

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

aus der Klinik für Neurologie

Studie zur Einordnung und möglichen Entstehungsursache
des Schmerzes bei der Parkinsonerkrankung

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Roswitha Monika Gabriele Gruthölter M.Sc.
aus Berlin

Dezember 2020

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/74785

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20211116-142606-7

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H. Gerhard

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G. Nelles

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis:	3
1. Einleitung: IPS und Schmerz	7
1.1. Schmerzklassifikationen bei IPS nach Ford	7
1.1.1. Muskel- und Knochenschmerzen	8
1.1.2. Pseudoradikuläre oder radikuläre Schmerzen	8
1.1.3. Dystonie- und dyskinesie-assoziierte Schmerzen	9
1.1.4. Primäre oder zentrale Schmerzen	9
1.1.5. Akathisie	10
1.2. Erweiterte Schmerzkatgorie	10
1.3. Therapieorientierte Klassifikation der Schmerzen bei IPS	10
1.4. Klassifikation des chronischen Schmerzes nach Wasner	11
1.4.1. Gruppe der nozizeptiven Schmerzen	11
1.4.2. Gruppe der neuropathischen Schmerzen	12
1.4.3. Gruppe der sonstigen Schmerzen	12
1.5. Mechanismen der Schmerzwahrnehmung-, verarbeitung-, weiterleitung	12
1.5.1. Definition Schmerz	12
1.5.2. Schmerzkomponenten	12
1.5.3. Schmerzverarbeitung	13
1.5.4. Zentrale Schmerzweiterleitung	13
1.6. Definition und Diagnostik neuropathischer Schmerzen	16
1.7. Periphere und zentrale Sensibilisierung	17
1.8. Endogene Schmerzkontrolle	19
1.9. Schmerzverarbeitung bei IPS und die Bedeutung der Basalganglien	22
1.10. Die Rolle der Neurotransmitter in der Schmerzverarbeitung und IPS	24
2. Definition Propriozeption	26
2.1. Propriozeption und IPS	27
2.2. Sympathischer Einfluss auf Muskeltonus und Gelenkstellung	28
3. Fragestellung	29

4. Patienten und Methoden	30
4.1. Patientenkollektiv	30
4.1.2. Fragebögen	31
4.2.1. UPDRS-Skala und Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr	31
4.2.2. Visuelle Analogskala (VAS)	32
4.2.3. PainDETEC (Schmerzfragebogen)	32
4.2.4. Depressionsfragebogen (PHQ-D)	33
4.2.5. Mini-Mental-Status-Test (MMST)	33
4.3. Elektrophysiologische Untersuchungen	33
4.3.1. Herzfrequenzanalyse (HVR)	33
4.3.1.1. HVR unter Ruhebedingungen	34
4.3.1.2. HVR während der Taktatmung	34
4.3.1.3. HVR unter Orthostase	35
4.3.1.4. HVR während Valsalva-Manövers	35
4.3.2. Sympathische Hautantwort (SHA)	35
4.4. Messmethode der Ellbogen- und Zeigefingerposition	36
4.4.1. Messung im Ellbogengelenk	37
4.4.2. Messung im Zeigefingergrundgelenk	38
5. Beschreibung der angewandten statistischen Methoden	39
6. Darstellung der Ergebnisse	39
6.1. Allgemeine Angaben	39
6.1.1. UPDRS	40
6.1.2. Schmerzen	41
6.1.2.1. Schmerzverteilung und Schmerzmedikation	41
6.1.2.2. PainDETEC (Schmerzfragebogen)	42

6.1.2.3. Visuelle Analogskala (VAS)	42
6.1.3. Depressionsfragebogen (PHQ-D)	42
6.1.4. Mini Mental Status Test (MMST)	43
6.1.5. Herzfrequenzanalyse (HVR)	43
6.1.6. Sympathische Hautantwort (SHA)	44
6.1.7. Messergebnisse der 90°-, 45°- und 30° Winkelstellung der Gelenke	44
6.1.7.1. Messungen der Gelenkpositionen des Ellbogens	44
6.1.7.2. Messungen der Gelenkpositionen des Zeigefingergrundgelenk	45
6.1.7.3. Gegenüberstellung der Winkeleinstellungen Ellbogen und Zeigefinger	45
6.2. Korrelationen bei Patienten mit und ohne Schmerzen	46
6.2.1. Gelenkposition Ellbogen im Vergleich mit und ohne Schmerz	46
6.2.2. Gelenkposition Zeigefinger im Vergleich mit und ohne Schmerz	47
6.2.3. Depression und Schmerz	48
6.2.4. Orthostase bei Aufrichtung mit und ohne Schmerz	49
6.2.5. Sympathische Hautantwort mit und ohne Schmerz	49
6.2.6. UPDRS mit und ohne Schmerz	49
6.2.6.1. UPDRS Teil I und kognitive Funktionen	49
6.2.6.2. UPDRS Teil III und motorische Untersuchung	50
6.2.6.3. UPDRS Teil II und Gelenkpositionen im Verhältnis zu Motorik und Kognition	50
6.2.6.4. UPDRS Teil III und SHA	51
6.2.6.5. UPDRS Teil III und Orthostase	52
7. Diskussion	52
7.1. Propriozeption	54
7.1.1. Veränderungen auf Rezeptorebene	54
7.1.2. Der Einfluss des autonomen Nervensystems	55
7.1.3. Zentralbedingte Störung	55
7.1.4. Diskussion der Studienergebnisse	56

7.2. Chronische Schmerz	58
7.2.1. Allgemein	58
7.2.2. Propriozeption	59
7.2.3. Kognition und Depression	60
7.3. Elektrophysiologie	61
7.3.1. Orthostatische Hypotonie	62
7.3.2. Sympathische Hautantwort	63
8. Zusammenfassung	65
9. Ausblick	66
10. Literaturverzeichnis	68
11. Abkürzungsverzeichnis	88
12. Abbildungsverzeichnis	91
13. Tabellenverzeichnis	92
14. Danksagung	93

1. Einleitung

Der chronische Schmerz als nicht-motorisches Symptom des Morbus Parkinson kann in allen Phasen der Erkrankung auftreten und findet in den letzten Jahren zunehmend mehr Beachtung. Schon 1817 beschreibt James Parkinson Schmerzen als ein Symptom bei der Parkinsonerkrankung. Betroffen sind 28-83 % der Parkinson-Erkrankten mit muskuloskelettalen, dystonen, radikulär/neuropathischen und/oder zentralen Schmerzen. (Ford 2013, Guiffrida et al. 2005, Ludin 1995, Wasner et al. 2010). Nach Snider (1976) gehen bei ca. 9 % der Patienten Schmerzen den Kardinalsymptomen mit Bradykinese, Tremor, Rigor und posturaler Instabilität als Initialsymptom voraus (Defazio 2008, Ford 2013). Zahlreiche Studien sprechen für eine gestörte Wahrnehmung bzw. Verarbeitung des Schmerzes bei Morbus Parkinson (Csoti et al. 2013, Defazio et al. 2008, Priebe et al. 2012) oder einer Erhöhung der Schmerzschwelle (Gierthmühlen et al. 2009). Inwieweit das autonome Nervensystem die Schmerzentstehung beim Parkinsonschmerz beeinflusst ist nicht geklärt. In Studien wurde eine Verarbeitungsstörung der Propriozeption beim IPS nachgewiesen, ohne eindeutig die Frage beantworten zu können, ob es sich um eine periphere und/oder zentrale Störung handelt (Klockgether et al. 1995, Konczak et al. 2006, Maschke et al. 2003, Putzki et al. 2006, Schreiber 2011, Seiss et al. 2003). In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und einer defizitären Propriozeption besteht unter Berücksichtigung des vegetativen Systems beim IPS.

1.1. Schmerzklassifikationen bei IPS nach Ford

Abhängig von der Vielfältigkeit der Lokalisation, Ausprägung und Qualität der unterschiedlichen Schmerzsyndrome beim IPS war eine Kategorisierung. Phänomenologisch werden die Schmerzsyndrome nach Ford (2013) in fünf Kategorien eingeteilt, die mit den motorischen Kardinalsymptomen assoziiert sind (Goetz et al. 1986). Die genaue Zuordnung erweist sich aufgrund der individuellen Schmerzausprägungen als schwierig, weil MP-Patienten gleichzeitig Schmerzen aus den unterschiedlichen Kategorien aufweisen können (Cuomo et al. 2019). Mit zunehmender Dauer und Schwere der Parkinson-Erkrankung ist das Auftreten von Rücken – und Gelenkschmerzen mit 71 % bei

mehr als die Hälfte der Parkinson-Patienten gegenüber einem über 50-jährigen Europäer mit durchschnittlich 36 % signifikant höher (Cimus et al. 2017, Buhmann et al. 2017).

1.1.1. Muskel- und Knochenschmerzen

Der am häufigsten auftretende muskulär und arthrogen bedingte Schmerztyp betrifft zwischen 10,6 % und 69,8 % der Parkinson-Patienten. Guiffrida et al. (2005) beobachtete bei 94 % diesen Schmerztyp, der sich in Schmerzen der Schulter-, Hüft- und Kniegelenke sowie in schmerzhaften Myogelosen und Tendopathien äußert. Insbesondere ist der HWS- und Schulterbereich betroffen, wie auch durch die zunehmende Kamptokormie Rückenschmerzen verursacht (Cuomo et al. 2019, de Mattos et al. 2019, Goetz et al. 1986, Hufschmidt et al. 2009).

Der muskulo-arthrogenen Schmerz kann als primäres Symptom des IPS bis zu zwei Jahre vor den typischen Kardinalsymptomen auftreten und wird z.B. als Schulter-Arm-Syndrom fehlgedeutet (Guiffrida et al. 2005, Riley et al. 1989, Rommel 2018, Wijemanne et al. 2019). Das Vorliegen eines IPS ließ sich nuklearmedizinisch durch die Minderbelegung der Tracersubstanz im Striatum nachweisen (Heckmann et al. 2003). Mit Zunahme des Ausprägungsgrades der Kardinalsymptome Rigor und Hypokinese verstärkt sich die Schmerzsymptomatik (Goetz et al. 1986).

1.1.2. Pseudoradikuläre oder radikuläre Schmerzen

In der Literatur finden sich differente Angaben über die Prävalenz der pseudo- und radikulären Schmerzen beim IPS. Nach Guiffrida (2005) sind 8% und bei Zsiboy-Gisinger (1970) 74 % der Parkinsonerkrankungen vom Typ der radikulären und neuropathischen Schmerzen betroffen. Die neuropathischen Schmerzen sind charakterisiert durch Par- und Dysästhesien und werden als brennende/juckende Empfindungen beschrieben, die im Gebiet eines Nerves bzw. Nervenwurzel auftreten (Cuomo et al. 2019, Ford 2013, Heckmann et al. 2003). Der ausgeprägte Rigor kann beim IPS zu Schmerzen der rumpfnahen Muskulatur im Sinne einer pseudo-radikulären und radikulären Symptomatik führen, die Zsiboy-Gisinger (1970) als Tiefenschmerz beschreibt. Durch den Rigor wird der Schmerz aus der Peripherie kommend ausgelöst und über die neuerogenen

Erregungsleitungen zu den kortikalen und subkortikalen Hirnarealen fortgeführt (Ceballos-Baumann et al. 2009, Goetz et al. 1986, Heckmann et al. 2003, Zsiboy-Gisinger, 1970).

1.1.3. Dystonie- und dyskinesie-assoziierte Schmerzen

In Phasen der schmerzhaften Dystonien zeigen sich unwillkürlich phasisch oder anhaltend auftretende übermäßige Muskelkontraktionen bei erhöhtem Muskeltonus, die zu abnormen Fehlstellungen des Körpers führen. (Cuomo et al. 2019, Ford 2013). Bei dystoner Entwicklung im Rahmen des IPS kommt es anfänglich zu einer sehr schmerzhaften "striatalen Hand" mit Streckung in den Interphalangealgelenken und Beugung in den Fingergelenken oder zu einem schmerzhaften "striatalen Fuß" mit Überstreckung der Großzehe und Beugung der übrigen Zehen bei fakultativer Equinovarusstellung des Fußes (Hufschmidt et al. 2009). Betroffen sein kann jedes Körperteil, z. B. die Zunge und/oder der Kehlhofbereich (Ford 2013). Tinazzi et al. (2006) klassifiziert die Schmerzen beim IPS in den dystonen und nicht-dystonen Schmerz. Ursächlich für die Dystonie mit dyskinesie-assoziierte Schmerzen wird die Höhe des Dopaminspiegels angesehen. Dystonien treten vermehrt in den frühen Morgenstunden auf, in einer Phase von dopaminergen Defiziten (Ford 2013).

1.1.4. Primäre oder zentrale Schmerzen

Der primäre Schmerz tritt bei 10-30 % der Patienten auf. Er wird nicht verursacht durch typische Fehlhaltungen, Rigor, Dystonie oder motorische Störungen des Bewegungsapparates (Ford 2013, Rohkamm 2003, Schaible et al. 2008). Kossek et al. (2016) bezeichnet den primären Parkinsonschmerz als „noziplastischen Schmerz“. Ursächlich für den zentralen Schmerz wird eine Störung der Schmerzmodulation in den verschiedenen Gehirnstrukturen (Basalganglien, Thalamus und Cortex) aufgrund einer veränderten Aktivierung des Gehirns und der Konnektivität vermutet. Nach Chudler und Dong (1995) scheinen die Basalganglien besonders bei der affektiven Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle zu spielen, wie auch bei der Informations-modulation der nozizeptiven Afferenzen. Der Schmerzcharakter entspricht dem neuropathischen Schmerz mit Dys- und Parästhesien, der lokalisiert oder diffus als Primärsymptom des IPS auftreten kann (Cuomo

et al. 2019, Defazi et al. 2008, Ford 2013, Wasner et al. 2010). Über brennende Sensationen im Bereich des Mundes, das sog. „Mundbrennen“, klagt fast jeder vierte Parkinson-Kranke (Ford 1998, Thümler 2002).

1.1.5. Akathisie

Die Akathisie umfasst ein unangenehmes Gefühl der inneren Ruhelosigkeit, die sich in einer motorischen Unruhe im Sinne eines pathologischen Bewegungsdranges äußert. Eine eingenommene Körperhaltung kann nicht längere Zeit beibehalten werden. Wie beim Restless-Legs-Syndrom ist ursächlich der Dopaminmangel für die Akathisie verantwortlich. In der Literatur schwanken die Angaben für das Auftreten von Akathisie bei IPS-Pat. zwischen 10 % bei Giuffrida et al. (2005) und 45 % bei Comella und Goetz (1994).

1.2. Erweiterte Schmerzkategorie

Chaudhuri und Schapira (2009) ergänzten die Schmerzkategorie von Ford (2013) durch die Kategorien:

1. nächtlicher Schmerz
2. fluktuierender Schmerz
3. Schmerz in Abhängigkeit vom Dopaminspiegel
4. Schulter-Nackenschmerz
5. oro-faszialer Schmerz
6. gastro-intestinaler Schmerz

1.3. Therapieorientierte Klassifikation der Schmerzen bei IPS

Parkinsonbedingte Schmerzen und Missempfindungen kategorisieren Ceballos-Baumann (2009) in Abhängigkeit vom L-Dopa-Spiegel.

1. Schmerzen bei dopaminergem Hypostimulation: Die Situation tritt auf in Wearing-off- oder bei nachlassender L-Dopa-Wirkung, vor allem ab der zweiten Nachthälfte, mit den unter Ford beschriebenen Dystonien.

2. Schmerzen bei dopaminergem Hyperstimulation: Die Schmerzen treten erst sekundär als Folge der Überbeweglichkeit auf, schwerpunktmäßig im Schulter-Nackengebiet. Die Choreoathetosen, die unter einer erhöhten L-Dopa-Dosis auftreten, sind primär schmerzlos. Bei vorbestehender zervikaler Spondylose kann die Hyperkinese zu einer radikulären Symptomatik führen.

3. Schmerzen unabhängig von einer dopaminergen Stimulation: Die Schmerzen lassen sich durch eine Anpassung oder Sistieren der dopaminergen Medikation weder kurz- noch langfristig beeinflussen und erfordern den Ausschluss anderer möglicher Ursachen.

1.4. Klassifikation des chronischen Schmerzes nach Wasner

Die 2012 von Wasner et al. vorgestellte Klassifikation des Schmerzes bei IPS zeigt drei Kategorien mit dem übergeordneten System des nozizeptiven, des neuropathischen und des sonstigen Schmerzes, die im Wesentlichen auf die Taxonomie nach Ford (2010) basiert.

1.4.1. Gruppe der nozizeptiven Schmerzen

Hierzu gehören die muskulo-skelettalen Schmerzen, die ausgelöst werden durch Rigidität, Akinese, Haltungstörungen und Gelenkschmerzen. In der gleichen Kategorie sind die dystonischen und nicht-dystonischen Schmerzen, aufgrund von motorischer Fluktation, sowie die Rückenschmerzen und Schmerzen durch autonome Dysregulationsstörungen eingeteilt.

In die zweite Untergruppe des nozizeptiven Schmerzes wird der viszerale Schmerz beschrieben mit schmerzhaften Obstipationen bei unwillkürlichen dystonischen Kontraktionen des Analsphinkters sowie schmerzhafte Dysphagien. Broetz et al. (2007) vermutet, dass dieser Schmerztyp durch Reizung getriggert wird. Der dritte nozizeptive Schmerztyp ist der kutane Schmerz, der bei einem Dekubitus und /oder Druckgeschwüren auftritt.

1.4.2. Gruppe der neuropathischen Schmerzen

Zu dieser Gruppe wird zum einen der periphere Schmerztyp mit einer radikulären Schmerzsymptomatik und zum anderen der zentrale Schmerztyp als zentraler Parkinsonschmerz gezählt.

1.4.3. Gruppe der sonstigen Schmerzen

Die Unterteilung erfolgt in Schmerzen, die der Parkinsonerkrankung vorausgehen und im Zusammenhang mit dem Restless-Legs-Syndrom, Akanthisie oder der Depression stehen.

1.5. Mechanismen der Schmerzwahrnehmung, -verarbeitung und -weiterleitung

1.5.1. Definition Schmerz

Der Schmerz wird von der International Association for the Study of Pain (IASP) als ein "unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird" definiert. Die Definition hebt die Bedeutung des emotionalen Aspektes der sensorischen Schmerzwahrnehmung hervor, die beim Verständnis der multifaktoriellen Komplexität chronischer Schmerzen eine Rolle spielt (Kröner-Herwig 1996).

1.5.2. Schmerzkomponenten

Schmerz als multifaktorielle Erfahrung wird systematisiert in drei verschiedenen Schmerzkomponenten: die sensorisch-diskriminative, die affektiv-motivationale und die kognitiv-evaluative Komponente (Valet et al. 2010). Die sensorisch-diskriminative Komponente differenziert die Wahrnehmung des noxischen Reizes und liegt auf der Ebene der Perzeption (Bingel et al. 2004, Valet et al. 2010). Die individuelle Bewertung des Schmerzes erfolgt auf der evaluierten Ebene, die die affektiv-motivationale und kognitiv-evaluative Komponente umfasst. Die Reaktionen der vegetativen Komponenten zeigen sich u.a. in Erhöhung des Blutdruckes und Pulses, die der motorischen Komponenten u.a. in Schonhaltung und Schutzreflexen (Mense 2004, Schmidt und Lang 2007, Valet et al. 2010). Schuh-Hofer et al. (2013) schreibt die vegetative und motorische Komponente der reaktiven Ebenen zu, als reaktive „Output-Funktion“.

Das bio-psycho-soziale Schmerzkonzept zeigt modellhaft bei chronischen Schmerzen die komplexe Wechselwirkung zwischen den biologischen und psychischen Faktoren auf, die erhebliche soziale Auswirkungen auf Familie und Beruf haben (Fritsche et al. 2009, Nilges 2010).

1.5.3. Schmerzverarbeitung

Der nozizeptive Schmerz reagiert auf thermische, mechanische, chemische oder sonstige Reize durch die Aktivierung der freien Nervenendigungen, den Nozizeptoren. Die Nozizeptoren unterteilen sich in die dünn myelisierten A δ -Fasern (5-25 m/s) und die unmyelisierten langsamen C-Fasern (0,5-2 m/s). A δ -Fasern vermitteln Kälteempfinden und einen gut lokalisierten stechenden Schmerz in der Haut. Die C-Fasern leitet einen dumpfen oder brennenden Schmerz ohne punktueller Hautrepräsentation weiter (Lorke 2010, Schuh-Hofer et al. 2013).

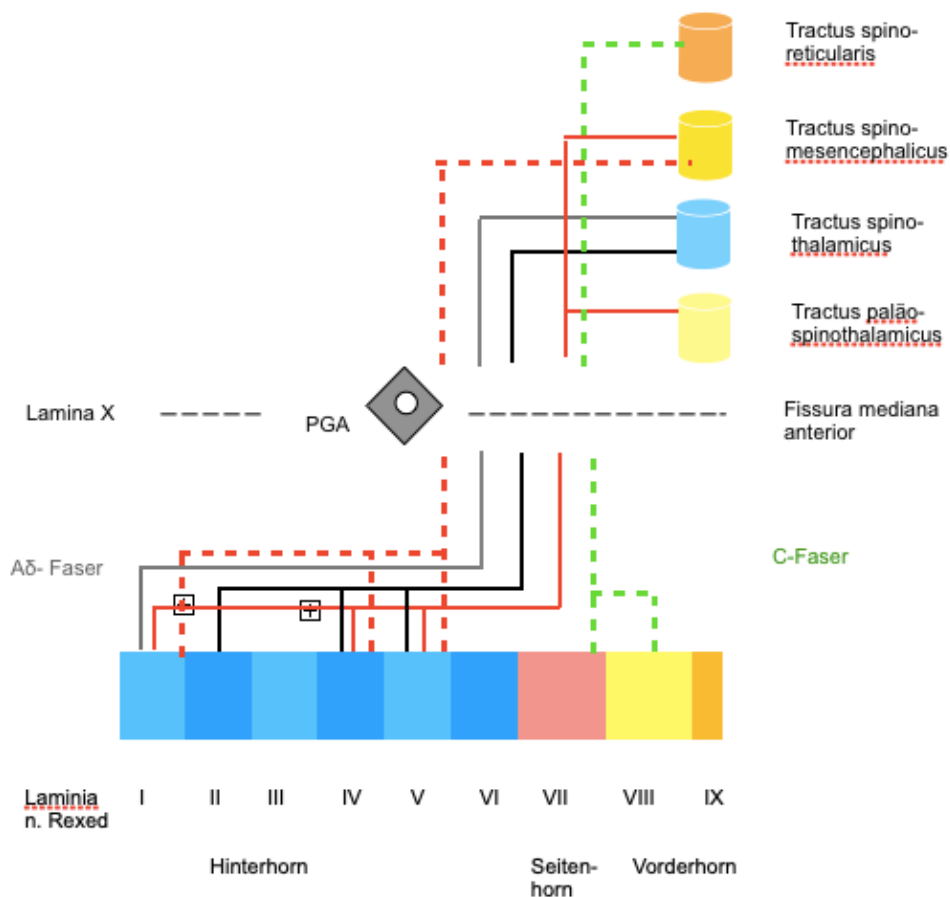
Die A δ - und C-Fasern in der Haut sind beim Parkinson-Patienten schon im frühen Krankheitsstadium degeneriert und mitverantwortlich für die periphere Schmerzperzeption (Buhmann et al. 2018). Für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen nach Läsion des peripheren oder zentralen NS ist nicht ein einzelner Mechanismus verantwortlich. Es werden neuronale Umbauvorgänge der verletzten und unverletzten Nerven durch Aktivierung von peripheren, spinalen und supraspinalen Prozessen in Gang gesetzt (Griebe und Benrath 2010, Zieglgänsberger 2005). Chronische Schmerzen bilden sich auf der Grundlage des neuropathischen Schmerzprozesses. Sie werden durch die periphere und zentrale Sensibilisierung vermittelt und sind lang anhaltend, d.h. sie bestehen zwischen drei und sechs Monaten (Apkarian et al. 2009).

