,97	-4,70 ± 11,18	0,03 (1, 18)	0,870	0,01
Mittel	4,47 ± 10,58	-2,18 ± 8,95	4,92 (1, 32)	0,034	0,68
Hoch	0,41 ± 7,82	-2,30 ± 14,43	0,66 (1, 29)	0,425	0,23

Tabelle 7: **Modulation der Intensität, Kovariate: KPPS**

Dargestellt ist die Veränderung in der Schmerzmodulation in Bezug auf die wahrgenommene Intensität für die Parkinson-Patient:innen von medikamentösen Off- zu On-Zustand unter Berücksichtigung der Ergebnisse des KPPS für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch).

	PD Off	PD On	F (df <sub>n</sub> , df <sub>d</sub> )	P-Wert	Cohen's d
<b>Intensität</b>					
Niedrig	7,92 ± 17,85	7,58 ± 15,74	0,07 (1, 19)	0,935	0,01
Mittel	-1,65 ± 8,58	3,47 ± 7,83	5,53 (1, 16)	0,031	0,62
Hoch	4,47 ± 15,32	4,07 ± 12,02	0,08 (1, 34)	0,928	0,03

Tabelle 8: **Modulation der Un-/Angenehmheit, Kovariate: KPPS**

Dargestellt ist die Veränderung in der Schmerzmodulation in Bezug auf die wahrgenommene Un-/Angenehmheit für die Parkinson-Patient:innen von medikamentösen Off- zu On-Zustand unter Berücksichtigung der Ergebnisse des KPPS für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel, hoch).

Dabei zeigte der negative Effektschätzer (-0,2;  $p = 0,046$ ), dass je mehr Schmerzen die Parkinson-Patient:innen dem KPPS zufolge im Rahmen ihrer Grunderkrankung erfuhren, desto stärker war die endogene Schmerzmodulation im *Wheel-of-Fortune* ausgeprägt. Auch für den KPPS zeigte sich dieser Effekt nur für die mittlere Temperaturintensität mittel jedoch gleichermaßen für die Modulation der Intensität der Schmerzreize, als auch für die Un-/Angenehmheit (Tabelle 7 und 8).

### 3.6 Korrelation zwischen Schmerzsensitivität und Schmerzmodulation

Über die initiale Fragestellung und den entsprechenden primären Endpunkt hinaus wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen der Schmerzsensitivität und der Modulation der Schmerzreize in Bezug auf Intensität und Un-/Angenehmheit gibt.

Die folgende Tabelle zeigt daher die Korrelation zwischen der Schmerzsensitivität und Modulation der Intensität und Un-/Angenehmheit für die Parkinson-Patient:innen und die gesunde Kontrollgruppe. Als Parameter für die Schmerzsensitivität wurden dafür im Rahmen der Vortests die Hitzeschmerzschwelle, die Hitzeschmerztoleranz und die zeitliche Summation erhoben. Die Korrelationen wurden für die Parkinson-Patient:innen getrennt für den medikamentösen Off- und On-Zustand berechnet, da auch die Werte für die Hitzeschmerzschwelle, die Hitzeschmerztoleranz und die zeitliche Summation in beiden Durchgängen erhoben wurden.

Wie der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen ist, zeigte sich für die Parkinson-Patient:innen im medikamentösen Off- und On-Zustand teilweise eine Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern der Schmerzsensitivität und der Modulation der Intensität und Un-/Angenehmheit für unterschiedliche Intensitätsstufen der Temperatur.

Im Einzelnen handelt es sich dabei bei den Parkinson-Patient:innen im Off-Zustand um eine Korrelation zwischen der Schmerzschwelle ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,047$ ), sowie der Schmerztoleranz ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,029$ ) und der Modulation der Un-/Angenehmheit für die Intensität mittel. Für die Parkinson-Patient:innen im On-Zustand zeigte sich für die Intensität niedrig eine Korrelation zwischen der Schmerztoleranz und der Modulation der Un-/Angenehmheit ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,022$ ) (Tabelle 9).

Die gleichen Berechnungen wurden für die gesunde Kontrollgruppe durchgeführt. Es konnte jedoch keine relevante Korrelation zwischen der Schmerzsensitivität und der Schmerzmodulation, weder für die Intensität noch für die Un-/Angenehmheit, gezeigt werden (alle  $r < 0,51$ , alle  $p > 0,49$ ) (Tabelle 9).



	PD Off		PD On		HC	
	<i>r</i>	P-Wert	<i>r</i>	P-Wert	<i>r</i>	P-Wert
<b>Schmerzschwelle</b>						
<b>Intensität</b>						
Niedrig	-0,13	0,584	-0,16	0,512	0,51	0,009
Mittel	0,08	0,75	0,04	0,863	-0,09	0,663
Hoch	0,24	0,348	-0,07	0,765	-0,19	0,368
<b>Un-/Angenehmheit</b>						
Niedrig	-0,01	0,956	0,23	0,336	0,08	0,708
Mittel	-0,48	<b>0,047</b>	-0,02	0,934	-0,16	0,460
Hoch	-0,24	0,304	0,01	0,961	0,25	0,228
<b>Schmerztoleranz</b>						
<b>Intensität</b>						
Niedrig	-0,12	0,633	-0,21	0,385	0,23	0,279
Mittel	-0,08	0,772	0,22	0,356	-0,11	0,603
Hoch	0,05	0,844	0,15	0,522	-0,12	0,561
<b>Un-/Angenehmheit</b>						
Niedrig	0,09	0,726	0,51	<b>0,022</b>	0,02	0,921
Mittel	-0,53	<b>0,029</b>	-0,24	0,323	0,08	0,702
Hoch	-0,27	0,267	0,11	0,633	0,05	0,825
<b>Zeitliche Summation</b>						
<b>Intensität</b>						
Niedrig	0,08	0,742	-0,09	0,709	-0,11	0,596
Mittel	0,32	0,193	-0,33	0,168	0,05	0,809
Hoch	0,02	0,943	0,41	0,070	0,13	0,523
<b>Un-/Angenehmheit</b>						
Niedrig	-0,09	0,702	0,18	0,454	-0,10	0,633
Mittel	-0,02	0,924	0,041	0,867	-0,16	0,450
Hoch	0,10	0,682	0,10	0,690	-0,13	0,534

Tabelle 9: Korrelation zwischen der Schmerzsensitivität und Modulation der Intensität und Un-/Angenehmheit der Schmerzreize

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen der Schmerzsensitivität in Form der Schmerzschwelle, -toleranz sowie zeitlichen Summation und der Modulation der Intensität und Un-/Angenehmheit für die Parkinson-Patient:innen im medikamentösen Off- und On-Zustand sowie die gesunde Kontrollgruppe für die verschiedenen Temperaturstufen (niedrig, mittel und hoch). Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (*r*) und P-Werte. Signifikante P-Werte (< 0,05) sind hervorgehoben.

## 4 Diskussion

Zu Beginn dieser Arbeit wurden auf der Grundlage vorangegangener Studien zwei Hypothesen aufgestellt. Der ersten Hypothese zufolge gibt es einen Unterschied in der Schmerzmodulation von Patient:innen mit M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Proband:innen. Innerhalb der Gruppe der Patient:innen selbst wurde eine Veränderung der Schmerzmodulation zwischen Off- und On-Zustand erwartet. Die zweite Hypothese lautete, dass sich weder für die Parkinson-Patient:innen noch die gesunde Kontrollgruppe ein Zusammenhang zwischen der grundsätzlichen Hitzeschmerzschwelle und der empfundenen Intensität bzw. Un-/Angenehmheit der Schmerzreize nachweisen lässt.

Beide Hypothesen dieser Arbeit beruhen auf der Annahme, dass sensorisch-deskriptive Komponenten der applizierten Schmerzreize bei den Parkinson-Patient:innen prozessiert werden, emotional-motivationale Aspekte jedoch nicht. Als Ursache dafür vermutet man eine Störung der Schmerzmodulation im medialen System, während das laterale System von der Erkrankung nicht betroffen sei. Daher bleibt die Schmerzverarbeitung im Gegensatz zu der Schmerzmodulation erhalten.

In der Studie zeigte sich ein Unterschied in der Modulation der Schmerzreize zwischen den Gruppen, sowohl in der Bewertung der Intensität als auch der Un-/Angenehmheit. Es konnte wie erwartet ein Unterschied zwischen der Schmerzmodulation der gesunden Kontrollproband:innen und den Parkinson-Patient:innen belegt werden, dies galt jedoch nur für die Patient:innen im On-Zustand im Vergleich zu den Kontrollproband:innen, nicht für die Patient:innen im Off-Zustand. Die Modulation der Intensität unterschied sich innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patient:innen zwischen Off- und On-Zustand im Sinne einer Verbesserung der endogenen Schmerzmodulation. Den weiteren Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zufolge gab es keine signifikante Korrelation zwischen der individuellen Schmerzschwelle der Studienteilnehmenden und der Modulation der Schmerzreize. Diese Beobachtung traf auf beide untersuchten Kohorten zu und war bei den Parkinson-Patient:innen auch durch die Gabe von L-Dopa unbeeinflusst.

## 4.1 Verändertes Schmerzempfinden bei M. Parkinson

### 4.1.1 Schmerzmodulation

Die in dieser Arbeit gewonnenen Daten fügen sich zum Großteil in die Reihe der bisher durchgeführten Studien und veröffentlichten Ergebnisse zum Schmerzempfinden und veränderter Schmerzmodulation bei Parkinson-Patient:innen ein.

Es konnte ein Unterschied in der Modulation der empfundenen Intensität der Schmerzreize zwischen den Parkinson-Patient:innen und der gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. Während es bereits einige Untersuchungen zu der grundlegenden Schmerzsensitivität von Parkinson-Patient:innen im Vergleich zu Gesunden gibt [3, 73], wurde die endogene Schmerzmodulation zumindest in dieser Form bisher wenig erforscht [90]. Die in dieser Studie gezeigte Erholung der Kapazität der endogenen Schmerzmodulation von Off- zu On-Zustand bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Studien. Wurde wie in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf die emotional-motivationale Komponente der Schmerzverarbeitung gelegt, so konnte häufig, aber nicht immer [91], ein Erholungseffekt der Schmerzmodulation nach der Gabe von L-Dopa gezeigt werden [71, 73]. Wenn jedoch eher sensorisch-deskriptiven Aspekte untersucht wurden, konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden [74, 75]. Auffällig bleibt der gefundene Unterschied in der Modulation der Intensität zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Parkinson-Kohorte im On-Zustand. Geht man von einer Erholung der Schmerzmodulation durch Dopamin aus, so wäre eher ein Unterschied zu den Patient:innen im Off-Zustand zu erwarten gewesen.

