

Aus der Klinik für Anästhesiologie - Innenstadt  
Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München  
Direktor Prof. Dr. Bernhard Zwissler

**Klinisch-experimentelle Untersuchung mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) bei ischämisch bedingten Funktionsdefiziten der unteren Extremität an Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von Susanne Wagner

aus Freyung

im Jahr 2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: AR PD Dr. med. Dominik Irnich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Sitter

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Philip Lang

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 31.012008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	<b>6</b>
1.1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	6
1.1.2 Ischämieschmerz.....	8
1.1.3 Quantitative Sensorische Testung.....	11
<b>1.2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Patienten und Probanden</b> .....	<b>16</b>
2.1.1 Patientenkollektiv.....	16
2.1.2 Kontrollkollektiv .....	16
<b>2.2 Rekrutierung</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3 Ethik</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4 Studienort</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5 Studienablauf</b> .....	<b>18</b>
<b>2.6 Angiologische Untersuchung</b> .....	<b>20</b>
2.6.1 Pulstastbefunde.....	20
2.6.2 Systolische Knöchelarteriendrücke (Ankle-brachial-index, ABI).....	20
2.6.3 Laufbandergometrie .....	21
2.6.4 Segmentale Oszillographie.....	21
2.6.5 Transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcpO <sub>2</sub> ).....	22
<b>2.7 Quantitativ sensorische Testung</b> .....	<b>23</b>
2.7.1 Bestimmung thermischer Schwellen.....	23
2.7.2 Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle.....	25
2.7.3 Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle .....	27
2.7.4 Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität der Haut und der mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen.....	28
2.7.5 Bestimmung des Wind-up Phänomens.....	29
2.7.6 Bestimmung der Vibrationsschwelle .....	30
2.7.7 Bestimmung der Druckschmerzschwelle .....	30
2.7.8 Untersuchungsareale .....	30
<b>2.8 Biometrie</b> .....	<b>32</b>

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Patienten und Probanden</b>	<b>33</b>
<b>3.2 QST</b>	<b>35</b>
3.2.1 Thermische Testung	38
3.2.1.1 Detektionsschwelle für kalte Reize	38
3.2.1.2 Detektionsschwelle für warme Reize	39
3.2.1.3 Thermische Unterschiedsschwelle	40
3.2.1.4 Paradoxe Hitzeempfindung	41
3.2.1.5 Kälteschmerzschwelle	42
3.2.1.6 Hitzeschmerzschwelle	43
3.2.2 Mechanische Testung	44
3.2.2.1 Mechanische Detektionsschwelle	44
3.2.2.2 Mechanische Schmerzschwelle	45
3.2.2.3 Mechanische Schmerzwahrnehmung	46
3.2.2.4 Allodynie	47
3.2.2.5 Wind-Up Phänomen	48
3.2.2.6 Vibrationsschwelle	49
3.2.2.7 Druckschmerzschwelle	50
3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	51
<b>4 Diskussion</b>	<b>52</b>
<b>4.1 Diskussion der Methodik</b>	<b>52</b>
4.1.1 Patienten und Kontrollkollektiv	52
4.1.2 Untersuchungsareale	52
4.1.3 Normwerte und Reproduzierbarkeit	53
4.1.4 Methoden und Modalitäten	54
4.1.5 Klassifikation nach Rutherford	54
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>55</b>
4.2.1 Periphere Deafferenzierung	55
4.2.2 Zentrale Sensibilisierung	56
4.2.3 Ischämische und diabetische Nervenschädigung	58
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>71</b>
<b>7.1 QST – Befundbogen</b>	<b>71</b>
<b>7.2 Datenblatt QST</b>	<b>72</b>
<b>8 Danksagung</b>	<b>73</b>

---

<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>74</b>
---------------------------	-----------

# 1 Einleitung

## 1.1 Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Im Jahre 1858 wurde erstmals ein Fallbeispiel von „Claudicatio intermittens“ vom Pariser Neurologen Jean-Martin Charcot beschrieben. Er prägte diesen Begriff für einen unter (Geh-)Belastung kontinuierlich an Intensität zunehmenden Beinschmerz. Dieser zwingt zum Anhalten und sistiert in Ruhe komplett und rasch. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit liegt der Symptomatik zugrunde [8].

Die Claudicatio intermittens ist eine Manifestationsform der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Die pAVK kann einhergehen mit Symptomen wie belastungsabhängigem Schmerz, Ruheschmerz, Gewebläsion oder Nekrose, teilweise begleitet von Sensibilitätsverlusten. Der Schmerz stellt für den Patienten häufig die Hauptbeschwerde dar, mit der er sich beim Arzt vorstellt.

### 1.1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die pAVK umfasst organischen Veränderungen des Gefäßlumens der peripheren Arterien, die zur Stenose des Lumens führen [71]. Circa 10 Prozent der Bevölkerung sind davon betroffen. Die Häufigkeit der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter. Ungefähr 1,5% der Menschen unter 50 Jahren und 5% der Menschen über 50 Jahren haben eine symptomatische pAVK [18]. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Menschen über 65 Jahren beträgt 20% für Männer und 17% für Frauen [17]. Die pAVK der unteren Extremität geht meist mit Schmerzen unter Belastung und später bei fortgeschrittener Erkrankung mit Ruheschmerz und der Ausbildung von ischämiebedingten Funktionsdefiziten und Gewebsuntergang einher. Als Hauptursache liegt in 95% der Fälle eine chronisch obliterierende Arteriosklerose vor. Als Hauptrisikofaktoren gelten Alter, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen [39].

Zur Beurteilung der Schweregrade der Durchblutungsinsuffizienz hat sich für den klinischen Alltag die Stadieneinteilung nach Fontaine bewährt [28]. Sie umfasst das gesamte

Spektrum der Symptome: asymptomatischer Zustand (Stadium I), Bewegungsschmerz (Stadium IIa, IIb), Ruheschmerz (Stadium III), sowie Ulkus, Nekrose und Gangrän (Stadium IV). Anhand der Rutherford-Klassifikation kann die Einteilung, über die klinische Beschreibung hinaus, um objektivierbare hämodynamische Kriterien erweitert werden. Erhoben werden folgende Parameter: Laufbandbelastung, Knöchelarteriendruck, Grosszehenarteriendruck, Grosszehenoszillographie [80].

**Tabelle 1.1 Einteilung nach Fontaine-Stadien und Rutherford-Klassifikation [8] [80]**

Fontane-Stadien	Klinische Beschreibung	Rutherford-Kategorie	Klinische Beschreibung	Objektive Kriterien
I	asymptomatisch	0	asymptomatisch	normale Laufbandbelastung; oder normaler Hyperämie-Test
IIa	schmerzfremie Gehstrecke > 200m	1	geringe Claudicatio intermittens	Laufband: 5min möglich; aKD nach Belastung > 50mmHG, aber mind. 20mmHG niedriger als Ruhewert
		2	mässige Claudicatio intermittens	zwischen Rutherford-Kategorie 1 und 3
IIb	schmerzfremie Gehstrecke < 200m	3	schwere Claudicatio intermittens	Laufband 5 min nicht möglich; und aKD nach Belastung < 50mmHG
III	Ruheschmerz	4	Ruheschmerzen	Ruhe-aKD < 40mmHG und/oder aGD < 30mmHG; bzw. schwache pulsatile oder schwache GZO
IV	Ulkus, Nekrose, Gangrän	5	geringe distale trophische Läsionen	Ruhe-aKD < 60mmHG und/oder aGD < 40mmHG; bzw. schwache pulsatile oder schwache GZO
		6	über das metatarsale Niveau reichende schwere trophische Läsionen	Wie Kategorie 5

Chronisch kritische Ischämie > 2 Wochen (CLL)

Abkürzungen : Knöchelarteriendruck aKD; Großzehenarteriendruck aGD; Großzehenoszillographie GZO

Verlauf und Prognose der Erkrankung sind von dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse geprägt. Die Betroffenen haben ein dreifach höheres Risiko an einem kardiovaskulären Vorfall zu versterben als gesunde Vergleichspersonen. Bei den lokalen Beinbeschwerden kommt es in einem Zeitraum von 5 Jahren bei der Hälfte der Erkrankten zu einer Stabilisierung der Symptome. Bei 16% kommt es zu einer Zunahme der Claudicatiobeschwerden, in 25% wird ein Revaskularisation vorgenommen, in 4% führt die pAVK zu einer Amputation [97].

Die Therapie der pAVK besteht primär in der Ausschaltung der Risikofaktoren, dem kontrollierten Gehtraining zur Steigerung der Kollateralisierung, sowie in der Anwendung Lumen eröffnender Verfahren und Gefäßrekonstruktionen [36]. Insbesondere inoperable Patienten können von einer Behandlung mit intraarteriellen Prostaglandininfusionen profitieren [90]. Auch eine Schmerztherapie kann therapeutisch wirksam sein, wenn durch sie eine Verbesserung der Durchblutung, zum Beispiel durch Wiederaufnahme des Gehtrainings, erreicht wird. Als schmerztherapeutische Verfahren stehen die Regionalanästhesie, Sympathikusblockaden, sowie die medikamentöse Therapie mit Analgetika zur Verfügung. Regionalanästhesie und Sympathikusblockade können schmerzlindernd wirken und zu einer Verbesserung der Perfusion führen [52].

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit können eine Vielzahl von Erkrankungen des peripheren Nervensystems erleiden, unter anderem auch Schmerzen und sensorische Defizite [25].