1.5.4. Zentrale Schmerzweiterleitung

Nachdem die noxischen Reize aus der Peripherie über die A δ - und C-Fasern über das Hinterhorn des Rückenmarks eingetreten sind, erfolgt die erste Umschaltung in der Substantia gelatinosa in der Lamina I nach Rexed. Hier werden vor allem die Aktionspotentiale der A δ - Fasern mit den Ursprungsneuronen der aufsteigenden Schmerzsysteme verschaltet. Die synaptische Umschaltung der afferenten C-Neurone

erfolgt überwiegend in der Lamina II, IV und V, bevor die Informationen aus der Peripherie über Interneurone über das mediale und laterale Schmerzsystem mit drei aufsteigenden Bahnsystemen fortgeleitet werden (Mense 2004, Schmidt und Lang 2007, Schuh-Hofer et al. 2013, Wasner und Baron 2010).

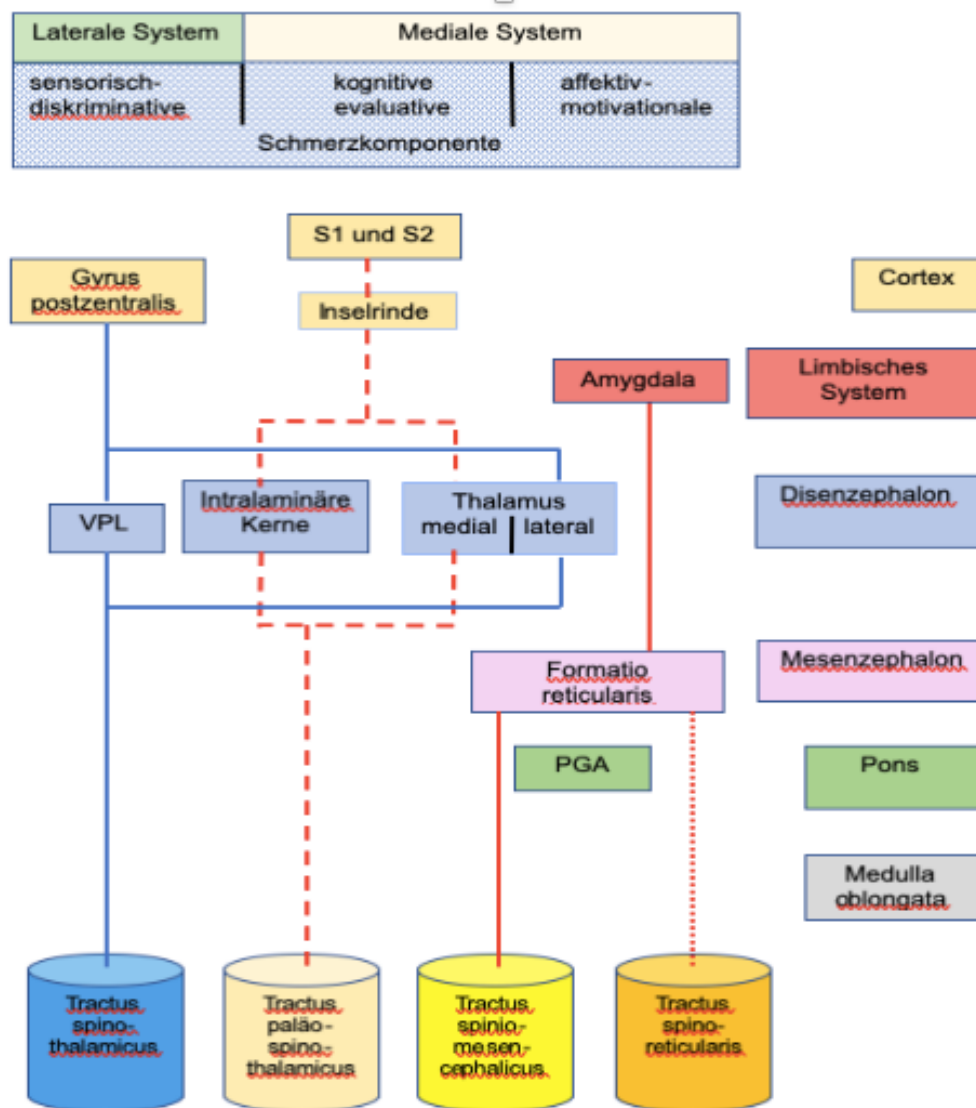
Abb.1: Verschaltung der nozizeptiven Afferenzen auf spinaler Ebene



Das laterale Schmerzsystem vermittelt die sensorisch-diskriminative Schmerz-komponente über den Tractus spinothalamicus. Die nozizeptiven Informationen werden aus dem kontralateralen Hinterhorn nach Kreuzung der Neurone in der Commissura anterior alba im Vorderseitenstrang weitergeleitet. Der Tractus besitzt zwei Endgebiete, zum einem im lateralen Thalamus, den Nucl. ventralis postero-lateralis (VPL), der überwiegend die

sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente auf den Gyrus postcentralis vermittelt. Zum anderem zieht der Tractus spinothalamicus als Tractus paläospinothalamicus, dann als Teil des medialen Schmerzsystems, zu den medialen Thalamuskernen und den intralaminären Kernen weiter zu der Inselrinde und den primären (S1) und sekundären (S2) somato-sensomotorischen Kortex (Brooks et al. 2005, Fil et al. 2013, Schuh-Hofer et al. 2013, Treede und Magerl 2003).

Abb. 2: Verschaltung der nozizeptiven Afferenzen auf cerebraler Ebene



Das mediale Schmerzsystem wird aus den nachfolgenden aufsteigenden nozizeptiven Bahnsystemen gebildet, welche die affektiv-motivationalen und kognitiv-evaluativen Schmerzkomponenten weiterleiten:

1. den oben beschriebenen Tractus paläospinothalamicus.
2. den Tractus spinomesencephalicus, der aus der Lamina I und IV bis V kommend und im Vorderseitenstrang die nozizeptiven Informationen weiter zur Formatio reticularis nahe des PGA in das Mesencephalon leitet. Die Projektionbahnen zum Corpus amygdaloideum, als Teil des limbischen Systems, sind beteiligt an der kognitiv-affektiven Schmerzkomponente.
3. den Tractus spinoreticularis, dessen Ursprungsneurone aus den tiefen Rückenmarksschichten der Lamina VII und VIII kommend und nach Kreuzung kontralateral im Vorderseitenstrang aufsteigen, um synaptisch in der Formatio reticularis medullae nahe des PGA und im parabrachialen Bereich der Pons umgeschaltet zu werden. Die nozizeptiven Informationen werden nach synaptischer Umschaltung auf die medialen Thalamuskern projiziert als Teil der emotional-affektiven Schmerzkomponente.

Zu den nachgeordneten Neuronen des medialen Schmerzsystems gehören das limbische System mit dem Gyrus cinguli, insbesondere der anterior cingulate cortex (ACC), Amygdala und Hippokampus (Fil et al. 2013, Nilges 2010, Schmidt und Lang 2007, Schuhofer et al. 2007, Valet et al. 2010, Wasner und Baron 2010, Zieglgänsberger 2005).

1.6. Definition und Diagnostik neuropathischer Schmerzen

Als neuropathische Schmerzen werden nach IASP Schmerzen definiert, die durch eine Läsion oder Dysfunktion des sensomotorischen Nervensystems verursacht werden. Charakteristisch für den neuropathischen Schmerz ist eine brennende, dumpfe, anfallsartige plötzlich einschließende Missempfindung.

Schmerzen umfassen nach Apkarian et al. (2009) und Brooks et al (2005) allgemein folgende Komponenten:

- Sensorisch diskriminative Komponente
- Emotionale/affektive Komponente
- Autonome vegetative Komponente

- Motorische Komponente
- Kognitive Komponente
- Psycho-motorische Komponente

Für das Vorliegen von eindeutigen neuropathischen Schmerzen sind folgende Kriterien die Grundlage: eine entsprechende Schmerzanamnese, pathologische Auffälligkeiten in den elektrophysiologischen Messungen (SSEP, ENG, ggf. LEP) sowie der Nachweis einer morphologischen Pathologie der schmerzleitenden Fasern.

Letztere lässt sich mittels der quantitativen sensorischen Testung (QST) nachweisen, die die A β - Fasern als auch die A δ - und C-Fasertypen erfasst (Bingel et al. 2004, Fritsche et al. 2009). Die dünn-myelinisierten und nicht-myelinisierten Nervenfasern sowie der Tractus spinothalamicus lassen sich durch LEP (laserevozierte Potentiale), PREP (schmerzevozierte Potentiale) und CHEP (Kontakthitze-evozierte Potenziale) funktionell überprüfen (Bingel et al. 2004, Fil et al. 2013, Griebel und Benrath 2010).

1.7. Periphere und zentrale Sensibilisierung

Als Sensibilisierung wird eine erhöhte Schmerzwahrnehmung bei neuronaler Übererregbarkeit auf andauernde bzw. sich wiederholende noxische Stimuli mit primärer und sekundärer Hyperalgesie bezeichnet (Woolf 2011).

Die periphere Sensibilisierung ist charakterisiert durch eine Mitbeteiligung in der Dermis liegender benachbarter Nozizeptoren, die zuvor auf einen mechanischen Reiz nicht reagiert haben. Das Aktionspotential wird über das erste Neuron zum einen über die A δ -Fasern zum Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet und in der Lamina spinalis I umgeschaltete auf die Neurone der aufsteigenden Fasern. Zum anderen erfolgt eine Umschaltung der Aktionspotentiale über die C-Fasern in den Laminae II und III auf spinaler Ebene über Interneurone mit den Neuronen der Lamina V.

Die primäre Hyperalgie, gekennzeichnet durch die typischen Entzündungszeichen Rötung, Überwärmung und Schwellung, zeigt aufgrund eines noxischen Reizes eine triple response. Auf der Grundlage intrazellulärer metabolischer Vorgänge werden durch die Weiterleitung der Aktionspotentiale folgende Prozesse ausgelöst:

1. Entzündungsmediatoren (z.B. Bradykinin), neuropeptide Substanz P, CGRP (Calcitonin-Gene-related-Peptide) sowie NGF (nerve growth factor) werden freigesetzt (Baron et al. 2001, Birklein et al. 2008, Petho et al. 2012).

2. Die Aktionspotentiale breiten sich in den Verzweigungen des Axons aus, dem sog. „Axon-Reflex“ und bilden aufgrund der Vasodilation ein „Axon-Reflex-Erythem“ aus (Meyer et al. 2006).

Die Klärung der intrazellulären Sensibilisierungsvorgänge von Nozizeptoren ist noch nicht vollständig (Petho et al. 2012). Durch anhaltende bzw. wiederholte Schmerzreize verändert sich die nozizeptive Signaltransduktion in Sinne einer peripheren Plastizität (Jankowski et al. 2010).

Ursächlich für die zentrale Sensibilisierung ist die Ausbreitung der spinalen Sensibilität nach peripherer Plastizität der Nozizeptoren aufgrund repetitiver Schmerzreize außerhalb der eigentlichen Verletzungszone im Sinne einer sekundären Hyperalgesie. Die andauernde Aktivierung der glutaminergen Synapsen der C-Fasern über die NMDA-Rezeptoren führt im Hinterhorn zu einer verstärkten Membrandepolarisation (Sandkühler et al. 1998, Scholz et al. 2007, Weiß et al. 2011). Aufgrund der erniedrigten Reizschwelle führt die potenzierte Erregungsübertragung („wind-up“) zur Langzeitpotenzierung (LTP), d.h. zur der nozizeptiven Transmission der Medulla spinalis (Bliss et al. 1993, Freye 2002, Treede et al. 2003). Sandkühler und Liu (2007) sprechen von einer frühen und späten Phase der LTP, während Schuh-Hofer et al. (2012) anhand des 3-Phasen-Modells von Schmerzen die Schmerzchronifizierung der Phase 2 bzw. 3 zuordnen. Anfänglich ist der präsynaptische Umbau des Neurons vollständig reversibel, in der späten LTP-Phase bzw. Phase 3 ist die Reversibilität deutlich reduziert. In diesem Stadium lassen sich Veränderungen der Genexpression nachweisen, die im weiteren Verlauf zu Veränderungen des Phänotyps führen. Sandkühler et al. (1998) und Schuh-Hofer et al. (2012) sprechen von einer synaptischen Plastizität.

Die neuronalen Umbauprozesse der synaptischen Plastizität des Rückenmarks zeichnen sich durch eine axonale Degeneration und Aussprossungen von zuvor unauffälligen Axonen aus. Im Bereich der neuronalen Schädigung bilden die sympathisch postganglionären Fasern ein „elektrischen crosstalk“ (ephaptische Transmission) zwischen

zwei benachbarten Neuronen unter Freisetzung von TNF- und NGF. Die zentrale Sensibilisierung führt über die axonale Verletzung zur vermehrten Freisetzung der spinalen Mikroglia und von Astrozyten, die zur Aktivierung der Zytokine generieren. Die gesteigerte Transmitterfreisetzung reduziert die Inhibition und sensibilisiert die benachbarten A β -Fasern, die über spinale polymodale Interneurone (WDR-Neurone) Schmerzen weiterleiten (Coull et al. 2003, Scholz et al. 2002, Zimmermann 2005).

Die pathophysiologische Modifikation der Signaltransduktion ist verantwortlich für die Chronifizierung des Schmerzes. Die veränderten länger anhaltenden afferenten Reize auf Rückenmarksebene sind größtenteils irreversibel und wirken sich auf die supraspinale Ebene aus. Die postsynaptische Neuroplastizität im somato-sensorischen Kortex erfährt eine funktionelle und strukturelle Veränderung, die im Bereich der Projektionsbahnen des Thalamus zum Kortex, zum limbischen System und zum Inselkortex (Ort der emotionale Bewertung von Schmerzen) zum Ausdruck kommt und zur Ausbildung des sog. Schmerzgedächtnisses führt. (Marchand et al. 2005, Scholz et al. 2002, Zimmermann 2005). Nach Lotze (2016) „Je länger der Schmerz besteht, umso besser wird das neuronale System darin, Schmerz zu produzieren.“ Die kortikale Plastizität zeichnet sich im Gegensatz zur spinalen Plastizität durch eine gewisse Reversibilität der pathologischen Prozesse im primären und sekundären somato-sensorischen Kortex mit entsprechenden funktionellen und strukturellen Veränderungen aus. Zielgerichtete therapeutische Stimulationen bewirken nachweislich in bildgebenden Verfahren wie fMRT und PET, eine kortikale Re-/Umorganisation (Baron et al. 2001, Engau 2009, Sommer et al. 2010, Weiß et al. 2008).

1.8. Endogene Schmerzkontrolle

Die wichtigsten körpereigenen Kontrollsysteme des Schmerzes sind die periphere Kontrolle durch Gewebefaktoren, die Langzeitpotenzierung und -depression sowie die deszendierenden Systeme („Top-Down-Kontrolle“).

Melzack und Wall formulierten 1965 die Gate Control Theory, in der sie die inhibitorischen Kontrollmechanismen der Schmerzweiterleitung insbesondere im Rückenmark mit peripheren und zentralen Modulationsmöglichkeiten darstellten. Der Schmerz, der über A δ -

und C-Fasern im Rückenmark über das Hinterhorn eintritt, wird beeinflusst von Nerven mit größerem Durchmesser, wie den A β -Fasern (Gutschi 2008, Zusman et al. 2008). Die Interneurone oder Schaltneurone wirken meist inhibitorisch und verhalten sich divergent oder konvergent. Die aus den tiefen Schichten des Hinterhorns (Lamina V) wirkenden multizeptiven, polymodalen Neurone (Wide-Dynamic-Range-[WDR]-Neurone), reagieren auf mechanische und noxische Reize und verknüpfen alle Informationen der A-Fasern mit den Informationen der C-Fasern. Die WDR-Neurone werden selbst durch andere Neurone moduliert, hemmen überwiegend die Weiterleitung von Schmerzimpulsen. Die Modulation der WDR-Neurone erfolgt über endogene Opioidpeptide (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine), die über μ -Rezeptoren die Signalweiterleitung auf das WDR-Neuron hemmen (Bram van Dam et al. 2008, Gutschi 2008, Sandkühler et al. 1987). Die Schmerzmodulation des peripheren nozizeptiven Inputs erfolgt neben der Aktivierung des absteigenden hemmenden Systems und der peripheren Kontrolle mittels Gewebefaktoren auf spinaler Ebene, auch über das kognitiv-emotionale Schmerzerleben (Somborski et al. 2008).

Ein weiterer Mechanismus der endogenen Schmerzkontrolle wird über die Langzeitpotenzierung (LTP)- und depression (LTD) aktiviert, ohne dass die spinalen und supraspinalen Neurone einen afferenten Input erhalten. Mit der Aktivierung des Schmerzneurons wird gleichzeitig die Aufmerksamkeit auf den Schmerz gerichtet und Angst ausgelöst. Durch das gleichzeitige Auftreten von Schmerz, Angst und Aufmerksamkeit wird die synaptische Effizienz zwischen den aktivierten Neuronen deutlich angehoben im Sinne des Hebb'schen Mechanismus (Bram van Dam, et al. 2008, Luo et al. 2008). Hebb beschrieb 1949, dass zwei Neurone bevorzugt aufeinander reagieren, je öfter sie gleichzeitig aktiviert werden. Es entwickelt sich ein neuronaler aktivitätsabhängiger Mechanismus des Lernens, der als Basis der synaptischen Plastizität gilt. Entscheidend für LTP sind die kalziumleitenden NMDA-Rezeptorkanäle (Lotze 2016, Luo et al. 2008, Maier et al. 2009). Der umgekehrte Vorgang von der Verstärkung der synaptischen Übertragung (LTP) ist die anhaltende Abschwächung der synaptischen Übertragung durch Aktivierung der Glutamat-Rezeptoren, die sog. LTD (long-term-

depression). Die Folge der LTD ist, dass lokalisierte Schmerzreize vermindert wahrgenommen werden (Chen et al. 2000, Klein et al. 2004, Messlinger et al. 2015).

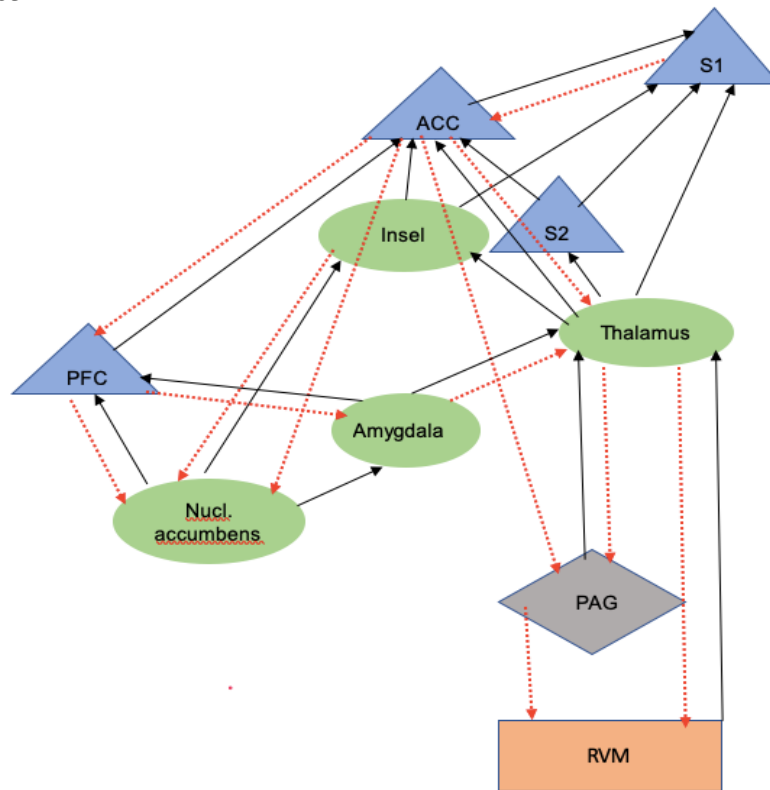
Die wichtigsten absteigende hemmende Systeme der endogenen Schmerzmodulation verlaufen vom PGA und vom Nucl. raphe magnus aus. Die Aktivierung der Schmerzaskade erfolgt durch nozizeptive Signale der Raphe-Kerne über den Tractus spinoreticularis. Zu den weiteren schmerzmodulierenden supraspinalen Zentren zählen der Hypothalamus, die rostroventrale Medulla (RVM), das dorso-laterales pontines Tegmentum (DLPT) der Nucl. tractus solitarius und der Nucl. reticularis dorsalis (Hermann 2012, Messlinger et al. 2015, Millan 2002). In der RVM finden sich On- und Off-Zellen, die durch noxische Reize aus der Peripherie ein- bzw. ausgeschaltet werden. Eine hohe Dichte an Opioidrezeptoren weist das PGA auf. Es wird vermutet, dass die Opioidwirkung erst durch die RVM vermittelt wird. Das PGA ist wegen der wenigen direkten Projektionen zum Hinterhorn des Rückenmarks nur eingeschränkt an der direkten spinalen Schmerzverarbeitung beteiligt. Eine effektive Hemmung auf spinaler Ebene wird indirekt über die On- und Off-Zellen der RVM erreicht (Millan 2002, Seifert et al. 2009).

Die Beeinflussung der Signalübertragung auf die WDR-Neurone erfolgt durch die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin. Der neurogene Botenstoff Noradrenalin hemmt zum einen die pronozizeptiven Neurone und zum anderen werden die antinozizeptiven Nervenzellen aktiviert (Gassner et al. 2009, Handwerker 1999). Wichtige übergeordnete Kortextbereiche, wie der primär sensorische Kortext, der präfrontale Kortext, die Inselrinde, das Zingulum, der Hypothalamus und die Amygdala beeinflussen die Schmerzwahrnehmung- und kodierung über kognitive Modulationen. Die Erwartung eines Schmerzes beeinflusst maßgeblich das Schmerzempfinden (Lotze et al. 2015, May 2008). Die kognitive Schmerzmodulation spiegelt Schmerzerfahrungen sowie die individuelle Bedeutung von Schmerz wider und beeinflusst die spinale Schmerzmodulation (Birklein et al. 2016, Eippert et al. 2009, Mason 2005).

Für die Verarbeitung der hochkomplexen Prozesse von Schmerzreizen ist kein einzelnes Gehirnareal verantwortlich. Die unterschiedlichen Schmerzkomponenten (affektiv-emotional, sensorisch-diskriminativ usw.) bilden sich in verschiedenen Hirnarealen ab und verweisen durch die vielfältigen Verknüpfungen und die multifaktorielle Beeinflussung auf

unterschiedliche Ebenen, so dass komplexe dynamische Mikro- und Makronetzwerke entstehen (Birklein et al. 2016, Häckel 2016).

Abb. 3: Schmerzkomponenten und Schmerzmatrix modifiziert nach Siebner und Ritter (2013) S. 183



↑ Aufsteigende Schmerzbahnen

⋯ Absteigende Schmerzbahnen

S1: primärer somatosensorischer Kortex

S2: sekundärer somatosensorischer Kortex

ACC: anteriorer zingulärer Kortex

PFC: präfrontale Kortex

PAG: periaquäduktales Grau

RVM: rostrale ventromediale Medulla.

1.9. Schmerzverarbeitung bei IPS und die Bedeutung der Basalganglien

Der Mangel an Dopamin in den Basalganglien (SN, STR, NC, PUT, GP und NST) führt zu den bekannten Kardinalsymptomen Rigor, Tremor, Akinese und zu posturaler Instabilität (Rohkamm 2003, Thümler 2002). Die Basalganglien erhalten nozizeptive Afferenzen aus allen Kortexanteilen und dem Thalamus sowie der Formatio reticularis. Die efferenten

nozizeptiven Informationen vom Rückenmark führen über die Basalganglien weiter über direkte oder indirekte Wege zum präfrontalen, frontalen und prämotorischen Kortex, sowie zur Amygdala und zum Thalamus. Innerhalb der auf und -absteigenden Bahnen entwickeln sich aktivierende und hemmende neuronale Regelkreise. (Borsook et al. 2010, Chudler et al. 1995, Oertel 2012, Priebe et al. 2012).

Die Komplexität der Schmerzmodulation beinhaltet sensorisch-diskriminative, emotional-affektive, kognitive sowie motorische Anteile, die über die Schmerzverarbeitung und das Schmerzverhalten entscheiden (Borsook et al. 2010, Schaible et al. 2008). Chronische Schmerzen führen nachweislich zu einer Abnahme der Aktivität im NC und gleichzeitig zu einer Anhebung der Aktivität im Putamen. Die SN ist für die Schmerzmodulation bedeutsam, obwohl die Mechanismen für die nozizeptiven Schmerzen und IPS in den bisherigen Studien, aufgrund der heterogenen Reizantworten auf noxische und aversive Reize, nicht vollständig geklärt werden konnten (Borsook et al. 2010, Chudler et al. 1995, Waser & Deutschl 2012). Jääskeläinen et al. (2001) wiesen in ihrer Fluordopa-PRT-Studie die Wichtigkeit des Dopamins im Prozess der nozizeptiven Information und des sensomotorischen Systems nach.