Selbige Beobachtung trifft auf die Modulation der Un-/Angenehmheit im Gruppenvergleich zu. Auch in diesem Fall gab es einen Unterschied zwischen den Parkinson-Patient:innen im On-Zustand und der gesunden Kontrollgruppe. Anders als für die Intensität konnte in dieser Studie keine Modulation der Un-/Angenehmheit durch L-Dopa gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen bereits vorliegende Erkenntnisse aus vorangegangenen Studien dieser Art [78], welche ebenfalls keine Modulation der Un-/Angenehmheit zeigen konnten. Anders konzipierte Studien kamen jedoch zu konträren Ergebnissen. So führte die Depletion von Dopamin durch APTD (*Acute Phenylalanine und Tyrosine Depletion*) zu einer erhöhten Unangenehmheit der Schmerzreize, hatte im Gegensatz dazu aber keinen Einfluss auf die Wahrnehmung der Intensität [77]. Ursächlich für diese unterschiedlichen Resultate der Studien können methodische Unterschiede in den jeweiligen Studiendesigns sein. Anders als die vorliegende Arbeit, die sowohl die wahrgenommene Intensität als auch die Un-/Angenehmheit der applizierten Schmerzreize erhoben hat, unterschieden viele dieser Studien nicht zwischen Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfinden.

Die beschriebenen Effekte auf die Schmerzmodulation konnten nur für die Temperaturstufe mittel gezeigt werden, nicht jedoch für die deutlich unter bzw. über der Schmerzschwelle liegenden Bedingungen niedrig und hoch. Auch diese Beobachtung ist kongruent mit vorangegangenen Studien, in denen ein Effekt ebenfalls ausschließlich für die mittlere Intensität gezeigt werden konnte [79]. Vermutlich war die niedrigste Intensitätsstufe welche 1,5°C unterhalb der erhobenen individuellen Schmerzschwelle lag zu gering, um als schmerzhaft empfunden zu werden. Dementsprechend kam es auch zu keiner Modulation der wahrgenommenen Intensität und Un-/Angenehmheit. Im Gegensatz dazu war die höchste Temperatur die 2,5°C oberhalb der Schmerzschwelle lag vermutlich bereits so schmerzhaft für die meisten Teilnehmenden der Studie, dass sie außerhalb des Bereiches lag, welcher noch durch endogene Schmerzmodulation signifikant beeinflusst werden kann.

Inwieweit die veränderte Schmerzmodulation zwischen Off- und On-Zustand ausschließlich dem Einfluss des L-Dopas zuzuschreiben ist oder ob auch psychologische Komponenten involviert sind, kann mit dieser Studie nicht abschließend untersucht werden. Für diese Fragestellung wäre eine Placebo-Kontrollgruppe innerhalb der Parkinson-Kohorte notwendig gewesen, welche an Stelle des L-Dopas ein Placebo erhalten hätte. So hätte man mögliche Placebo-Effekte durch die Erwartungshaltung der Patient:innen an ihre Medikation untersuchen können. Im Rahmen der durchgeführten Studie war dies aufgrund der Größe der Kohorte nicht möglich, bietet sich allerdings als interessanten Ansatzpunkt für weitere Forschung dieser Art an.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten jedoch, dass die Gabe von Dopamin bei den Parkinson-Patient:innen im PANAS zu einer positiveren Stimmungslage führte. Denkbar wäre demnach, dass die gehobene Grundstimmung zu einer Verstärkung der insbesondere durch Gewinn, aber auch Verlust, modulierten Schmerzempfindung führen könnte. Die Ergebnisse des PANAS hatten jedoch als Kovariate keinen Einfluss auf die Schmerzmodulation. Die positivere Einstellung der Patient:innen war demnach nicht ursächlich für die verbesserte Schmerzmodulation verantwortlich.

Generell scheint die Kapazität für endogene Schmerzmodulation mit steigendem Alter auch in gesunden Menschen abzunehmen [92]. Da die Gruppe der Parkinson-Patient:innen und die Kohorte der gesunden Kontrollproband:innen altersgematched war, sollte dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie gehabt haben.

### **4.1.2 Schmerzsensitivität**

Die Parkinson-Patient:innen und die gesunde Kontrollgruppe unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Werte für die Hitzeschmerzschwelle, -toleranz und zeitliche Summation. Die Hitzeschmerzschwelle der Parkinson-Patient:innen und der Kontrollgruppe lag in einem ähnlichen Bereich wie er bereits in vorangegangenen Studien für gesunde Proband:innen gezeigt wurde [33, 93]. Alle Parameter wurden nicht durch die Gabe von L-Dopa beeinflusst.

Die Datenlage bezüglich der Schmerzschwelle von Patient:innen mit M. Parkinson im Vergleich gegenüber gesunden Proband:innen ist jedoch ebenso uneinheitlich wie die zum grundsätzlichen Einfluss von L-Dopa auf die Schmerzempfindlichkeit. Einige Studien belegen eine niedrigere Schmerzschwelle in Parkinson-Patient:innen im Vergleich zu gesunden Proband:innen [69, 70, 94], unabhängig davon, ob die Patient:innen unter chronischen Schmerzen leiden [94]. Wenige andere Studien [72] fanden eine grundsätzlich erhöhte Hitzeschmerzschwelle, mehrere zeigen jedoch einen Anstieg der Schmerzschwelle nach Gabe von L-Dopa [4, 71, 90], was in dieser Studie nicht reproduziert werden konnte. Einige Studien kommen ebenso wie die vorliegende Arbeit zu dem Schluss, dass sich die Schmerzsensitivität von Parkinson-Patient:innen und gesunden Proband:innen nicht unterscheidet [95].

## **4.2 Ebenen der Übertragung und Modulation von Schmerzreizen**

Bevor ein Schmerzreiz moduliert werden kann, muss zunächst eine Signalübertragung auf neuronaler Ebene erfolgen. Nach der chemischen Signaltransduktion kommt es zu der elektrischen Transmission auf Synapsenebene im Gehirn. Erst an dieser Stelle kann es zu Beeinflussung im Sinne einer Schmerzmodulation durch Neurotransmitter wie Dopamin kommen [96]. Daher kommen viele weitere Erklärungsansätze für eine veränderte Wahrnehmung von Schmerzreizen in Betracht. Diese wird unter anderem in der durch die Parkinson-Erkrankung bedingten Schädigung der Basalganglien und dopaminergen Verbindungen, insbesondere den hemmenden Bahnen, begründet [97]. Theorien bezüglich einer gestörten Hemmung bei der Weiterleitung von Schmerzen werden unter anderem auch dadurch gestützt, dass in manchen Studien nach Gabe von L-Dopa ein Anstieg der Schmerzschwelle gezeigt werden konnte [4, 71, 90].

Generell lässt sich festhalten, dass die Rolle von Dopamin bei der Verarbeitung von Schmerzen über einen rein anti-nozizeptiven Effekt wie er lange propagiert wurde hinausgeht [6, 7, 54]. Auch die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen einen eher modulierenden Effekt des Dopamins. Dabei scheint ihm bei der Entscheidungsfindung und

Motivation Schmerzen auszuhalten, eine zentrale Aufgabe zuzukommen [8, 98]. Im Sinne des *incentive salience* Modells erhöht es die Bereitschaft und damit die Fähigkeit Schmerzen auszuhalten durch eine Steigerung des *wanting* [99]. Bei chronischen Schmerzpatient:innen ist jedoch dieses *wanting* offenbar reduziert und führt dadurch zu einer geringeren Motivation Schmerzen auszuhalten. Auch die *liking* Komponente scheint bei diesen Patient:innen weniger stark ausgeprägt zu sein, aber zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen der Bewertung der Un-/Angenehmheit zu führen. Auch bei Patient:innen mit M. Parkinson lässt sich dieses Modell vermutlich anwenden. Einerseits, weil diese Patient:innen bekanntermaßen unter chronischen Schmerzen leiden, entweder als eigenständiges Symptom ihrer Grunderkrankung oder als Folge der motorischen Bewegungseinschränkung, des Tremors und der Dyskinesien. Andererseits ist anzunehmen, dass der Mangel an Dopamin zusätzlich zu einer Reduktion des *wanting* führt.

Die meisten Schmerzpatient:innen weisen eine hohe intrinsische Motivation auf, eine Reduktion ihrer Schmerzen zu erreichen. Schmerzreduktion selbst, aber auch schon eine Steigerung der Motivation, z.B. die bloße Aussicht auf Schmerzreduktion oder eben auch monetärer Gewinn, kann einen Einfluss auf die wahrgenommene Intensität von Schmerzreizen haben. Dabei kommt es zu einer positiven Verstärkung von Verhalten und Erwartungshaltung bezüglich Schmerzreduktion [78]. Vergleichbare Mechanismen liegen der vorliegenden Arbeit zu Grunde und eröffnen im Zusammenhang mit ähnlichen Studien weitere Therapieoptionen von Schmerzen bei Morbus Parkinson. So wären z.B. gewisse Elemente der Verhaltenstherapie als zusätzliche Maßnahme zur medikamentösen Therapie denkbar. Eine weitere Studie legt jedoch nahe, dass eine Belohnung in Form von z.B. monetärem Gewinn unter Umständen die sensorisch-deskriptive Schmerz Wahrnehmung verstärken kann [100]. Der Hintergrund für diese Beobachtung scheint zu sein, dass auf diese Weise nützliche Informationen weiter gegeben werden können, die sonst eventuell unterdrückt werden würden. Auch wenn diese Daten im Rahmen der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnten, sollten sie dennoch Beachtung finden.

### **4.3 Chronische Schmerzen bei M. Parkinson**

Die chronischen Schmerzen im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung scheinen sich von anderen chronischen Schmerzsyndromen zu unterscheiden. In der vorliegenden Studie wurde ein größerer Effekt auf die Schmerzmodulation für diejenigen Patient:innen gefunden, die dem KPPS zufolge stärker von Schmerzen im Rahmen ihrer Grunderkrankung betroffen waren. Bisher war man davon ausgegangen, dass chronische Schmerzen zu einer Veränderung der Schmerzverarbeitung und in diesem Rahmen eher zu einer Abnahme der

Kapazität für endogene Schmerzmodulation führen [101]. In diesem Fall scheint die Veränderung der Schmerzmodulation jedoch nicht nur reversibel zu sein, stärkere Schmerzen führen auch zu einem umso größeren Potential zur Erholung ebenjener Schmerzmodulation.