### **1.1.2 Ischämieschmerz**

Die pAVK ist eine führende Ursache für das Auftreten von Schmerzen der unteren Extremität [48]. Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit treten Ischämieschmerzen zunächst akut unter Belastung, später auch in Ruhe auf. Häufig ist zusätzlich ein Entzündungsschmerz bei Gangränbildung zu beobachten [8]. Eine Chronifizierung der Schmerzen ist bei langer Dauer der Erkrankung oder mit zunehmendem Grad der Erkrankung zu beobachten. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist insbesondere bei Schmerzpatienten von Bedeutung. Die Entwicklung eines bio-psycho-sozialen Schmerzmodells trägt wesentlich dazu bei, Schmerz als komplexes, den Menschen wesentlich beeinflussendes Phänomen zu verstehen [5].



Der Ischämieschmerz wird überwiegend als krampfartig, brennend oder ziehend beschrieben. Ischämische Schmerzen können auftreten, wenn bei einer relativen Minderdurchblutung der Sauerstoff- oder Nährstoffverbrauch eines Organs das Angebot überschreitet und anaerobe Kompensationsmechanismen nicht ausreichen [73].

Die Claudicatio intermittens ist das führende Symptom der pAVK. Der akute Klaudikationschmerz ist bei gleicher Belastung reproduzierbar, an Intensität und Ausmaß aber abhängig vom Grad der Belastung [8]. Das Auftreten ischämischer Ruheschmerzen ist stets Zeichen einer schweren Durchblutungsstörung, mit einem Perfusionsdruck niedriger als 50 bis 60mmHg. Andererseits haben einige Patienten trotz noch niedrigerer Perfusionsdrücke keinen Ruheschmerz, auch wenn keine Schäden sensibler Nerven wie beim Diabetes mellitus vorliegen [19].

Ausmaß der Ischämie und Stärke der Schmerzen korrelieren häufig nicht miteinander [61]. Schmerz ist kein direkter Ausdruck einer organischen Schädigung, dessen Intensität zum Grad der Schädigung proportional. Vielmehr kann er als psychophysisches Gesamt ereignis aufgefasst werden, an dessen Aufrechterhaltung und Ausmaß neben körperlichen Veränderungen auch kognitive und affektive Komponenten beteiligt sind. Biologische, psychologische und soziale Faktoren tragen zur Chronifizierung von Schmerz bei. Grundsätzlich sollen akute Schmerzen so suffizient behandelt werden, dass es nicht zum Prozess der Chronifizierung kommt. Die beste Behandlung chronischer Schmerzen ist ihre Prophylaxe. Bei langandauernden Schmerzen sollten neben den somatischen Behandlungsformen, auch psychologische Interventionen erwogen werden [5].

Pathophysiologisch ist die Genese des Ischämieschmerzes weitestgehend ungeklärt. Nach Maier wird sowohl beim belastungsabhängigen Muskelschmerz als auch beim Ruheschmerz das Modell eines Circulus vitiosus aus Ischämie, paradoxe periphere Vasokonstriktion, Schmerz und erhöhter Sympathikusaktivität diskutiert. Hier wird von intakten Nervenfasern ausgegangen, die durch Aktivierung von Nozizeptoren Schmerz vermitteln [56].

Periphere und zentrale Mechanismen können zur Entstehung des Ischämieschmerzes beitragen [99]. Auf der Ebene des peripheren Nervensystems können Entzündungsmediatoren wie Bradykinin, Serotonin, Prostaglandine, ATP (Adenosintriphosphat), NGF

und Wasserstoffionen zu einer Aktivierung der Nozizeptoren führen. Die Aktivierung der Nozizeptoren führt zur Auslösung von Aktionspotentialen und der Weiterleitung der Information. Die Umschaltung auf sekundäre nozizeptive Neurone erfolgt im spinalen Hinterhorn. Die ankommenden Signale werden über inhibitorische oder exzitatorische Interneurone moduliert. Über verschiedene aufsteigende Trakte gelangen die Signale zu höheren Zentren im Gehirn. Neuropathischer Schmerz kann durch periphere und zentrale Sensibilisierung, synaptische Reorganisation im ZNS, sowie Degeneration hemmender Neuronensysteme entstehen. Diese Mechanismen können auch an der Entstehung des Ischämieschmerzes beteiligt sein.

Histologische Untersuchungen zeigen, dass chronische Ischämie zu einer Demyelinisierung von peripheren Nervenfasern führen kann [64], die eine Beeinträchtigung der Nervenleitfähigkeit zur Folge hätte. Diese pathologischen Veränderungen scheinen auf Grund des Zusammenwirkens von Ischämie, Reperfusion und chronischer Hypoxämie zu beruhen [64].

Mittels Licht- und Elektronenmikroskopie konnte gezeigt werden, dass myelinisierte Fasern ( $A\alpha$ -,  $A\beta$ -,  $A\delta$ -Fasern) empfindlicher auf Ischämie reagieren als nicht myelinisierte (C-Fasern) [32].

Jüngere Ergebnisse kommen aus dem neurophysiologischen Gebiet: Weinberg und Kollegen untersuchten sowohl Temperatur- als auch vibratorische Wahrnehmungsfähigkeiten an Patienten mit kritischer Beinischämie. Sie konnten herabgesetzte Schwellenwerte für die Wahrnehmung von Kaltreizen am stärker betroffenen Bein zeigen, während die Schwellenwerte für Vibrationsempfinden an beiden Beinen gleich war. Die herabgesetzte Kaltschwelle führt zu der Annahme, dass  $A\delta$ -Fasern durch Ischämie beeinträchtigt werden [96].

Mit elektrophysiologischen Methoden (Elektromyographie, Elektroneurographie) kann nur die Funktion der markhaltigen Fasern, untersucht werden [13]. Eine Methode zur Untersuchung von C-Fasern ist die Mikroneurographie. Mikroelektroden werden hierbei subkutan, exakt an der zu untersuchenden Einzelfaser angebracht. Somit ist dieses Verfahren zum einen für den Untersucher sehr aufwändig, zum andern für den Patienten schmerzhaft [40][86]. Weiter können Laser evozierte Potentiale (LEP) zur Differenzierung zwischen dicken und dünnen Nervenfasern abgeleitet werden [89]. Dies sind je-

doch experimentelle Ansätze bzw. invasive Verfahren. Es gibt derzeit keinen standardisierten, objektiven Test zur Funktion von dünnen Nervenfasern.

Es gilt daher weitere Informationen zum besseren Verständnis der Ischämieschmerzen und dem Auftreten von sensorischen Defiziten zu sammeln.

### 1.1.3 Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitativ Sensorische Testung ist eine nicht invasive, gut reproduzierbare Methode zur Messung von Sensorik und Schmerzwahrnehmung. Sie erfasst sensible Wahrnehmungsfunktionen in standardisierter Form und gibt Aussage über die Funktion dünner Nervenfasern [29]. Mit Hilfe einer festen Reihenfolge von Tests werden Wahrnehmungsschwellen von genau definierten und kalibrierten sensiblen Stimuli gemessen. Die gesamte nozizeptive Achse - vom Rezeptor bis ins Gehirn - wird überprüft [91].

Thermische, schmerzhaft und nicht schmerzhaft Reize werden deswegen gewählt, weil sie über genau definierte anatomische Strukturen (siehe Tabelle 1.1) vermittelt werden, und somit deren Funktion überprüft werden kann [83]. Basierend auf Untersuchungen durch Nervenblockaden können verschiedene Modalitäten einzelnen Nervenfasern zugeschrieben werden [31][103][107]. Die Sensitivität der thermischen Tests von QST zur Erfassung von C-Faser Neuropathien beträgt zwischen 67% und 100% [85][42] [70]. Durch die Ergänzung der mechanischen Tests kann eine Aussage über die Funktion von A $\beta$ -, A $\delta$ -, C-Fasern gemacht werden [44][76].

**Tabelle 1.1: Sensorische Funktionen [47]**

Modalität	Aktivierter Rezeptor	Afferenz	Zentrale Weiterleitung
Kälte	Kaltrezeptor	A $\delta$	Vorderseitenstrang
Wärme	Warmrezeptor	C	Vorderseitenstrang
Druck	Ruffinikörperchen, Axon-Merkel-Zellkomplex	A $\delta$ , A $\alpha$ ,A $\beta$	Vorderseitenstrang Hinterseitenstrang
Berührung	Meißnerkörperchen	A $\alpha$ ,A $\beta$	Hinterseitenstrang
Vibration	Paccinikörperchen	A $\beta$	Hinterseitenstrang

Die Funktion von  $A\delta$ -Fasern wird durch die Erhebung der Kaltschwelle (CDT, cold detection treshold) und die mechanische Schmerzschwelle (MPT, mechanical pain treshold) untersucht [102]. Die Untersuchung der thermischen Unterschiedschwelle (TSL, thermal sensory limen) gibt Auskunft über das Vorhandensein paradoxer Hitzeempfindungen (siehe Tabelle 1.2). Das Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen (PHS, paroxical heat sensation) kann eine Störung der  $A\delta$ -Kaltfasern, oder eine zentrale Störung für Kaltempfinden zeigen, sowie Aufschluss über eine mögliche C-Faser-Disinhibition geben.

Durch die Erhebung der Warmschwelle (WDT, warm detection treshold), sowie der Hitzeschmerzschwelle (HPT, heat pain treshold) wird die C-Faserfunktion geprüft [102]. Durch die Erhebung der Hitzeschmerzschwelle können Aussagen über das Bestehen einer Hitzehyperalgesie (siehe Tabelle 1.2) als Zeichen einer Sensibilisierung von C-Fasern und  $A\delta$ -Fasern gemacht werden [104].

Die Funktion der  $A\beta$ -Fasern wird durch die Untersuchung der mechanische Detektionsschwelle (MDT, mechanical detection treshold) und die Vibrationsschwelle (VDT, vibration detection treshold) ermittelt.

Durch die Erhebung der Kälteschmerzschwelle (CPT, cold pain treshold) können Aussagen über das Bestehen einer Kältehyperalgesie (siehe Tabelle 1.2) gemacht werden [104].