Bei Pat. mit Dysästhesien wie Brennen im Zungen- /Mundbereich wurde eine verminderte Dopamin-Aktivität im SN nachgewiesen, ohne dass sich zu diesem Zeitpunkt eine pathologische Bewegungsstörung zeigte (Brefel-Courbon 2005). Das Auftreten von ausschließlich neuropathischen Schmerzen ohne Hinweis auf eine Bewegungsstörung kann zum Verständnis für das Auftreten von neuropathischen Schmerzen beim IPS als Erstsymptom beitragen. Elektrophysiologisch ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Dopaminspiegels und der Höhe der Schmerzschwelle durch Bestimmung der RIII-Reflexschwelle darstellen, die das subjektive Schmerzempfinden objektiviert (Gerdelat-Mas et al. 2007). In der Übersichtsarbeit von Priebe et al. (2012) zur zentralen Schmerzverarbeitung bei MP-Pat. konnte eine Korrelation von einer gestörten Schmerzverarbeitung und einem IPS aufgezeigt werden. Abhängig von den Untersuchungsmethoden wurde u.a. eine erniedrigte subjektive Schmerzschwelle sowie eine veränderte spinale Nozizeption (RIII-Reflexschwelle) bei überhöhter Aktivierung der Schmerzmatrix nachgewiesen. Bedeutsam ist, dass die erhobenen pathologischen

Auffälligkeiten in OFF-Phasen des IPS auftraten, was die Wichtigkeit des Neurotransmitters Dopamin unterstreicht. Parkinson-Erkrankte zeigten in den Studien unter einer dopaminergen Therapie eine Anhebung der Schmerzschwelle im Gegensatz zu den Kontrollgruppen mit gesunden Teilnehmern (Brefel-Courbon et al. 2005, Schestatsky et al. 2007, Slaoui et al. 2007). In einigen Studien konnte unter der Gabe von L-Dopa kein Effekt auf die Schmerzwahrnehmung bzw. Anhebung der Schmerzschwelle nachgewiesen werden (Dellapina et al. 2012, Gierthmühlen et al. 2010, Nolano et al. 2008). Die Autoren schließen eine herabgesetzte Schmerzempfindung mit einer erhöhten Schwelle für noxische Reize aus.

Müller (2015) untersuchte den Einfluss der Parkinson-Erkrankung auf die endogene Schmerzmodulation und zeigte, dass die gleichen neuroanatomischen Strukturen (Formatio reticularis, Basalganglien, anterioren cingulären Kortex) für Schmerzen und IPS moduliert werden. Im transdermalen elektrischen Modell stellte sich eine erhöhte Tendenz zur Hypoalgesie bei IPS-Pat. ohne signifikante Korrelation zwischen IPS und der Kurzzeit-Habituation dar. Die schon vor Auftreten der typischen IPS-Symptome vorhandenen Parkinsonschmerzen als Erstmanifestation eines IPS lassen vermuten, dass eher nicht-dopaminerge Mechanismen für die endogene Schmerzmodulation eine Rolle spielen. Die signifikante Korrelation zwischen einer verstärkten pronozizeptiven Aktivität in Abhängigkeit von der Dauer der Parkinson-Erkrankung ist hinweisend auf eine verminderte endogene Schmerzhemmung. Dies könnte als Merkmal der Neuroplastizität im Frühstadium des IPS gesehen werden, um den Untergang der dopaminergen Neurone zu kompensieren (Apple-Cresswell et al. 2010, Kojovic et al. 2012, Müller 2015).

1.10. Die Rolle der Neurotransmitter in der Schmerzverarbeitung und IPS

GABA und Glutamat: Die aus der Gruppe der Aminosäuren kommenden Neurotransmitter Glutamat und GABA spielen eine wichtige Rolle in der Bewegungssteuerung, der Sinneswahrnehmung und des Gedächtnisses. GABA als wichtigster inhibitorischer Transmitter im Gehirn ist der Gegenspieler des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat. Janetzki et al. (2016) wiesen nach, dass chronische Schmerzen zu einem Anstieg des erregenden Transmitters Glutamat im ACC, im posteriore insulären Kortex und in der

Amygdala und zu einer Verminderung des inhibierenden Neurotransmitters GABA im insulären Kortex führen. Die beiden Neurotransmitter haben schmerzmodulierenden Funktionen, die das Auftreten der Cofaktoren Depression und Angst bei chronischen Schmerzen erklären (Brefel-Courbon et al. 2005).

Dopamin: Für das extrapyramidal-motorische System spielt der Neurotransmitter Dopamin, ein biogenes Amin aus der Gruppe der Katecholamine, eine entscheidende Rolle (Millan 2002). Bei MP-Pat. mit chronischen Schmerzen wiesen Hagelberg et al. (2002) in der PET-Studie eine Abnahme der D2-Rezeptordichte im Striatum bzw. eine hohe synaptische Konzentration von Dopamin nach. Die nigrostriatale Hypofunktion findet sich bei chronischen Schmerzen mit Anhebung der Schmerzschwelle und gleichzeitiger Einschränkung der zentralen Schmerzhemmung (Brefel-Courbon et al. 2005, Hagelberg et al. 2004, Schestasky 2007). Die Arbeiten von Gierthmühlen et al. (2010) und Dellapina et al. (2012) wiesen nach Gabe von Dopamin bei IPS-Pat. keine Wirkung auf die Schmerzmodulation nach. Die zahlreichen netzartigen Verbindungen der parkinsonassoziierten Schaltkreise mit dopaminerger Vermittlung stehen in Beziehung zur Schmerzmatrix, die bisher nur teilweise erklärt werden konnten.

Serotonin und Noradrenalin: Die inhibitorischen Monoamine Serotonin und Noradrenalin haben Einfluss auf die endogene deszendierende Schmerzmodulation und werden in Zusammenhang mit Depressionen gebracht. Die Abnahme der Serotonin-Konzentration in den Basalganglien führt zu einer Reduktion der Aktivität im GP. Die serotoninhaltigen Neurone beeinflussen vom Hirnstamm (Raphe-Kerne) aus allen Regionen des Gehirns (Barone 2010).

Opioide: Die endogenen Opioide sind wichtige Mediatoren für das endogene antinozizeptive System und wirken im Bereich des Rückenmarks und Hirnstamms sowie supraspinal. Die Opioid-Rezeptoren in den Basalganglien sind bei chronischen Schmerzen reduziert und die Opioidbindungsfähigkeit nimmt ab (Borsook et al. 2010, Schaible 2010, Zubieta et al. 2001). Interaktionen zwischen den Neurotransmittern Dopamin und endogenen Opioiden wurden in den Studien von Stefano et al. (2012) nachgewiesen, wobei die Degeneration der dopaminergen Rezeptoren eine wesentliche Rolle für die Schmerzmodulation spielt (Sandyk 1985).

2. Definition Propriozeption

Der Begriff Propriozeption geht auf Sir Charles Scott Sherrington zurück, der in seinem 1906 erschienen Buch über „The Integrative Action of the Nervous System“ die neurophysiologischen Grundprinzipien des Lagesinns darlegte (Dudel et al. 2001). Der Lagesinn oder die Propriozeption ist Teil des kinästhetischen Systems und beschreibt die Eigenwahrnehmung der Gelenkstellung sowie deren Veränderungen (Stellungssinn) und die Körperhaltung mit den einzelnen Körperteilen zueinander im Raum (Haas et al. 2007, Maschke et al. 2003, Silbernagel 2012, Zia et al. 2002).

Neben dem Lagesinn umfasst die Propriozeption den aktiven und passiven Bewegungssinn, den Gravitationssinn zur Differenzierung von oben und unten und den Kraftsinn zur benötigten Muskel- und Sehnenanspannung (Dudel et al. 2001, Jerosch et al. 1997). Die Wahrnehmung der Gelenkposition wird über mechano-sensitive (afferente) Fasern durch Rezeptoren in den Gelenken, Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgan auf der Rezeptorebene vermittelt (Jerosch et al. 1997, Snider et al. 1976). Die propriozeptiven Reize werden über die Organellen, die sich überwiegend aus Mechanorezeptoren zusammensetzen, über die Propriozeptoren und den Interozeptoren vermittelt. Die weitere Reizverarbeitung erfolgt über den peripheren Nerv auf der spinalen Ebene (Tractus spinobulbaris, Tractus spinocerebellares) bis zu den supraspinalen Arealen (primären und sekundären sensomotorischen Cortex, Thalamus) und endet im Kleinhirn, dem Gebiet der Bewegungskontrolle (Maschke et al. 2003, Schreiber 2011).

Um eine vordefinierte Gelenkposition muskulär aktiv einzustellen, wird die Soll-Längeneinstellung durch die efferente Innervation der Muskelspindel über die α - und γ -Co-Aktivierung der Motoneurone zu den supraspinalen Bereichen aktiviert (Silbernagel 2012). In den neueren Studienergebnissen wird eine grundsätzliche Beteiligung der Basalganglien an der sensomotorischen Verarbeitung der propriozeptiven Reize nicht mehr ausgeschlossen, wie es Snider et al. (1976) noch annahm. Maschke et al. (2003) schließen den Einfluss der subkortikalen basalen Kerne auf die Frühphase der propriozeptiven evozierten Potentiale aus. Konczak et al. (2006) und Theodosopoulos et al. (2003) weisen für die propriozeptiven Wahrnehmungen komplex-funktionale Vernetzungen zwischen dem Cortex und den Kernen im Basalgangliensystem, den sog. cortico-basal

ganglia-thalamo-cortical loop (CBGTC), nach. Bei einer nicht intakten Propriozeption kann aufgrund der anatomischen Strukturen eine Störung auf den unterschiedlichen Ebenen (Rezeptor, Weiterleitung, ZNS) vorliegen (Jerosch et al. 1997, Schreiber 2011, Silbernagel 2012).

2.1. Propriozeption und IPS

Neben den zentral-motorischen Störungen mit gestörter Integration von Sensibilität und Motorik, korreliert Erkrankungsdauer- bzw. Schweregrad des IPS mit einer zunehmenden Dysfunktion der Kinästhesie neben den bekannten motorischen Störungen der Bradykinese und Hypometrie (Contreas-Vidal et al. 2010, Flaherty et al. 1991, Maschke et al. 2003, Schneider et al. 1987, Zia et al. 2002). Für die Körperhaltung sowie für die bewusste und unbewusste Bewegungsausführung ist das kinästhetische System der Eigenwahrnehmung verantwortlich.

Die verminderte Propriozeptionsfähigkeit wird möglicherweise einerseits durch die zentralen Strukturen wie Hypothalamus und Keinhirn und durch deren afferente Bahnen ausgelöst. Andererseits ist die Bedeutung der zentralen Beteiligung der Basalganglien nicht eindeutig geklärt. Die meisten Studien gehen von einer zentralen Störung aus mit funktionellen und strukturellen Konnektivitäten (Konczak et al. 2006, Maschke et al. 2003, Snider et al. 1976, Theodosopoulos et al. 2003). Tao-Mian et al. (2017) wiesen nach, dass die Bewegungsstörungen beim MP durch den erhöhten inhibitorischen Einfluss der Basalganglien auf die frontoparietalen Regionen beeinflusst werden unter Einbeziehung einer veränderten Kleinhirnaktivität.

Nicht nur ein höheres Lebensalter (Pap et al. 1998), sondern auch die Erkrankungsdauer (Putzki et al. 2006) und der Schweregrad des MP (Maschke et al. 2003) gehen mit einer Zunahme der kinästhetischen Störungen einher. Eine Abnahme der Differenzierungsfähigkeit in Bezug auf den Positionssinn wiesen Zia et al. (2000), Klockgether et al (1995) und Sathian et al. (1997) nach. Die zunehmende Beeinträchtigung der Eigenwahrnehmung der Körperpositionen im Raum und zu den einzelnen Körperteilen werden in Bezug auf die Oberflächendiskrimination verstanden als eine Störung auf der

Ebene der propriozeptiven Rezeptoren und nicht von den übergeordneten anatomischen Strukturen (Sathian et al. 1997 und Zia et al. 2002).

2.2. Sympathischer Einfluss auf Muskeltonus und Gelenkstellung

Der Dopaminmangel bei MP führt außerhalb des Gehirns zu einer Stimulierung des Sympathikus und in Folge dessen zu einem erhöhten Muskeltonus (Trepel 2006). Ursächlich lässt sich der Rigor aufgrund der Komplexität der supraspinalen und spinalen Prozesse mit den vielschichtigen nichtlinearen Wechselwirkungen nicht vollständig erklären (Böhni & Gautschi 2014, Baradaran et al. 2013).

Der Sympathikus als Teil des autonomen Nervensystems erhöht die Durchblutung und die Spannung der Skelettmuskulatur und reguliert den Muskeltonus (Passatore et al. 2006, Moll et al. 2010). Unabhängig vom der MP-Erkrankung nimmt im höheren Lebensalter die Eigenwahrnehmung ab, zu einem durch die Reduktion der Mechanorezeptoren in den Gelenken und zum anderem durch die Verminderung der sympathischen Nervenzellen im Rückenmark (Suetterlin & Sayer 2014, Löscher & Iglseder 2010).

Die Aktivitäten der Muskelspindel werden durch die verschiedenen Muskelrezeptoren (Mechano- und Chemorezeptoren) direkt am Rezeptor und am ersten afferenten Neuron durch den Sympathikus beeinflusst. Der direkte sympathische Einfluss auf die Muskelspindeln zeigt sich in der Muskelspannung und in der Antwort der Muskelspindelafferenzen nach Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern. Passatore et al. (2006) gehen bei Reduzierung des sympathischen Einflusses und einer verminderten Anzahl von Muskelrezeptoren davon aus, dass eine höhere Entladungsmenge im Bereich der Muskelspindeln notwendig ist. Dadurch nimmt bei motorischer Aktivität die Sensitivität gegenüber der Muskellänge ab.

Der Sympathikus wirkt auch direkt auf die Gelenke ein, die überwiegend von C-Fasern innerviert werden. Die C-Fasern teilen sich ungefähr jeweils zur Hälfte in sensorische Afferenzen und sympathische postganglionäre Efferenzen auf (Trepel 2006, Moll et al. 2010, Puta 2009). Infolge der reduzierten Sympathikusfunktion an den Gelenken und den verminderten Afferenzen aus den Muskelspindeln mit gleichzeitig reduzierter Sensitivität werden die Propriozeption und die motorischen Abläufe gestört (Passatore et al. 2007).

Baradaran et al. beschrieben 2013, dass der Rigor in ein Rigiditätsnetzwerk eingebunden ist, mit und ohne Nachweis einer strukturellen Vernetzung. Die strukturellen Verbindungen von der linken Kleinhirnrinde zum linken Prämotor- und primären Motorbereich waren deutlich in der Bildgebung vermindert. Im fMRT zeigte sich eine funktionelle Konnektivität zwischen dem temporalen Pol rechts und dem kaudalen medialen Frontalkreislauf auf der linken Seite. Schon 2009 vermuteten Damoiseaux und Greicius wie auch Baradaran et al. (2013), dass die Gebiete im Gehirn, zwischen denen eine funktionelle Konnektivität besteht, durch eine weitere nicht bekannte Region beeinflusst werden.

3. Fragestellung

Ausgehend von Studien zur Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörung der Propriozeption beim IPS (Klockgether et al. 1995, Konczak et al. 2006, Maschke et al. 2003, Putzki et al. 2006) ist in der vorliegenden Arbeit die aktive Winkeleinstellung eines kleinen Gelenks (Zeigefinger) und eines größeren Gelenks (Ellbogen) untersucht worden bei Pat. mit IPS mit und ohne Schmerzen unter Einbeziehung des vegetativen Nervensystems. Einige Studien weisen eine veränderte Schmerzverarbeitung bei MP-Pat. nach (Gerdelat-Mas et al. 2007, Müller 2015, Priebe et al. 2012). In den Arbeiten von Apple-Cresswell et al. (2010) und Kojovic et al. (2012) wurde eine Korrelation zwischen Schmerzen und Propriozeption aufgezeigt. Schreiber (2011) und Seiss et al. (2003) untersuchten die propriozeptiv evozierten Potentiale in der frühen und späten Phase bei passiver Bewegung eines Fingers mit Nachweis von Veränderungen in der späten Phase der PEP.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, MP-Pat mit und ohne Schmerzen zu untersuchen mit folgenden Fragen:

- 1) Ist die aktive Positionierung einer eingelenkigen Winkelstellung gestört in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung?
- 2) Ist der gestörte Lagesinn beim IPS peripher oder zentral verursacht?
- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und einer gestörten Propriozeption?
- 4) Gibt es Unterschiede bei der Ausübung aktiver Bewegungseinstellungen in Abhängigkeit von der Größe der Gelenke (Ellbogen – und Zeigefingergelenk)?

- 5) Beeinflussen chronische Schmerzen die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung?
- 6) Wird das Vegetativum gleichermaßen beeinflusst bzw. beeinflusst es seinerseits die Parkinsonerkrankung unabhängig von Schmerzen?

4. Patienten und Methoden

Vor Beginn der Studie erfolgte die Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg Essen. Die vorliegenden Untersuchungsdaten wurden im Zeitraum zwischen August 2015 bis Mai 2016 erhoben. Die an der Studie teilnehmenden Patienten gaben zuvor schriftlich ihr Einverständnis für die Untersuchung.

4.1. Patientenkollektiv

An der Studie nahmen insgesamt 52 Patienten mit und ohne Schmerzen mit einem diagnostizierten IPS teil, die sich aus ehemaligen und stationären Patienten der Klinik für Neurologie des Katholischen Klinikums Essen zusammensetzten. Von dem Patientenkollektiv waren 39 männlich und 13 weiblich mit einem Durchschnittsalter von 71,29 Jahren \pm 9,30 Jahre bei einer Bandbreite von 38 bis 86 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 6,62 Jahren bei einer Streuung von einem Jahr bis 25 Jahren. Monotherapeutisch mit einem L-Dopa-Präparat wurden 19,2 % (10 Pat.) behandelt. Eine Wirkstoffkombination mit L-Dopa und zwei bzw. drei zusätzlichen Parkinsonmedikamenten (u.a. Dopaminagonisten, COMT-Hemmer usw.) benötigten 40 (76,9 %) der untersuchten Patienten. Die durchschnittliche Medikamentengabe liegt bei 6,06 Jahren (von 1 bis 22 Jahren). Von den 52 Parkinsonerkrankten hatten 19 Pat. Schmerzen und 39 Pat. waren schmerzfrei.

Ausschlusskriterium war eine symptomatische oder sekundäre Parkinsonerkrankung sowie eine dementielle Entwicklung mit einem MMST-Wert von weniger als 26 Punkten. Es wurden IPS-Patienten mit Schmerzen nur in die Studie mit einbezogen, wenn die Schmerzen ursächlich nicht typisch altersbedingt waren, wie z.B. Osteoporose, Zustand

nach Fraktur. Weiterhin wurden viszerale Schmerzen, unterschiedlicher Genese sowie psychogen bedingte Schmerzen nicht in die Studie mit einbezogen.

4.2. Fragebögen

4.2.1. UPDRS-Skala und Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Mit der Unified Parkinson`s Disease Rating Scale steht eine oft genutzte Bewertungsskala zur Verfügung, um die Schwere der Erkrankung abzubilden. Die Skala umfasst drei Teile und vergibt keinen bzw. Null Punkte, wenn keine Beeinträchtigung vorliegt, bis maximal 199 Punkte bei völliger Beeinträchtigung. Zu jedem Item gibt es 5 Antwortmöglichkeiten von unauffällig bis stark ausgeprägt. In Teil I werden die kognitiven Funktionen wie Denkstörungen, Motivation und Stimmungen erfasst. Teil II beinhaltet die Aktivitäten des täglichen Lebens und umfasst u.a. Items der Sprache, der Hygiene, Ankleiden, Fallen, Tremor und sensorische Beschwerden. Der umfangreichere III. Teil des UPDRS schließt die Untersuchung der Motorik ein und quantifiziert die Kardinalsymptome Akinese bzw. Hypokinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Die Beurteilung der Akinese/Hypokinese geschieht über mehrere Items wie Mimik, vom Stuhl aufstehen, Gang und Hypokinese des Körpers. Jeweils die rechte und linke Körperseite wird untersucht beim Fingerklopfen, Handbewegungen und Beweglichkeit der Beine. Die Rigidität wird erfasst bei passiver Bewegung der großen Gelenke, getrennt nach oberen und unteren Extremitäten, jeweils rechter und linker Seite und zusätzlich im Bereich des Nackens. Bewertet wird der Tremor als Ruhetremor im Bereich des Gesichts, rechte und linke Hand sowie rechter und linker Fuß und der Aktions- oder Haltetremor im Seitenvergleich rechts/links. Zusätzlich wird durch den UPDRS quantifiziert die Sprache, Haltung und Haltungsstabilität (Goetz et al. 2008).

Für die Lebensqualität im Alltag und den ADL`s sind die motorischen Symptome der Betroffenen entscheidend (Klucken et al. 2013). Das Stadium eins bis fünf der Parkinsonerkrankung erfolgt nach dem V. Teil des UPDRS der modifizierten Version der Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (1967). Der Teil IV erfasst die Komplikationen und der VI. Teil gibt die modifizierte Schwab- und England-Skala (1958) der Aktivität des täglichen Lebens in Prozenten an.

4.2.2. Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS ist eine eindimensionale visuelle oder numerische Skala zur Erfassung des subjektiven Schmerzempfindens (Freynhagen et al. 2006, Jamison et al. 2002). Die Skala der VAS beginnt bei „kein Schmerz/keine Beeinträchtigung“ (0) und endet bei „unerträglichem Schmerz/ komplette Beeinträchtigung“ (10), ohne Berücksichtigung der eingeschränkten Funktionskapazitäten und der Schmerzqualität.

In den sieben Items wird der momentane Schmerz, der stärkste Schmerz, der durchschnittliche Schmerz, der erträgliche Schmerz, die Beeinträchtigung der Stimmung (Wohlbefinden), die Beeinträchtigung des körperlichen Befindens und des Schlafes erfasst. Die Skala dokumentiert den durchschnittlichen Schmerz in den letzten vier Wochen und ab wann der Schmerz erträglich sein würde.

Um die gewünschte Schmerzreduktion von Seiten des Pat. zu errechnen, wird auf der Visuellen Analogskala die Differenz zwischen dem ermittelten durchschnittlichen Schmerzwert und dem erträglichen Schmerzwert gebildet.

4.2.3. PainDETEC (Schmerzfragebogen)

Der Fragebogen wird zur Erkennung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt, um diese qualitativ und quantitativ zu erfassen und um das Ausmaß des chronischen Schmerzsyndroms zu dokumentieren. Es werden sowohl die Positiv- und Negativsymptome, die Schmerzintensität, Schmerzlokalisierung und Schmerz-ausstrahlung neben sieben Fragen zur Schmerzsymptomatik erfasst mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (von 0 = nie bis 5 = sehr stark), um eine neuropathische Schmerzsymptomatik zu identifizieren. Die Skala umfasst null Punkte, wenn kein Schmerz vorliegt und maximal 38 Punkte. Das Screening-Ergebnis von 0-13 Punkten macht das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente unwahrscheinlich (kleiner als 15 %), von 14-18 Punkten ist die Aussage nicht eindeutig und ab 19 Punkten liegt eine neuropathische Schmerzkomponente mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 % vor (Freynhagen et al. 2006, www.dgn.org/leitlinien 2012).

4.2.4. Depressionsfragebogen (PHQ-D)

Der PHQ-D (Patient Health Questionnaire, D steht für Deutsch) oder „Gesundheitsfragebogen für Patienten“ dient in der hier verwendeten Kurzform zum Screening depressiver Störungen. Er weist 9 Items zur Erfassung depressiver Störungen auf, die ausschließlich auf den Selbstangaben des Patienten beruhen. Der Fragebogen eignet sich sowohl zur Erstdiagnose als auch zur Beurteilung im Verlauf einer depressiven Störung. Über die Summenwerte kann die Schwere der Depression abgebildet werden. Ein PHQ-D - Score zwischen 0 bis 5 weist auf keine depressive Störung hin. Werte zwischen 6 und 10 zeigen eine leichte depressive Störung und Werte von 11 bis 15 auf eine schwere depressive Störung mit mittlerem Schweregrad, zwischen 16 bis 20 mit ausgeprägtem Schweregrad. Eine schwere depressive Störung mit schwerstem Schweregrad liegt bei 21-27 Punkten vor (Gräfe et al. 2004, Löwe et al. 1999).