Umgekehrt kommt es im Rahmen chronischer Schmerzen offenbar auch bei nicht an M. Parkinson erkrankten Patient:innen zu einem hypo-dopaminergen Zustand innerhalb des mesolimbischen Systems [102], welcher auch in diesen Fällen die motivationalen Aspekte der Schmerzmodulation beeinflusst [10]. Natürlich sind weitere, größer angelegte Studien dieser Art notwendig, um solche Erkenntnisse auf eine breitere Masse anwenden zu können. Dennoch ist es denkbar, dass Therapieansätze, die initial für die Schmerztherapie bei Parkinson-Patient:innen entwickelt wurden, auch bei chronischen Schmerzen anderer Genese eine Anwendung finden könnten. Schon jetzt gibt es Studien, die den Erfolg von Dopamin bzw. Agonisten bei chronischen Schmerzen untersuchen [103].

Zusätzlich zu der gezeigten veränderten endogenen Schmerzmodulation sollte man weitere Ursachen für eine abweichende Schmerzverarbeitung bei Patient:innen mit M. Parkinson in die Überlegungen mit einbeziehen. Abgesehen von Veränderungen in der zentralen Modulation gibt es Hinweise auf periphere Störungen der Schmerzempfindung im Sinne eines sensorischen Defizits bei Parkinson-Patient:innen. Durch die Anwendung des painDETECT wurde versucht Patient:innen, die an einer bislang nicht diagnostizierten Polyneuropathie leiden, von dieser Studie auszuschließen und so eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern. Einige Studien zeigen eine Abnahme der freien Nervenendigungen [72] sowie eine Häufung von Neuropathien unter Patient:innen mit vererbten Parkinson-Syndromen aufgrund von Parkin-Mutationen [104]. Es gibt folglich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen zentraler und peripherer neuronaler Degeneration. Diese können eine veränderte Schmerzverarbeitung, nicht jedoch die veränderte endogene Modulation der Schmerzreize erklären.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Schmerzverarbeitung bei Parkinson-Patient:innen auf mehreren Ebenen gestört zu sein scheint, was in der weiteren Forschung Beachtung finden sollte. Im Klinikalltag wiederum erfordert die veränderte Schmerzverarbeitung eine differenzierte Herangehensweise an chronische, aber auch neu aufgetretene Schmerzen bei Patient:innen mit M. Parkinson. Die vorliegende Studie, die eine Verbesserung der endogenen Schmerzmodulation durch Dopamin zeigen konnte, rückt zunächst die medikamentöse Therapie mittels L-Dopa und Dopaminagonisten in den Mittelpunkt der Therapieansätze.

## **4.4 Limitationen und Grenzen der Arbeit**

### **4.4.1 Studiengröße und Vergleichbarkeit mit anderen Studien**

Die Zahl der Studienteilnehmenden in der Parkinson-Kohorte und der gesunden Kontrollgruppe war mit 20 bzw. 25 Teilnehmenden zu klein, um die Ergebnisse der Studie für alle Subgruppen bzw. Subtypen der Patient:innen mit M. Parkinson verallgemeinern zu können, da nur Patient:innen mit einem IPS eingeschlossen wurden. Die Anzahl der Teilnehmenden war jedoch vergleichbar oder sogar höher als es in ähnlichen Studien der Fall war [8, 71, 73, 75, 90].

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Schmerzmodulation bei Parkinson-Patient:innen im Off- und On-Zustand. Einige Studien, die Fragen zu Schmerz bei Parkinson-Patient:innen untersuchten, wurden zum Teil jeweils ausschließlich im Off- [94, 105] oder On-Zustand [72, 75] durchgeführt. Daten, die in diesen Studien gewonnen wurden, haben dementsprechend weniger Aussagekraft und sind nur bedingt vergleichbar mit der vorliegenden Studie. Wenige Studien konzentrierten sich bei ihrer Fragestellung auf die Veränderung der Schmerzmodulation vom Off- zum On-Zustand [90, 91]. In der vorliegenden Arbeit fand nicht nur eine Untersuchung zur Veränderung der Schmerzmodulation bei den Patient:innen mit M. Parkinson zwischen Off- und On-Zustand statt, sondern es wurde darüber hinaus eine gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen. Nicht immer fand bei ähnlichen Studien ein Vergleich zwischen beiden Gruppen und zusätzlich innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patient:innen statt [69].

### **4.4.2 Einfluss des Geschlechts auf das Schmerzempfinden**

Aufgrund der geringen Anzahl an weiblichen Teilnehmenden in der Kohorte der Parkinson-Patient:innen war keine getrennte Auswertung nach Geschlechtern möglich. In der Zeit der Rekrutierung der Teilnehmenden wurden mehr Patienten als Patientinnen für einen L-Dopa-Auslassversuch in das Universitätsklinikum Düsseldorf einbestellt, darüber hinaus sind grundsätzlich mehr Männer als Frauen von einer Parkinson-Erkrankung betroffen [106, 107].

Es zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der Pathophysiologie, den Symptomen, dem Ansprechen auf unterschiedliche Therapieoptionen und dem Progress einer Parkinson-Erkrankung zwischen Männern und Frauen [108]. Gleichzeitig konnten Hinweise auf Unterschiede zwischen Männer und Frauen in der Sensitivität gegenüber Schmerzen sowie der grundlegenden Schmerzverarbeitung in bisherigen Studien nicht eindeutig belegt werden [109-112]. In dieser Studie wurde das Geschlecht als Kovariate in die Auswertung für die



Parkinson-Patient:innen mit einbezogen und zeigte keinen signifikanten Effekt. Darüber hinaus wurde die Analyse probeweise ohne die weiblichen Teilnehmenden durchgeführt, was zu einer Reduktion der Effektstärke, nicht jedoch zu einer Veränderung der Ergebnisse führte. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Resultate dieser Studie durch die ungleiche Geschlechtsverteilung beeinflusst wurden.

#### **4.4.3 Einfluss der Händigkeit**

Bei allen Teilnehmenden, sowohl den Proband:innen als auch den Patient:innen, wurden die Schmerzreize auf der nicht-dominanten Hand gesetzt. Dies geschah hauptsächlich aus Gründen der Praktikabilität, da es für alle Studienteilnehmenden, vor allem aber für die Patient:innen im Off-Zustand schwierig gewesen wäre, die Tastatur mit ihrer nicht-dominanten Hand zu bedienen. Daher wurden die Patient:innen nicht einheitlich auf ihrer durch die Parkinson-Erkrankung stärker bzw. weniger stark betroffenen Seite getestet. Dies sollte jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben, da es in der bisherigen Forschung wenig Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Veränderung in der Schmerzwahrnehmung auf der stärker betroffenen Seite ausgeprägter sein könnte [69].

#### **4.4.4 Intensität der Schmerzreize**

Das Studiendesign erfolgte analog zu dem Studiendesign vorangegangener Pilotstudien an gesunden Proband:innen [9, 78]. Die Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle mittels einer *staircase* Methode erfolgte so auch in anderen Studien. Dasselbe gilt für die Festlegung der drei verschiedenen Temperaturstufen niedrig, mittel und hoch [9, 78, 94]. In der Bedingung niedrig war die Temperatur vermutlich zu gering um als schmerzhaft wahrgenommen zu werden.

Grundsätzlich wäre zu erwarten, dass eine höhere Intensität des Stimulus auch mit einer stärker ausgeprägten Modulation der Schmerzreize einhergeht. Es kann jedoch ebenfalls angenommen werden, dass ab einer gewissen Höhe der Temperatur der Schmerzreiz von den Studienteilnehmenden als zu intensiv wahrgenommen wird, um noch durch emotional-motivationale Komponenten moduliert werden zu können.

#### 4.4.5 Medikation

Eine weitere mögliche Erklärung für die ausgebliebene Veränderung der Schmerzmodulation für die anderen Temperaturstufen, sowie der Un-/Angenehmheit, könnte eine zu niedrig dosierte Medikation sein. In diesem Fall wären die applizierten L-Dopa-Dosen nicht ausreichend, um physiologische Level an Dopamin auf Transmitterebene zu erreichen. Die Dosierung entsprach jedoch der 1,5-fachen Morgendosis an L-Dopa und führte den im UPDRS erzielten Werten zufolge zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik der Parkinson-Patient:innen. In anderen Studien wurden vergleichbare [73], zum Teil sogar geringere [90] Dopamin-Dosen verwendet. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass die Schmerzmodulation einem Mangel an Dopamin gegenüber empfindlicher ist als die Motorik. Schließlich treten chronische Schmerzen ohne somatischen Bezug häufig schon lange vor Beginn der motorischen Symptome auf [60].

Umgekehrt könnten trotz des medikamentösen Off-Zustandes nach Pausieren der dopaminergen Medikation über Nacht residuelle Rückstände des L-Dopa verbleiben und zu einem geringeren Unterschied in der Schmerzinhibition beim Vergleich der Parkinson-Patient:innen im Off- und On-Zustand geführt haben. Eine Studie zeigt jedoch, dass es ebenfalls keinen Unterschied in der Schmerzinhibition von *de novo* Parkinson-Patient:innen und einer gesunden Kontrollgruppe gibt. Dies wurde als Hinweis darauf gewertet, dass Patient:innen mit M. Parkinson kein generelles Defizit in der Schmerzmodulation aufweisen [113]. Des Weiteren sollte man bedenken, dass Dopamin naive Parkinson-Patient:innen aller Wahrscheinlichkeit nach noch nicht lange erkrankt sind und dementsprechend Veränderungen noch weniger ausgeprägt sind. Studien an diesen Patient:innen könnten demnach zu weniger eindeutigen Ergebnissen führen.

#### 4.4.6 Versuchsdesign

Das Studiendesign in Form des *Wheel-of-Fortune*-Paradigmas erfolgte analog zu dem Studiendesign vorangegangener Pilotstudien an gesunden Proband:innen [9, 78] und wurde damit bereits in der Vergangenheit erprobt. Im Gegensatz zu vielen Studien, die ausschließlich die grundsätzliche Schmerzsensitivität in Form von Hitzeschmerzschwelle etc. erheben, war es so möglich den Effekt einer endogenen Schmerzmodulation durch Belohnungsanreize zu erheben. Durch die Verblindung der Studienteilnehmenden und das randomisierte Design der Durchgänge war eine Antwortverzerrung im Sinne eines *response bias* unwahrscheinlich.

Die verwendeten VAS Skalen für die Einschätzung von Intensität und Un-/Angenehmheit können aufgrund ihrer unterschiedlichen Einteilung und der sowohl für Patient:innen als auch Proband:innen schwer greifbaren Definition von Intensität und insbesondere Un-/Angenehmheit zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Um dem entgegenzuwirken, wurde während der Instruktion der Teilnehmenden immer die gleiche Formulierung gewählt. Darüber hinaus wurden ähnliche Skalen in vergleichbaren Studien verwendet [95].