Ein Zusammenhang von C-Faser- und  $A\delta$ -Faserfunktion bei der Kälteschmerz- und Druckschmerzschwelle (PPT, pressure pain treshold) ist nicht eindeutig geklärt [75].

Mittels Nadelreizstimulatoren wird das Auftreten des Wind-up Phänomens (WUR, Wind-up-ratio) (siehe Tabelle 1.2) untersucht. Die große Spannbreite für diesen Parameter zeigt, dass das Fehlen von Wind-up normal ist [75].

**Tabelle 1.2 Definitionen in Anlehnung an die International Association for the Study of Pain (IASP)[101]**

Allodynie	Schmerz auf Grund eines Reizes, der normalerweise nicht schmerzhaft ist.
Hypästhesie	Herabgesetzte Empfindung gegenüber Berührungsreizen.
Hyperästhesie	Gesteigerte Empfindung gegenüber Berührungsreizen.
Hypoalgesie	Herabgesetzte Schmerzempfindung eines Reizes der normalerweise schmerzhaft ist.
Hyperalgesie	Gesteigerte Schmerzempfindung eines Reizes der normalerweise schmerzhaft ist.
Wind up	Gesteigerte Sensibilisierung als Antwort auf die abnorme zeitliche Summation sich wiederholender C-Faser-Reize
Paradoxe Hitzeempfindung	Hitzewahrnehmung bei Applikation eines Kältereizes [84]

Untersuchungen bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigen, dass die QST geeignet ist, sensorische Defizite festzustellen. In einer Studie an 200 Patienten mit Diabetes mellitus, die regelmäßig in einem Zeitraum von 2 bis zu 10 Jahren regelmäßig untersucht wurden, konnte mittels QST eine mit der Zeit zunehmende Verschlechterung des Vibrationsempfindens festgestellt werden [22].

Thermische Tests in Kombination mit vibratorischen Tests ergaben eine Sensitivität von 92%-95% und eine Spezifität von 77%-86% [92]. Dies führt zur Annahme, dass diese Kriterien zur Langzeitbeobachtung herangezogen werden können [37][92][106].

Nurmmiko und Bowsher stellten fest, dass die Hypästhesie im Anfangsstadium des Herpes zoster auf den weiteren Verlauf der Erkrankung schließen lässt. Bei allen Patienten, die eine postherpetische Neuralgie entwickelten war eine Veränderung der Schwellenwerte festzustellen. Somit kann die Erhebung sensorischer Schwellenwerte ein ergänzendes diagnostisches Mittel sein [65].

Da neuropathische Schmerzen meist mit einer Veränderung der Hautsensibilität einhergehen und keine ausreichenden Daten vorliegen, welche den Schweregrad sensorischer

---

Störungen bei Patienten mit Ischämieschmerz im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv quantitativ beschreiben, ist es sinnvoll QST zur Untersuchung des Ischämieschmerzes einzusetzen [37].

## 1.2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung werden Patienten mit moderater und schwerer pAVK mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die Untersuchung soll klären, ob und inwiefern sensorische Funktionsdefizite bei Patienten, die an Ischämie induzierten Schmerzen leiden durch QST festgestellt werden können. Als weiterer Schritt folgt die Überprüfung, ob mögliche Funktionsdefizite dem Schweregrad der pAVK bzw. Schmerzausmaß des Erkrankten zugeordnet werden können.

Zusätzlich soll geprüft werden, inwiefern der Diabetes mellitus Einfluss auf die Funktionsdefizite hat. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt in einem explorativen Ansatz.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten und Probanden

Nach Erstellung des Studiendesigns und nach erfolgter Zustimmung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität wurden insgesamt 45 Patienten mit pAVK und 20 gesunde Kontrollpersonen in die Studie aufgenommen.

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren:

- Einwilligungsfähigkeit
- manifeste pAVK
- Alter über 18 Jahre

Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren:

- Diagnostizierte neurologische Erkrankungen oder suspekte Befunde

#### 2.1.2 Kontrollkollektiv

Einschlusskriterien für das gesunde Kontrollkollektiv waren:

- Einwilligungsfähigkeit,
- Ausschluss einer pAVK,
- Vorliegen von weniger als zwei Risikofaktoren für pAVK:
  1. Hypertonus
  2. Hypercholesterinämie
  3. Rauchen
  4. Positive Familienanamnese
  5. Alter über 65 Jahre

Ausschlusskriterien für das gesunde Kontrollkollektiv waren:

- Diagnostizierte oder suspekte neurologische Erkrankungen,
- Diabetes mellitus,
- mangelhafte Compliance



## 2.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum von September 2003 bis September 2004 in Zusammenarbeit mit der angiologischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik-Innenstadt. Sowohl stationär aufgenommene, als auch ambulant behandelte Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit wurden über die mögliche Teilnahme an dieser Studie informiert. Bei Interesse wurde eine ausführlicher Aufklärung durchgeführt und schriftlich ihr Einverständnis eingeholt. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte aus dem Bekanntenkreis. In einem ersten Gespräch wurde über Ablauf der Untersuchung und Ziel der Studie informiert. Bei Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie wurde eine ausführliche Aufklärung durchgeführt und schriftlich das Einverständnis eingeholt. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Probanden in die Studie aufgenommen.

## 2.3 Ethik

Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum der Universität München, Großhadern, Marchionistrasse 15, 81377 München (Vorsitzender Prof. Dr. Gustav Paumgartner) zur Begutachtung vorgelegt und von dieser als ethisch unbedenklich begutachtet.

Alle Versuchspersonen wurden vor Einholung ihrer Zustimmung über den genauen Untersuchungsablauf, Ziele und Ablauf der Studie mündlich und schriftlich unter Hinweis auf die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt, und gaben schriftlich ihr Einverständnis. Es wurde eine ausreichende Bedenkzeit eingeräumt.

Die Prüfung fand im Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (zuletzt novelliert 2002 in Washington) statt.

## 2.4 Studienort

Als Studienort dienten Räume der Klinik für Anästhesiologie in der Poliklinik Innenstadt, Pettenkoferstrasse 8A, 80336 München der Ludwigs-Maximilian Universität München.

## 2.5 Studienablauf

Die Untersuchungen wurden von September 2003 bis September 2004 in der Klinik für Anästhesiologie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der LMU München durchgeführt.

Sämtliche Patienten mit pAVK wurden über die mögliche Teilnahme an der Studie informiert. Sofern Interesse bestand wurde eine ausführliche Aufklärung durchgeführt und die schriftliche Zustimmung des Patienten eingeholt. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durchliefen die Patienten zunächst eine angiologische Untersuchung zur Klassifikation je nach Grad der Erkrankung. Anhand der Klassifikation nach Rutherford wurde zwischen Patienten mit moderater pAVK entsprechend den Rutherford-Kategorien 1-3, und Patienten mit schwerer pAVK entsprechend den Rutherford-Kategorien 4 und 5 unterschieden.

Die gesunden Probanden wurden nach Aufklärung und Gabe ihrer schriftlichen Einverständnis ebenso einer Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen.

Die QST wurde gemäß einer Handlungsanweisung aus dem Instituts für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz durchgeführt. Die Untersuchung fand für jeden Studienteilnehmer unter identischen Bedingungen in einem ruhigen Raum, ausgestattet mit einer Patientenliege und den Untersuchungsmaterialien, statt. Die Studienteilnehmer hatten keine Sicht auf den Computerbildschirm. Im Rahmen der thermischen Schwellenwertuntersuchung gab es keine sichtbaren oder hörbaren Zeichen, die den Beginn der Temperaturveränderung anzeigen. Bei der Untersuchung der mechanischen Detektionsschwellen war dem Studienteilnehmer die Sicht auf Skalen der einzelnen Untersuchungsgeräte verwehrt. Die gesamte Prozedur dauerte circa eine Stunde. Bei den Patienten wurde zu Beginn stets das Untersuchungsareal, im Anschluss das Kontrollareal vollständig getestet. Ein Schema des Studienablaufes ist in Abbildung 2.1 dargestellt.



## 2.6 Angiologische Untersuchung

Die angiologischen Untersuchungen wurden zur Diagnosesicherung und zur Feststellung des Ausmaßes der Erkrankung durchgeführt. Sie umfasste eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Palpation der Pulse und Auskultation der Gefäße. Technische Untersuchungen wie die Laufbandergometrie, Messung der systolischen Knöchelarteriendrucke, sowie gegebenenfalls die Oszillographie dienen der Objektivierung und Graduierung der Durchblutungsstörungen. So konnte eine Gruppeneinteilung der Untersuchungsteilnehmer vorgenommen werden.

Hierzu wurden die im Folgenden besprochenen Parameter erhoben:

### 2.6.1 Pulstastbefunde

Die standardisierte Untersuchung umfasst die etagenweise und im Seitenvergleich durchgeführte Palpation von Arteria radialis und ulnaris, Arteria femoralis, Arteria poplitea, Arteria tibialis posterior sowie Arteria dorsalis pedis. Bei der Gruppe der gesunden Probanden waren zweifelsfrei tastbare Pulse gefordert.

### 2.6.2 Systolische Knöchelarteriendrucke (Ankle-brachial-index, ABI)

Mittels Dopplerverfahren (Fa. Kranzbühler logidop® 2, Solingen) wird der systolische Knöchelarteriendruck ermittelt. Zur Messung wird die Blutdruckmanschette oberhalb des Knöchels angelegt, auf suprasystolische Werte inflatiert und mittels der Dopplersonde das Wiederauftreten des Pulssignals über der Arteria dorsalis pedis, der Arteria tibialis posterior und eventuell über der Arteria fibularis beim Ablassen der Blutdruckmanschette registriert. Bei Gesunden kann der systolische Knöchelarteriendruck im Liegen ca. 0-20mmHg niedriger als der systolischen Oberarmarteriendruck sein. Der Quotient der beiden Werte wird als Knöchel-Arm-Index (ABI) angegeben. Der Normwert liegt bei 1,0-1,3 beim Gesunden. Ein ABI <0,9 ist mit einer 95 prozentigen Sensitivität und Spezifität aussagekräftig für das Vorliegen einer angiographisch nachweisbaren pAVK [80], auch wenn keine klinischen Symptome angegeben werden. Bei Patienten mit einer Claudicatio intermittens im Stadium II nach Fontaine liegen die Werte zwischen 0,9 und 0,5. Eine extremitätengefährdende Ischämie ist in der Regel bei Wer-

ten unter 0,4 festzustellen. Üblicherweise liegt dann der absolute Knöchelarterienverschlussdruck  $\leq 50$  mmHg.