4.2.5. Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test wurde 1975 von Folstein et al. zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit entwickelt. Zu den Aufgabenfeldern gehören die Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Schreiben, Lesen, Rechnen und Zeichnen. Für jede Aufgabe wird ein Punkt gegeben und zusammengezählt. Die Skala umfasst 0 Punkte für die schwerstmögliche Demenz bis maximal 30 Punkte für eine ungestörte Kognition. Bei einem Punktwert von 27-30 P. liegt keine Demenz vor, bei 18-26 P. eine leichte Demenz, bei 10-17 P. eine mittelschwere Demenz und bei 9 P. und weniger eine schwere Demenz.

4.3. Elektrophysiologischen Tests

4.3.1. Herzfrequenzanalyse (HVR)

Kardiovaskuläre Störungen als eine Symptomgruppe der autonomen Störungen des MP korrelieren mit der Dauer der Parkinsonerkrankung, insbesondere die orthostatische Hypotonie (Wenzel 2014, Wolf et al. 2007, Tsukamoto et al. 2013, Eschlböck et al. 2016). Die HVR, als nichtlineare frequenzbezogene Analyseverfahren, wird bestimmt durch die kardiale sympathische und vagale Funktion, die sich im mittleren Frequenzband zwischen

0,05 bis 0,15 Hz darstellt. Gemessen werden die HF-schwankungen unter Ruhebedingungen, bei Taktatmung bzw. vertiefter Atmung, bei schneller Aufrichtung aus dem Liegen in den Sitz und während des Valsalva-Manövers (Baron et al. 2005, Goldstein et al. 2009, Hilz 2002, Sammito et al. 2015). Die Lebensqualität des Parkinsonerkrankten wird im Wesentlichen durch die Blutdruckfluktuationen mit hypertonen und besonders hypotonen Phasen negativ beeinflusst (Schneider 1999, Wenzel 2014, Wolf et al. 2007). Hinweise auf eine autonome Dysfunktion des kardiovaskulären Systems sind neben einer HF-starre eine fehlende respiratorische Herzarrhythmie sowie der fehlende HF-Anstieg im Schellong-Test und ein fehlender Valsalva-Effekt (Haensch et al. 2012).

4.3.1.1 HVR unter Ruhebedingung

Die HVR wird aus Interaktionen der kardialen sympathischen und parasympathischen Aktivitäten bestimmt und lässt sich aus dem gut reproduzierbaren und stabilen RMSSD-Wert errechnen, indem die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes mit den sequenziellen RR-Intervallen in Beziehung gesetzt wird. Dieser Wert ist stabil gegenüber der mittleren HF in Ruhe und der langsamen HF-Änderungen (Hilz 2005, Goldstein et al. 2009). Beeinflusst wird der RMSSD-Wert von längeren Pausen, die kompensatorisch durch vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen entstehen. Als pathologisch auffällig gelten alle Werte der HF unter 10/min. (Löllgen 1999, Mathias et al. 1993).

4.3.1.2. HVR während der Taktatmung

Die Modulation der HF während der Taktatmung zeigt sich als zuverlässiges Testverfahren und ist im Wesentlichen abhängig von der parasympathischen kardialen Funktion. Die Beurteilung der HF-Variabilität erfolgt über die expiratorische-inspiratorische Ratio (E/I-Ratio) bei vorgegebenen 6 Atemzüge/min., wobei die maximale und minimale Herzfrequenz bestimmt werden. Die Ergebnisse sind alterskorreliert und werden durch die Atemanstrengung beeinflusst (Hilz 2005). Der E/I-Index sollte bei 20-jährigen über 136,0 l und bei 65-jährigen über 75,7 liegen (Buchner 2014).

4.3.1.3. HVR unter Orthostase

Die orthostatische Hypotension beschreibt die Regulationsstörungen des Herz-Kreislaufsystems mit Abfall des Blutdruckes bei einem schnellen Wechsel in die aufrechte Körperposition aus der horizontalen Lage in den Sitz bzw. Stand. (Schimpf et al. 2011). Durch das schnelle Aufrichten (Orthostase) wird hauptsächlich die parasympathische Regulationsfähigkeit angesprochen, es kommt zu einer Störung des Rückflusses des venösen Blutes, das Herzzeitvolumen vermindert sich und nachfolgend reduziert sich das Schlagvolumen/min. mit oder ohne Störung der Herzfrequenz. Die Pulsfrequenz steigt nicht ausreichend bei Abnahme des Blutdruckes an. Die kardiale Reaktion berechnet sich als 30/15-Ratio, indem der Quotient aus der höchsten Herzfrequenz ca. 15 Pulsschlägen nach dem Aufrichten und die langsamste Herzfrequenz ca. 30 Pulsschläge nach Manöverbeginn gebildet wird (Hilz et al. 2005, Goldstein et al. 2009). Als unterer altersabhängiger Grenzwert der 30/15-Ratio wurden die Werte nach Buchner 2005 angewendet (Baron et al. 2005, Buchner 2014).

4.3.1.4. HVR während des Valsalva-Manövers

Im Valsalva-Manöver erfolgt eine Aktivierung über den Reflex des Barorezeptors, die eine sympathische und parasympathische Reaktion mit deutlicher Änderung der HF hervorruft. Nach tiefer Inspiration und Expiration gegen einen Widerstand kommt es zu den Phasen I-IV der HF-Regulation. In Phase I, zu Beginn des Pressens, ist ein kurzzeitiger HF-Abfall über 1-2 sec. zu beobachten mit nachfolgendem Anstieg der HF über 10-15 Sekunden. In Phase II nach Beendigung der Pressphase steigt die HF in Phase III kurzzeitig an, bevor sie wieder das Ausgangsniveau in Phase IV erreicht. Der altersabhängige Valsalva-Quotient, 30:15-Quotient, errechnet sich aus der höchsten HF in Phase II zur niedrigsten HF in Phase IV. (Baron et al. 2005, Hilz et al. 2005, Buchner 2014). Pathologisch ist eine Ratio mit einem Wert kleiner 1.0 (Ziemssen et al. 2006).

4.3.2. Sympathische Hautantwort (SHA)

Eine Regulationsstörung, vor allem des sympathischen autonomen NS, zeigt sich in einer Innervationsstörung der Schweißdrüsen und lässt sich durch die sympathische Hautantwort (SHA) nachweisen (Maetzler et al. 2015).

Über Oberflächenelektroden an den Handinnenflächen oder Fußsohlen werden nach elektrischer Stimulation die Potentialschwankungen durch Verminderung des Hautwiderstandes abgeleitet. Die über die sudo-motorischen Fasern (B- und C-Fasern) gesteuerte Aktivität impliziert eine monophasische Reizantwort (Claus 2005, Minik 2009, Schwalen 1997, Willert et al. 2001). Mittels eines 4-Kanal-EMG erfolgen zwei simultane Messungen, die zeitlich nicht vorher bestimmbar sind (Claus 2005, Vogel 2011). Die Verarbeitung der sudomotorischen Reize erfolgen im Bereich der Basalganglien, der Formatio reticularis, des Hypothalamus, unter Einbeziehung des limbischen Systems und des sensomotorischen Kortex (Claus et al. 1999, Schwalen 1997). Der Verlust des SHA oder eine absolute Latenzzeitverzögerung von P 0 oder N 1 sowie eine signifikante Seitendifferenz beim MP lassen sich zurückführen auf eine Störung des Nucleus Tractus intermediolateralis (Claus 2005, Maetzler et al. 2015). Die Normwerte für die Latenzen und Amplituden der SHA nach Stromreiz entsprechen der Tabelle nach Jörg et al. (1997).

4.4 Messmethode der Ellbogen- und Zeigefingerposition

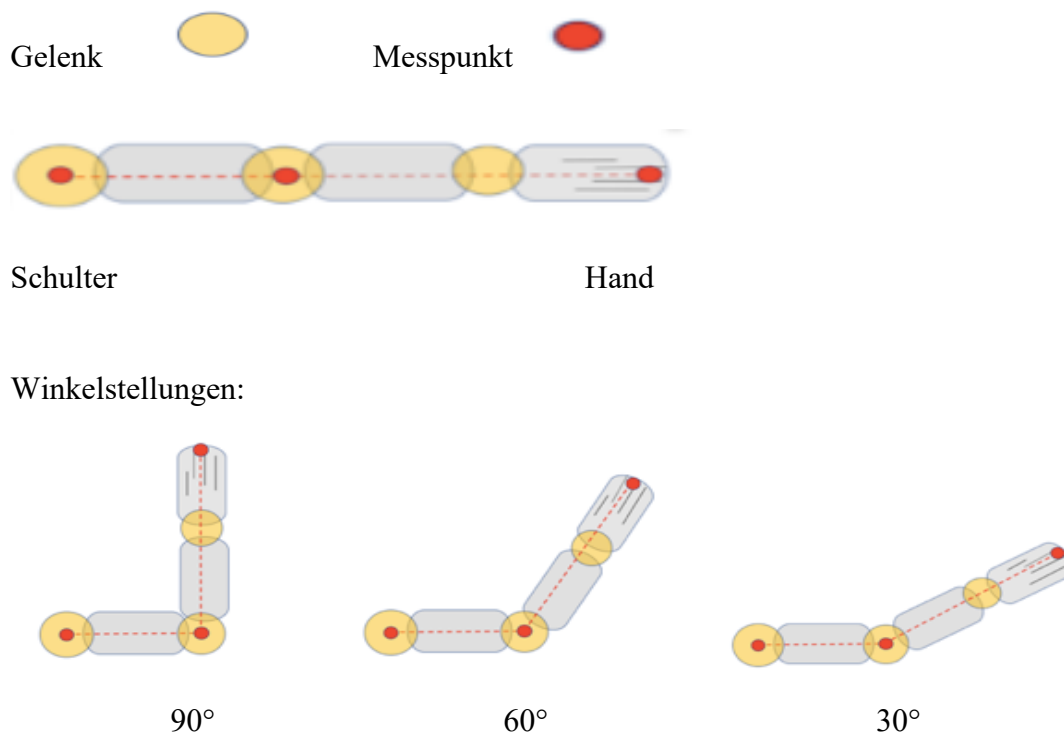
Zur Beurteilung der Winkelposition der Gelenke Ellbogen und Zeigefinger wird die Neutral-Null-Methode mittels eines Goniometers eingesetzt, das zur Befund-dokumentation geeignet ist. Die Streckung und Beugung in den Gelenken werden in Winkelgraden gemessen (Niethard et al. 2005).

Für die Winkelmessung des Ellbogengelenks wird das Goniometer Lafayette Instruments, Model 01135, eingesetzt, das aus zwei Edelstahllarmen besteht, die sich von 9 cm bis auf 26 cm verlängern lassen. Verbunden sind die beiden scherenartig gegeneinander beweglichen Arme durch einen Transporteurbogen. Sie lassen sich in beide Richtungen 360° bewegen. Mittels 4-fach Vergrößerungsobjektiv lässt sich der Winkel auf etwa 1° genau ablesen. Das Edelstahl-Kurzfinger-Goniometer von Lafayette Instruments, Model J00203, wird für die Winkelmessungen des Zeigefingers eingesetzt. Die Winkelmessungen erfolgen von 0° bis 150° in 5°-Schritten.

4.4.1. Messung im Ellbogengelenk

Der Patient sitzt in aufrechter Haltung und wird für die verschiedenen Ellbogenpositionen wie folgt vorbereitet: nach passiver Bewegung des Ellbogens wird zuerst der laterale Drehpunkt im Ellbogengelenk markiert. Anschließend wird in Verlängerung der beiden Schenkel des Goniometers eine gerade verlaufende Linie vom Akromion zum Mittelfinger eingezeichnet. Der Arm ist seitlich gestreckt mit nach oben zeigenden Daumen (radialseitig) nach Jerosch et al. (1997). Aus der gestreckten horizontalen Armposition wird bei geschlossenen Augen der Ellbogen des dominanten Arms aktiv in folgenden Positionen gebeugt: 90°, 45° und 30°. Die geforderte Winkelposition erfolgt jeweils aus der Streckung des Ellbogens (180°) heraus. Zu Beginn wird der Vorgang einmal mit offenen Augen geübt und danach ohne visuelle Kontrolle dreimal je Winkelstellung wiederholt. Gewertet wird der Versuch mit dem besten Wert. (Haas et al. 2007, Jeroschet al. 1997, Konczak et al. 2006, Maschke et al. 2003).

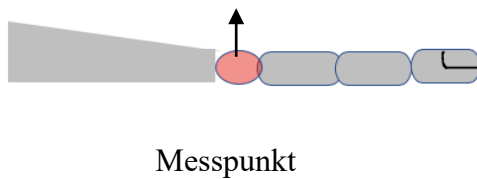
Abb. 4: Gelenkpositionen für Ellbogen: Winkelstellung 90°, 60° und 30°
Ausgangsposition des Ellbogens 180°:



4.4.2. Messung im Zeigefingergrundgelenk

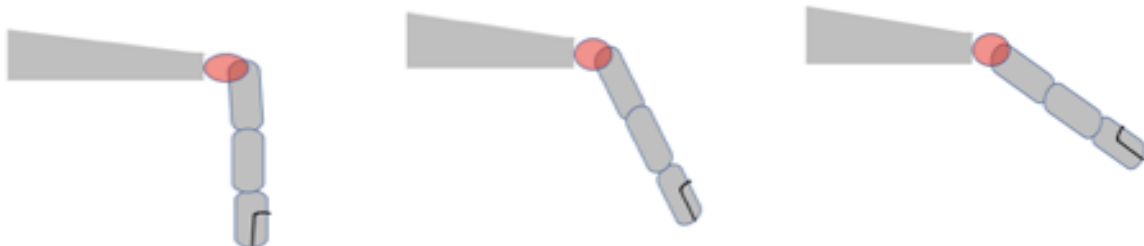
Der Patient sitzt in aufrechter Haltung mit geschlossenen Augen, der Unterarm und die Handfläche liegen flach auf der Tischplatte, wobei der Zeigefinger an der Tischkante frei beweglich ist. Das Finger-Goniometer wird mit seinen beiden Schenkeln auf dem Handrücken und dorsalseitig des Zeigefingers angelegt. Der Zeigefinger der dominanten Hand wird in 90° , 45° und 30° gebeugt. Wie in der Ellbogenposition wird der Vorgang dreimal je Winkelstellung wiederholt, nachdem zuvor die Aufgabe mit geöffneten Augen durchgeführt worden ist. Gewertet wird der Versuch mit dem besten Wert angelehnt an der Versuchsdurchführung von Putzki et al. (2006).

Abb. 5: Gelenkpositionen für Zeigefinger: Winkelstellung 90° , 60° und 30°
Ausgangsposition des Zeigefingers 180° :



Finger-Goniometer

Winkelstellungen:



90°

60°

30°

5. Beschreibung der angewandten statistischen Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während als Streumaße die Standardabweichungen und Quartile gewählt wurden. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Bei den Vergleichen der Stichproben wurden durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher, ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1 \frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuze aufgetragen sind.

6. Darstellung der Ergebnisse

6.1. Allgemeine Angaben

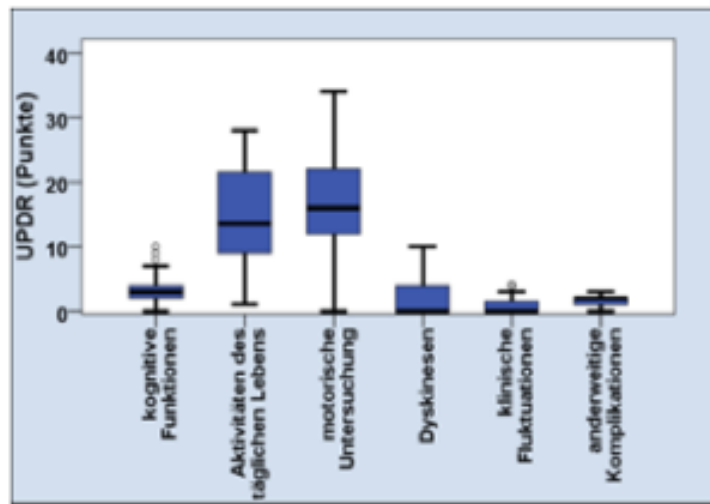
Neben den o.g. Fragebögen, den elektrophysiologischen Untersuchungen sowie den Winkelstellungen des Ellbogen- Zeigefingergrundgelenks sind personenbezogene epidemiologische Daten wie Alter und Geschlecht erfasst. Berücksichtigt sind die

Erkrankungsdauer des IPS, die Dauer der bestehenden Schmerzen wie auch deren Lokalisation und Schmerzbeginn bezogen auf die Körperseite der Patienten. Die individuelle Schmerz- und Parkinsonmedikation sowie Antidepressiva erfasste die Studie bezüglich der Anzahl der Präparate und die Dauer der Medikamenteneinnahme in Jahren.

6.1.1. UPDRS

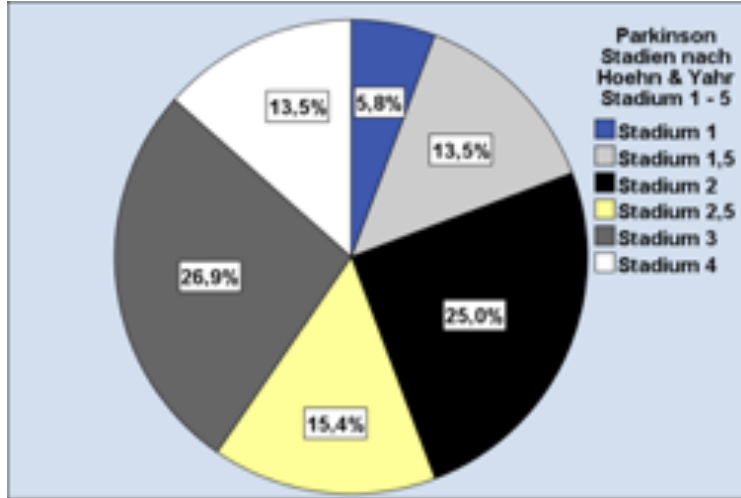
Alle 52 Patienten sind mit dem UPDRS erfasst und zeigen in den Bereichen der motorischen Untersuchung und in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) die höchsten Punktzahlen.

Abb.6: Übersichtsgrafik UPDRS



Die Höhe der Punktzahl korreliert positiv mit dem Grad der kognitiven, motorischen und ADL-Einschränkungen. Die Untersuchungen der Motorik zeigen einen Mittelwert von 16,87 Punkte bei einer Bandbreite von 0 bis 34 Punkte, die der ADL's einen Mittelwert von 14,40 Punkte (0 bis 28 Punkte). Weniger ausgeprägt sind die Werte für die kognitiven Funktionen (Mittelwert 3,52 Punkte, max. 10 Punkte), die Dyskinesien (Mittelwert 2,04 Punkte), klinischen Fluktationen (Mittelwert 0,88 Punkte) und anderweiligen Komplikationen (Mittelwert 1,50 Punkte).

Abb. 7: Verteilung der Patienten in Stadien nach Hoehn &Yahr



Das Krankheitsstadium, gemessen am Schweregrad nach Hoehn und Yahr, lag überwiegend zwischen 2 und 3 mit einem Anteil von 67 % aller untersuchten P-Patienten. 13,5 % des Kollektivs waren schwer betroffen und wiesen ein Krankheitsstadium 4 nach Hoehn und Yahr auf. Von den 52 Patienten der Studie war ein Patient mit einer THS und ein anderer mit einer Apomorphin-Pumpe versorgt.

6.1.2. Schmerzen

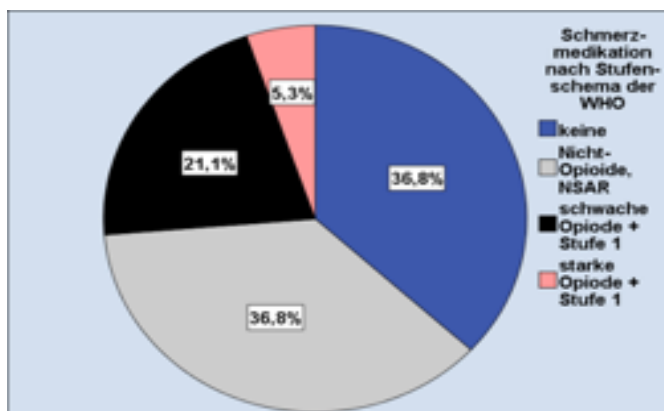
6.1.2.1. Schmerzverteilung und Schmerzmedikation

Vom Gesamtkollektiv haben 36,5 % (19 Pat.) Schmerzen angegeben, die mehrheitlich bei 14 von 19 der betroffenen Patienten rechtsseitig begannen. Nach dem Schmerzerfassungsbogen nach McGill lag die Schmerzausbreitung vor allem im Bereich des Rumpfes und der oberen Extremitäten. Im Mittel bestanden die Schmerzen 3,79 Jahre bei einer Spanne von ein bis fünfzehn Jahren mit einer Standardabweichung von 3,107.

Analgetisch sind 5,3 % der Schmerzpatienten mit starken Opioiden und gleichzeitiger Gabe eines NSAR versorgt. 21,1% der P-Pat. mit Schmerzen wurden mit einem schwachen Opioid und einem NSAR behandelt und nur mit NSAR oder einem Nicht-Opioid wurden 36,8 % der betroffenen Pat. therapiert. Es erfolgte keine schmerztherapeutische Einstellung bei 36,8 % der Betroffenen.

Die durchschnittliche Dauer der Schmerzmedikation liegt bei 1,42 Jahren bei einem Minimum von 0 bis max. 5 Jahren.

Abb. 8: Verteilung der Schmerzmedikation auf der Grundlage des WHO-Stufenschemas



6.1.2.2. PainDETEC (Schmerzfragebogen)

Eine neuropathische bzw. wahrscheinliche neuropathische Schmerzkomponente konnte durch den PainDETEC ausgeschlossen werden. Dies war eine Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie. Zum Zeitpunkt der Studie lag der Schmerzfragebogen King's Parkinson's Disease Pain Scala noch nicht vor. Die interkulturelle Adaptation in deutscher Sprache wurde 2018 in "Der Nervenarzt" veröffentlicht.

6.1.2.3. Visuelle Analogskala (VAS)

Die erwünschte Schmerzreduktion von Seiten des Patienten wurde über die VAS ermittelt, indem der Wert für den durchschnittlichen Schmerz minus den Wert des erträglichen Schmerzes errechnet wurde. Der durchschnittliche Schmerz lag bei 52,16 Punkten bei einer Bandbreite von 20 bis 82 Punkten. Im Mittel lag die erwünschte Schmerzreduktion bei 16,53 Punkten bei einer Spanne von 0 bis 48 Punkten.

6.1.3. Depressionsfragebogen (PHQ-D)

Die Depressionsskala PHQ-D erfasst das Vorhandensein einer möglichen Depression und dessen Schweregrad. Ein Viertel des Patientenkollektivs (13 Pat.) war frei von einer

depressiven Episode. Hinweise auf eine leichte depressive Störung fanden sich bei 34,6 % und auf eine schwere depressive Störung mit unterschiedlichen Ausprägungen bei 40,4 % (21 Pat.). Betroffen waren zwei Patienten vom schwersten Schweregrad und eine schwere ausgeprägte depressive Symptomatik fand sich bei 21,2 % (11 Pat.).

Mit Antidepressiva wurden 25 % der Betroffenen über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren (im Mittel 1,08) behandelt.

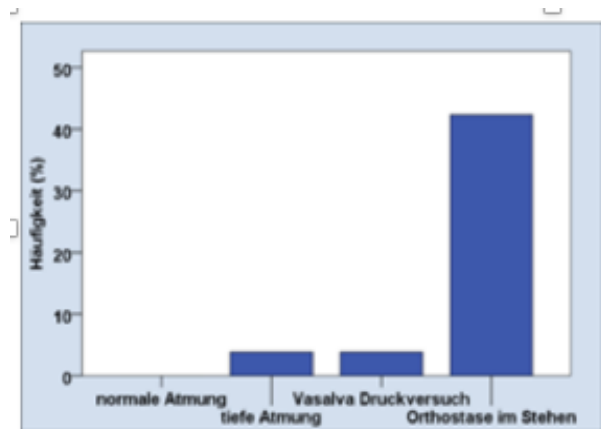
6.1.4. Mini Mental Status Test (MMST)

Im Mini Mental Status Test (MMST) wies das Gesamtkollektiv einen Mittelwert von 27,75 Punkten auf mit einer Bandbreite von 26 bis 30 Punkten (maximal möglicher Punktzahl) bei einer Standardabweichung von 1,454.