Es ist theoretisch möglich, dass das Umfeld, in dem das Experiment stattfand, sowie das Studiendesign selbst in Form des *Wheel-of-Fortune*-Paradigmas für ausreichend Distraction gesorgt haben, um von dem eigentlichen Schmerzreiz abzulenken. Dieser Umstand betraf jedoch sowohl die Parkinson-Patient:innen als auch die gesunde Kontrollgruppe. Somit kann er weder in dieser Studie noch in vorangegangenen Studien [78] die Diskrepanz in der Bewertung der Schmerzreize in den Gewinn und Verlust Durchgängen, und auch nicht den Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen erklären.

#### **4.4.7 Akute vs. Chronische Schmerzen**

In dieser Studie wurde die Modulation akuter Schmerzen durch kurzzeitig andauernde Stimuli untersucht. Chronische Schmerzen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Entstehung und Verarbeitung von akuten Schmerzen [46, 114, 115]. Daher ist davon auszugehen, dass sich auch die Modulation von akuten und chronischen Schmerzen voneinander unterscheidet.

Während chronische Schmerzen zu einer Reduktion der Fähigkeit zur Schmerzmodulation führen, können akute Schmerzen zu einer gesteigerten endogenen neuronalen Antwort führen [116]. Im Sinne des zuvor erwähnten *incentive salience* Modells können akute Schmerzen durch die Ausschüttung von Dopamin als Auslöser für ein eher belohnungsorientiertes Verhalten wirken [10]. Inwieweit sich die Ergebnisse dieser Studie auf die Modulation der chronischen Schmerzen der Patient:innen in dieser Studie übertragen lassen, kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden.

## 4.5 Ausblick

Neue Therapiekonzepte für die Schmerztherapie bei Patient:innen mit M. Parkinson sollten die in dieser Studie untersuchte emotional-motivationale Komponente der Schmerzmodulation stärker berücksichtigen.

Zumindest in der Vergangenheit stand die Optimierung der Therapie im Hinblick auf Schmerzkontrolle nicht im Fokus von Forschung und Klinikern [60]. Einer guten medikamentösen Einstellung scheint jedoch eine entscheidende Rolle bei der Behandlung chronischer Schmerzen bei Parkinson-Patient:innen zuzukommen [117]. Viele Patient:innen erleben Schmerzen gehäuft im Off-Zustand und in Momenten, in denen ihre Medikation nicht ausreichend wirkt [68, 118, 119]. Zur ursächlichen und symptomatischen Behandlung können über die medikamentöse Behandlung mittels L-Dopa, Dopaminagonisten und Analgetika weitere Therapieoptionen in Betracht kommen. Dazu zählen lokale Anwendungen mit z.B. Botox bis hin zur tiefen Hirnstimulation (DBS) oder Spinal Cord Stimulation (SCS) [118, 120].

Dennoch muss die verminderte endogene Schmerzmodulation als eigenes Symptom der Parkinson-Erkrankung berücksichtigt werden und individuelle Therapieansätze geschaffen werden.

In weiteren Studien mit großen Kollektiven an Patient:innen sollte die Beeinflussbarkeit der emotional-motivationalen Komponente der Schmerzverarbeitung untersucht werden. Auf diese Weise wäre eine Auswertung getrennt nach dem Vorhandensein von chronischen Schmerzen sowie verschiedener Krankheitssubtypen möglich, da es unter anderem Hinweise darauf gibt, dass Patient:innen vom hypokinetisch-rigiden Typ hinsichtlich einer veränderten Schmerzmodulation stärker als andere Subtypen betroffen sind [91]. Auch die von der Erkrankung stärker betroffene Seite könnte einen Effekt haben [90]. Denkbar wäre außerdem eine Kombination des vorliegenden Studiendesigns mit einer Bildgebung, z.B. mittels MEG, um die behavioralen Ergebnisse mit neuronalen Korrelaten verknüpfen zu können. Ansätze dieser Art gab es bereits in vorangegangenen Studien an gesunden Proband:innen [79]. Bildgebende Verfahren könnten genutzt werden um die veränderte Verarbeitung im medialen und lateralen System weiter belegen und untersuchen zu könnten.

In der Vergangenheit konnte ein positiver Effekt von DBS auf die Prävalenz von Schmerzen bei Parkinson-Patient:innen gezeigt werden. DBS führt anscheinend nicht nur zu einer generellen Erhöhung der Schmerzschwelle [121], sondern bewirkt insbesondere im medikamentösen Off-Zustand [122] eine Reduktion der bestehenden Schmerzen. Dieser Effekt scheint verzögert einzusetzen, lange anzuhalten und nicht nur auf die Verbesserung

der motorischen Symptome zurückzuführen zu sein [123]. Bemerkenswerterweise ließ sich der Erfolg der DBS im Vorfeld anhand des Ansprechens auf hohe Dosen Dopamin vorhersagen [124], die medikamentösen Therapieerfolge wurden dabei von denen der DBS übertroffen. Generell scheint der Nucleus subthalamicus ein wichtiger Ansatzpunkt für die generelle Schmerzwahrnehmung und Modulation bei Parkinson-Patient:innen zu sein [125].

An dieser Stelle zeigt sich erneut, dass Schmerzen bei Parkinson-Patient:innen vielfältige Ursachen haben und damit auch die Behandlung an verschiedenen Punkten ansetzen kann und muss. Daher wäre es interessant, den Einfluss von DBS im Vergleich zur alleinigen dopaminergen Medikation auf die endogene Schmerzmodulation in entsprechenden Kollektiven an Patient:innen zu untersuchen.

Ein daraus resultierendes besseres Verständnis der Schmerzen bei Patient:innen mit M. Parkinson würde entscheidend zur Entwicklung neuer Therapieansätze zur Behandlung dieses häufigen Symptoms beitragen und dementsprechend zu einer Steigerung der Lebensqualität dieser Menschen führen.

## **4.6 Schussfolgerung**

Abschließen lässt sich sagen, dass die Schmerzverarbeitung bei Patient:innen mit M. Parkinson im Vergleich zu Gesunden verändert ist. Ursächlich dafür ist unter anderem der Mangel an Dopamin, welcher mehr Auswirkungen auf die emotional-motivationale Schmerzmodulation als auf die sensorisch-deskriptive Schmerzverarbeitung zu haben scheint [10]. Daher verbessert sich die Kapazität für emotional-motivationale Schmerzmodulation unter dopaminerger Medikation, ohne die grundsätzliche Schmerzwahrnehmung zu beeinflussen.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Fil, A., et al., *Pain in Parkinson disease: a review of the literature*. Parkinsonism Relat Disord, 2013. **19**(3): p. 285-94; discussion 285.
2. Young Blood, M.R., et al., *Classification and Characteristics of Pain Associated with Parkinson's Disease*. Parkinsons Dis, 2016. **2016**: p. 6067132.
3. Mylius, V., et al., *Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(1): p. 24-8.
4. Cury, R.G., et al., *Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms*. Eur J Pain, 2016. **20**(2): p. 151-65.
5. Scherder, E., et al., *Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems*. Neurosci Biobehav Rev, 2005. **29**(7): p. 1047-56.
6. Jarcho, J.M., et al., *Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction*. Pain, 2012. **153**(4): p. 744-54.
7. Wood, P.B., *Role of central dopamine in pain and analgesia*. Expert Rev Neurother, 2008. **8**(5): p. 781-97.
8. Becker, S., et al., *The role of dopamine in the perceptual modulation of nociceptive stimuli by monetary wins or losses*. Eur J Neurosci, 2013. **38**(7): p. 3080-8.
9. Becker, S., et al., *Dopamine and pain sensitivity: neither sulpiride nor acute phenylalanine and tyrosine depletion have effects on thermal pain sensations in healthy volunteers*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80766.
10. Taylor, A.M., et al., *Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction*. Pain, 2016. **157**(6): p. 1194-8.
11. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy*. 1817, London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones.
12. Reich, S.G. and J.M. Savitt, *Parkinson's Disease*. Med Clin North Am, 2019. **103**(2): p. 337-350.
13. de Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2006. **5**(6): p. 525-35.
14. Armstrong, M.J. and M.S. Okun, *Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review*. JAMA, 2020. **323**(6): p. 548-560.
15. Tolosa, E., G. Wenning, and W. Poewe, *The diagnosis of Parkinson's disease*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(1): p. 75-86.
16. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
17. de Lau, L.M., et al., *Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study*. Arch Neurol, 2006. **63**(3): p. 362-5.
18. Hayes, M.T., *Parkinson's Disease and Parkinsonism*. Am J Med, 2019. **132**(7): p. 802-807.
19. Schapira, A.H.V., K.R. Chaudhuri, and P. Jenner, *Non-motor features of Parkinson disease*. Nat Rev Neurosci, 2017. **18**(7): p. 435-450.
20. Tolosa, E., Y. Compta, and C. Gaig, *The premotor phase of Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13** Suppl: p. S2-7.
21. Levin, J., et al., *The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(5): p. 61-9.
22. Kalia, L.V. and A.E. Lang, *Parkinson's disease*. The Lancet, 2015. **386**(9996): p. 896-912.
23. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology, 1967. **17**(5): p. 427-42.
24. Dickson, D.W., *Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012. **2**(8).
25. Kreitzer, A.C. and R.C. Malenka, *Striatal plasticity and basal ganglia circuit function*. Neuron, 2008. **60**(4): p. 543-54.
26. Almeida, L., et al., *Current Practice and the Future of Deep Brain Stimulation Therapy in Parkinson's Disease*. Semin Neurol, 2017. **37**(2): p. 205-214.