Eine Sonderstellung nehmen Diabetiker ein. Wegen schlechter, bis fehlender Komprimierbarkeit der Arterien – bedingt durch Mediasklerose – sind die gemessenen Knöchelarteriendrucke falsch hoch. Ein ABI von  $>1,3$  sollte den Verdacht auf eine Mediasklerose lenken. Bei Mediasklerose der Knöchelarterien können die Zehenarterien, die in der Regel nicht von der Mediasklerose betroffen sind zur Messung des systolischen Zehenarteriendruckes herangezogen werden. Die Werte liegen normalerweise etwa 10 mmHg unter dem systolischen Knöchelarteriendruck.

### 2.6.3 Laufbandergometrie

Die standardisierte Ermittlung der schmerzfreien Gehstrecke wird auf einem Laufband der Firma Woodway (Woodway-Geres GmbH, Weil am Rhein) mit einer Einstellungen von 3,2 km/h und 10% Steigung durchgeführt. Gemessen werden die schmerzfreie Gehstrecke und die maximale Gehstrecke, der Abfall der Knöchelarteriendrucke unmittelbar nach der Belastung sowie die Zeit, bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Der Patient wird angewiesen auf dem Laufband zu gehen. Beim erstmaligen Auftreten von Schmerz in den Beinen soll er dies bekannt geben, aber dennoch weiter laufen. Erst bei maximal erträglicher Schmerzhaftigkeit soll der Test abgebrochen werden. Die Entfernung, die der Patient bis zu diesem Zeitpunkt zurücklegen konnte, wird als maximale Gehstrecke gewertet. Als normal gilt das Ergebnis des Laufbandtests bei einer Gehleistung von 5 Minuten ohne relevanten Abfall der Knöchelarteriendrucke unmittelbar nach Belastung. Ein Druckabfall  $>20\%$  des Ausgangswertes und eine verzögerte Rückkehr von  $>3$  Minuten werden als pathologisch angesehen und sprechen für das Vorliegen einer signifikanten arteriellen Obstruktion. Das Absinken der Knöchelarteriendrucke auf Werte  $<50$  mmHg gilt als Nachweis einer hämodynamisch signifikanten arteriellen Obstruktion. Patienten mit spAVK konnten die Laufbanduntersuchung nicht durchführen. Dementsprechend konnte keine Doppleruntersuchung nach Belastung erfolgen.

### 2.6.4 Segmentale Oszillographie

Bei der elektronischen Segmentoszillographie werden die mit dem Herzzyklus auftretenden Pulsvolumenschwankungen in Extremitätensegmenten plethysmographisch erfasst, verstärkt und aufgezeichnet. Die Form der Kurven sowie die Höhe der Amplitude

geben Hinweise auf das Vorhandensein von vorgeschalteten Obstruktionen. Eine pathologische Kurve weist auf eine proximal des Messortes gelegene Pathologie hin. Es wird mit dem Infraton Pulsoszillograph 2000 (BOUCKE und CO, Reutlingen) gearbeitet. Eine schwache pulsatile, oder sehr schwache Vorfußoszillographie gilt als ein Kriterium der chronisch kritische Beinischämie [80].

### **2.6.5 Transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcpO<sub>2</sub>)**

Die Messung der transkutanen Sauerstoffsättigung wurde eingesetzt, wenn klinisch ein Stadium III oder IV nach Fontaine vorlag. Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung ist eine nicht-invasive Methode, die es erlaubt, die Sauerstoffversorgung der Haut anhand der Sauerstoffspannung zu quantifizieren und somit eine Aussage über die kutane Durchblutung zu ermöglichen. Die Messung des tcpO<sub>2</sub> kann als Messung des Überschusses von Sauerstoffmolekülen gewertet werden, die während maximaler Hyperämie aus den Kapillarschlingen an die Hautoberfläche diffundieren. Da bei 44°C eine maximale Hyperämie erreicht wird, werden die tcpO<sub>2</sub>-Sonden auf diese Temperatur geheizt. Der Sauerstoffpartialdruck wird mittels pO<sub>2</sub>-Messgerät (Radiometer, Copenhagen tina TCM4) bestimmt. Das Gerät ist auf 151mmHg kalibriert. Normalwerte für den Sauerstoffpartialdruck sind im Sitzen 94±10mmHg, im Liegen 64±10mmHg. Als kritischer Wert für eine Ischämie gilt ein Sauerstoffpartialdruck kleiner 30mmHg nach einer Liegedauer von circa 15-20 Minuten. Ein tcpO<sub>2</sub> kleiner 30mmHG gilt in der Klassifikation nach Rutherford neben der fehlenden oder kaum pulsatilen Großzehenoszillation als eines der Kriterien für die kritische Extremitätenischämie. Klinisch entspricht dies einem Stadium III oder IV nach Fontaine.

## 2.7 Quantitativ sensorische Testung

Die quantitativ sensorische Testung beinhaltet die Bestimmung verschiedener sensorischer Empfindungs- und Toleranzschwellen auf mechanische und thermische Reize. Zur Durchführung der QST liegt eine genaue Handlungsanweisung für den Untersucher vor. Diese beinhaltet einen standardisierten Wortlaut um dem Patienten den Ablauf der Prozedur zu erklären und das standardisierte Vorgehen bei der Untersuchung [74]. Die standardisierte QST wurde vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt [76].

### 2.7.1 Bestimmung thermischer Schwellen

Die Bestimmung der thermischen Schwellen erfolgt mit dem *Thermal Sensory Analyzer II* (TSA II Medoc Inc., Ramat Ishai, Israel) (siehe Abbildung 2.2). Der TSA II ist ein computergestütztes Gerät zur quantitativen Erfassung der Funktion von dünn myelinisierten A-Fasern sowie von unmyelinisierten C-Fasern. Es werden sensorische Schwellenwerte für Kälteempfindung, Wärmeempfindung, kälteinduzierten Schmerz, hitzeinduzierten Schmerz, sowie die thermische Unterschiedsschwelle ermittelt.

Abbildung 2.2 Thermal Sensory Analyzer II (Medoc , Israel) [102]

Die thermischen Schwellenwerte werden mittels Grenzwertmethode ermittelt. Dies bedeutet, dass kontinuierlich sich ändernde Stimuli durch das Stop-Signal des Probanden unterbrochen werden, sobald die geforderte Empfindung eingetreten ist.

Zu diesem Zweck wird eine Thermode mit einem Peltier-Element (siehe Abbildung 2.3) auf die Haut des zu untersuchenden Areals platziert. Die Kontaktfläche der Thermode beträgt 3x3 cm. Die Basistemperatur der Thermode beträgt zu Beginn jeder Untersuchung 32°C. Über die Thermode werden kontinuierlich auf- oder absteigende Temperatureize an die Haut übertragen. Durch Drücken einer Stop-Taste wird die Temperaturveränderung unterbrochen. Aus Sicherheitsgründen liegen die Temperaturen, bei denen das Gerät automatisch abschaltet bei 0°C und 50°C. Als durchschnittliche Schwelle wird der Mittelwert aus einer bestimmten Anzahl an Tests in einer Datenbank gespeichert.



Abbildung 2.3 Peltier- Elektrode [102]

Die praktische Durchführung der Untersuchung beginnt mit einer ausführlichen Erklärung des Testablaufes, sowie einer Probetestung, bis der Patient den Test verstanden hat.

Zu Beginn der Untersuchung werden Detektionsschwellen für kalte Reize (CDT) gemessen. Hierbei kühlt sich die Thermode von der Basistemperatur 32°C ausgehend mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s ab. Der Patient wird angewiesen *„sofort auf die Stop-Taste zu drücken, wenn er erstmals eine Veränderung der Temperatur nach kalt oder kühler, fühlt“* [74]. Im Anschluss erwärmt sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur. Diese Prozedur wird drei mal durchgeführt.



Weiter werden Schwellenwerte für warme Reize (WDT) ermittelt. Hierbei erwärmt sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von  $1^{\circ}\text{C}/\text{s}$ . Der Patient wird angewiesen „*sofort auf die Stop-Taste zu drücken, wenn er erstmals eine Veränderung der Temperatur nach warm oder wärmer, fühlt*“ [74]. Im Anschluss kühlt sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur von  $32^{\circ}\text{C}$  ab. Diese Prozedur wird ebenfalls drei mal durchgeführt.

Zur Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) werden dem Patienten alternierende kalte und warme Temperaturreize geboten. Die Thermode bietet die Temperaturveränderung mit einer Geschwindigkeit von  $0,7^{\circ}\text{C}/\text{s}$ . Die Basistemperatur liegt bei  $32^{\circ}\text{C}$ . Der Patient wird angewiesen „*sofort auf die Stop-Taste zu drücken, wenn er erstmals eine Veränderung der Temperatur nach warm oder kalt, fühlt*“ [74]. Ohne Rückkehr zur Ausgangstemperatur folgt dann die nächste Temperaturveränderung. Beim Drücken der Stop-Taste soll angegeben werden, ob die Temperaturveränderung als kalt oder warm empfunden worden ist. Diese Prozedur wird drei mal durchgeführt. Sie dient auch der Ermittlung paradoxer Hitzeempfindungen bei Kaltreizen.