6.1.5. Herzfrequenzanalyse (HVR)

Die einzelnen elektrophysiologischen Untersuchungen im Rahmen der Herzfrequenzanalyse, die das autonome Nervensystem hinsichtlich der Funktionalität beurteilen, werden während einer normalen Atmung, einer vertieften Atmung, unter dem Valsalva Druckversuch und der Orthostase durchgeführt.

Abb.9: Herzfrequenzanalyse



Bei allen Patienten zeigten die Werte für die Herzfrequenz keine pathologischen Auffälligkeiten in der Phase der normalen Atmung. Unter der Taktatmung bzw. vertieften

Atmung sowie unter Durchführung des Valsalva Druckversuches wiesen 3,8 % (2 Pat.) pathologische Befunde auf. Knapp die Hälfte des Patientenkollektivs mit 42,3 % (22 Pat.) zeigte eine Dysregulationsstörung der Herzfrequenz bei Orthostase.

6.1.6. Sympathische Hautantwort (SHA)

Von den 52 untersuchten Patienten gab es bei 71,2 % keinen Hinweis auf einen pathologischen SHA-Befund. Normabweichende SHA-Befunde konnten bei 28,8 % (15 Pat.) dargestellt werden.

6.1.7. Messergebnisse der 90°-, 45°- und 30° Winkelstellung der Gelenke

6.1.7.1. Messungen der Gelenkpositionen des Ellbogens

Die nach der Neutral-Null-Methode gemessene aktiv einzunehmende Gelenkposition des Ellbogens der dominanten Seite in der geforderten Winkelposition von 90° konnte von 48,1 % (25 Pat.) exakt erfüllt werden. 18 Pat. wiesen in dieser Gelenkposition eine Abweichung von +/- 5° auf. Die genaue Einstellung von 90° Winkel plus/minus 5° wird von 82,7 % der untersuchten Probanden erreicht.

Die gemessenen Gelenkpositionen des Ellbogens bei einer geforderten Winkelstellung von 45° waren bei weniger als 1/5 des Gesamtkollektivs mit 17,3 % präzise erfüllt. Zusammen mit den 9 Pat., die eine Differenz von +/- 5° aufwiesen, konnten 34,6 % (18 Pat.) die Aufgabe richtig ausführen.

Acht Probanden (15,4 %) stellten den Winkel des Ellbogengelenkes von 30° korrekt aktiv selbständig ein. Einschließlich der 9 Pat, die eine Abweichung von +/- 5° der vorgegebenen Winkelposition des Ellbogens aufwiesen, waren 32,7 % aller MP-Pat. in der Lage, die Forderung den 30° zu erfüllen. Auffällig waren die Minusabweichungen von den jeweiligen geforderten Gelenkpositionen des Ellbogens. Bei der Aufgabe einen rechten Winkel von 90° zu bilden (bis 15° Minusabweichung), wichen sechs Pat. ab. Die Winkelposition von 45° wurden von 26,9 % des untersuchten Kollektivs nicht erreicht. Die 14 Pat. (26,9 %) richteten den Ellbogen statt bei 45° auf 30-35° aus.

Eine Abweichung von 10-15° von der erwünschten 30° Positionierung des Ellbogengelenkes wurde bei 17 Pat. (22,7 %) gemessen. Bei der Aufgabe, das

Ellbogengelenk aktiv auf 45° zu fixieren, nahm mehr als ein Drittel der Pat. (38,5 %) stattdessen eine Gelenkposition von 25° und weniger ein. Damit betragen die Minusabweichungen 20 % und mehr.

Bei der zu erreichenden Winkelposition des Ellbogengelenkes von 30° lag der Anteil der MP-Pat. bei 34,6 %, die eine Abweichung von 20° und mehr aufwiesen. Teilweise wurde eine endgültige Winkelposition des Ellbogens bei 5°-10° gemessen statt 30°.

6.1.7.2. Messungen der Gelenkpositionen des Zeigefingergrundgelenks

Bei der vorgegebenen Winkelposition zur aktiven Einstellung des Zeigefingergrundgelenkes der dominanten Hand von 90° führten 86,5 % (45 Pat.) des Gesamtkollektivs die Position korrekt aus. Zusammen mit den 3 Pat., die eine Abweichung von +/- 5° aufwiesen, waren über 92,3 % (48 von 52 Pat.) in der Lage, aktiv die geforderte Winkeleinstellung zu erreichen. Die Forderung, eine Winkeleinstellung von 45° des Zeigefingers bei einer mit einer max. Abweichung von +/- 5° einzunehmen, hielten 78,8 % (41 Pat.) ein, während die aktive 30° Winkelstellung von 86,5 % (45 Pat.) des Gesamtkollektivs erreicht wurde.

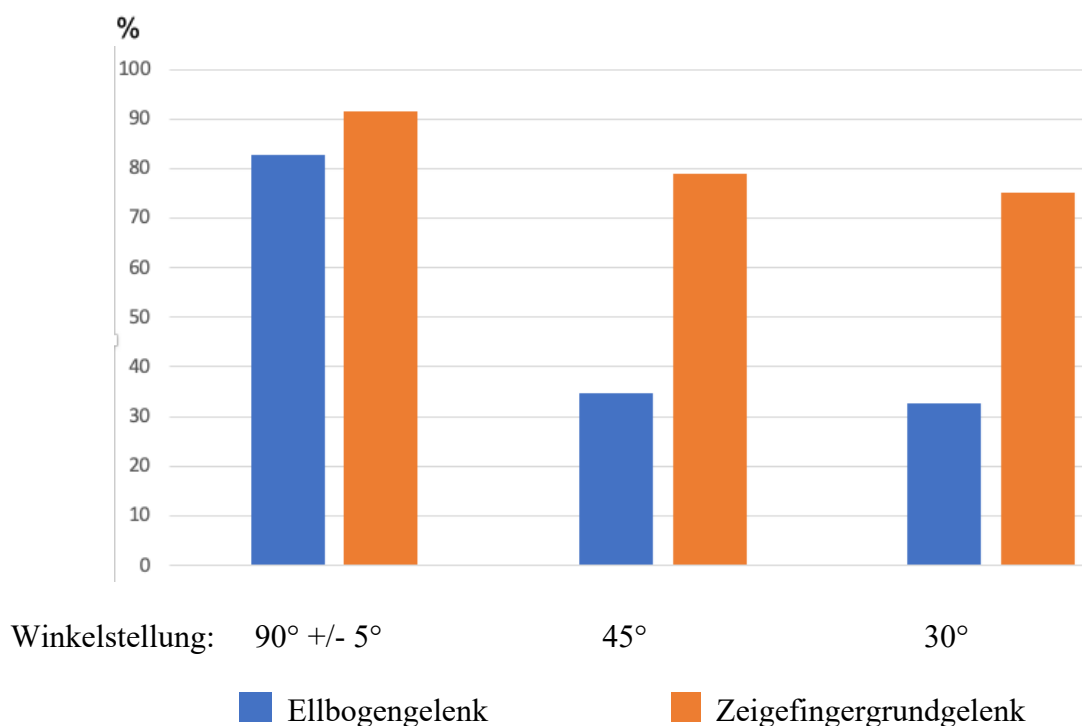
6.1.7.3. Gegenüberstellung der Winkeleinstellungen Ellbogen und Zeigefinger

In der Gegenüberstellung der gemessenen Ergebnisse für die aktive Winkeleinstellung des Ellbogen- und Zeigefingergrundgelenkes in den drei geforderten Positionen zeigt sich deutlich, dass die Winkelpositionierung für das Zeigefingergrundgelenk grundsätzlich für alle Winkeleinstellungen besser gelingt als im Ellbogengelenk. Im rechten Winkel von 90° sind die geringsten Differenzen zwischen den beiden Gelenken zu sehen mit einem leicht besseren Ergebnis für die Zeigefingerposition. Die korrekte Einstellung des Ellbogengelenkes für 45° und 30° gelingt deutlich schlechter. Nur jeder dritte MP-Pat., ist in der Lage diese geforderte Winkelposition des Ellbogens einzunehmen. Die Aufgaben, den Zeigefinger korrekt zu positionieren, wurde von mehr als 75 % des Gesamtkollektivs erfüllt werden.

Tab. 1: Winkeleinstellung: Korrekte Einstellung einschließlich mit +/- 5° Abweichung

Winkelposition	Ellbogengelenk	Zeigefingergrundgelenk
90°	82,8 % (43 Pat.)	91,4 % (48 Pat.)
45°	34,6 % (18 Pat.)	78,9 % (41 Pat.)
30°	32,7 % (17 Pat.)	75,0 % (39 Pat.)

Abb. 10: Darstellung der Winkeleinstellungen +/- 5° bei 90° +/- 5°, 45° und 30°



6.2. Korrelationen bei Patienten mit und ohne Schmerzen

6.2.1. Gelenkposition Ellbogen im Vergleich mit/ ohne Schmerz

Die Ergebnisse der nachfolgenden Tabelle zeigen tendenziell, dass die Abweichungen von den vorgegebenen Winkeleinstellungen bei Pat. mit Schmerzen größer sind als in der Gruppe der schmerzfreien MP-Erkrankten. Schmerzbetroffenen scheint es schwerer zu fallen, die genaue Position des Ellbogengelenks einzunehmen. Eine eindeutige Aussage ist

weder unter dem Gesichtspunkt der Gelenkposition in den entsprechenden Winkeleinstellungen noch zu den einzelnen Abweichungsgraden möglich.

Tab. 2: Vergleich der Ellbogenpositionen mit und ohne Schmerzen

90 °	+/- 5° Abweichung	bis 15° Abweichung	20° und mehr Abweichung
mit Schmerzen 19 Pat.	52,6 % (10 Pat.)	42,2 % (8 Pat.)	5,3 % (1 Pat.)
ohne Schmerzen 33 Pat.	66,7 % (21 Pat.)	30,3 % (11 Pat.)	3,0 % (1 Pat.)

45°	+/- 5° Abweichung	bis 15° Abweichung	20° und mehr Abweichung
mit Schmerzen 19 Pat.	10,2 % (2 Pat.)	53,6 % (10 Pat.)	36,8 % (7 Pat.)
ohne Schmerzen 33 Pat.	21,2 % (7 Pat.)	36,4% (12 Pat.)	39,4 % (13 Pat.)

30°	+/- 5° Abweichung	bis 15° Abweichung	20° und mehr Abweichung
mit Schmerzen 19 Pat.	26,3 % (5 Pat.)	26,3% (5 Pat.)	47,4 % (9 Pat.)
ohne Schmerzen 33 Pat.	12,1 % (4 Pat.)	60,6 % (20 Pat.)	27,3 % (9 Pat.)

6.2.2. Gelenkposition Zeigefinger im Vergleich mit und ohne Schmerz

Eine Korrelation zwischen den verschiedenen Gelenkpositionen des Zeigefingers zu dem Vorhandensein von Schmerzen bzw. Nicht-Schmerzen lässt sich in dieser Studie nicht nachweisen. Zusammenfassend ist die aktive Positionierung des Zeigefingers in den drei Winkelstellung unbeeinflusst von einer vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Schmerzsymptomatik.

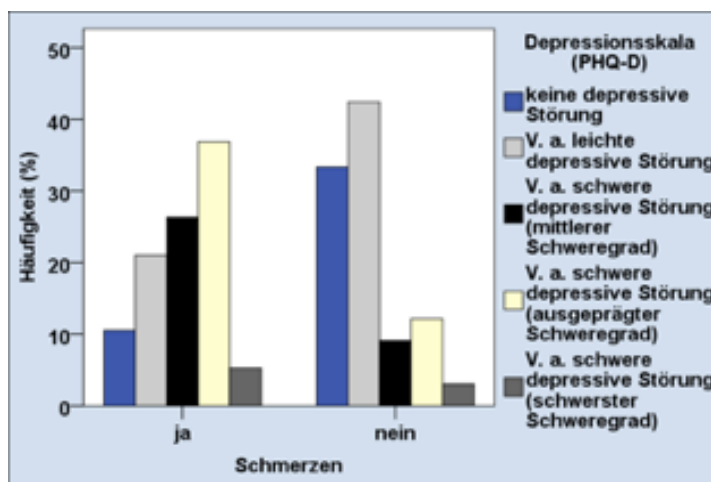
6.2.3. Depression und Schmerz

Depressive Störungen unterschiedlichen Schweregrades lassen sich bei 75 % des Gesamtkollektivs (39 Pat.), unabhängig von dem Vorhandensein einer Schmerzsymptomatik, nachweisen. Ohne Schmerzen zeigen die Parkinsonerkrankten überwiegend eine leichte depressive Störung, während in der Patientengruppe mit Schmerzen mittelschwere bis schwere Depressionen überwiegen. Von den 25 %, die keine depressiven Symptomatik aufweisen, gaben 11 von 13 Patienten keine Schmerzen an.

Bei eingeschränkter Sicherheit aufgrund der niedrigen Fallzahlen ($> 5/\text{Zelle}$), stellt sich eine positive Korrelation zwischen Depression und Schmerzen dar. Die Korrelation errechnete sich mittels asymptotischer Signifikanz im Chi-Test nach Pearson $p=0.039$.

Zwei Parkinsonerkrankte (10,5 %) mit Schmerzen zeigten keine depressiven Symptome, während 17 von den 19 Schmerz-Pat. eine depressive Störung unterschiedlichen Schweregrades aufwiesen. Der Schweregrad der depressiven Episoden wird unterteilt in eine leichte Störung, eine schwere depressive Störung mit einem mittleren und einem ausgeprägten Schweregrad und eine Störung schwersten Grades. 63,1 % (12 Pat.) der schmerz betroffenen MP-Pat. wiesen eine depressive Störung mit einem mittleren oder ausgeprägten Schweregrad auf. Eine leichte depressive Störung war bei 21,1 % (4 Pat.), eine schwere depressive Störung mit einem mittleren und einem ausgeprägten Schweregrad in 63,1 % (12 Pat.) nachweisbar.

Abb. 11: Depressionsskala (PHQ-D) mit und ohne Schmerzen



6.2.4. Orthostase bei Aufrichtung mit und ohne Schmerz

Die gemessenen Werte im Rahmen der altersabhängigen Herzfrequenzvariabilität bei Aufrichtung aus der liegenden Position in die sitzende Position wurde als Hinweis auf eine orthostastische Dysregulationsstörung gewertet.

Bei 22 Pat. (42,3 %) konnten pathologische Ergebnisse aufgezeichnet werden. Fast jeder zweite Parkinson-Erkrankte weist eine gestörte Herz-Kreislaufanpassung auf. Keine Rolle spielen Schmerzen für das Auftreten von orthostastischen Dysregulationsstörungen. Im Gegenteil, die Patientengruppe mit Schmerzen hatte tendentiell weniger Anpassungsschwierigkeiten bezüglich der Orthostase.

Tab. 3: Schmerzen bei normaler vs. pathologischer Orthostase

Orthostase im Sitzen:	unauffälliger Befund	pathologischer Befund
mit Schmerzen 19 Pat.	68,4 % (13)	31,6 % (6 Pat.)
ohne Schmerzen 33 Pat.	51,5 % (17 Pat.)	48,5 % (16 Pat.)

6.2.5. Sympathische Hautantwort mit und ohne Schmerz

Die Ergebnisse der SHA, die das sympathische vegetative Nervensystem funktionell beurteilt, waren in 71,2 % des untersuchten Gesamtkollektivs unauffällig. 21,1 % der Schmerz-Pat. wiesen pathologische Abweichungen auf, während sich bei den 15 der 19 Schmerz betroffenen regelrechte Potentiale ableiten ließen. Leicht höher lag der Anteil mit einer pathologische SHA in der schmerzfreien Gruppe (33,3 %).

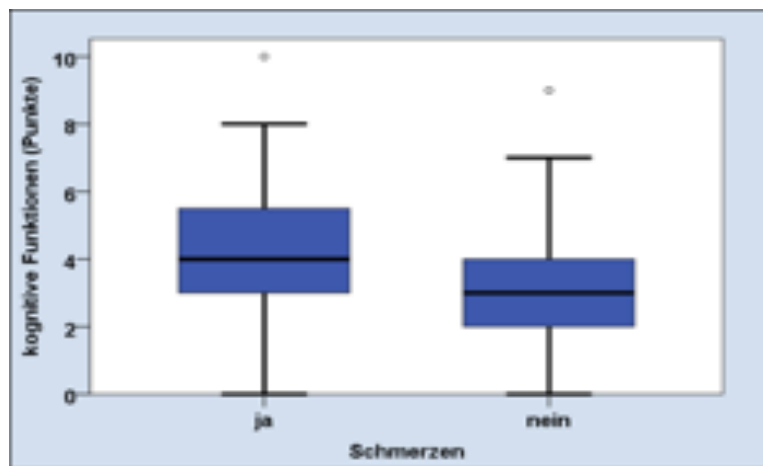
Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer pathologischen SHA und Schmerzen wie auch zur Gelenkposition von Ellbogen und Zeigefingergrundgelenk konnten in dieser Studie nicht dargestellt werden.

6.2.6. UPDRS mit und ohne Schmerz

6.2.6.1. UPDRS und kognitive Funktionen

Der Teil 1 des UPDRS-Fragebogens erfasst die intellektuellen Einschränkungen, Denkstörungen sowie die Motivation bzw. das Potential zur Initiative und eine mögliche depressive Symptomatik. Im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich eine asymptotische Signifikanz von $p=0,031$ zwischen Pat. mit Schmerzen bei einem Mittelwert von 4,37 und einer Standardabweichung von 2,48 gegenüber den Pat. ohne Schmerzen (Mittelwert 3,03, Standardabweichung 2,01). Die Untersuchung weist nach, dass Probanden mit Schmerzen stärker auf der kognitiv-emotional-motivationalen Ebene eingeschränkt sind als MP-Pat. ohne Schmerzen.

Abb. 12: Kognitive Funktionen mit versus ohne Schmerzen



6.2.6.2. UPDRS Teil II und motorische Untersuchung

Eine Korrelation zwischen der Höhe der ermittelten Punkte des motorischen UPDRS - Untersuchungsteils und Schmerzen war nicht nachweisbar. Der Punkt-Mittelwert lag bei den Schmerz-Pat. bei 17,89 und bei den Nicht-Schmerz-Pat. 16,27.

6.2.6.3. UPDRS Teil II und Gelenkpositionen im Verhältnis zu Motorik und Kognition

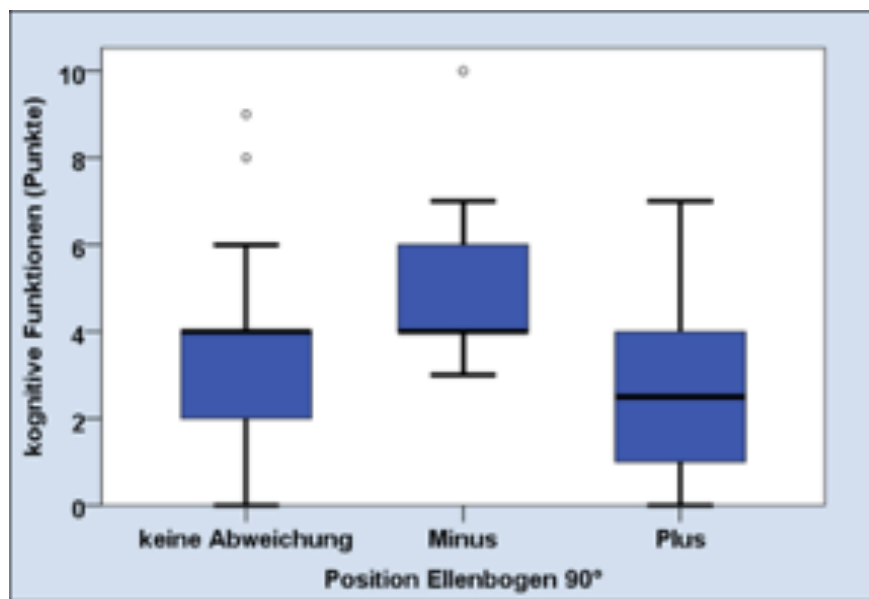
a) Motorik:

In der einfachen Varianzanalyse (ANOVA) korrelierten die Untersuchungsergebnisse des motorischen Teils des UPDRS mit den Ellbogen- und Zeigefingergrundgelenkspositionen im 90°-, 45° - und 30°Winkel nicht signifikant.

b) Kognition:

Im Wesentlichen ließen sich keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Winkelpositionen der beiden untersuchten Gelenke darstellen bis auf eine Ausnahme. Eine positive Korrelation fand sich zwischen dem Teil I des UPDRS mit Kognition, Motivation und Stimmung bei einer Gelenkposition von 90° mit einem $p= 0,028$. Bei Abweichungen von mehr als 10° unterhalb der geforderten 90° Stellung des Ellbogens erreichten die Pat. vier und mehr Punkte im kognitiven Teil des UPDRS.

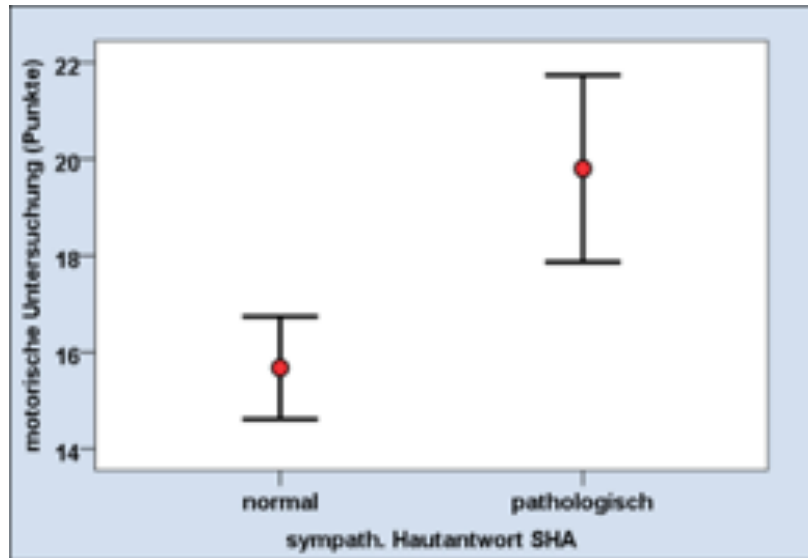
Abb.13: UPDRS Teil I und Winkelpositionen von 90° im Ellenbogengelenk



6.2.6.4. UPDRS Teil III und SHA

Eine grenzwertige Signifikanz besteht zwischen der SHA zur Motorik im UPDRS mit $p = 0,052$. Der Mittelwert der motorischen Punktzahl liegt bei 19,80 mit einer Standardabweichung von 7,49 P. bei elektrophysiologisch nachgewiesener pathologischer SHA. Bei regelrechter SHA liegt der Mittelwert für die Motorik bei 15,68 Punkte (Standardabweichung 6,46).

Abb.14: UPDRS Teil III bei unauffälliger vs. pathologischer SHA



6.2.6.5 UPDRS Teil III und Orthostase

Die pathologischen orthostatischen Dysregulationsstörungen im Rahmen des MP zeigen keine signifikanten Korrelationen zu der erreichten Punktzahl im motorischen Teil des UPDRS. Der Schweregrad der Parkinsonerkrankung, insbesondere die motorischen Defizite, stehen nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten der pathologischen Orthostase.

7. Diskussion

In dieser experimentellen Studie wurden 19 Parkinson-Patienten mit Schmerzen mit 33 schmerzfreien Parkinson-Erkrankten verglichen, mit der Frage, ob das Vorhandensein chronischer Schmerzen die Propriozeption beeinflusst; und ob die Größe des zu untersuchten Gelenks bei der aktiven Gelenkeinstellung eine Rolle spielt.

Eine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Pat. ausreichend kognitiv in der Lage waren, die Aufgabe zu verstehen und umzusetzen. Kognitive Einschränkungen wurden zuvor durch die einfache Demenztestung mittels MMST ausgeschlossen.

Berücksichtigt wurde eine mögliche Beeinflussung der Propriozeption durch eine depressive Störung, die zum einen als Kofaktor des Schmerzes und zum anderen im Rahmen einer chronischen Erkrankung vermehrt auftritt.

Eine weitere Frage war, ob chronische Schmerzen die funktionellen Regulationsmechanismen des autonomen Nervensystems modulieren. Dies wurde elektrophysiologisch mit der Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität und der sympathischen Hautantwort untersucht.