27. Fox, S.H., et al., *International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2018. **33**(8): p. 1248-1266.
28. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy*. *Pain Suppl*, 1986. **3**: p. S1-226.
29. Woolf, C.J., *What is this thing called pain?* *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3742-4.
30. Moayedi, M. and K.D. Davis, *Theories of pain: from specificity to gate control*. *J Neurophysiol*, 2013. **109**(1): p. 5-12.
31. Handwerker, H.O., *[From Descartes to fMRI. Pain theories and pain concepts]*. *Schmerz*, 2007. **21**(4): p. 307-10, 312-7.
32. Dubin, A.E. and A. Patapoutian, *Nociceptors: the sensors of the pain pathway*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3760-72.
33. Basbaum, A.I., et al., *Cellular and molecular mechanisms of pain*. *Cell*, 2009. **139**(2): p. 267-84.
34. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. *Science*, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
35. Sowards, T.V. and M.A. Sowards, *The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain*. *Brain Res Bull*, 2002. **59**(3): p. 163-80.
36. Apkarian, A.V., et al., *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. *Eur J Pain*, 2005. **9**(4): p. 463-84.
37. Bourne, S., A.G. Machado, and S.J. Nagel, *Basic anatomy and physiology of pain pathways*. *Neurosurg Clin N Am*, 2014. **25**(4): p. 629-38.
38. Yen, C.T. and P.L. Lu, *Thalamus and pain*. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2013. **51**(2): p. 73-80.
39. Vogt, B.A. and R.W. Sikes, *The medial pain system, cingulate cortex, and parallel processing of nociceptive information*. *Prog Brain Res*, 2000. **122**: p. 223-35.
40. Treede, R.D., et al., *The cortical representation of pain*. *Pain*, 1999. **79**(2-3): p. 105-11.
41. Apkarian, A.V. and T. Shi, *Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals*. *J Neurosci*, 1994. **14**(11 Pt 2): p. 6779-95.
42. Almeida, T.F., S. Roizenblatt, and S. Tufik, *Afferent pain pathways: a neuroanatomical review*. *Brain Res*, 2004. **1000**(1-2): p. 40-56.
43. Groh, A., et al., *Acute and Chronic Pain Processing in the Thalamocortical System of Humans and Animal Models*. *Neuroscience*, 2018. **387**: p. 58-71.
44. De Ridder, D. and S. Vanneste, *Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms*. *Neuromodulation*, 2016. **19**(1): p. 47-59.
45. Kulkarni, B., et al., *Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems*. *Eur J Neurosci*, 2005. **21**(11): p. 3133-42.
46. Ossipov, M.H., G.O. Dussor, and F. Porreca, *Central modulation of pain*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3779-87.
47. Eccleston, C., *Role of psychology in pain management*. *Br J Anaesth*, 2001. **87**(1): p. 144-52.
48. Leknes, S. and I. Tracey, *A common neurobiology for pain and pleasure*. *Nat Rev Neurosci*, 2008. **9**(4): p. 314-20.
49. Fields, H.L., *Understanding how opioids contribute to reward and analgesia*. *Reg Anesth Pain Med*, 2007. **32**(3): p. 242-6.
50. Beecher, H.K., *Pain in Men Wounded in Battle*. *Ann Surg*, 1946. **123**(1): p. 96-105.
51. Van Damme, S., et al., *No pain no gain? Pursuing a competing goal inhibits avoidance behavior*. *Pain*, 2012. **153**(4): p. 800-4.
52. Borsook, D., et al., *Reward deficiency and anti-reward in pain chronification*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016. **68**: p. 282-297.
53. Becker, S., et al., *Emotional and Motivational Pain Processing: Current State of Knowledge and Perspectives in Translational Research*. *Pain Res Manag*, 2018. **2018**: p. 5457870.

54. Wood, P.B., *Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control*. *Pain*, 2006. **120**(3): p. 230-4.
55. Treister, R., et al., *Dopamine transporter genotype dependent effects of apomorphine on cold pain tolerance in healthy volunteers*. *PLoS One*, 2013. **8**(5): p. e63808.
56. Hagelberg, N., et al., *Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review*. *Eur J Pharmacol*, 2004. **500**(1-3): p. 187-92.
57. Cevoli, S., et al., *A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse*. *Eur J Neurol*, 2006. **13**(9): p. 1009-13.
58. Treister, R., et al., *Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans*. *Pain*, 2009. **147**(1-3): p. 187-93.
59. Lammel, S., et al., *Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli*. *Neuron*, 2011. **70**(5): p. 855-62.
60. Beiske, A.G., et al., *Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics*. *Pain*, 2009. **141**(1-2): p. 173-7.
61. Buhmann, C., et al., *Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy*. *J Neurol*, 2017. **264**(4): p. 758-769.
62. Storch, A., et al., *Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications*. *Neurology*, 2013. **80**(9): p. 800-9.
63. Negre-Pages, L., et al., *Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey*. *Mov Disord*, 2008. **23**(10): p. 1361-9.
64. Antonini, A., et al., *Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties*. *Eur J Neurol*, 2018. **25**(7): p. 917-e69.
65. Pont-Sunyer, C., et al., *The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study)*. *Mov Disord*, 2015. **30**(2): p. 229-37.
66. Lozano, A.M., et al., *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption*. *Lancet Neurol*, 2002. **1**(4): p. 225-31.
67. Mylius, V., et al., *The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach*. *Pain*, 2021. **162**(4): p. 1201-1210.
68. Tinazzi, M., et al., *Pain and motor complications in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(7): p. 822-5.
69. Thompson, T., et al., *Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies*. *Ageing Res Rev*, 2017. **35**: p. 74-86.
70. Sung, S., et al., *Parkinson disease: A systemic review of pain sensitivities and its association with clinical pain and response to dopaminergic stimulation*. *J Neurol Sci*, 2018. **395**: p. 172-206.
71. Brefel-Courbon, C., et al., *Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study*. *Mov Disord*, 2005. **20**(12): p. 1557-63.
72. Nolano, M., et al., *Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 7): p. 1903-11.
73. Gerdelat-Mas, A., et al., *Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(10): p. 1140-2.
74. Chen, Y., et al., *Quantitative and fiber-selective evaluation of pain and sensory dysfunction in patients with Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. **21**(4): p. 361-5.
75. Vela, L., et al., *Thermal and mechanical pain thresholds in patients with fluctuating Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. **18**(8): p. 953-7.
76. Boecker, H., et al., *Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET*. *Brain*, 1999. **122** ( Pt 9): p. 1651-65.
77. Tiemann, L., et al., *Dopamine precursor depletion influences pain affect rather than pain sensation*. *PLoS One*, 2014. **9**(4): p. e96167.
78. Becker, S., et al., *Doubling Your Payoff: Winning Pain Relief Engages Endogenous Pain Inhibition*. *eNeuro*, 2015. **2**(4).
79. Becker, S., et al., *Orbitofrontal cortex mediates pain inhibition by monetary reward*. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2017. **12**(4): p. 651-661.



80. Fillingim, R.B., et al., *Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms*. J Pain, 2016. **17**(9 Suppl): p. T10-20.
81. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
82. Chaudhuri, K.R., et al., *King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1623-31.
83. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res, 1989. **28**(2): p. 193-213.
84. Watson, D., L.A. Clark, and A. Tellegen, *Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales*. J Pers Soc Psychol, 1988. **54**(6): p. 1063-70.
85. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
86. Mattis, S., *Dementia Rating Scale Professional Manual*. 1988, Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
87. Freynhagen, R., et al., *painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. Curr Med Res Opin, 2006. **22**(10): p. 1911-20.
88. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. Neuropsychologia, 1971. **9**(1): p. 97-113.
89. Florin, E., et al., *Recovery of Impaired Endogenous Pain Modulation by Dopaminergic Medication in Parkinson's Disease*. Mov Disord, 2020. **35**(12): p. 2338-2343.
90. Granovsky, Y., et al., *Asymmetric pain processing in Parkinson's disease*. Eur J Neurol, 2013. **20**(10): p. 1375-82.
91. Grashorn, W., et al., *Influence of Dopaminergic Medication on Conditioned Pain Modulation in Parkinson's Disease Patients*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135287.
92. Hackett, J., K.E. Naugle, and K.M. Naugle, *The Decline of Endogenous Pain Modulation With Aging: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation*. J Pain, 2020. **21**(5-6): p. 514-528.
93. Schaffner, N., et al., *Heat pain threshold and tolerance show no left-right perceptual differences at complementary sites of the human forearm*. Neurosci Lett, 2008. **440**(3): p. 309-13.
94. Zambito Marsala, S., et al., *Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease*. J Neurol, 2011. **258**(4): p. 627-33.
95. Nandhagopal, R., et al., *Response to heat pain stimulation in idiopathic Parkinson's disease*. Pain Med, 2010. **11**(6): p. 834-40.
96. Yam, M.F., et al., *General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(8).
97. Tinazzi, M., et al., *Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials*. Pain, 2008. **136**(1-2): p. 117-24.
98. Berridge, K.C. and M.L. Kringelbach, *Pleasure systems in the brain*. Neuron, 2015. **86**(3): p. 646-64.
99. Liu, X., et al., *Reward Processing under Chronic Pain from the Perspective of "Liking" and "Wanting": A Narrative Review*. Pain Res Manag, 2019. **2019**: p. 6760121.
100. Becker, S., M. Loffler, and B. Seymour, *Reward Enhances Pain Discrimination in Humans*. Psychol Sci, 2020. **31**(9): p. 1191-1199.
101. Bushnell, M.C., M. Ceko, and L.A. Low, *Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain*. Nat Rev Neurosci, 2013. **14**(7): p. 502-11.
102. Yang, S., et al., *Association between Chronic Pain and Alterations in the Mesolimbic Dopaminergic System*. Brain Sci, 2020. **10**(10).
103. Haddad, M., et al., *The effects of a dopamine agonist (apomorphine) on experimental and spontaneous pain in patients with chronic radicular pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0195287.
104. Okuma, Y., N. Hattori, and Y. Mizuno, *Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2)*. Parkinsonism Relat Disord, 2003. **9**(5): p. 313-4.

105. Mylius, V., et al., *Experimental pain sensitivity in multiple system atrophy and Parkinson's disease at an early stage*. Eur J Pain, 2016. **20**(8): p. 1223-8.
106. Wooten, G.F., et al., *Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(4): p. 637-9.
107. Tysnes, O.B. and A. Storstein, *Epidemiology of Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2017. **124**(8): p. 901-905.
108. Cerri, S., L. Mus, and F. Blandini, *Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?* J Parkinsons Dis, 2019. **9**(3): p. 501-515.
109. Mogil, J.S., *Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon*. Nat Rev Neurosci, 2012. **13**(12): p. 859-66.
110. Fillingim, R.B., et al., *Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings*. J Pain, 2009. **10**(5): p. 447-85.
111. Pieretti, S., et al., *Gender differences in pain and its relief*. Ann Ist Super Sanita, 2016. **52**(2): p. 184-9.
112. Bartley, E.J. and R.B. Fillingim, *Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings*. Br J Anaesth, 2013. **111**(1): p. 52-8.
113. Grashorn, W., et al., *Conditioned pain modulation in drug-naive patients with de novo Parkinson's disease*. Neurol Res Pract, 2019. **1**: p. 27.
114. Heinricher, M.M., *Pain Modulation and the Transition from Acute to Chronic Pain*. Adv Exp Med Biol, 2016. **904**: p. 105-15.
115. Bliss, T.V., et al., *Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain*. Nat Rev Neurosci, 2016. **17**(8): p. 485-96.
116. Wang, C., et al., *Pain modulates neural responses to reward in the medial prefrontal cortex*. Hum Brain Mapp, 2020. **41**(5): p. 1372-1381.
117. Edinoff, A., et al., *Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease*. Neurol Int, 2020. **12**(3): p. 61-76.
118. Geroin, C., et al., *Integrated Approach for Pain Management in Parkinson Disease*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. **16**(4): p. 28.
119. Rukavina, K., et al., *Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment*. Curr Opin Neurol, 2019. **32**(4): p. 579-588.
120. Mitsi, V. and V. Zachariou, *Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center*. Neuroscience, 2016. **338**: p. 81-92.
121. Dellapina, E., et al., *Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease*. Pain, 2012. **153**(11): p. 2267-2273.
122. Kim, H.J., et al., *Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease*. J Neurol, 2008. **255**(12): p. 1889-94.
123. Diao, Y., *A meta-analysis of the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation in parkinsons disease related pain*. 2021.
124. Surucu, O., et al., *Subthalamic deep brain stimulation versus best medical therapy for L-dopa responsive pain in Parkinson's disease*. Pain, 2013. **154**(8): p. 1477-9.
125. Mostofi, A., et al., *Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus*. Brain, 2021. **144**(5): p. 1342-1350.