Des Weiteren werden Schwellenwerte für den Kälteschmerz (CPT) gemessen. Die Thermode kühlt sich mit einer Geschwindigkeit von  $1^{\circ}\text{C}/\text{s}$  ab. Der Patient wird angewiesen „*sofort auf die Stop-Taste zu drücken, sobald zu der Wahrnehmung von Kälte eine zusätzliche schmerzhafte Empfindung zu verspüren ist*“ [74]. Im Anschluss erwärmt sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur von  $32^{\circ}\text{C}$ . Diese Prozedur wird insgesamt drei mal wiederholt.

Zum Abschluss der thermischen Testung wird die Hitzeschmerzschwelle (HPT) ermittelt. Die Thermode erwärmt sich mit einer Geschwindigkeit von  $1^{\circ}\text{C}/\text{s}$ . Der Patient wird angewiesen „*sofort auf die Stop-Taste zu drücken, sobald zu der Wahrnehmung von Hitze eine zusätzliche schmerzhafte Empfindung zu verspüren ist*“ [74]. Im Anschluss kühlt sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur ab. Diese Prozedur wird ebenfalls drei mal durchgeführt.

### 2.7.2 Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle

Die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle (MDT) erfolgt mit einem Set standardisierter von Frey Haare (OptiHair<sub>2</sub>, von Frey Filaments, MARSTOCK<sup>nervtest</sup>, Germany), (siehe Abbildung 2.4). Hierbei handelt es sich um Glasfaserfilamente bestimmter

Durchmesser mit einheitlicher Beschaffenheit und Kontaktfläche von  $<1 \text{ mm}^2$ , die unempfindlich gegenüber Temperaturveränderungen und Feuchtigkeit sind. Sie müssen jeweils in gleicher Art und Weise aufgesetzt werden, bis die Faser beginnt sich durchzubiegen. Somit können Intensitäten von 0.25mN, 0.5mN, 1mN, 2mN, 4mN, 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 128mN und 256mN aufgebracht werden.



Abbildung 2.4 von Frey Filamente

In fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten wird der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle ermittelt [2].

Die Untersuchung beginnt mit einer Intensität von 16mN. Anschließend wird in absteigender Folge das von Frey Haar der nächst tieferen Intensität aufgebracht, bis der Proband keine Berührung mehr spürt. Diese Intensität stellt den ersten unteren Schwellenwert dar. Im weiteren Verlauf werden vom unteren Schwellenwert ausgehend die nächst höheren applizierbaren Intensitäten aufgebracht bis erneut eine Berührung beim Aufsetzen des von Frey Filaments gespürt wird. Dieser Wert stellt den oberen Schwellenwert dar. Nun werden in der selben Art und Weise weitere untere und obere Schwellenwerte ermittelt, so dass letztlich fünf überschwellige und fünf unterschwellige Werte vorliegen [74].

Der Proband wird angewiesen zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung auf das Untersuchungsareal zu schauen und eine Berührungswahrnehmung mit einem „Ja“ zu bestätigen.

### 2.7.3 Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle

Ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren (Pinprick punctate probes, Mainz) (siehe Abbildung 2.5) dient der Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT). Als mechanische Schmerzschwelle wird die erstmalige Empfindung einer stechenden Qualität definiert. Hierzu werden Nadelreizstimulatoren mit definierten Stimulusintensitäten, sowie einer flachen Kontaktfläche mit einem Durchmesser von 0,2 mm benutzt. Ein Nadelreizstimulator besteht aus einer Führungsröhre, in der eine stumpfe Nadel, mit einem bestimmten Gewicht versehen, frei beweglich, eingebracht ist. Durch die genau normierten Gewichte, werden Stimulusintensitäten von 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 128mN, 256mN und 512mN aufgebracht. Hierbei ist zu beachten, dass die Haut des Patienten nur von der stumpfen Nadel selbst, nicht aber von der Führungsröhre des Stimulators berührt wird.



Abbildung 2.5 Nadereizstimulatoren (Pinprick punctate probes)

Der Patient wird angewiesen eine stechende Berührung mit „Ja“, eine Berührung ohne stechenden Charakter mit „Nein“ zu kommentieren.

Auch hier wird der geometrische Mittelwert aus fünf überschwelligen und fünf unterschwelligen Werten ermittelt.

Die Untersuchung beginnt mit einer Kraft von 8mN. Anschließend wird der Reizstimulator der jeweils nächst höheren Intensität aufgebracht, bis der Patient ein Stechen wahrnimmt. Dieser Wert gilt als erster Schwellenwert. Nun erfolgt eine Umkehrung der Applikationsreihenfolge mit der nächst kleineren Intensität bis keine Schmerz Wahrnehmung mehr auftritt. Dieser Wert gilt als zweiter Schwellenwert. Im Folgenden werden vier weitere überschwellige und vier weitere unterschwellige Werte ermittelt.

#### **2.7.4 Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität der Haut und der mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen**

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität (Mechanical pain sensitivity, MPS) der Haut sowie der mechanischen Allodynie (ALL) bei bewegten Reizen wird eine Auswahl bestimmter Reize in balancierter Reihenfolge appliziert. Zum Set gehören sieben Nadelreizstimulatoren mit stumpfer Kontaktfläche und standardisierten Stimulusintensitäten von 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 128mN, 256mN und 512mN, ein Wattebausch zum Aufbringen einer Kraft von 3mN, ein weicher Pinsel zum Aufbringen einer Kraft von 200-400mN sowie ein Q-Tip mit Plastikhalter zum Aufbringen einer Kraft von 100mN (siehe Abbildung 2.6). Die Stimulatoren für leichte Berührungsreize werden in einer einzelnen streichenden Bewegung (1-2 cm) über die Haut geführt. Die Nadelreizstimulatoren werden in gleicher Art und Weise, wie im vorhergehenden Test aufgebracht.

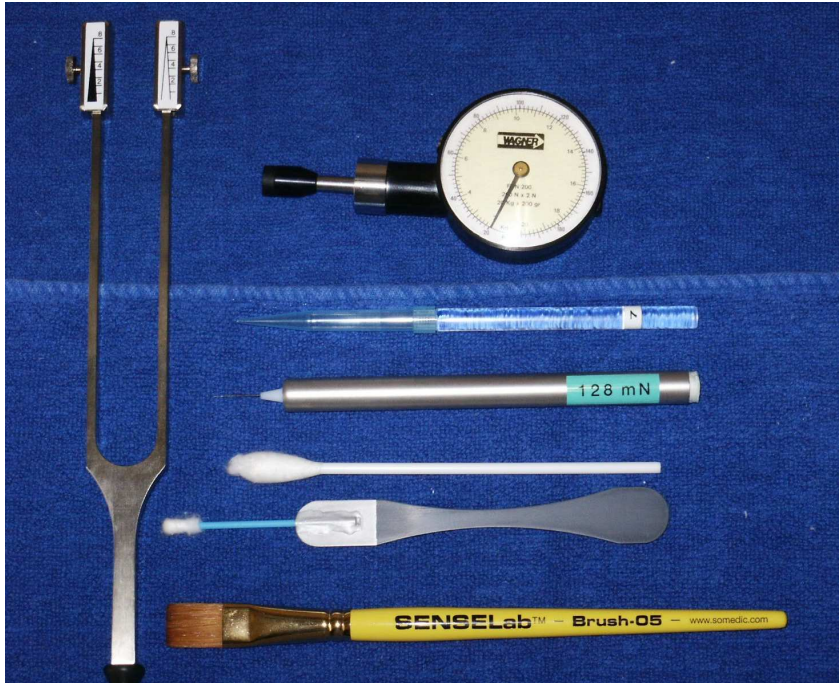


Abbildung 2.6 Set aus (links) Stimmgabel , (von oben nach unten) Druckalgotometer, von Frey-Filament, Nadelreizstimulator, Wattebausch, Q-Tip, Pinsel

Der Patient soll mit Hilfe einer numerischen Skala (NRS, numeric rating scale) im Bereich von 0-100 die Schmerzintensität bewerten. Wird der Reiz als Berührung, ohne schmerzhaft Komponente wahrgenommen, soll die Empfindung mit einer 0 bewertet werden (NRS, 0 = kein Schmerz). Für die Beurteilung der schmerzhaften Komponente gilt: je höher der Zahlenwert, desto schmerzhafter die Empfindung. Der Zahlenwert 100 ist als maximal vorstellbarer Schmerz definiert.

### 2.7.5 Bestimmung des Wind-up Phänomens

In diesem Test wird die Schmerzintensität eines einzelnen Nadelreizes mit der einer Serie von 10 Nadelreizen (1/sec) verglichen. Die Untersuchung will herauszufinden, inwiefern ein wiederholter konstanter Stimulus (1Hz) das Schmerzempfinden erhöht. Die Prozedur wird im Gesicht mit einem Nadelreizstimulator einer Intensität von 128 mN, ansonsten mit einer Intensität von 256mN durchgeführt. Der Patient soll wieder mit Hilfe einer numerischen Skala im Bereich von 0-100 die Schmerzintensität bewerten. Wird der Reiz als Berührung, ohne schmerzhaft Komponente wahrgenommen, soll die Empfindung mit einer 0 bewertet werden (NRS, 0 = kein Schmerz). Für die Beurteilung der schmerzhaften Komponente gilt: je höher der Zahlenwert, desto schmerzhafter die Empfindung. Der Zahlenwert 100 ist als maximal vorstellbarer Schmerz definiert.