Die Studie zeigt folgende Ergebnisse:

Ergebnisse im Zusammenhang mit der Propriozeption

- Die Qualität der Eigenwahrnehmung der Gelenkstellung im Raum und zum Körper korreliert in Abhängigkeit zur Größe des Gelenks.
- Die präzise aktive Winkeleinstellungen bei 90°, 45° und 30° im Bereich der dominanten Körperseite wurde signifikant besser im kleinen Gelenk (Zeigefinger) als im größeren Gelenk (Ellbogen) durchgeführt.
- Die defizitäre Propriozeption bilden sich nicht im UPDRS ab.

Ergebnisse im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen

- Der Beginn der chronischen Schmerzen betraf überwiegend die rechte obere Extremität gefolgt von Rückenschmerzen.
- Depressive Störungen korrelieren signifikant mit chronischen Schmerzen bei IPS.
- Eine deutlich höhere Punktzahl erreicht die Gruppe der Schmerz-Pat. im Teil I des UPDRS mit den Fragen nach Kognition, Stimmung und Motivation.
- Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von chronischen Schmerzen und einer dysfunktionalen Propriozeption.
- Die Ergebnisse der kardiovaskulären Testungen (HRV, Orthostase, SHA) sind unabhängig von einer chronischen Schmerzsymptomatik.

Ergebnisse im Zusammenhang mit den elektrophysiologischen Untersuchungen

- Die Dauer der Parkinsonerkrankung hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse des autonomen Nervensystems.
- Fast die Hälfte des Gesamtkollektivs wies eine pathologische orthostatische Dysregulation auf.

- Eine schwach positive Korrelation zeigte sich zwischen der Schwere der Parkinson-Erkrankung und der OH.
- Eine pathologische sympathische Hautantwort ließ sich bei fast einem Drittel aller MP-Pat. nachweisen.
- Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer pathologischen SHA und der Erkrankungsschwere des IPS.
- Zwischen der Krankheitsdauer des MP und einer gestörten SHA konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass Störungen der Propriozeption am ehesten zentral bedingt sind. In den bisherigen Studien über Störungen der Propriozeption werden die Ergebnisse widersprüchlich diskutiert mit unterschiedlichen Erklärungsansätzen.

Weiterhin wird deutlich, dass die Pathologie des vegetativen Nervensystems eine wichtige Rolle bei IPS spielt. Normabweichende Ergebnisse fanden sich in den elektrophysiologischen Untersuchungen bei der Orthostase-Testung und bei der sympathischen Hautantwort.

7.1. Propriozeption

7.1.1. Veränderungen auf Rezeptorebene

Zia et al. (2002) geben ursächlich für die signifikante Eigenwahrnehmungsstörung bei Parkinson-Pat. eine Störung auf der Ebene der propriozeptiven bzw. der interozeptiven Rezeptoren an. In der Studie wurden die aktiven und passiven Positionen des Ellbogengelenks bei unterschiedlichen Winkeleinstellungen verglichen. Die Autoren schlussfolgerten, dass in der Kausalität der gestörten Körperwahrnehmung die übergeordneten anatomischen Strukturen erst nachfolgend eine Rolle spielen.

Die Studien von Burke et al. (1977) untersuchten bei Parkinson-Pat. und Nicht- Parkinson-Pat. im Entspannungs- und Anspannungszustand die Aktivität der Muskelspindeln. Bei eingeschränkter muskulärer Entspannungsfähigkeit der Parkinson-Pat. gegenüber Gesunden wurde von einer verstärkten Aktivität der γ -Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks

ausgegangen. Diese erhöhte Aktivität führt zu einer Zunahme der Sensibilität der Muskelspindeln, so dass grundlegend von einer veränderten Reaktion der Muskelspindelafferenzen ausgegangen wurde.

7.1.2. Der Einfluss des autonomen Nervensystems

Zu den nicht-motorischen Symptomen des IPS gehören die autonomen Störungen u.a. mit eingeschränkter Orthostase-Anpassung als Hinweis auf eine kardiovaskuläre Dysfunktion (Wenzel 2014, Wolf et al. 2007, Tsukamoto et al. 2013) sowie die pathologische sympathische Hautantwort, die unter dem veränderten sympathischen Einfluss der Parkinson-Erkrankung verursacht wird (Maetzler et al. 2015).

Passatore et al. (1985, 2007) postuliert nach Tierexperimenten, dass der Sympathikus einen direkten Einfluss auf die Propriozeption über die Muskelspindeln ausübt. Die anhaltende Stimulation des zentralen Nervensystems beeinflusst die Muskellänge durch die Reduzierung der Sensitivität und vermindert die Ansprechbarkeit der Afferenzen auf Reize. Der veränderte sympathische Einfluss wirkt im weiteren Verlauf auf die muskuläre Kontrolle des gesamten Körpers. In der Studie von 2007 schlussfolgern Passatore et al., dass die gestörten motorischen Bewegungsabläufe auf ein verändertes motorisches zerebrales Feedback basieren können und z.B. verantwortlich sind für die posturale Instabilität.

In der Arbeit von Schulz und Gasser (2007) wird von einer allgemeinen funktionellen Störung des Sympathikus ausgegangen, die in Relation zu einer gestörten Eigenwahrnehmung steht und auf einen Defekt auf Ebene der Muskelspindeln basiert.

7.1.3. Zentralbedingte Störung

In der Arbeit von Schreiber (2011) und Seiss et al. (2003) sind im EEG bei Parkinson-Erkrankten die frühen propriozeptiv evozierten Potentiale PEP fast unauffällig gegenüber der späten Phase. In der späten Phase sind die Amplituden vermindert und die Latenzzeiten verkürzt. Die Ergebnisse der PEP erfolgten durch Gelenkuntersuchungen des Zeigefingers bei passiver Bewegung unter Beachtung der Winkelgeschwindigkeit bei Seiss et al. (2003) und ohne Berechnung der Ausführungsgeschwindigkeit bei Schreiber (2011). Von einer

funktionellen Störung auf der Ebene des Muskelspindel/Sehnen-Band-Apparates oder einer pathologischen Weiterleitung der propriozeptiven Reize wurde nicht ausgegangen. Seiss et al. (2003) führten die gestörte Propriozeption auf eine erhöhte Aktivität im Bereich des primären somatosensorischen Cortex (SI) zurück.

Maschke et al. (2003) bestätigten die Studienergebnisse für das Ellbogengelenk. Bei fehlender Signifikanz der Untersuchungsbefunde von Pat. mit Kleinhirnfunktionsstörungen wurde eine cerebelläre Störung als Ursache für die gestörte Propriozeption ausgeschlossen. Indes konnten Putzki et al. (2006) keine pathologischen Auffälligkeiten der propriozeptiven Signalweiterleitung aufzeigen. Sie wiesen eine zunehmende Abnahme des Diskriminationsvermögens bei der passiven Bewegung des Zeigefingers im Grundgelenk nach. Mit zunehmender dorsaler und palmarer Auslenkung des Zeigefingergrundgelenks nahm die Diskriminationsfähigkeit ab.

Theodosopoulos et al. 2003 wiesen an den oberen und unteren Extremitäten sowohl bei aktiver als auch bei passiver motorischer Aktivität bewegungsabhängige Zellen im Bereich des Nucl. subthalamicus nach. Wie auch Matthias et al. 2006 in den Studien mit passiver Zeigefingerbewegung schlussfolgern Theodosopoulos et al. 2003, dass das intakte Funktionieren der Basalganglien entscheidend für den propriozeptiven Prozess ist. Die Basalganglien erhalten Informationen aus dem motorischen Kortex neben Informationen aus anderen Gehirnarealen und modulieren durch die vielfältigen Signalschaltkreise die motorischen als auch die kognitiven Prozesse (Ceballos-Baumann und Conrad 2005, Thümler 2002). Störungen der zerebro-basalganglionären Signalschleifen stellen sich u.a. in einer defizitären Informationsverarbeitung der Propriozeption mit veränderten PEP bei MP dar (Maschke et al. 2003, Matthias et al. 2006, Schrader et al. 2008, Schreiber 2011). Die unterschiedlichen Erklärungsansätze können für mögliche Schädigungen auf den verschiedenen Ebenen der Propriozeption bedeutsam sein, wenn von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen wird.

7.1.4. Diskussion der Studienergebnisse

Zur Erfassung der Propriozeption wurden als größeres Gelenk das Ellbogengelenk und als kleineres Gelenk das Zeigefingergrundgelenk der dominanten Körperhälfte untersucht. Die

Pat. nahmen aus der gestreckten Arm- bzw. Handposition selbstständig die drei verschiedenen Winkelpositionen ein. Es zeigte sich bei den Umsetzungen der Winkelstellungen ein signifikant besseres Ergebnis für das kleine Gelenk; die Abweichungen bei den Positionierungen des Ellbogengelenks in den unterschiedlichen Winkeleinstellungen waren signifikant größer. Mit Abnahme der geforderten Winkelgröße (90°, 45°, 30) nahmen die Abweichungen beider untersuchten Gelenke reziprok zu.

Seiss et al. (2003) und Schreiber (2011) vermutet, dass die nachgewiesene veränderte späte Phase der PEP auf eine erhöhte Aktivität in den angesprochenen Arealen des SI basiert. Dies kann erklären, dass die präzise Winkeleinstellung des Ellbogengelenks für den MP-Pat. schwierig ist und im Bereich der Propriozeption pathologische Veränderungen auftreten. Aufgrund des kleineren repräsentativen Feldes des Ellbogengelenkes auf der SI, ist die Kompensationsmöglichkeit durch benachbarte Neurone sehr begrenzt. Die Anzahl der motorischen Signale ist deutlich geringer im Areal des Ellbogens als im Areal des Zeigefingers. Einen Zusammenhang mit der Signalweiterleitung innerhalb der Kortex-Basalschleifen, die die Propriozeption beeinflusst, nehmen auch Theodosopoulos et al. (2003) und Maschke et al. (2003) an. Eine Erklärung ist in den anatomischen Strukturen des Gehirns zu sehen (Thümler, 2002). Der primäre sensomotorische Kortex (SI) ist somatop gegliedert und innerviert die Muskelgruppen der kontralateralen Körperseite (Homunkulus). Der Zeigefinger bildet sich aufgrund seiner funktionellen Bedeutung, insbesondere für die Feinmotorik, im primären sensomotorischen Kortex (SI) durch eine größere Repräsentation ab. Die Handmuskeln sind differenzierter zu steuern und erfordern mehr Neurone bei ihrer Aktivierung. Der Zeigefinger wird kortikal auf größere rezeptive Felder dargestellt, als die grob steuerbaren Muskeln des Ellbogengelenks. Die Auswirkungen der propriozeptiven Dysfunktion zeigen sich im Bereich der größeren Gelenke und der Achsenabweichungen des Rumpfes (Pisa-Syndrom, Kamptokormie). Der primäre sensomotorische Kortex (SI) spielt im multifaktoriellen Prozess neben den Basalganglien eine wichtige Rolle ohne bisherige eindeutige ätiologische Erklärung (Schroeteler 2015).

Eine Korrelation zwischen den defizitären Winkeleinstellungen von Ellbogen- und Zeigefingergrundgelenk und der SHA sowie in der HFV ließ sich in dieser Studie nicht

nachweisen. Passatore et al. (2007) beschreiben eine gestörte Rückkopplung zwischen dem motorischen Kortex und der Peripherie unter Einbeziehung des Sympathikus, die für die dysfunktionale Propriozeption verantwortlich ist. Der Sympathikus als Teil des neuronalen Netzwerkes moduliert den Muskeltonus über die verschiedenen Rezeptoren wie z.B. den Ruffini-Rezeptor in den Ligamenten der peripheren Gelenke oder den Pacini-Rezeptor im Muskel-Sehnen- und Gelenkbereich. Die Gelenke werden direkt über die sympathischen postganglionären Efferenzen beeinflusst (Moll et al. 2010, Puta 2009, Schleip 2004). Das neuronale Netzwerk determiniert unter der Rolle des Sympathikus den Muskeltonus, d.h. die Entwicklung des Rigors bei der MP-Erkrankung. Die strukturelle und funktionelle Konnektivität des ZNS-Netzwerkes wird vermutlich durch eine übergeordnete weitere bisher nicht identifizierte Hirnstruktur beeinflusst (Baradan 2013, Damoiseaux und Greicius 2009).

7.2. Chronische Schmerzen

7.2.1. Allgemein

Der Anteil von MP-Pat. mit dem nicht-motorischen Symptom der chronischen Schmerzen wird in der Literatur mit einer Bandbreite von 17 - 83 % angegeben. 36,5 % der von uns untersuchten Patienten bestätigten das Vorhandensein von chronischen Schmerzen, die überwiegend rechtsseitig begannen. Tinazzi et al. (2006) zeigten, dass der Schmerz häufig auf der Seite mit der stärkeren motorischen Einschränkung bei einer überwiegend unilateralen motorischen MP-Symptomatik auftrat. Erfasst wurde die Schmerzlokalisierung auf der Grundlage des Schmerzfragebogens von McGill. Die bevorzugte Schmerzregion betraf mit 73,7 % der Schmerz-Pat. den Rumpfbereich nachfolgend von Schmerzen im Bereich der oberen Extremität mit 15,8 % und bestätigte die Ergebnisse von Gruthölter (2011) Riley et al. (1989) und Sandyk (1982).

Beim Parkinson-Erkrankten mit chronischen Schmerzen ist das System der endogenen Schmerzhemmung defizitär und weist eine herabgesetzte Schmerzschwelle auf, die im weiteren Verlauf zu einer Hemmung des inhibitorischen Systems für Schmerzreize führt (Brefel-Courbon et al., 2005, Gerdelat-Mas et al. 2007, Müller 2015). Chronische Schmerzen führen zu einer neuroplastischen Veränderung auf Ebene des Rückenmarks und

des Kortex (Lotze 2016, Marchand et al. 2005, Scholz et al. 2002, Zimmermann 2005). Im Bereich des Rückenmarks bewirken anhaltende Schmerzen strukturelle Veränderungen in Lamina I der nozizeptiven dorsalen Hinterhornschicht (Braak H. et al., 2007, Brooks et al. 2005).

Die Rolle der Basalganglien, insbesondere die Unterfunktion des nigrostriatalen Systems, wird in den vorliegenden Studien in Bezug auf Parkinsonschmerzen unterschiedlich gewichtet. In den Untersuchungen von Braak et al. (2008) und Borsook et al. (2010) werden die Basalganglien nicht primär als Teil des endogenen schmerzhemmenden Systems gesehen. Erst sekundär sind die Basalganglien in den neuronalen Regelkreisen für die emotional-affektive und kognitive Verarbeitung bedeutsam. Eine Korrelation zwischen der Schmerzschwelle im SPECT bei MP-Patienten und einer direkten Funktionsstörung im Bereich des dopaminergen striatalen Systems konnten Dellapina et al. 2019 nicht nachweisen und bestätigten die vorhergehende Aussage. In anderen Studien wird ein wesentlicher Einfluss der verminderten Dopaminausschüttung im nigrostriatalen System beschrieben, die durch die gestörte zerebrale Informationsverarbeitung zu einer Abnahme der nozizeptiven Schmerzschwelle führt (Priebe et al. 2012, Schestasky et al. 2007, Schreiber 2011). Böger (2019) und Wasner & Baron (2010) schreiben dem Sympathikus zusätzlich einen modulierenden Einfluss auf die Schmerzverarbeitung zu.

In der Studie der funktionellen Netzwerktopologie von Schmerzen charakterisierten Engels et al. (2018) bei Parkinson-Patienten die Schmerzerfahrung nach sensorischer, affektiver und bewertender Klinik auf der Grundlage der Schmerztypen nach Ford (2010). Die im fMRT erfolgte Analyse des Schmerznetzwerkes bestätigte ein erhöhtes Schmerzempfinden bei Parkinsonerkrankten unabhängig von schmerzbeeinflussenden Medikamenten. Die subjektiv empfundene Schmerzreduktion unter der Gabe von Dopamin (Fil et al. 2013) zeigte keine signifikante Änderung der funktionellen Netzwerktopologie des Schmerzes.

7.2.2. Propriozeption

Die Einschränkungen durch chronische Schmerzen zeigten bei den untersuchten Parkinson-Pat. keinen wesentlichen Einfluss auf die Propriozeption mit einer Ausnahme. Es bestand eine tendenziell positive Korrelation zwischen vorhandenen Schmerzen und der

Winkelpositionierung von 90° im Ellbogengelenk, die aufgrund der kleinen Zahl vernachlässigbar ist. In allen anderen einzustellenden Winkelpositionen des Ellbogens und des Zeigefingergrundgelenks bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen Schmerzen und Tiefensensibilität. Wie auch die Studien von Silveira de Oliveira et al. (2014) und De Mattos et al. (2019) ergeben, beeinflussen chronische Schmerzen nicht die Eigenwahrnehmung der Gelenke.

Schmerzen und Störungen der Propriozeption zeigen jeweils strukturelle Veränderungen auf der spinalen Ebenen. Schmerzen betreffen die Lamina I der nozizeptiven dorsalen Hinterhornschicht (Braak H. et al., 2007, Brooks et al. 2005) und die propriozeptiven Defizite den Bereich der γ -Motoneurone des Vorderhorn (Burke et al. 1977).

7.2.3. Kognition und Depression

Neben der bekannten Komorbidität von Schmerz und Depression treten depressive Episoden als ein typisches Parkinsonsymptom bei ca. 40-50 % der Pat. auf. Das Erkennen der Depression im Rahmen der Parkinson-Erkrankung ist bei verminderter Mimik und monotoner Stimme erschwert, weil auch eine Altersdepression oder eine reaktive depressive Symptomatik als Hinweis auf eine Anpassungsstörung in Frage kommen können. Die Ursachen von Depressionen sind multifaktoriell und nicht eindeutig zuzuordnen. (Harrach et al. 2019, Lemke et al. 2002). Der Zusammenhang von chronischen MP-Schmerzen und depressiven Episoden ist in vielen Studien nachgewiesen worden. In der Literatur werden unterschiedliche Prävalenzen der depressiven Episoden als Komorbidität des Schmerzes von 40-100% angegeben (Basler et al. 1996, Debove et al. 2017, Gruthölter 2012, Junker und Nolte 2005, Schayck 2008, Schmitz 2009). Für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Chronifizierung spielen die komplexen Interaktionen von Schmerz und Depression eine entscheidende Rolle.

In der verwendeten Depressionsskala PHQ-D konnte bei über 75 % des Gesamtkollektivs eine depressive Störung unterschiedlichen Schweregrades nachgewiesen werden und fast 90 % aller Schmerz-Pat. waren von einer depressiven Störung betroffen. Von den 13 Pat. (25 %) ohne Depressionen waren 11 Pat. schmerzfrei, d.h. chronische Schmerzen korrelieren signifikant mit einer depressiven Störung. Die Ergebnisse dieser Untersuchung

unterstützen die Aussage der o.g. Studien über die Komorbidität von chronischen Schmerzen und Depression.

Der Teil I des UPDRS umfasst die nicht-motorischen Störungen in Bezug auf kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, einschließlich Motivation und gibt durch die Höhe der Gesamtpunktzahl den Schweregrad der kognitiven Einschränkungen beim MP-Pat. an. Eine positive Korrelation stellte sich zwischen den MP-Pat. mit Schmerzen zur signifikanten höheren Punktzahl im UPDRS (Teil I) dar, d.h. diese Probanden waren im kognitiven, emotionalen und seelischen Bereich schwerer erkrankt. Die Gruppe der schmerzfreien Pat. war weniger von depressiven Episoden betroffen als die Schmerz-Pat., was sich in der geringeren Punktzahl im Gesamtergebnis von Teil I widerspiegelt.

Der Einfluss der Denkstörungen als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikation mit lebhaften Träumen bis zu Wahnvorstellungen konnte weitestgehend ausgeschlossen werden. Eine ausreichend gute Kognition als Voraussetzung für die Studienteilnahme erfolgte durch den MMST. Diese steht im engen Zusammenhang mit der Stimmung und führt bei depressiver Stimmungslage zu Antriebsarmut und Verlust von Initiative, verstärkt durch chronische Schmerzen (Lemke 2002, Rommel 2018, Thümler 2002).

7.3. Elektrophysiologie

In dieser Studie wurden 52 MP-Pat. mit und ohne Schmerzen mit folgende fünf elektrophysiologischen Funktionstests untersucht, die eine aktive Mitarbeit der Pat. erforderte. Die vier Tests mittels der Herzfrequenzvarianzanalyse (HVR) umfassten die Messungen mit Ruhe- und Taktatmung, das Orthostase-Verhalten mit Ratio 30/15 und das Valsalva-Manöver. Als weitere elektrophysiologische Untersuchung wurde die Reaktion der Sympathischen Hautantwort (SHA) durchgeführt.

Die Ergebnisse der HVR unter Ruhe- und Taktatmung und unter dem Valsalva-Manöver zeigten keine pathologischen Auffälligkeiten und bestätigten die Studienergebnisse von Aminoff 1993, Brevetti et al. 1990, Gross et al. 1972 und Ludin et al. 1988. Abweichend von den o.g. Studienergebnissen fanden die Autoren Goetz et al. (1986), Jost et al. (1992), Kuroiwa et al. (1983) und Turkka et al. (1987) pathologische Auffälligkeiten in der Valsalva-Manöver-Testung und in den Atem-Testungen. Turkka et al. (1987)

schlussfolgerten aus ihren pathologischen Ergebnissen, dass das Valsalva-Manöver und der Atemtest besonders signifikant seien für eine autonome Störung bei IPS.

7.3.1. Orthostatische Hypotonie

Das Blutdruckverhalten bei Orthostase gehört zu den häufig untersuchten Tests beim IPS in on- und off-Phasen und wurde zur Differenzierung zum MSA eingesetzt. Zur Erfassung der orthostatischen Anpassungsfähigkeit im Rahmen der kardiovaskulären Diagnostik wurde im Gegensatz zu den meisten anderen Studien nicht die Kipptischmethode, sondern die HRV mit der Ratio 30/15 eingesetzt (Hilz et al. 2005, Goldstein et al. 2009). Die OH zeigt mit zunehmendem Lebensalter (älter als 65 Jahre) ohne IPS eine Prävalenz von 10-30 %, so dass der Alterseinfluss eine größere Rolle spielen kann, als das alleinige Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung (Cutsfoth-Gregory et al. 2019, Logan et al. 2012, Pries 2008, Schimpf 2011, Turkka et al. 1987, Velseboer 2011). Die orthostatische Dysregulationsstörung kann, wie die anderen vegetativen autonomen Symptome, in jeder Phase der Parkinson-Erkrankung auftreten. Jost und Augustis (2015) sowie Awerbuch und Sandyk (1992) beobachteten im Initialstadium bzw. Frühstadium des IPS die OH. Mit Hinzukommen einer weiteren vegetativen Störung kann dies als Diagnosekriterium gewertet werden. Debove et al. (2017) sehen die OH besonders im Spätstadium als besondere Problematik beim IPS mit eingeschränkten Behandlungsoptionen.

Für das Auftreten einer neurogenen OH wird von einer sympathischen Schädigung ausgegangen, die vor allem auf eine defizitäre postganglionäre efferente Informationsweiterleitung beruht (Aminhoff und Wilcox 1972, LeWitt et al. 2019, Piha et al. 1988). Für die Erfassung der sympathikotonen Funktionen haben sich Blutdruckmessungen als zuverlässig gezeigt (Ludin et al 1988, Sachs et al. 1985).

Jost et al. (1995) und Goetz et al. (1986) verifizierten ihre Tests zur orthostatischen Hypotonie mittels der Herzfrequenzanpassung, um daraus Rückschlüsse auf die Funktion des Hirnstammes und des Parasympathikus zu ermitteln. Nach Benarroch (1993) wird die orthostatische Dysregulation durch das zentrale autonome Netzwerk, aufgrund der veränderten kardiovagalen und vasomotorischen Neurone in der Medulla, ausgelöst. Isaacson et al. (2014) postulierten die These, dass die OH aus einer reduzierten Freisetzung

von Noradrenalin resultiert, die durch die typische Parkinson-Körperhaltung verursacht wird. Die unzureichende Aktivierung des Neurotransmitters Nordadrenalin bewirkt eine autonome Dysfunktion mit nachfolgender sympathischer Denervation des Herzens. Die OH beim IPS wird nach Reichert et al. (1982) und Diemath & Hibler (1974) nicht ausschließlich über eine Dysfunktion des autonomen NS ausgelöst. In den Untersuchungen zeigte sich zusätzlich eine Funktionsstörung des Vestibularorgans.