## 6 Anhang

BDI.....	50
Edinburgh Händigkeits-Fragebogen.....	55
Kings PD Pain Scale dt. Version.....	56
MDRS.....	58
painDETECT.....	69
PANAS.....	70
PSQI.....	71
UPDRS.....	76

Baseline Parkinson-Patient

Code:  Datum:  Untersucher:

## Beck Depressions-Inventar – 2

Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage**, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn 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 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderung des Appetits).

<b>1. Traurigkeit</b>	
Ich bin nicht traurig.	0
Ich bin oft traurig.	1
Ich bin ständig traurig.	2
Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.	3
<b>2. Pessimismus</b>	
Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.	0
Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.	1
Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.	2
Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.	3
<b>3. Frühere Misserfolge</b>	
Ich fühle mich nicht als Versager	0
Ich habe öfter versagt, als ich sollte.	1
Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Misserfolge.	2
Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.	3
<b>4. Verlust von Freude</b>	
Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen.	0
Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher.	1
Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.	2
Ich habe keine Freude mehr an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.	3

Baseline Parkinson-Patient

Code:  Datum:  Untersucher:

<b>5. Schuldgefühle</b>	
Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.	0
Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle.	1
Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle	2
Ich habe ständig Schuldgefühle.	3
<b>6. Gefühle, bestraft zu werden</b>	
Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.	0
Ich habe das Gefühl, dass ich vielleicht für etwas bestraft werde.	1
Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde.	2
Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden	3
<b>7. Abneigung gegen sich selbst</b>	
Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.	0
Ich habe das Vertrauen in mich verloren.	1
Ich bin von mir selbst enttäuscht.	2
Ich mag mich nicht.	3
<b>8. Selbstvorwürfe</b>	
Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.	0
Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.	1
Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.	2
Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.	3
<b>9. Selbstmordgedanken oder -wünsche</b>	
Ich denke nie daran, mich umzubringen.	0
Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen.	1
Ich möchte mich umbringen.	2
Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.	3
<b>10. Weinen</b>	
Ich weine nicht mehr als früher.	0
Ich weine mehr als früher.	1
Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.	2
Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.	3

Baseline Parkinson-Patient

Code:  Datum:  Untersucher:

<b>11. Unruhe</b>	
Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.	0
Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.	1
Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.	2
Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss.	3
<b>12. Interessenlosigkeit</b>	
Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Tätigkeiten nicht verloren.	0
Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.	1
Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.	2
Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.	3
<b>13. Entschlussfähigkeit</b>	
Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.	0
Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.	1
Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.	2
Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.	3
<b>14. Wertlosigkeit</b>	
Ich fühle mich nicht wertlos.	0
Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.	1
Ich habe das Gefühl, weniger wert zu sein, als andere Menschen.	2
Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.	3
<b>15. Verlust an Energie</b>	
Ich habe so viel Energie wie immer.	0
Ich habe weniger Energie als früher.	1
Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.	2
Ich habe nicht genügend Energie, irgendetwas zu tun.	3

**Baseline Parkinson-Patient**

Code:  Datum:  Untersucher:

<b>16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten</b>	
Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert.	0
Ich schlafe etwas mehr als sonst.	1a
Ich schlafe etwas weniger als sonst.	1b
Ich schlafe viel mehr als sonst.	2a
Ich schlafe viel weniger als sonst.	2b
Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.	3a
Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.	3b
<b>17. Reizbarkeit</b>	
Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0
Ich bin reizbarer als sonst.	1
Ich bin viel reizbarer als sonst.	2
Ich bin ständig reizbar.	3
<b>18. Veränderungen des Appetits</b>	
Mein Appetit hat sich nicht verändert.	0
Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.	1a
Mein Appetit ist etwas größer als sonst.	1b
Mein Appetit ist viel kleiner als vorher.	2a
Mein Appetit ist viel größer als vorher.	2b
Ich habe überhaupt keinen Appetit.	3a
Ich habe ständig großen Hunger.	3b
<b>19. Konzentrationsschwierigkeiten</b>	
Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.	0
Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.	1
Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.	2
Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.	3

**Baseline Parkinson-Patient**

Code:  Datum:  Untersucher:

<b>20. Müdigkeit</b>	
Ich bin nicht müder als sonst.	<b>0</b>
Ich werde schneller müde als sonst.	<b>1</b>
Ich bin für viele Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.	<b>2</b>
Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.	<b>3</b>
<b>21. Verlust des Interesses am Sex</b>	
Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.	<b>0</b>
Ich habe weniger Interesse am Sex als früher.	<b>1</b>
Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex als früher.	<b>2</b>
Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.	<b>3</b>
<b>Gesamtsumme (BDI-2):</b>	



## EDINBURGH HÄNDIGKEITS-FRAGEBOGEN

(© R.C. Oldfield, *Neuropsychologia*, 1971, 9, 97-113)

Name:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

=Bitte geben Sie an, welche Hand Sie bei den folgenden Tätigkeiten bevorzugen, indem Sie ein '+'-Zeichen in die entsprechende Spalte (linke Hand oder rechte Hand) eintragen. Wenn die Bevorzugung einer Hand bei einer Tätigkeit so stark ausgeprägt ist, daß Sie niemals versuchen würden, die andere Hand zu gebrauchen, außer Sie würden dazu gezwungen, tragen Sie bitte '++'-in die Spalte ein. Wenn Sie wirklich keine Hand bevorzugen, tragen Sie bitte ein '+'-Zeichen in beide Spalten ein.

Einige der Aktivitäten erfordern beide Hände. Für diese ist der Teil der Tätigkeit (bzw. das Objekt) für den Sie Ihre Handbevorzugung bestimmen sollen, in Klammern angeben. Bitte bemühen Sie sich alle Fragen zu beantworten, und lassen Sie nur dann eine Zeile frei, wenn Sie wirklich keine Erfahrung mit der Tätigkeit bzw. mit dem Objekt haben.

	Linke Hand	Rechte Hand
1 Schreiben		
2 Malen		
3 Werfen		
4 Schere		
5 Zahnbürste		
6 Messer (ohne Gabel)		
7 Löffel		
8 Besen (obere Hand)		
9 Streichholz anzünden (Streichholz)		
10 Öffnen einer Dose (Deckel)		
I Welchen Fuß bevorzugen Sie um zu schießen?		
II Welches Auge benutzen Sie, wenn Sie nur eines benutzen?		

Laterality Quotient (LQ)	
--------------------------	--

Decile	
--------	--

07.01.2005

## Kings PD Pain Scale

– dt. Version –

**Patienten Nr.:** \_\_\_\_\_ **Initialen:** \_\_\_\_\_ **Geb.:** \_\_\_\_\_

Diese Skala wurde konzipiert, um die verschiedenen Arten und Muster von Schmerz zu definieren und genau zu beschreiben, die Ihr/-e Patient/-in **während des letzten Monats** aufgrund ihrer/seiner Parkinson-Erkrankung oder der diesbezüglichen Medikation erlebt haben könnten.

Jedes Symptom soll bewertet werden in Bezug auf

**Schwere:** 0 = keine  
 1 = leicht (Symptome vorhanden, aber verursachen dem Patienten wenig Belastung oder Beeinträchtigung)  
 2 = mäßig (mäßige Belastung oder Beeinträchtigung für den Patienten)  
 3 = schwer (erhebliche Belastung oder Beeinträchtigung für den Patienten)

**Häufigkeit:** 0 = nie  
 1 = selten (<1/Woche)  
 2 = gelegentlich (1/Woche)  
 3 = häufig (mehrere Male pro Woche)  
 4 = sehr häufig (täglich oder ständig)

	<u>Schwere</u> (0 – 3)	<u>Häufigkeit</u> (0 – 4)	<u>Häufigkeit</u> <u>x Schwere</u>
<b>Domäne 1: Muskuloskelettaler Schmerz</b>			
1. Erlebt der Patient Schmerzen um ihre/seine Gelenke? (einschließlich arthritischer Schmerzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Domäne 1 Gesamtpunktzahl:</b>			<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Domäne 2: Chronischer Schmerz</b>			
2. Erlebt der Patient Schmerzen tief im Körper? (Ein generalisierter konstanter, dumpfer Schmerz – <i>zentraler Schmerz</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
3. Erlebt der Patient Schmerzen im Zusammenhang mit einem inneren Organ? (Zum Beispiel Schmerzen um die Leber, den Magen oder die Gedärme – <i>viszeraler Schmerz</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Domäne 2 Gesamtpunktzahl:</b>			<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Domäne 3: Schmerzen im Zusammenhang mit Fluktuationen</b>			
4. Erlebt der Patient dyskinetische Schmerzen? (Schmerz im Zusammenhang mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
5. Erlebt der Patient "off" Dystonien in einer bestimmten Region? (In der Region der Dystonie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
6. Erlebt der Patient generalisierte "off" Schmerzen (Ganzkörperschmerz oder in Regionen fern der Dystonie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

	<b>Domäne 3 Gesamtpunktzahl:</b> <input type="text"/>		
	<u>Schwere</u> (0 – 3)	<u>Häufigkeit</u> (0 – 4)	<u>Häufigkeit</u> <u>x Schwere</u>
<b>Domäne 4: Nächtlicher Schmerz</b>			
7. Erlebt der Patient Schmerzen im Zusammenhang mit ruckartigen Beinbewegungen während der Nacht (PLM) oder unangenehmen brennenden Empfindungen in den Beinen, welche sich durch Bewegung bessern (RLS)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
8. Erlebt der Patient Schmerzen im Zusammenhang mit Schwierigkeiten beim Umdrehen nachts im Bett?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
		<b>Domäne 4 Gesamtpunktzahl:</b> <input type="text"/>	
<b>Domäne 5: Oro-fazialer Schmerz</b>			
9. Erlebt der Patient Schmerzen beim Kauen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
10. Hat der Patient Schmerzen wegen nächtlichen Zähneknirschens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
11. Hat der Patient ein Burning mouth Syndrom?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
		<b>Domäne 5 Gesamtpunktzahl:</b> <input type="text"/>	
<b>Domäne 6: Verfärbung; Ödem/Schwellung</b>			
12. Erlebt der Patient einen brennenden Schmerz in ihren/seinen Gliedmaßen? (oft assoziiert mit Schwellung oder dopaminergischer Therapie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
13. Erlebt der Patient diffuse Unterbauchschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
		<b>Domäne 6 Gesamtpunktzahl:</b> <input type="text"/>	
<b>Domäne 7: Radikulärer Schmerz</b>			
14. Erlebt der Patient einen einschießenden/ kribbelnden Schmerz entlang der Gliedmaßen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
		<b>Domäne 7 Gesamtpunktzahl:</b> <input type="text"/>	
		<b>Gesamtpunktzahl (alle Domänen):</b> <input type="text"/>	
<b><u>Kommentare:</u></b>			

## MDRS

### Aufmerksamkeit und Konzentration

	Punkte	Maximum
<b>A. Zahlenreihen</b> Vorwärts: 25, 316, 4792 Rückwärts: 14, 539, 8593		(8)
<b>B. Befolgen von 2 aufeinander folgenden Befehlen:</b>  1. „Öffnen Sie den Mund und schließen Sie die Augen“ 2. „Strecken Sie die Zunge heraus und heben Sie die Hand“  1 Punkt für jede richtige Aufgabe		(2)

Falls der Patient beide Aufgaben richtig erfüllt, können C und D übersprungen werden.