### 2.7.6 Bestimmung der Vibrationsschwelle

Zur Untersuchung der Vibrationsschwelle (VDT) bedient man sich einer Stimmgabel mit der Frequenz 64 Hz, die mit einer Skala von 0-8 ausgestattet ist. Die Stimmgabel wird schwingend auf das Untersuchungsareal aufgesetzt. Der Patient wird angewiesen mit „Jetzt“ zu signalisieren, ab wann er die Vibrationen nicht mehr spürt. Diese Prozedur wird drei mal wiederholt. Aus den drei Vibrationsschwellen wird die endgültige Vibrationsschwelle arithmetisch gemittelt.

### 2.7.7 Bestimmung der Druckschmerzschwelle

Zur Charakterisierung von Tiefenschmerz erfolgt die Bestimmung der Druckschmerzschwelle (PPT) mittels eines stumpfen Druckalgometers (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). Dieser mechanische Stimulator besitzt eine stumpfe Kontaktfläche von  $1\text{cm}^2$  und ist mit einer Ablesemöglichkeit zur Druckmessung ausgestattet. Eine Intensität von 0,5kg bis zu 10kg kann appliziert werden. Das Untersuchungsgerät wird sowohl im Testgebiet als auch im Kontrollgebiet über definierten Muskeln aufgebracht. Durch kontinuierliche Zunahme der Intensität, 0,5kg/s, wird die Druckschmerzschwelle über dem entsprechenden Gebiet bestimmt. Der Patient wird hierbei angewiesen sofort mit „Jetzt“ zu signalisieren, ab wann die Wahrnehmung von Druck ihre Qualität verändert mit dem zusätzlichen Eindruck zum Beispiel eines Stechens oder ziehenden Schmerzes. Dies Prozedur wird drei mal wiederholt. Daraus wird der arithmetische Mittelwert ermittelt.

### 2.7.8 Untersuchungsareale

Von der Erkrankung sind periphere Gefäßabschnitte betroffen. Als Testgebiet für die Untersuchung wird das Versorgungsgebiet des Nervus suralis am lateralen Fußrücken gewählt, als Kontrollgebiet das Versorgungsgebiet des Nervus maxillaris (siehe Abbildungen 2.7 und 2.8). Diese Untersuchungsareale wurden gewählt, um ein Hautareal, das von der pAVK betroffen ist (lateraler Fußrücken), einem Hautareal gegenüberzustellen, das nicht davon betroffen ist (Gesicht). Somit können die sensorischen Funktionen eines zentral liegenden Hautareals, den sensorischen Funktionen eines Hautareals mit peripherer Gefäßversorgung gegenübergestellt werden.

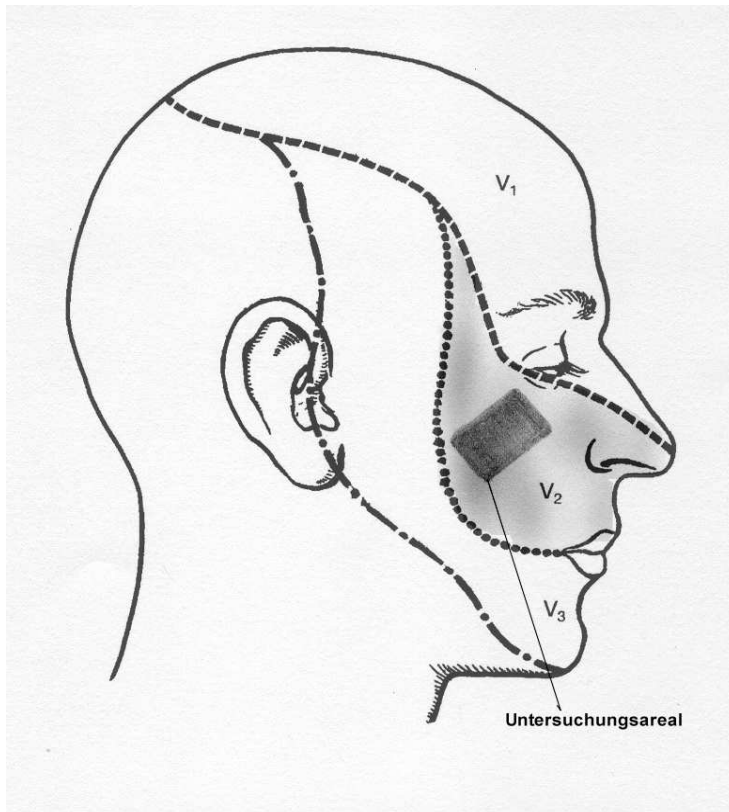


Abbildung 2.7 Untersuchungsareal im Versorgungsgebiet des Nervus maxillaris (V2, grau hinterlegt) [4]

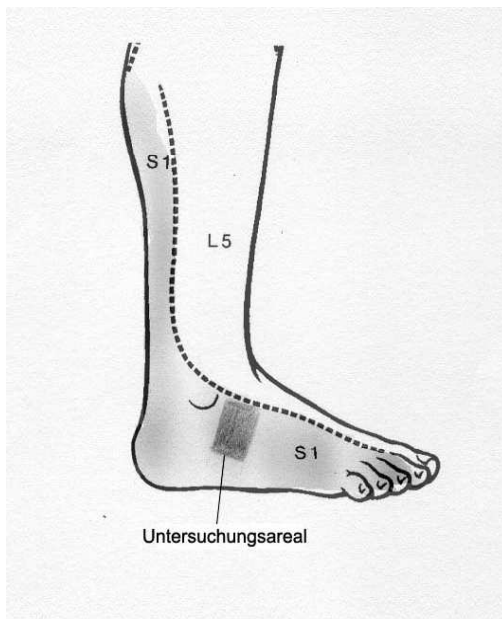


Abbildung 2.8 Untersuchungsareal im Versorgungsgebiet des Nervus suralis (S1, grau hinterlegt) [4]

## 2.8 Biometrie

Die Erhebung und Aufzeichnung der Daten erfolgt computergesteuert bei den thermischen Tests unter Benutzung des Thermal sensory analyzer TSA II und der dazugehörigen Software. Die Erhebung und Eingabe der Daten der mechanischen Tests erfolgt durch den Untersucher, eine computergestützte Berechnung der Mittelwerte folgt.

Ein QST-Standard-Formblatt beinhaltet schließlich sämtliche Mittelwerte der Testvariablen im Vergleich Testareal-Kontrollareal, sowie das Geschlecht, Alter und die Diagnose des Untersuchten. Einige QST-Parameter (CDT, WDT, TSL, MDT, MPT, ALL, WUR, PPT) sind nicht normalverteilt. Normalverteilung wird durch logarithmisches Transformieren (Log-Normalverteilung) erreicht [76]. Kälteschmerz, Hitzeschmerz, Paradoxe Hitzeempfindung und Vibration werden als Rohdaten dargestellt, da sie einer Normalverteilung unterliegen. Um den Verlust von Nullwerten durch das logarithmische Transformieren auszuschließen, werden für Mechanische Schmerzwahrnehmung und Allodynie zu allen Werten 0,1 addiert [54].

Die Daten werden mit dem Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS 11) ausgewertet. Ein einfaktorieller ANOVA-Test wird als globaler Test zum Vergleich der einzelnen Gruppen durchgeführt. Für den Fall, dass der einfaktorielle ANOVA Test signifikante Unterschiede aufweist, wird weiter der LSD (last significance difference) Post hoc Test benutzt, um signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen (mpAVK und spAVK) und der Kontrollgruppe (KG) zu ermitteln. Die selbe Prozedur wird zur Analyse der Untergruppe – Patienten ohne Diabetes mellitus (DM) – vorgenommen. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wird als statistisch signifikant gewertet.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten und Probanden

45 Patienten und 20 Kontrollpersonen wurden in die Untersuchung eingeschlossen und mittels QST untersucht. Die Charakteristika sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

**Tabelle 3.1 Charakteristika: Alter und Geschlecht**

		KG	mpAVK	spAVK
Anzahl		20	29	16
Alter in Jahren	Mittelwert $\pm$ SF	68 $\pm$ 1	63 $\pm$ 1	70 $\pm$ 2
Geschlecht	Männlich ( <i>n</i> )	10	24	12
	Weiblich ( <i>n</i> )	10	5	4

Charakteristika der Kontrollgruppe (KG), Gruppe der Patienten mit moderater pAVK (mpAVK) und Gruppe der Patienten mit schwerer pAVK (spAVK). Darstellung der Anzahl (*n*), sowie Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SF).

Die Studienteilnehmer weisen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in unterschiedlicher Ausprägung auf. Anamnestisch wurden der Body-mass-Index (BMI), eine Erkrankung an Diabetes mellitus, sowie das Vorliegen einer arterielle Hypertonie und einer Hypercholesterinämie erhoben ( siehe Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2 Verteilung und Ausprägung von Risikofaktoren und Vorerkrankungen**

		KG	mpAVK	spAVK
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert $\pm$ SF	23,7 $\pm$ 0,7	26,0 $\pm$ 0,8	24,4 $\pm$ 0,9
Diabetes mellitus	Ja / Nein ( <i>n</i> )	0/20	8/21	8/8
	noch nie ( <i>n</i> )	14	0	2
Raucher	Ex-Raucher ( <i>n</i> )	5	14	3
	Raucher ( <i>n</i> )	1	15	10
Arterieller Hypertonus	Ja/ Nein ( <i>n</i> )	9/11	21/7	11/5
Hypercholesterinämie	Ja/ Nein ( <i>n</i> )	5/15	24/5	8/7
Familiäre Vorgeschichte bzgl. pAVK	Ja/ Nein ( <i>n</i> )	1/19	5/21	2/12
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Ja/ Nein ( <i>n</i> )	1/19	12/17	11/5
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	Ja/ Nein ( <i>n</i> )	0/20	7/19	4/10

Verteilung und Ausprägung der Risikofaktoren und Vorerkrankungen. Darstellung der Anzahl (*n*) pro Gruppe, sowie Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SF).