In dieser Arbeit konnte bei 42,3 % des Gesamtkollektivs eine pathologische orthostatische Dysregulationsstörung nachgewiesen werden. Die Bandbreite für das Auftreten einer OH beim IPS variiert in den verschiedenen Studien zwischen 14 % bis 70 % (Braune und Lücking (1997), Brevetti et al. (1990), Jost (1995), Goldstein und Sharabi (2009): Magerkurth et al. (2005), Meco et al. (1993), Velseboer et al. (2011)). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigte das Ergebnis von Jost et al. (1995) Jost und Augustis (2015), dass die Erkrankungsdauer des IPS nicht mit der OH korreliert. Mesec et al. (1999) zeigte eine Korrelation zwischen der Dauer der Parkinson-Erkrankung und einer defizitären OH, die deutlich signifikanter war als die nachgewiesene Korrelation zur Schwere der MP-Erkrankung.

7.3.2. Sympathische Hautantwort

Bei 28 % aller MP-Pat. ließ sich als Hinweis auf eine autonome Störung eine pathologische sympathische Hautantwort nachweisen und bestätigt die bisherigen Studienergebnisse mit einer Bandbreite zwischen 14 % bis 80 % (Awerbuch und Sandyk 1992, Elliot et al. 1974, Ischida et al. 1990, Jost et al. 1995, Turkka et al. 1987). Awerbuch und Sandyk (1992) beschrieben die Dysfunktion des autonomen Nervensystems, die als eine vegetative Überfunktion im Rahmen der frühen Parkinson-Erkrankung auftritt. 1987 wiesen Turkka et al. (1987) eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Parkinson-Erkrankung und der pathologischen Aktivität sympathisch-sudomotorischer Fasern nach. Die erhöhte Schweißneigung nach Wärmezufuhr, erklärten die Autoren als eine zentral bedingte verminderte sympathische Funktion, die zu einer Hypersensitivität führt. Die Ergebnisse der Studiengruppe Elliot et al. (1974) zeigten unter Wärmebelastung von 44° C. eine eingeschränkte reflektorische Gefäßerweiterung der Hand bei MP-Patienten. Vermutlich

wird die gestörte Vasomotorik durch eine efferente Weiterleitungsstörung des Sympathikus oder ein zentrales Defizit ausgelöst.

Die Ergebnisse dieser Studie, mit fast einem Drittel pathologischer Befunde, unterstützen die Annahme, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsausmaß des IPS und einer pathologisch auffälligen SHA besteht. Es zeigt sich bei erhöhter Punktzahl im motorischen Teil des UPDRS ein vermehrtes Auftreten von anomalen SHA. Dagegen konnten Jost et al. (1995) und Isgida et al. (1990) in ihren Studien keine Korrelation zwischen der Schwere der Parkinson-Erkrankung und den pathologischen SHA herstellen.

Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer des MP und dem Auftreten einer pathologischen SHA ließ sich in unserer Untersuchung nicht nachweisen und bestätigte die Aussagen u.a. von Awerbruch und Sandyk (1992), Meco et al. (1991).

Im Gegensatz zu der Arbeit von Schestasky et al. (2007) fand sich in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen chronische Schmerzen und einer pathologischen SHA.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es, die Propriozeption anhand eines kleineren und eines größeren Gelenks bei Parkinsonerkrankten mit und ohne chronische Schmerzen zu untersuchen. Weiter wurde untersucht, ob mögliche Defizite des autonomen vegetativen Systems die Propriozeption beeinflussen oder ob es einen Zusammenhang zum Vorhandensein chronischer Schmerzen gibt.

Die Erklärungsmodelle für Störungen der Propriozeptionsfähigkeit sowie für chronische Schmerzen werden in der Literatur kontrovers diskutiert. In der Mehrzahl der Studien wird beim Morbus Parkinson (MP) von einer zentralen Genese, sowohl für die beeinträchtigte Propriozeption als auch für den Parkinsonschmerz, ausgegangen.

Untersucht wurde die Propriozeption im Bereich des Zeigefingergrundgelenkes und des Ellbogengelenks bei aktiver Einstellung der Gelenke bei 30°, 45° und 90°-Winkel an 33 Patienten (Pat.) ohne Schmerzen und 19 Pat. mit chronischen Schmerzen. Die Untersuchungen des autonomen Nervensystems erfolgte über 5 Test mittels Heart Rate Variability (normale Atmung, vertiefte Atmung, Valsalva Druckversuch, Orthostase) und Sympathische Hautantwort (SHA). Über Fragebögen wurden die Schmerzen einschließlich Schmerzdauer,-charakter und -medikation sowie die emotionale Stimmung erfasst.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie weisen Beeinträchtigungen der propriozeptiven Wahrnehmung in den beiden untersuchten Gelenken nach. Die Abweichungen von den verschiedenen Winkelstellungen zeigen eine Abhängigkeit von der Größe des Gelenks. Im Bereich des Ellbogengelenks sind die Differenzen zur geforderten Position signifikant größer als im Zeigefingergrundgelenk.

Der chronische Schmerz korreliert positiv mit der Schwere der Parkinson-Erkrankung und führt vermehrt zu depressiven Störungen. Die Eigenwahrnehmung wird durch den chronischen Schmerz nicht beeinflusst. Die orthostatische Hypotonie korrelierte nicht zur Schmerzsymptomatik oder zur Dauer der bestehenden Erkrankung. Bei ungefähr 1/3 der Pat. mit fortgeschrittenem MP wichen die Ergebnisse der SHA von der Norm ab.

Eine positive Korrelation ließ sich zwischen chronischen Schmerzen und der Schwere der Erkrankung nachweisen. Mit fortschreitender MP-Erkrankung waren die Ergebnisse der SHA pathologisch.

9. Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit weiterer Forschungen in Bezug auf Propriozeption sowie propriozeptiven/sympathischen Beteiligung am Parkinsonschmerz. In zukünftigen Arbeiten wäre es wichtig, Parkinson-Pat. mit einer Gruppe Schmerz-Pat. ohne IPS und Schmerzfreien ohne IPS zu vergleichen. Die Interaktionen der unterschiedlichen modulierenden Schmerzsysteme im Rahmen des Parkinsonschmerzes sind nicht eindeutig geklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Der Einsatz einer Medikamentenpumpe bzw. THS bei fortgeschrittenen MP verbessert die Motorik, ohne die Parkinsonschmerzen wesentlich zu reduzieren. Ein besseres Verständnis der komplexen Mechanismen der Schmerzverarbeitung einschließlich der Propriozeption kann neue Behandlungsansätze und Impulse für die rehabilitativen Maßnahmen ergeben. In zukünftigen Studien könnte, neben dem Einfluss von Schmerz- und Parkinsonmedikation, die Einbeziehung der benötigten Zeit für die Erkennung von passiven und aktiven Winkeleinstellungen in den unterschiedlichen Gelenken neue Erkenntnisse zum Verständnis des IPS bringen.

Eine bedeutende Rolle im Rahmen der MP-Erkrankung spielt die rehabilitative Medizin mit ihrem multimodalen Therapieansatz zur Steigerung der Bewegungsfähigkeit und Schmerzreduktion. Die Heterogenität des Erkrankungsbildes, einschließlich der on/off-Schwankungen, erfordert eine individuell abgestimmte Bewegungstherapie zur Verbesserung der propriozeptiven Fähigkeiten. Zum Einsatz kommen in der aktivierenden Physiotherapie u.a. instabile Sportgeräte mit Schaukelbrett oder Weichbodenmatte, die die Stütz- und Gleichgewichtsreaktionen verbessern (Scharf et al. 2004, Ceballos-Baumann et al. 2015).

Neben den spezifisch aktivierenden Therapien sind verhaltensmodifizierende Konzepte erforderlich, um die notwendige Motivation zur Veränderung des Lebensstils einzuleiten und längerfristig aufrecht zu erhalten (Kuss et al. 2015, Mainka et al. 2020). Die Anhebung der Aufmerksamkeitsspanne wird durch die unterschiedlichen Formen der Meditation, aktivierende Physiotherapien und Sympathikus-Therapien gefördert. Ziele der Sympathikus-Therapien, insbesondere die aus der Traumatherapie stammende Somatic Experiencing (SE), sind die Wahrnehmungsverbesserungen der Interozeption, des

Raumgefühls, des Bewegungsempfindens (Kinästhesie) und der Propriozeption (Payne et al. 2015).

Im Gegensatz zu SE existieren zahlreiche Studien zur aktivierenden Physiotherapie, Qi Gong oder Tai chi, die die Wirksamkeit bei Schmerzen und MP nachweisen (Schmitz-Hübsch et al. 2006, Yang et al. 2015). Die Entwicklung neuer digitalbasierter Forschungsansätze lässt innovative diagnostische und therapeutische Methoden erwarten, die zu einer besseren Selbstwahrnehmung und Lebensqualität der Patienten führen.

Die höhere Lebenserwartung bei unverändertem Beginn des Erkrankungsalters verursacht eine längere Krankheitsdauer. Es zeigt sich in der GBD-Studie von 2016 weltweit ein Anstieg der Parkinson-Erkrankung von 2,5 Mill. auf 6,1 Mill. in einem Zeitraum von 25 Jahren (1990 bis 2015). Ausgehend von einem weiteren Anstieg der Erkrankungen in den nächsten Jahren erfordert diese Entwicklung eine bessere Vernetzung aller Betroffenen und Therapeuten sowie den vermehrten Einsatz von multimodalbasierten Rehabilitationsmaßnahmen.

10. Literaturliste

1. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY (2009): Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology* 87 (2): 81-97
2. Apple-Cresswell S, de la Fuente-Fernandez R, Galley S, McKeown MJ (2010): Imaging of compensatory mechanisms in Parkinson's disease. *Current opinion. neurology*. 23 (4): 407-412
3. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV (2012): Cortico-striatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 15: 1117–1119
4. Baradaran N, Tan SN, Liu, A, Ashoori A, Palmer SJ, Wang ZJ, Oishi MM, McKeown MJ (2013): Parkinson's Disease Rigidity: Relation to Brain Connectivity and Motor Performance. *Front Neurol* 7 (4): 67
5. Baron R, Jänig W (2001): Neuropathische Schmerzen in: Zenz M. *Jurna I* (Hrsg), *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Aufl. Wissenschaft. Verlags-gesellschaft, Stuttgart
6. Baron R. Wasner G. Herzfrequenzvariabilität in Buchner H. Noth J. (2005): *Evozierte Potentiale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*, Thieme Verlag: 176-188
7. Barone P (2010): Neurotransmission in Parkinson' disease: beyond dopamine. *Eur. J of Neurology* 17 (3): 364-376
8. Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Gläscher J, Weiller C, Büchel C (2004): Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage* 23: 224–232
9. Birklein F, Schmelz M (2008): Neuropeptides, Neurogenetic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience letters* 437 (3): 199-202
10. Bliss TV, Collingridge GL (1993): A synaptic model of memory: long-term-potentiation in the hippocampus. *Nature* 361 (6407): 31-39
11. Böger A (2019): Leitlinienkonforme Diagnostik und Therapie des CRPS – Funktionelle Behandlung ist unverzichtbar *Schmerzmedizin* 35 (4): 28-32

12. Böhni U, Gautschi R (2014): Schmerz aus Muskeln und anderen tiefen somatischen Geweben. Springer-Verlag Berlin. Manuelle Medizin 52: 190–202
13. Borsook D, Upadhyay J, Chudler E, Becerra L (2010): A key role of the basal ganglia in pain and analgesia – insights gained through human functional imaging. *Mol Pain* 6: 27
14. Bram van Dam, Pruijboom L (2008): Schmerz als Kompensation. Berg van den F (2008): *Angewandte Physiologie, Schmerzen verstehen und beeinflussen*. Thieme Verlag. 2. überarb. und erweiterte Aufl.: 194-210
15. Braune S, Lücking CH (1997): Orthostatische Hypotonie. *Deutsches Ärzteblatt* 94 (50): 3413-3418
16. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O (2005): Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson' disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 20 (12): 1557-1563
17. Brevetti, G, Bonaduce D, Breglio R, Perna S, Simonelli P, Marconi R, Campanel G (1990): Parkinson's disease and hypotension: 24-hour blood pressure recording in ambulant patients. *Clin Cardiol* 13: 474-478
18. Broetz D, Eichner M, Gasser T, Weller M, Steinbach JP (2007): Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 22 (6): 853–856.
19. Brooks J, Tracey I (2005): From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *Journal of Anatomy* 207 (1): 19-33
20. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Freundt O, Wesemann K, Diedrich S, Bingel U (2017): Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol* 264 (4): 758–769.
21. Buchner H, Noth J (2005): *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie, Methodik und klinische Anwendungen*. Thieme Verlag, Stuttgart: 170-179
22. Burke D, Hagbarth KE, Wallin G (1977): Reflex mechanisms in parkinsonian rigidity. *Scand J Rehabil Med* 9: 15–23

23. Ceballos-Baumann A, Conrad B. (2005): *Bewegungsstörungen* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflag: 396
24. Ceballos-Baumann, Ebersbach G, George S, Ziegler K, Mainka S, Mallien G, Pichler K, Reinhardt A, Tuschkan S, Schroeteler F, Wagner-Snntag E (2015): *Aktivierende Therapien bei Parkinson-Syndromen*. Thieme Verlag, Stuttgart 3. Aufl.
25. Chen J, Heinke B, Sandkühler J (2000): Activation of group metabotropic glutamate receptors induces long-term depression at sensory synapse in superficial spinal dorsal horn. *Neuropharmacology* 39: 2231-2243
26. Chudler EH, Dong WK (1995): The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 60: 3-38
27. Cimas M, Ayala A, Sanz B, Aquilló-Tomás MS, Escobar A, Forjaz MJ (2018): Chronic musculoskeletal pain. European older adults: Cross-national and gender differences. *Eur J Pain* 22 (2): 333-345
28. Chibnall JT, Tait RC (1994): The Pain Disability Index: Factor Structure and Normative Data. In: *Arch Phys Med Rehabil* 75: 1082-1086.
29. Claus D (2005): Sympathischer Hautreflex. Buchner H, Noth J: *Evozierte Potentiale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*, Thieme Verlag. 170- 175
30. Claus D, Schindorf R (1999): Sympathetic skin response – Recommendations for the practice of clinical neurophysiology. *Guidelines of the international federation of clinical neurophysiology*. Amsterdam. Elsevier: 277-282
31. Contreas-Vidal J, Gold D (2004): Dynamic stimulation of hand position is abnormal in Parkinson' disease, *Parkinsonism and Related Disorders* 10 (8): 501-506
32. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sík A, De Koninck P, De Koninck Y (2003): Transsynaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424: 938-942
33. Costa W, Fogel S, Schade A, Schnitzler M, Südmeyer C, Winkler J (2013): Schmerz bei Parkinson-Patienten. *Akt Neurol* 40 (6): 321-326

34. Cruccu G, Amino MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede RD, Garcia-Larrea L (2008): Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 119 (8): 1705-1719
35. Cuomo A, Crispo A, Truini A, Natoli S, Zanetti O, Barone P, Cascella M (2019): Toward more focused multimodal and multidisciplinary approaches for pain management in Parkinson's disease. *J Pain Res* 12: 2201–2209
36. Cutsforth-Gregory JK, Low PA (2019): Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: A Primer. *Neurol Ther* 4: 1-18
37. Damoiseaux JS, Greicius MD (2009): Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Function* 213 (6): 525
38. Debove I, Lachenmayer L, Müllner J, Sturzenegger M (2017): Parkinson-Syndrom und Parkinson-Krankheit. In: *Swiss Medical Forum – Schweizerisches medizinisches Forum* 17 (20): 448–455
39. Dellapina E, Ory-Magne F, Rezagui W, Thalamas C, Lazorthes Y, Rascol O, Payoux P, Brefel-Courbon C (2012): Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain* 153 (11): 2267-2273
40. Dellapina E, Pellaprat J, Adel D, Llido J, Harroch E, Martini JB, Kas A, Salabert AS, Ory-Magne F, Payoux P, Brefel-Courbon C (2019): Dopaminergic denervation using [123I]-FPCIT and pain in Parkinson's disease: a correlation study. *Journal of Neural Transmission* 126 (3): 279-287
41. De Mattos DC, Filho NA, Pedron CA, Vasconcellos LF, Nogueira LAC, de Oliveira LAS (2019): Pain Characteristics and Their Relationship With Motor Dysfunction in Individuals With Parkinson Disease - A Cross-Sectional Study. *Pain Pract* 19 (7): 732-739
42. Deutsche Übersetzung und Validierung des „Patient Health Questionnaire (PHQ)“ durch B. Löwe, S. Zipfel und W. Herzog, Universitätsklinikum Heidelberg (Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, JAMA, 1999)
43. Dillmann U, Nilges P, Saile H, Gerbershagen HU (1994): Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz* 8: 100-110

44. Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (2001): Neurowissenschaft, Vom Molekül zur Kognition, 2. korrig. Auflage Springer Verlag. Heidelberg
45. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C (2009): Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 326 (5951): 404
46. Elliott K, Cote LJ, Frewin DB, Downey JA (1974): Vascular responses in the hands of Parkinson's disease patients. In: *Neurology* 24: 857-862
47. Engau I (2009): Veränderungen der spinalen und supraspinalen Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit M. Parkinson. Veränderungen der spinalen und supraspinalen Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit M. Parkinson, archiv. ub, uni-marburg. de, diss.
48. Engels G, McCoy B, Vlaar A, Theeuwes J, Weinstein H, Scherder E, Douw L (2019): Klinische Schmerzen und funktionelle Netzwerktopologie bei Morbus Parkinson: eine fMRI-Studie im Ruhezustand. *Journal of Neural Transmission* 125 (10): 1449–1459
49. Eschlböck S, Fanciulli A, Wenning G (2006): Evidenzbasierte Therapie der neurogenen orthostatische Hypotonie. *Neurologie & Psychiatrie* (2): 36-40
50. Fil A, Cano de la Cuerda R, Munoz-Hellin E, Vela L, Ramiro-Gonzalez M, Fernandez de las Penas C (2013): Pain in Parkinson's disease. A review of the literature. *Parkinson & related disorders* 19 (3): 285-294
51. Flaherty AW, Graybiel AM (1991): Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body part representations. *Neurophysiol* 66: 1249 1263
52. Folstein M, Folstein S, Mc Hugh P (1975): Mini-Mental-State: a practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric research* 12:189-198
53. Freye E (2002): Hinterhorn des Rückenmarks-Modulation nozizeptiver Afferenzen. *Opioide in der Medizin*, Springer Verlag. Heidelberg: 15-26
54. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. (2006): painDETECT: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22: 1911–1920

55. Fritsche G, Frettlöh J (2009): Psychologische Behandlung. In: Diener HC, Maier C: Die Schmerztherapie, Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. 3. Aufl., Urban & Fischer Verlag. München: 417-437
56. Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkühler J (2009): Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain* 145 (1): 204–210
57. GDB 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 939–53
58. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, Brefel-Courbon C (2007): Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1140–1142
59. Gierthmühlen J, Arning P, Binder A, Herzog J, Deutschl G, Wasner G, Baron T (2010): Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Movement disorders* 25 (9): 1195-1205
60. Goetz C, Tilley B, Shaftman S, Stebbins G, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern M, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang A, Lees A, Leurgans S, LeWitt P, Nyenhuis D, Olanow C, Rascol O, Schrag A, Teresi J, van Hilten J, LaPelle N (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders* 23 (15): 2129-2170
61. Goldstein DS, Sharabi Y (2009): Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation* 119 (1): 139–46.
62. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B (2004): Screening psychischer Störungen mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ-D. Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 50: 171–81
63. Gross, M., Bannister R, Godwin-Austen (1972): Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Lancet* 17: 174-176

64. Griebbe A, Benrath J (2010): Mechanismen neuropathischer Schmerzen In: Standl, T., Schulte am Esch, J., Treede, R., Schäfer., M., & Bardenheuer H: Mechanismen neuropathischer Schmerzen Schmerztherapie. Thieme Verlag, 2. Aufl. 35-38
65. Gutsch R (2008): Myofasziale Triggerpunkt-Therapie. In: Berg van den F: (Angewandte Physiologie, Schmerzen verstehen und beeinflussen. Thieme Verlag. Stuttgart. 2. überarb und erweiterte Aufl.: 310-366
66. Haas C, Schmidtbleicher D (2007): Propriozeptives Training. Medicalsports Network 4: 38-40
67. https://de.wikipedia.org/wiki/Charles_Scott_Sherrington
68. Häckel A. (2016): Wo sitzt der Schmerz? Neuroradiologie. Kongressbericht. Onlineartikel. 27.10.2016
69. Haensch CA, Isenmann S (2012): Störungen des autonomen Nervensystems Klinische Untersuchung und „Bedside“-Diagnostik des Vegetativums. Der Neurologe und Psychiater (4): 64-70
70. Hagelberg N, Jääskeläinen S, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, Hietala J, Pertovaara A (2004): Striatal Dopamine D2 Receptors in Modulation of Pain in Humans: A Review. Eu J Pharmacol 500 (1-3): 187- 192
71. Handwerker HO (1999): Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes, Springer Verlag. Heidelberg
72. Heinke B, Sandkühler J (2010): Schmerzgedächtnis In: Standl, T., Schulte am Esch, J., Treede, R., Schäfer., M., & Bardenheuer H., Schmerztherapie, Thieme Verlag. Stuttgart. 2. Aufl.: 30-34
73. Hermann M (2012): Körpereigene Schmerzhemmung synergistisch aktivieren. Spezielles Wirkprinzip gegen chronische Schmerzen. MMW - Fortschritte der Medizin (9): 151-154
74. Hilz MJ (2002): Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds) Neuromuscular function and disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects. WB Saunders, Philadelphia: 1899–1929

75. Hilz MJ, Dütsch M (2005): Methoden zur quantitativen Untersuchung des autonomen Nervensystems. *Nervenarzt* 76: 767–780
76. Hoehn MM, Yahr MD (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442
77. Isaacson SH, Skettini J (2014): Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag* 10: 169–17
78. Ishida, G, Nakashima K, Takahashi K (1990): Skin nerve sympathetic activity reflex latency in Parkinson's disease. In: *Acta Neuro! Scand.* 81 (S2): 121-124
79. Jääskeläinen S, Rinne J, Forssell H et al (2001): Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. *Pain* 90: 257–260
80. Jamison R, Gracely R, Raymond S, Levine J, Marino B, Herrmann T (2002): Comparative study of electronic vs. Paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers, *Pain* 99: 341-347
81. Janetzki L, Gussew A, Melessa R, Reichenbach JR, Strauß B, Borys C (2016): Hirnmetabolische Veränderungen bei chronischem Rückenschmerz. *Der Schmerz* 30 (2): 134-140
82. Jankowski MP, Koerber HR (2010): Neurotropic Factors and Nociceptor Sensitization Translational Pain Research In: *From Mouse to Man.* Llc. Boca Raton, Fl
83. Jerosch J, Thorwesten L, Reuter M (1997): Propriozeptive Fähigkeiten im Bereiches Ellbogengelenkes von Hochleistungstischtennisspielerinnen in *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin Jahrgang* 48 (2): 43-48
84. Jörg J (1993): Vegetative Störungen beim Parkinson-Syndrom. In: *Psycho* 19: 309-316
85. Jörg J, Hielscher H (1997): *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis - Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP.* Springer Verlag. Heidelberg
86. Jost WH (2010): Medikamentöse Therapie des Parkinsonsyndroms in der Spätphase. *Nervenheilkunde* 6: 351-357

87. Jost WH (2017): Auch asymptomatisch orthostatische Hypotonie beeinträchtigt Aktivitäten des täglichen Lebens. In: DNP - Der Neurologe&Psychiater, 18 (3): 20
88. Jost WH, Augustis S (2015): Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: no correlation with the duration of the disease. In: Parkinsonism Relat Disord, 21 (3): 314 – 316
89. Jost WH, Rizos A, Odin P, Löhle M, Storch A (2018): King's Parkinson's Disease Pain Scale. Interkulturelle Adaption in deutscher Sprache. Der Nervenarzt 89 (2): 178–183
90. Junker U, Nolte T (2005): Grundlagen der speziellen Schmerztherapie, Urban & Vogel, Heidelberg
91. Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkühler J, Treede RD (2004): Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. The Journal of neuroscience 24 (4): 964-971
92. Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans J (1995): A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. Mov.Disord 10: 460-465
93. Klucken J, Barth J, Kugler P, Schlachetzki J, Henze T, Marxreiter F, Kohl Z, Steidl R, Hornegger J, Eskofier B, Winkler J (2013): Unbiased and Mobile Gait Analysis Detects Motor Impairment in Parkinson's Disease In: doi:10.1371/journal.pone.0056956. Epub 2013 Feb 19.
94. Kohlmann Th, Raspe H (1996): Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R). Rehabilitation 35: I – VIII
95. Kojovic M, Bologna M, Kassavetis P, Murase N, Palomar FJ, Berardelli A, Rothwell JC, Edwards MJ, Bhatia KP (2012): Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. Neurology 78 (18): 1441- 1448
96. Konczak J, Krawczewski K, Maschke M (2006): The perception of passive motion in Parkinson's disease, Journal of Neurology 254 (5): 655- 663
97. Kröner-Herwig B (1996): Chronischer Schmerz - Eine Gegenstandsbestimmung In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch H, Seemann H. Psychologische Schmerztherapie, Springer Verlag, Heidelberg 3. erw. Aufl.: 3-10

98. Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L (2006): Medal Rheumatologie, Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen. Wiskom 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2006: 14
99. Kuroiwa, Y, Shimada Y, Toyokura Y (1983): Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spino-cerebellar degeneration, and Shy-Drager syndrome. In: Neurology 33: 463-467
100. Kuss, K, Laekeman M (2015): Aktivierende Physiotherapie bei chronischen Schmerzen älterer Patienten. Empfehlungen, Barrieren, Ressourcen. Der Schmerz 29 (4): 402-410.
101. Lemke MR, Andres O, Ceballos-Baumann AO (2002): Depression bei Parkinson-Patienten: Diagnostische, pharmakologische und psychotherapeutische Aspekte. Dtsch Arztebl 99 (40): A2625 – A2631
102. LeWitt, PA, Kymes S, Hauser RA (2019): Parkinson Disease and Orthostatic Hypotension in the Elderly: Recognition and Management of Risk Factors for Falls. Aging and disease, 10.14336/AD.2019.0805
103. Loeser JD, Treede RD (2008): The Kyoto protocol of IASP Basic Pain terminology. Pain 137 (3): 473-477
104. Löllgen H (1999): Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Herzfrequenzvariabilität. Deutsches Ärzteblatt 96 (31-32): 7
105. Löscher WN, Iglseider B (2010): Polyneuropathie im Alter. Der Internist 61 (3): 254–260
106. Löwe B, Zipfel S, Herzog W (1999): Deutsche Übersetzung und Validierung des „Patient Health Questionnaire (PHQ)“ Universitätsklinikum Heidelberg (Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, JAMA)
107. Lorke D (2010): Nozizeptives System: Struktur und normale Funktion In: Standl T, Schulte am Esch J, Treede R, Schäfer M, Bardenheuer HJ (2010) Schmerztherapie, Thieme Verlag. Stuttgart 2. Aufl.: 10-24
108. Lotze M, Moseley GL (2015): Theoretical considerations for chronic pain rehabilitation. Phys Ther 95 (9): 1316–1320

109. Lotze M (2016): Maladaptive Plastizität bei chronischen und neuropathischen Schmerzen. *Der Schmerz* 30 (2): 127-133
110. Luo S, Seeburg PH, Sprengel R, Kunert R (2008): Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain* 140: 358-367
111. Maetzler W, Karam M, Fruhmann Berger M, Heger T, Maetzler C, Ruediger H, Bronzova J, Pita Lobo P, Ferreira J, Ziemssen T, Berg D (2015): Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease, *Neurology and Preclinical Neurological Studies - Original Article. Journal of Neural Transmission* (3) 122: 419–425
112. Magerl W, Treede RD, Magerl W (2003): Zentrale nozizeptive Neurone und Bahnen. In: Egle UT, Hofmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrg.) *Handbuch Chronischer Schmerz*. Schattauer Verlag, Stuttgart: 34-44
113. Maier C, Rolke R, Diener HC (2009): Schmerz begriffe In: *Die Schmerztherapie. Interdisziplinäre Diagnose und Behandlungsstrategien*. 3. überarb. Aufl. Urban & Fischer. München: 3-6
114. Mainka T, Höffken O, Maier C, Enax-Krumova (2015): Erweiterte Diagnostik neuropathischer Schmerzen erfasst kleine Nervenfasern. *Neurologie & Psychiatrie* 17 (11): 46-56
115. Mainka T, Ganos C (2020): Normale motorische Bewegungsabläufe wiedererlernen. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 22 (1): 32-40
116. Marchand F, Perretti M, McMahon SB (2005): Role of the Immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 6: 521-532
117. Maschke M, Gomez C, Tuite P, Konczak J (2003): Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain* 126: 2312-2322
118. Mason P (2005): Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. *The Journal of comparative neurology* 493 (1): 28
119. Mathias C, Bannister R (1993): Investigations of autonomic disorders. In: Mathias C, Bannister R (eds) *Autonomic failure – a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford University Press. Oxford: 255–290

120. Matthias M, Tuite P, Krawczewski K, Pickett K, Konczak J (2006): Perception of Heaviness in Parkinson's Disease In: *Movement Disorders*, Vol. 21, No. 7: 1013-1018
121. May A (2008): Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137 (1): 7–15
122. May A (2009): Funktionelle Bildgebung. In: Diener H-C., Maier C. *Die Schmerztherapie, Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien*, 3. Aufl., Urban & Fischer. München. 34-39
123. Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Mauguière F (2012): Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*. 135 (2): 631-640
124. Melzack R, Wall PD (1965): Pain mechanisms a new theory. *Science*. New York. 150 (3699): 971-979
125. Mense SS (2004): Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung In: *Der Schmerz* 18: 225–237
126. Mesec A, Šega S, Trošt M, Pogačnik T (1999): The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 100: 296-299
127. Messlinger K, Handwerker HO (2015): Physiologie des Schmerzes. *Der Schmerz* (5): 522-530
128. Meyer RA, Matthias R, Campbell JN (2006): Peripherale Mechanismen der cutanen Nozizeption. In: Wall PD, Melzack R. (Eds.) *Textbook of pain*. 5th edition. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, UK
129. Millan MJ (2002): Descending control of pain. *Progress in neurobiology* 66 (6): 355-474
130. Minik V (2009): *Elektrophysiologie in der Praxis*, Urban & Fischer, 1. Aufl.: 85- 91
131. Moll H, Bischoff P, Graf M, Beyer W F, Harke G, Beyer L (2010): Die reversible hypomobile artikuläre Dysfunktion–die Blockierung. *Man. Medizin* 48: 426–434
132. Müller K (2015): Endogene Schmerzmodulation bei Morbus Parkinson. Dissertation der Med. Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 08.07.2015

133. Niethard FU, Pfeil J (2005): Orthopädische Diagnostik In: Orthopädie, 5. korr. Auflage, Thieme Verlag. New York City
134. Nilges P (2010): Psychologische Mechanismen der Chronifizierung In: Standl T, Schulte am Esch J, Treede R, Schäfer Bardenheuer MH: Schmerztherapie. Thieme Verlag. Stuttgart. 2. Aufl.: 39-44
135. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, Santoro L (2008): Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of cutaneous denervation. *Brain* 131: 1903-1911
136. Nudo RJ, Friel KM (1999): Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation. *Rev Neurol* 155: 713-717
137. Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (2002): Pharmakologie und Toxikologie 3. Auflage Springer Verlag. Heidelberg
138. Oertel WH (2012): Grundlagen der Bewegungserkrankungen. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Thieme Verlag. New York City: 4-13
139. Ogino Y, Nemoto H, Goto F (2005): Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 103: 821–827
140. Pap G, Machner A, Awiszus F (1998): Messung der Kniegelenkskinästhesie zur Bestimmung von Propriozeptionsdefiziten bei Varusgonarthrose. *Steinkopff Verlag, Z Rheumatol* 57: 5–10
141. Passatore M, Roatta S (2006): Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model. *Eur J Appl Physiol* 98: 423-449
142. Passatore M, Roatta S (2007): Modulation operated by the sympathetic nervous system on jaw reflexes and masticatory movement. In: *Arch. Oral Biol.* 52: 343 346.
143. Payne P, Levine PA, Crane-Godreau MA (2015): Somatic Experiencing: Using interoception and proprioception as core elements of trauma therapy. *Front. Psychol.* 6: 423
144. Petho G, Reeh PW (2012): Sensory and signaling mechanisms of bradykinin eicosannoids, platelet-activating factor and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiological reviews* 92 (4): 1699-1775

145. Priebe JA, Rieckmann P, Lautenbacher S (2012): Zentrale Schmerzverarbeitung bei Morbus Parkinson, Epidemiologie, Physiologie und experimentelle Befunde zur Schmerzverarbeitung, Springer Verlag. Heidelberg. *Der Schmerz* 6 (26): 647–654
146. Pries KB (2008): Zerebrale Blutflussregulation bei orthostatischer Hypotension im Rahmen des Morbus Parkinson. Diss. der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
147. Puta C (2009): Zur reflektorischen Kontrolle des Rumpfes bei externen Störungen im aufrechten Stand. Dissertation Friedrich-Schiller-Universität Jena, Lehrstuhl Sportmedizin
148. Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener H, Maschke M (2006): Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord* 21: 754-760
149. Raspe HH, Kohlmann T (1999): Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. In: Wohnortnahe Betreuung Rheumakrankter. Siegrist J (ed), Schattauer Verlag. Stuttgart: 164–82.
150. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B (1989): Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. In: *J Neurol. Neurosurg Psychiatrie* 52: 63–66
151. Rohkamm R (2003): Taschenatlas Neurologie. 2. Auflage, Thieme Verlag. New York City: 210- 211
152. Rommel O (2018): Schmerz bei Patienten mit Morbus Parkinson - was sind die Ursachen? *Der Neurologe & Psychiater* 19 (1): 52-65
153. Rüegg JC (2007): Gehirn, Psyche und Körper. Neurobiologie von Psychosomatik und Psychotherapie, 4. Aufl. Schattauer Verlag. Stuttgart
154. Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Flöel A, Ringelstein EB, Knecht S (2011): Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population. *Pain* 152 (4): 904–911
155. Sandkühler J, Liu X (1998): Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 10: 2476-2480

156. Sandkühler J, Fu QG, Zimmermann M (1987): Spinal pathways mediating tonic or stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal gray or nucleus raphe magnus are separate in the cat. *J Neurophysiology* 58: 327–341
157. Sandyk R (1985): The endogenous opioid system in neurological disorders of the basal ganglia. *Life sciences*. 37 (18): 1655-1663
158. Sathian K, Zangaladze A, Green J, Vitek J, DeLong M (1997): Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology* 49: 168-177.
159. Schaible HG, Radbruch L (2016): Den neurobiologischen Grundlagen des chronischen Schmerzes auf der Spur. *Der Schmerz*. 30: 125–126
160. Schaible HG, Weiß T (2008): Physiologie des Schmerzes und der Nozizeption. In: Berg van den F. *Angewandte Physiologie, Schmerzen verstehen und beeinflussen*, Thieme-Verlag. New York City. 2. Aufl.: 6-33
161. Scharf M, Weineck J (2004): *Parkinson und Sport*. Spitta Verlag. Ballingen
162. Schayck RH (2008): Zentrale Schmerzsyndrome. In: Diener HC, Maier C. *Die Schmerztherapie. Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien*, 3. Aufl., Urban & Fischer. München: 206- 217
163. Schestasky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, Chaves ML (2007): Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 69: 2162–2169
164. Schimpf R, Veltmann C, Borggrefe M (2011): Orthostatische Hypotension Diagnostik und Therapie In : *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, (22): 99-109
165. Schleip R (2004): Die Bedeutung der Faszien in der manuellen Therapie. *Deutsche Zeitschrift für Osteopathie* 2 (1): 10- 16
166. Schmitz-Hübsch T, Pyfer D, Kielwein K, Fimmers R, Klockgether T, Wüllner U (2006): Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: a randomized, controlled pilot study. *Mov Disord*. 21 (4): 543-548
167. Schneider E (1999): Autonome Störungen bei der Parkinson-Krankheit und deren Behandlung. *Nervenarzt* 1 (70): 26–34

168. Schneider J, Diamond S, Markham C (1987): Parkinson's disease: Sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 37: 951-956
169. Scholz J, Woolf CJ (2007): The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Rev Neurosci* 10 (11): 1361-1368
170. Schreiber C (2011): Diss.: Veränderungen propriozeptiv evozierter Potentiale bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom. Diss. der Universität Duisburg Essen
171. Schroeteler FE (2015): Kamptokormie, Anterocollis und Pisa-Syndrom bei Parkinson. *Nervenheilkunde* 34 (03): 138-143
172. Schuh-Hofer S, Rolf-Detlef Treede RD (2013): Schmerzklassifikation und 3-Phasen-Modell von Schmerz. *Interventionelle Neurophysiologie. Grundlagen und therapeutische Anwendungen.* Claßen J, Schnitzler A, Thieme Verlag. New York City: 142-150
173. Schulz JB, Gasser T (2007): Parkinson Syndrome. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.): *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.* Stuttgart: W. Kohlhammer 5. Auflage: 961 1007
174. Schwab R, England A (1958): Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 8: 488-509
175. Schwalen R (1997): Peripher Autonome Potentiale (PAP) in der neurologischen Diagnostik In: Jörg J., Hielscher H. *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis,* Springer Verlag. Heidelberg. 4. überarb. Aufl.: 268-281
176. Seifert F, Kiefer G, DeCol R, Schmelz M, Maihofner C (2009): Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome. *Brain* 132 (3): 788-800
177. Seiss E, Praamstra P, Hesse C W, Rickards H (2003): Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception related EEG potentials. *Exp. Brain Res* 148: 308-319
178. Siebner HR, Ritter C (2013): Kortikale Schmerzmodulation mit Motorkortex-stimulation, transkranieller Gleichstrom- und Magnetstimulation. In: Claßen J, Schnitzler A: *Interventionelle Neurophysiologie. Grundlagen und therapeutische Anwendungen.* Thieme Verlag. Stuttgart: 182-190

179. Silbernagel S, Despopoulos A (2012): Taschenatlas Physiologie, erweiterte 8. Aufl., Thieme Verlag. Stuttgart: 334-335
180. Silveira de Oliveira DC, Barboza SD, Dias da Costa F, Ponciano Cabral M, Martins Pereira Silva V, Dionisio VC (2014): Can pain influence the proprioception and the motor behavior in subjects with mild and moderate knee osteoarthritis? In: BMC Musculoskelet Disord.,15: 321
181. Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory_Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C (2007): Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson' disease. *Revue neurologique* 163 (1): 66-71
182. Snider S, Fahn S, Isgreen W, Cote Lj (1976): Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 34: 957-959
183. Somborski K, Bingel U (2010): Funktionelle Bildgebung in der Schmerzforschung. *Der Schmerz* 4: 385-400
184. Sommer C, Schäfers M (2010): Was gibt es Neues beim neuropathischen Schmerz? *Aktuelle Neurologie* 37: 447-453
185. Stefano GB, Mantione KJ, Kralickova M, Ptaacek R, Kuzelova H, Esch T, Kream RM (2012): Parkinson's disease, L-DOPA and endogenous morphine: a revisit. *Medical science monitor. International medical journal of experimental and clinical research* 18 (8): 133-137
186. Suetterlin KJ, Sayer AA (2014): Proprioception: where are we now? A commentary on clinical assessment, changes across the life course, functional implications and future interventions. *Age Ageing* 43: 313–318
187. Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN, Krause SJ (1987): The Pain Disability Index: psychometric and validity data. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation* 68: 438-441
188. Tao-Mian M, Shan-Shan M, Pei-Peng L, Lin-Lin G, Kun-Cheng L, Tao W, Piu C (2017): Altered resting-state brain activity in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Sci Rep* 7: 16711

189. Theodosopoulos PV, Marks WJ, Christine C, Starr PA (2003): Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 791-798
190. Thümler R (2002): *Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis.* Springer Verlag. Heidelberg: 132-134
191. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Martino D, Defazio G (2006): Pain and motor complications in Parkinson's disease. In: *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 77: 822–825
192. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN (2008): Neuropathic pain: redefinition and grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70 (18): 1630-1635
193. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN (2008): Neuropathic pain: redefinition and grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 70 (18): 1630-1635
194. Trepel M (2006): *Neuroanatomie. Struktur und Funktion.* Urban & Fischer. München. 3. überarbeitete Auflage
195. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S (2013): Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* (3): 710–714
196. Turkka JT, Tolonen V, Myllylä V (1987): Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 26: 104-112
197. Valet M, Sprenger T, Tolle TR (2010): Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Schmerzen mit funktioneller Bildgebung. Somatosensorische, affektive, kognitive, vegetative und motorische Aspekte. *Der Schmerz* 24 (2): 114-21
198. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM (2011): Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Parkinsonism Relat Disord*. 17 (10): 724-729.
199. Vogel P (2011): *Kursbuch Klinische Neurophysiologie,* Thieme Verlag. New York City. 3. akt. Aufl.: 112-113
200. Wasner G., Baron R (2010): Zentrale Schmerzen. In: Standl, T, Schulte am Esch J, Treede R, Schäfer, Bardenheuer MH. *Schmerztherapie.* Thieme Verlag. New York City. 2. Aufl.: 360-369

201. Wasner G, Deuschl G. (2012): Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 8 (5): 284–294
202. Weiß T, Schaible HG (2008): Strukturen der Nozizeption und der Schmerzverarbeitung In: Berg, van den F. *Angewandte Physiologie, Schmerzen verstehen und beeinflussen*. Thieme-Verlag. New York City. 2. Aufl.: 3-6
203. Wenger S, Brücke T, Harasko van der Meer H, Pirker W, Podreka I (1995): Dopaminrezeptormessung bei der Parkinsonkrankheit. In: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Topographische Diagnostik des Gehirns*. Springer Verlag. Heidelberg. 9: 376-379
204. Wenzel K (2014): Nicht motorische Symptome bei Morbus Parkinson. *Psychopraxis Neuropraxis* 17: 23–26
205. Willert C, Röder H, Ohnesorge C (2001): Untersuchung der Nervenleitungsgeschwindigkeiten autonomer Nervenfasern mittels sympathischer Hautantwort *Klin Neurophysiol* 32 (1): 21-25
206. Wolf E, Wenning GK (2007): Autonome Störungen bei Parkinson. Nicht nur im fortgeschrittenen Stadium, sondern zum Teil zu Beginn oder vor Einsetzen der motorischen Symptome können nichtmotorische Störungen auftreten. *focus neurogeriatrie* 4: 7-8
207. Woolf CJ (2011): Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of Pain. *Pain* 152 (3): 2-15
208. Woolf CJ, Salter MW (2000): Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 288 (5472): 1765-1768
209. www.dgn.org/leitlinien: Diagnostik neuropathischer Schmerzen. Wasner G, Kiel, Stand: September 2012 (3)
210. Yang Y, Qiu WQ, Hao YL, Lu ZY, Jiao SJ, Teng JF (2015): The efficacy of traditional Chinese Medical Exercise for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 1; 10(4)
211. Zia S, Cody F, Boyle D (2002): Identification of Unilateral Elbow-Joint Position Is Impaired by Parkinson’ Disease. *Clinical Anatomy* 15: 23-31

212. Zieglgänsberger W (2005): Grundlagen der Schmerztherapie. In: Junker U. & Nolte T. Grundlagen der speziellen Schmerztherapie. Urban & Vogel. München: 17-49
213. Ziemssen T, Schmidt C, Herting B, Reichmann H (2006): Autonome Dysfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Multisystematrophie. *Akt Neurol* 33 (7): 385-393
214. Zimmermann M (2005): Physiologie und zellbiologische Mechanismen neuropathischer Schmerzen In: Rosenow, Tronnier V, Göbel H: Neurogener Schmerz: Management von Diagnostik und Therapie, Springer Verlag. Heidelberg. 19-31
215. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS (2001): Regional μ opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 293: 311–315
216. Zusman M, Moog-Egan M (2008): Physiotherapie bei Schmerzproblemen. In: Berg van den F. Angewandte Physiologie, Schmerzen verstehen und beeinflussen. Thieme Verlag. New York City. 2. überarb. erweit. Aufl.: 277-300
217. Zsiboy-Gisinger M A, (1970): Über Schmerz beim Parkinsonsyndrom. In: *Neurochirurgia* 13 (5): 165-169

11. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior cingulate cortex
ADL	Activity daily life
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionat-acid
ANS	Autonome Nervensystem
C.	Celsius
CBD	kortiko-basale Degeneration
CBGTC	cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop
CGRP	Calcitonin-Gen-related-Peptide
COMT	Katechol-O-Methyltransferase
D	Dopamin
DDC	Dopa-Decarboxylase
d.h.	das heißt
DOPAC	Dihydroxyphenylethylsäure
E/I	expiratorisch-inspiratorisch
EKP	ereigniskorrelierte Potentiale
EPS	extrapyramidal-motorisches System
fMRT	funktionelles Magnetresonanztomografie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GBD	Global Burden of Disease Study
ggf.	gegebenenfalls
GP	Globus pallidum
HF	Herzfrequenz
HRV	Heart Rate Variability
HVA	Homovanillinsäure
IASP	International Association for the Study of Pain
IPS	Idiopathischen Parkinson-Syndrom
L	Liter
LTP	long-term potentiation

MAO	Monoaminoxydase
max.	maximal
Mill.	Millionen
min.	mindestens
Min.	Minute
MMST	Mini Mental Status Test
MP	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinsontyp
NC	Nucleus caudatus
NGF	nerve growth factor
NPH	Normaldruckhydrozephalus
NST	Nucleus Subthalamicus
o.g.	oben genannte/n
OH	orthostatische Hypotonie
P.	Punkt
Pat.	Patient
PEP	propriozeptiv evozierten Potentiale
PET	Positronenemmissionstomographie
PUT	Putamen
PH	Phenylalanin-Hydroxylase
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PDI	Behinderung Pain Disability
PS	Parkinsonsyndrom
RMSSD	root-mean-square successive differences
RNA	Ribonukleinsäure
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SE	Somatic Experiencing
SHA	Sympathische Hautantwort

SI	primär somatosensorische Kortex
SN	Substantia nigra
SPECT	single photon emission computed tomography
sog.	sogenannte
STR	Striatum
TH	Tyrosin-Hydroxylase
THS	Tiefe Hirnstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

12. Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Verschaltung der nozizeptiven Afferenzen auf spinaler Ebene	14
Abb.2	Verschaltung der nozizeptiven Afferenzen auf cerebraler Ebene	15
Abb.3	Schmerzkomponenten und Schmerzmatrix	22
Abb.4	Gelenkpositionen für Ellbogen: Winkelstellung 90°, 60° und 30°	37
Abb.5	Gelenkpositionen für Zeigefinger: Winkelstellung 90°, 60° und 30°	38
Abb.6	Übersichtsgrafik UPDRS	40
Abb.7	Verteilung der Patienten in Stadien nach Hoehn & Yahr	41
Abb.8	Verteilung der Schmerzmedikation auf der Grundlage des WHO- Stufenschemas	42
Abb.9	Herzfrequenzanalyse	43
Abb.10	Darstellung der Winkeleinstellungen +/- 5° bei 90° +/- 5°, 45° und 30°	46
Abb.11	Depressionsskala (PHQ-D) mit und ohne Schmerzen	48
Abb.12	Kognitive Funktionen mit versus ohne Schmerzen	50
Abb.13	UPDRS Teil I und Winkelpositionen von 90° im Ellenbogengelenk	51
Abb.14	UPDRS Teil III bei unauffälliger vs. pathologischer SHA	52

13. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Winklereinstellung: Korrekte Einstellung einschließlich mit +/- 5° Abweichung	46
Tab. 2:	Vergleich der Ellbogenpositionen mit und ohne Schmerzen	47
Tab. 3:	Schmerzen bei normaler vs. pathologischer Orthostase	49

14. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Horst Gerhard für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen sowie für die hervorragende Betreuung mit regelmäßigen wissenschaftlichen Diskussionen und der Begutachtung der Dissertation. Durch seine durch Respekt und Menschlichkeit geprägte Persönlichkeit ist Herr Priv. Doz. Dr. med. Horst Gerhard neben seinen hervorragenden fachlichen Kompetenzen ein Vorbild im Umgang mit Patienten und Kollegen.

Ich möchte mich bei den Probanden herzlich bedanken, ohne deren Engagement, Zeit und Ausdauer diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Für interessante Anregungen und das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich besonders Herrn Hugo Gruthölter.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Kindern, die mich während der gesamten Dauer mit voller Kraft und Geduld unterstützt haben und auch auf gemeinsame Zeit verzichtet haben.