	Punkte	Maximum
<b>C. Befolgen eines verbalen Befehls:</b> 1. „Öffnen Sie den Mund“ 2. „Strecken Sie die Zunge heraus“ 3. „Schließen Sie die Augen“ 4. „Heben Sie die rechte Hand“  1 Punkt für jede richtige Aufgabe		(4)
<b>D. Nachahmen:</b> 1. „Öffnen Sie den Mund“ 2. „Strecken Sie die Zunge heraus“ 3. „Schließen Sie die Augen“ 4. „Heben Sie die rechte Hand“  1 Punkt für jede richtige Aufgabe		(4)

II. A/Verbal

	Punkte	Maximum
<p>A 1. „Darf ich Sie bitten, alle jene Dinge aufzuzählen, die Sie in einem Supermarkt finden bzw. kaufen können: Nennen Sie so viele verschiedene Dinge wie möglich. Sie haben eine Minute Zeit.“</p> <p>Score = Zahl der aufgezählten richtigen Gegenständen (aber nicht mehr als 20)</p>		(20)

Wenn 14 oder mehr Gegenstände genannt werden, können die Punkte 2, 4 und 4 übersprungen und maximal bewertet werden.

	Punkte	Maximum
<p>2. „Schauen Sie, wie ich gekleidet bin. Ich würde Sie bitten, alle Kleidungsstücke aufzuzählen, die ich trage.“ Beispiele geben wie „Mantel, Schuhe“ ist erlaubt.</p> <p>Score = Zahl der aufgezählten richtigen Gegenständen (aber nicht mehr als 8)</p>		(8)
<p>3. „Wiederholen Sie bitte „da...sah...nah“.“ „Jetzt sagen Sie „da...sah...nah“ viermal hintereinander.“</p> <p>Score = 1 Punkt für 4 richtige Wiederholungen</p>		(1)
<p>4. „Wiederholen Sie bitte „da...di...do“.“ „Jetzt sagen Sie „da...di...do“ viermal hintereinander.“</p> <p>Score = 1 Punkt für 4 richtige Wiederholungen</p>		(1)

II. B/Motorisch

1. Zwei gleichzeitig alternierende Bewegungen


	Punkte	Maximum
<p>a. „Zeigen Sie mit der linken Handfläche nach oben und mit der rechten Handfläche nach unten; dann mehrmals gleichzeitiger Positionswechsel beider Hände.“ Vormachen erlaubt.</p> <p>Score = 1 Punkt für richtige Änderung der Handstellung bei 5 aufeinander folgenden Wechselbewegungen</p>		(1)

Falls der Patient die Aufgabe 1a. richtig erfüllt, können 1b. und 1c. übersprungen werden und maximal bewertet werden.

	Punkte	Maximum
<p>b. „Ballen Sie bitte die rechte Hand zur Faust mit der Handfläche nach unten und strecken Sie die Finger der linken Hand (mit der Handfläche nach unten). Ändern Sie die Haltung der Finger (Faustschluss/Fingerstreckung) mehrmals gleichzeitig.“</p> <p>Score = 1 Punkt für richtige Änderung der Handstellung bei 5 aufeinander folgenden Wechselbewegungen</p>		(1)
<p>c. „Bitte klopfen Sie abwechselnd mit dem Zeigefinger jeder Hand auf den Tisch.“</p> <p>Score = 1 Punkt für 10 richtige wechselweise Wiederholungen</p>		(1)

2. Graphmotorisch

Dem Patient die Vorlage zeigen


	Punkte	Maximum
a. Kopieren 		(1)

Wenn der Patient die Aufgabe 2a. richtig erfüllt, können 2b., 2c. und 2d. übersprungen und maximal bewertet werden.




	Punkte	Maximum
b. Kopieren O		(1)
c. Kopieren X		(1)
d. Kopieren OXOXOXOXOXOXO		(1)

III. Konstruktion

Dem Patienten die Vorlage zeigen

	Punkte	Maximum
A. Kopieren 		(1)

Wenn der Patient die Aufgabe A. richtig erfüllt, können B., C., D., E. und F. übersprungen und maximal bewertet werden.

	Punkte	Maximum
B. Kopieren 		(1)
C. Kopieren 		(1)
D. Kopieren 		(1)
E. Kopieren 		(1)
F. „Schreiben Sie Ihren Namen auf“		(1)

IV. Kombinatorik

A. Gemeinsamkeiten

„Auf welche Weise gleichen sich: ... und...?“

	2 Punkte (abstrakt)	1 Punkt (konkret)	Punkte	Maximum
1. Apfel – Banane	Beides Früchte	Zum Essen, Nahrung, zum Schälen		(2)
2. Mantel - Hemd	Beides Kleidungsstücke	Halten warm, aus Stoff		(2)
3. Boot - Auto	Beides Transportmittel	Beide bewegen sich, aus Metall, man kann damit fahren		(2)
4. Tisch - Sessel	Beides Möbelstücke	4 Beine, stehen in der Küche, aus Holz		(2)

Wenn der Patient 6 oder mehr Punkte bei Aufgabe A. erzielt, können B., C., D., und E. übersprungen und maximal bewertet werden.

B. Instruiertes induziertes Denken

	Punkte	Maximum
<p>1. „Nennen Sie 3 Dinge, die der Mensch isst.“ Antworten: ... „Auf welche Weise gleichen sich ... und ...?“</p> <p>Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „..., ... und ... sind alles Dinge, die der Mensch isst“ (weiter zu B2)</p>		(1)



<p>2. „Nennen Sie 3 Dinge, die der Mensch anzieht.“          Antworten: ...          „Auf welche Weise gleichen sich ... und ...?“</p> <p>Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „..., ... und ... sind alles Dinge, die der Mensch anzieht“          (weiter zu B3)</p>		(1)
<p>3. „Nennen Sie 3 Dinge mit denen man fahren kann.“          Antworten: ...          „Auf welche Weise gleichen sich ... und ...?“</p> <p>Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „..., ... und ... sind alles Dinge, mit denen man fahren kann“</p> <p>Score = 1 Punkt für jede richtige Antwort in Bezug auf Gemeinsamkeiten</p>		(1)

C. Unterschiede


	Punkte	Maximum
<p>„Ich nenne Ihnen jetzt jeweils 3 Dinge. Sie sagen mir, welches nicht zu den zwei anderen gehört, welches unterschiedlich ist.“</p> <p style="margin-left: 40px;">1. Hund – Katze – Auto            2. Junge – Tür – Mann            3. Fisch – Auto – Zug</p> <p>1 Punkt für jede richtige Antwort</p>		(3)

D. Gemeinsamkeiten (Mehrfachwahl)

	Punkte	Maximum
1. „Apfel und Banane sind das beides Tiere, Früchte oder beide grün?“ (Satz kann so oft wie notwendig wiederholt werden)		(2)
2. „Mantel und Hemd sind das beide Kleidungsstücke, aus Wolle oder Früchte?“ (Satz kann so oft wie notwendig wiederholt werden)		(2)
3. „Boot und Auto bewegen sich beide, sind es Transportmittel oder Kleidungsstücke?“ (Satz kann so oft wie notwendig wiederholt werden)		(2)
4. „Tisch und Sessel, sind die beiden Transportmittel, aus Holz oder Möbelstücke?“ (Satz kann so oft wie notwendig wiederholt werden)		(2)
2 Punkte für jede richtige abstrakte, 1 Punkt für jede konkrete Antwort		

E. Gleichheit und Ungleichheit

Dem Patienten die Vorlage zeigen

	Punkte	Maximum
A. „Welche 2 sind gleich, gehören zusammen?“		(8)
B. „Welches davon ist unterschiedlich, gehört nicht zu den beiden anderen?“ 		(8)
1 Punkt für jede richtige Antwort		

V. Gedächtnis

A1.: Verbales Material

<p>Bitten Sie den Patienten folgenden Satz zu lesen: (dem Patienten die Vorlage zeigen)</p> <p style="text-align: center;">Der Junge hat einen braunen Hund</p> <p>Sage Sie: „Merken Sie sich diesen Satz, weil ich Sie später danach fragen werde.“</p>		
--	--	--

B1.

	Punkte	Maximum
<p>„Ich würde Sie bitten, einen Satz zu bilden, in dem Sie die Wörter – Mann und Auto- verwenden“</p> <p>1 Punkt für einen vollständigen Satz.</p> <p>Sage Sie: „Merken Sie sich auch diesen Satz, weil ich Sie später danach fragen werde.“</p>		(1)

C. Orientierung

	Punkte	Maximum
<p>Tag, Datum, Monat, Jahr, Präsident, Kanzler, Bürgermeister, Name des Krankenhauses, Stadt</p> <p>1 Punkt für jede richtige Antwort</p>		(9)

D1.

Dem Patient die Vorlage zeigen

	Punkte	Maximum
„Zählen Sie alle A's“		(6)
1 Punkt für jede richtige Antwort		

D2.

Dem Patient die Vorlage zeigen

	Punkte	Maximum
„Zählen Sie auch hier alle A's“		(5)
1 Punkt für jede richtige Antwort		

Satz-Merken

A2.