Anhand der klinischen Untersuchung der Patienten konnte eine Zuordnung der Patienten in die Gruppen mpAVK und spAVK erfolgen (siehe Tabelle 3.3). Patienten mit spAVK konnten die Laufbanduntersuchung nicht durchführen. Dementsprechend konnte keine Doppleruntersuchung nach Belastung erfolgen. Die Messung der transkutanen Sauerstoffsättigung wurde eingesetzt, wenn klinisch ein Stadium III oder IV nach Fontaine vorlag.

Die Schmerzanamnese unterscheidet sich hinsichtlich der Art der Belastung zwischen den Gruppen. In der Gruppe der Patienten mit mpAVK wurden die Patienten angewiesen die Schmerzintensität in Ruhe und nach Laufbandbelastung (absolute Wegstrecke) zu beurteilen. Die Patienten mit spAVK gaben die Schmerzintensität in Ruhe und während täglicher normaler Belastung an.

**Tabelle 3.3 Klinische Untersuchung**

		KG	mpAVK	spAVK
Ankle/brachial Index		1,18 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,79 ± 0,12
Laufband (Meter)	Bis zum Auftreten von Claudicatio intermittens	-	61 ± 6	-
	Absolute Wegstrecke	-	123 ± 22	-
Doppler Untersuchung (nach Belastung) (mmHG)		-	34,0 ± 3,8	-
Transkutane Sauerstoffsättigung (mmHG)		-	-	18 ± 4
Spontaner Schmerz	Ja/ Nein ( <i>n</i> )	0/20	11/15	10/0
Schmerz (numerical rating scale, NRS:1-100)	Absolute Wegstrecke	-	77 ± 0,4	84 ± 0,5*
	Ruhschmerz	-	13 ± 0,4	52 ± 0,9

Klinische Untersuchung der Kontrollgruppe (KG), Gruppe der Patienten mit moderater pAVK (mpAVK) und Gruppe der Patienten mit schwerer pAVK (spAVK). Mittelwerte ± Standardfehler (SF).

\* Schmerz während täglicher normaler Belastung

### 3.2 QST

Die Analyse über die drei Gruppen (KG, mpAVK, spAVK) mittels einfaktorieller ANOVA zeigte folgende signifikante Unterschiede :

Patienten mit pAVK weisen am schwerer betroffenen Bein signifikant erhöhte Schwellenwerte für CDT (ANOVA  $p=0,001$ ), WDT, MDT , und VDT (alle ANOVA  $p<0,001$ ) auf. Weiter sind ein positives Wind-up Phänomen (WUR; ANOVA  $p<0,001$ ), eine Veränderung der mechanischen Allodynie (ALL; ANOVA  $p=0,009$ ) sowie paradoxe Hitzeempfindungen (PHS; ANOVA  $p=0,043$ ) festzustellen.

Bei der Analyse der Patienten ohne Diabetes mellitus ist eine signifikante Erhöhung der Schwellenwerte für CDT (ANOVA  $p=0,012$ ), WDT (ANOVA  $p=0,009$ ), HPT (ANOVA  $p=0,010$ ), MDT (ANOVA  $p=0,019$ ) und VDT (ANOVA  $p<0,001$ ) festzustellen. Ein positives Wind up Phänomen (WUR; ANOVA  $p=0,001$ ) tritt ebenfalls auf.

Patienten mit pAVK weisen im Gesicht erhöhte Schwellenwerte für CDT (ANOVA  $p=0,008$ ), WDT (ANOVA  $p=0,031$ ), MDT (ANOVA  $p=0,021$ ) und VDT (ANOVA  $p=0,050$ ), sowie ein positives Wind up Phänomen (WUR; ANOVA  $p=0,022$ ) auf.

Im Gesicht ist in der Gruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus eine signifikante Erhöhung der Schwellenwerte für MDT (ANOVA  $p=0,043$ ) zu erkennen. Weiter tritt in dieser Gruppe ein positives Wind up Phänomen (WUR; ANOVA  $p=0,041$ ) auf.

Bei signifikanter ANOVA wurde mittels LSD post hoc Test nach signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Patientengruppen gesucht. Die Ergebnisse des LSD post hoc test sind in der Tabelle 3.4, sowie in den folgenden Abbildungen 3.1 bis 3.13 dargestellt.

In der folgenden Tabelle 3.4 werden die mittels QST erhobenen Daten als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler, sowie die mittels LSD post hoc Test ermittelten signifikanten Unterschiede dargestellt:

Tabelle 3.4 Quantitativ sensorische Testung (QST) der Kontrollgruppe (KG), der Patienten mit moderater pAVK (mpAVK), sowie der Patienten mit schwerer pAVK (spAVK)

		<u>Thermische Schwellen</u>				
		KG	mpAVK		spAVK	
			gesamt	ohne DM	gesamt	ohne DM
		n=20	n=29	n=21	n=16	n=8
CDT (lg °C)	Betroffenes Bein	0,76 ± 0,05	0,88 ± 0,06	0,84 ± 0,08	1,14 ± 0,07**	1,16 ± 0,12**
	Gesicht	0,21 ± 0,06	0,21 ± 0,04	0,21 ± 0,06	0,45 ± 0,06**	0,41 ± 0,11
WDT (lg °C)	Betroffenes Bein	0,77 ± 0,06	0,93 ± 0,04*	0,89 ± 0,05	1,09 ± 0,04**	1,09 ± 0,05**
	Gesicht	0,36 ± 0,07	0,41 ± 0,05	0,40 ± 0,06	0,60 ± 0,07*	0,56 ± 0,08
TSL (lg °C)	Betroffenes Bein	1,05 ± 0,06	1,10 ± 0,07	1,07 ± 0,09	1,22 ± 0,09	1,22 ± 0,11
	Gesicht	0,49 ± 0,09	0,57 ± 0,05	0,58 ± 0,06	0,67 ± 0,08	0,71 ± 0,12
PHS (x/3)	Betroffenes Bein	0,1 ± 0,1	0,9 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,5
	Gesicht	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,25 ± 0,25
CPT (°C)	Betroffenes Bein	12,8 ± 2,1	11,2 ± 1,9	11,4 ± 2,6	5,4 ± 1,8	5,2 ± 1,8
	Gesicht	20,8 ± 2,1	20,8 ± 1,7	20,6 ± 2,1	17,7 ± 2,3	15,2 ± 3,4
HPT (°C)	Betroffenes Bein	45,2 ± 0,7	45,0 ± 0,5	44,5 ± 0,6	46,8 ± 1,0	48,3 ± 0,6*
	Gesicht	40,5 ± 1,1	39,4 ± 0,7	38,4 ± 0,8	40,4 ± 1,2	41,2 ± 2,0

Mechanische Schwellen

		KG	mpAVK		spAVK	
			gesamt	ohne DM	gesamt	ohne DM
		n=20	n=29	n=21	n=16	n=8
MDT (lg mN)	Betroffenes Bein	0,57 ± 0,10	1,11 ± 0,12*	1,10 ± 0,15*	1,61 ± 0,25**	1,28 ± 0,37*
	Gesicht	-0,56 ± 0,05	-0,48 ± 0,06	-0,56 ± 0,04	-0,17 ± 0,17**	-0,20 ± 0,28*
MPT (lg mN)	Betroffenes Bein	1,32 ± 0,14	1,40 ± 0,12	1,47 ± 0,15	1,69 ± 0,18	1,35 ± 0,26
	Gesicht	1,07 ± 0,11	1,06 ± 0,06	1,07 ± 0,08	1,14 ± 0,12	1,11 ± 0,22
MPS (lg)	Betroffenes Bein	0,38 ± 0,15	0,21 ± 0,13	0,19 ± 0,15	0,19 ± 0,20	0,40 ± 0,32
	Gesicht	0,53 ± 0,17	0,55 ± 0,10	0,57 ± 0,12	0,87 ± 0,11	0,87 ± 0,18
ALL (lg)	Betroffenes Bein	-1,00 ± 0,00	-0,79 ± 0,10	-0,87 ± 0,10	-0,39 ± 0,23**	-0,62 ± 0,27
	Gesicht	-1,00 ± 0,00	-0,94 ± 0,04	-0,99 ± 0,01	-0,77 ± 0,16	-0,76 ± 0,24
Wind-up (lg)	Betroffenes Bein	0,2 ± 0,03	0,5 ± 0,05**	0,5 ± 0,07**	0,5 ± 0,10**	0,6 ± 0,1**
	Gesicht	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,06*	0,4 ± 0,07*	0,4 ± 0,08*	0,44 ± 0,11*
VDT (x/8)	Betroffenes Bein	6,4 ± 0,3	3,3 ± 0,5**	3,1 ± 0,6**	3,2 ± 0,7**	2,9 ± 0,9**
	Gesicht	7,0 ± 0,2	5,8 ± 0,37*	5,8 ± 0,5	5,8 ± 0,5*	5,9 ± 0,5
PPT (lg kPa)	Betroffenes Bein	2,47 ± 0,04	2,43 ± 0,03	2,42 ± 0,03	2,30 ± 0,09*	2,34 ± 0,06
	Gesicht	1,90 ± 0,10	2,02 ± 0,05	1,96 ± 0,06	1,92 ± 0,09	1,87 ± 0,12

Die Darstellung erfolgt als log<sub>10</sub> (lg) außer für PHS, CPT, HPT, VDT. Mittelwert ± Standardfehler. Die statistische Analyse zeigt signifikante Unterschiede (LSD post hoc Test) zwischen den einzelnen Gruppen: \* p ≤ 0,05; \*\* p < 0,01;

CDT, cold detection threshold, Kälteschwelle; WDI, warm detection threshold, Warmschwelle; TSL, thermal sensory limen, Thermische Unterschiedsschwelle; PHS, paradoxical heat sensation, Paradoxe Hitzeempfindung; CPT, cold pain threshold, Kälteschmerzschwelle; HPT, heat pain threshold, Hitzeschmerzschwelle; MDT, mechanical detection threshold, Mechanische Wahrnehmungsschwelle; MPT, mechanical pain threshold, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanical pain sensitivity; ALL, dynamische mechanische Allodynie; VDT, vibration detection threshold, Vibrationschwelle; PPT, pressure pain threshold, Druckschmerzschwelle;

### 3.2.1 Thermische Testung

#### 3.2.1.1 Detektionsschwelle für kalte Reize

Die Detektionsschwellen für kalte Reize im Gesicht weisen Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Die Patienten mit spAVK haben einen signifikant niedrigeren Schwellenwert im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Gruppe der mpAVK Patienten. Das heißt, ein größerer Temperaturunterschied zur Ausgangstemperatur von 32°C ist nötig um die Kaltsensation wahrzunehmen.