Fragen Sie nach den Sätzen

	Punkte	Maximum
4 Punkte für den ganzen Satz oder je einen Punkt für Junge, braun und Hund		(4)
Eigener Satz: 3 Punkte für den kompletten Satz oder je einen Punkt für Mann und Auto		(3)

Wiedererkennen von Wörtern

E1.

Dem Patient die Vorlage zeigen

	Punkte	Maximum
„Ich möchte, dass Sie diese Liste von Wörtern 4mal lesen, so dass Sie sich jedes Wort merken.“ Abend Pflanze offen Maschine Feuer		(4)
1 Punkt für jedes richtige Lesen aller 5 Wörter		

E2.

Dem Patient die Vorlage zeigen	Punkte	Maximum
<p>„Ich zeige Ihnen nun jeweils zwei Wörter nebeneinander. Bestimmen Sie bei jedem Wortpaar, welches Wort in der Liste war, die Sie gerade gelesen haben.“</p> <p>Abend            Kopf Meter            Pflanze Land             offen Maschine        Nacht Feuer            Milch</p> <p>1 Punkt für jede richtige Antwort</p>		(5)

F1.

Dem Patient die Vorlage zeigen	Punkte	Maximum
<p>„Welche dieser Zeichnungen (zeigen Sie auf die untere Reihe) sieht wie diese (zeigen Sie auf die erste Zeichnung aus der oberen Reihe) aus?“</p> <p>1 Punkt für jede richtige Übereinstimmung</p>		(4)

F2.

Dem Patient die Vorlage zeigen	Punkte	Maximum
<p>„Ich zeige Ihnen zwei Zeichnungen gleichzeitig. Bestimmen Sie aus dem Paar jene Zeichnung mit der Sie gerade gearbeitet haben bzw. die Sie gerade gesehen haben.“</p> <p>1 Punkt für jede richtige Antwort</p>		(4)

## Zusammenfassung: „Scoring Sheet“

Aufmerksamkeit		Konzentration	
	Punkte	MAX	
I.			II.
A (Zahlenreihe)		(8)	A1 (Supermarkt)
B (2 Befehle)		(2)	B (Kleidung)
C (verbaler Befehl)		(4)	A 3 (da, sah, nah)
D (Nachahmen)		(4)	A 4 (da, di, do)
			B 1a (Handfläche)
V.			1b (Faust)
D 1 (A's zählen)		(6)	1c (Klopfen)
D 2 (A's zählen)		(5)	2a (Kopieren)
E 1 (Liste lesen)		(4)	2b (Kopieren O)
F 1 (Zuordnen)		(4)	2c (Kopieren X)
			2d (Kopieren OXOX)
Summe		(37)	

Konstruktion		Kombinatorik	
	Punkte	MAX	
III.			IV.
A (Kopieren)		(1)	A (Gemeinsamkeiten)
B (Kopieren)		(1)	B (Denken)
C (Kopieren)		(1)	C (Unterschiede)
D (Kopieren)		(1)	D (Gemeinsamkeiten)
E (Kopieren)		(1)	E (Un-/Gleichheit)
F (Name)		(1)	
			V.
			B 1 (kompletter Satz)
Summe		(6)	

Gedächtnis		Totalscore	
	Punkte	MAX	
V.			
A 2 (Junge, Hund)		(4)	Aufmerksamkeit und
B 2 (Mann, Auto)		(3)	Konzentration
C (Orientierung)		(9)	Konstruktion
E 2 (Wortpaare)		(5)	Kombinatorik
F 2 (Erkennen)		(4)	Gedächtnis
Summe		(25)	

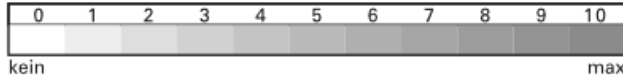
Anmerkungen:

Datum: \_\_\_\_\_ Patient: Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

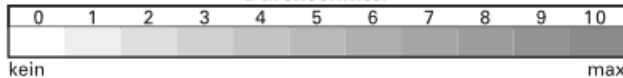
Wie würden Sie Ihren Schmerz **jetzt** im Augenblick einschätzen?



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



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



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



Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen



Dauerschmerzen mit Schmerzattacken



Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei



Schmerzattacken dazwischen Schmerzen

Bitte kennzeichnen Sie Ihren **Hauptschmerzbereich**



Strahlt Ihr Schmerz in weitere Körperregionen aus? ja  nein

wenn ja, dann zeichnen Sie bitte die Richtung ein, wohin der Schmerz ausstrahlt.

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

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

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

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

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

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen blitzartige, elektrisierende Schmerzattacken?

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

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

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

Leiden Sie in den von Ihnen eingezeichneten Bereichen unter Taubheitsgefühl?

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

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

nie  kaum  gering  mittel  stark  sehr stark

(vom Arzt auszufüllen)

nie	kaum	gering	mittel	stark	sehr stark
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
x 0 = 0	x 1 = <input type="checkbox"/>	x 2 = <input type="checkbox"/>	x 3 = <input type="checkbox"/>	x 4 = <input type="checkbox"/>	x 5 = <input type="checkbox"/>

Score-Gesamtsumme  von 35

### PANAS (dt)

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen dann in die Skala neben jedem Wort die Intensität ein. Sie haben die Möglichkeit, zwischen fünf Abstufungen zu wählen.

Geben Sie bitte an, wie Sie sich [Zeitraum] gefühlt haben.

	<b>ganz wenig oder gar nicht</b>	<b>ein bisschen</b>	<b>einiger- maßen</b>	<b>erheblich</b>	<b>äußerst</b>
1. interessiert	①	②	③	④	⑤
2. bekümmert	①	②	③	④	⑤
3. angeregt	①	②	③	④	⑤
4. verärgert	①	②	③	④	⑤
5. stark	①	②	③	④	⑤
6. schuldig	①	②	③	④	⑤
7. erschrocken	①	②	③	④	⑤
8. feindselig	①	②	③	④	⑤
9. freudig erregt	①	②	③	④	⑤
10. stolz	①	②	③	④	⑤
11. durcheinander	①	②	③	④	⑤
12. wach	①	②	③	④	⑤
13. beschämt	①	②	③	④	⑤
14. begeistert	①	②	③	④	⑤
15. nervös	①	②	③	④	⑤
16. entschlossen	①	②	③	④	⑤
17. aufmerksam	①	②	③	④	⑤
18. gereizt	①	②	③	④	⑤
19. aktiv	①	②	③	④	⑤
20. ängstlich	①	②	③	④	⑤

[PANAS; Watson, 1988; Krohne, 1996]



## BEFINDEN IV

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

Übliche Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Uhr

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

In Minuten: \_\_\_\_\_

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

Übliche Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Uhr

4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?  
(Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht: \_\_\_\_\_

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen,...
- a. ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche

- b. ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- c. ... weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?..
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- d. ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- e. ... weil Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- f. ... weil es Ihnen zu kalt war?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- g. ... weil Ihnen zu warm war?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche

- h. ... weil Sie schlecht geträumt hatten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche

- i. ... weil Sie Schmerzen hatten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche

- j. ... aus anderen Gründen?

Bitte Beschreiben:

---



---



---

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

<input type="radio"/>	Während der letzten vier Wochen gar nicht
<input type="radio"/>	Weniger als einmal pro Woche
<input type="radio"/>	Einmal oder zweimal pro Woche
<input type="radio"/>	Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
8. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?
- Keine Probleme
  - Kaum Probleme
  - Etwas Probleme
  - Große Probleme
10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?
- Ja
  - Ja, aber ein Partner / Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
  - Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
  - Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

- a) Lautes Schnarchen
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) Lange Atempausen während des Schlafes
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
  - Weniger als einmal pro Woche
  - Einmal oder zweimal pro Woche
  - Dreimal oder häufiger pro Woche
- e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte Beschreiben:

---

---

---

[PSQI; Buysse et al.; 1989]

## MDS UPDRS Score Sheet

Patient Name	Assessment Date	Dose of L-Dopa	Investigator's Initials
--------------	-----------------	----------------	-------------------------

### Part 3

	Medication	Off	Off	On
	Stimulation	On	Off	On
3.1	Speech			
3.2	Facial expression			
3.3a	Rigidity - Neck			
3.3b	Rigidity - RUE			
3.3c	Rigidity - LUE			
3.3d	Rigidity - RLE			
3.3e	Rigidity - LLE			
3.4a	Finger tapping - Right hand			
3.4b	Finger tapping - Left hand			
3.5a	Hand movements - Right hand			
3.5b	Hand movements - Left hand			
3.6a	Pronation- supination movements - Right hand			
3.6b	Pronation- supination movements - Left hand			
3.7a	Toe tapping - Right foot			
3.7b	Toe tapping - Left foot			
3.8a	Leg agility - Right leg			
3.8b	Leg agility - Left leg			
3.9	Arising from chair			
3.10	Gait			
3.11	Freezing of gait			
3.12	Postural stability			
3.13	Posture			
3.14	Global spontaneity of movement			
3.15a	Postural tremor -Right hand			
3.15b	Postural tremor - Left hand			
3.16a	Kinetic tremor -Right hand			
3.16b	Kinetic tremor - Left hand			
3.17a	Resting tremor amplitude - RUE			
3.17b	Resting tremor amplitude - LUE			
3.17c	Resting tremor amplitude - RLE			
3.17d	Resting tremor amplitude .- LLE			
3.17e	Resting tremor amplitude - Lip/jaw			
3.18	Constancy of rest			
	Were dyskinesias present? (no/yes)			
	Did these movements interfere with ratings? (no/yes)			
	Hoehn and Yahr Stage			
	<b>Subtotal points</b>			

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Menschen hervorheben, ohne die diese Studie und meine Dissertation nicht möglich gewesen wäre und ihnen meinen Dank aussprechen.

Meiner Doktormutter Esther Florin für ihre Betreuung und Unterstützung, für das entgegen gebrachte Vertrauen, für Rat und Antwort in den letzten Jahren und für viel Geduld.

Susanne Becker für ihre bereitwillige und geduldige Hilfe bei der Datenauswertung.

Sean Mertiens für organisatorische Unterstützung bei und während der Datenerhebung.

Allen Patient:innen und Proband:innen für ihre Bereitschaft an dieser Studie trotz persönlichen Diskomforts teilzunehmen.

Anna für mehr und weniger produktive Tage in der O.A.S.E., Kaffeepausen, telefonische Unterstützung und „mit gutem Beispiel vorangehen“.

Rainer, ohne dessen moralische Unterstützung und regelmäßige Erinnerungen, Denkanstöße, ehrliches Interesse und fleissiges Korrekturlesen diese Dissertation niemals fertig geworden wäre.

Meinen Eltern und meinem Bruder für bedingungslose Unterstützung während des Studiums bis heute.