Patienten mit pAVK weisen herabgesetzte Schwellenwerte am Fuß für die Empfindung von Kältereizen auf. Dieser Effekt ist umso stärker festzustellen, je schwerer die pAVK ist. So ist bei Patienten mit schwerer pAVK im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe mit moderater pAVK ein signifikanter Unterschied festzustellen. Auch bei Patienten ohne begleitenden Diabetes mellitus sind diese Ergebnisse darstellbar.

**Abbildung 3.1 Detektionsschwelle für kalte Reize im Gesicht und am Fuß in Grad °C. Fehlerbalken zeigen MW ± SF.**

#### 3.2.1.2 Detektionsschwelle für warme Reize

Die Detektionsschwellen für warme Reize im Gesicht weisen Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Patienten mit spAVK weisen einen signifikant höheren Schwellenwert als Patienten mit mpAVK und als Gesunde auf. Das heißt, dass höhere Reize nötig sind, bis der Reiz wahrgenommen wird. Für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Patienten mit pAVK weisen erhöhte Schwellenwerte am Fuß für die Empfindung von Wärmereizen auf. Dieser Effekt ist umso stärker festzustellen, je schwerer die pAVK ist. So ist bei Patienten mit schwerer pAVK sowohl im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, als auch zur mpAVK Gruppe ein signifikanter Unterschied festzustellen. Zwischen der mpAVK Gruppe und der Kontrollgruppe kommt es zu einer signifikanten

Schwellenwertveränderung. Auch bei Patienten mit schwerer pAVK ohne Diabetes mellitus ist eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen.

**Abbildung 3.2 Detektionsschwelle für warme Reize im Gesicht und am Fuß in Grad °C. MW ± SF (Fehlerbalken).**

### 3.2.1.3 Thermische Unterschiedsschwelle

Die Gesamtgruppenanalyse ergab ebenso wie die Untergruppenanalyse (ohne Diabetes mellitus) keine signifikanten Veränderungen für die getesteten Areale Gesicht und Fuß.

Die thermischen Unterschiedsschwellen im Gesicht weisen nur geringfügige Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus zeigen sich ebenso nur geringfügige Veränderungen der Schwellenwerte.

Bei Patienten mit pAVK ist die thermische Unterschiedsschwelle am Fuß leicht erhöht. Dieser Effekt ist umso stärker festzustellen, je schwerer die pAVK ist. Auch bei Patienten mit schwerer pAVK, aber ohne Diabetes mellitus ist dies nachweisbar.

**Abbildung 3.3 Thermische Unterschiedsschwelle im Gesicht und am Fuß in Grad °C. MW ± SF (Fehlerbalken).**

### 3.2.1.4 Paradoxe Hitzeempfindung

Im Gesicht sind keine Unterschiede hinsichtlich paradoxer Hitzeempfindungen nachweisbar.

Am Fuß zeigt die Gruppe der moderaten pAVK ein signifikant erhöhtes Auftreten paradoxer Hitzeempfindungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Patienten mit spAVK weisen ein erhöhtes Auftreten paradoxer Hitzeempfindungen auf. Die Veränderungen sind aber nicht signifikant.

Für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus konnten weder im Gesicht noch am Bein signifikante Unterschiede verzeichnet werden.

**Abbildung 3.4 Paradoxe Hitzeempfindung im Gesicht und am Fuß in Grad °C. MW ± SF (Fehlerbalken).**

### 3.2.1.5 Kälteschmerzschwelle

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

Die Kälteschmerzschwellen im Gesicht weisen nur geringfügige Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Patienten mit pAVK auf.

Am Fuß sind in allen Gruppen leicht herabgesetzte Schwellenwerte im Vergleich zum Gesicht festzustellen. Mit steigendem Grad der Erkrankung sinkt die Wahrnehmungsschwelle für Kälteschmerz. Das heißt, es sind größere Temperaturunterschiede zur Ausgangstemperatur von 32°C nötig ehe Schmerz auftritt.

**Abbildung 3.5 Kälteschmerzschwelle im Gesicht und am Fuß in Grad °C. MW ± SF (Fehlerbalken).**



### 3.2.1.6 Hitzeschmerzschwelle

Die Hitzeschmerzschwellen im Gesicht weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Auch für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bei Patienten mit schwerer pAVK ist eine nicht signifikant erhöhte Hitzeschmerzschwelle am Fuß festzustellen, während Patienten ohne Diabetes mellitus mit schwerer pAVK signifikant erhöhte Schwellenwerte am Fuß im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Patienten mit mpAVK aufweisen.

**Abbildung 3.6 Hitzeschmerzschwelle im Gesicht und am Fuß in Grad °C.MW ± SF (Fehlerbalken).**

## 3.2.2 Mechanische Testung

### 3.2.2.1 Mechanische Detektionsschwelle

Die Analyse der mechanischen Detektionsschwellen im Gesicht zeigt folgende Unterschiede: spAVK Patienten haben signifikant erhöhte Schwellenwerte sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe, als auch im Vergleich zur Gruppe der mpAVK Patienten. Dieses Ergebnis ist auch für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus nachweisbar.

Um die Ergebnisse anschaulich darzustellen, wurden in den untenstehenden Abbildungen 3.7 unterschiedliche Skalierungen für die mechanische Detektionsschwelle im Gesicht und am Bein gewählt.

Patienten mit pAVK weisen erhöhte Schwellenwerte am Fuß auf. Dieser Effekt ist umso stärker ausgeprägt, je schwerer die pAVK ist. Bei Patienten mit schwerer pAVK ist im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und zur mpAVK Gruppe eine signifikant erhöhte mechanische Detektionsschwelle festzustellen. Auch zwischen der mpAVK Gruppe und der Kontrollgruppe sind signifikante Schwellenwertveränderungen darstellbar. Bei Patienten ohne Diabetes mellitus zeigen sich zwischen der spAVK Gruppe und der Kontrollgruppe, sowie zwischen der mpAVK Gruppe und Kontrollgruppe signifikante Unterschiede.

### **3.2.2.2 Mechanische Schmerzschwelle**

Die Analyse ergab keine signifikanten Veränderungen der mechanischen Schmerzschwelle, sowohl im Gesicht als auch am Fuß. Gleiches gilt für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus.

Für die mechanischen Schmerzschwellen im Gesicht sind nur geringfügige Unterschiede zwischen den drei Gruppen festzustellen.

Patienten mit pAVK weisen eine leicht erhöhte Schmerzschwelle am Fuß auf. Dieser Effekt nimmt mit Schweregrad der pAVK zu, ist jedoch nicht signifikant.

### **3.2.2.3 Mechanische Schmerzwahrnehmung**

Die Gesamtgruppenanalyse ergab ebenso, wie die Untergruppenanalyse (ohne Diabetes mellitus) keine signifikanten Veränderungen für das Kontrollgebiet Gesicht sowie für das Testgebiet am Fuß.

**Abbildung 3.9 Mechanische Schmerzwahrnehmung im Gesicht und am Fuß. Numerische Rating Skala (NRS) 0-100. MW  $\pm$  SF (Fehlerbalken).**

#### **3.2.2.4 Allodynie**

Das Auftreten von Allodynie im Gesicht ist nicht festzustellen.

Am Fuß kann bei Patienten mit schwerer pAVK eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie im Vergleich zu mpAVK Gruppe festgestellt werden.

**Abbildung 3.10 Auftreten von Allodynie im Gesicht und am Fuß. Numerische Rating Skala (NRS) 0-100. MW  $\pm$  SF (Fehlerbalken).**

### 3.2.2.5 Wind-Up Phänomen

Patienten mit pAVK weisen ein positives Wind-up Phänomen auf.

Im Gesicht sind signifikante Unterschiede zwischen der spAVK Gruppe sowie der mpAVK Gruppe und der Kontrollgruppe festzustellen. Für die Untergruppen der Patienten ohne Diabetes mellitus sind signifikante Veränderungen sowohl zwischen Patienten mit schwerer pAVK als auch moderater pAVK und zur Kontrollgruppe festzustellen.

Am Fuß sind signifikante Unterschiede sowohl von spAVK als auch mpAVK und der Kontrollgruppe nachweisbar. Gleiches gilt für die Untergruppen ohne Diabetes mellitus: Signifikante Schwellenwertveränderungen sind festzuhalten zwischen spAVK, sowie mpAVK und der Kontrollgruppe.

**Abbildung 3.11 Auftreten des Wind-up Phänomens im Gesicht und am Fuß. Numerische Rating Skala (NRS) 0-100. MW  $\pm$  SF (Fehlerbalken).**

### 3.2.2.6 Vibrationsschwelle

Im Gesicht sind folgende Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf festzustellen: Patienten mit schwerer und moderater pAVK haben eine reduzierte Wahrnehmungsfähigkeit für Vibration im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Untergruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus liegen keine signifikante Veränderungen vor.

Für Patienten mit pAVK zeigen sich erhöhte Vibrationsschwellen am Fuß. Bei Patienten mit schwerer pAVK ist ebenso, wie bei Patienten mit moderater pAVK im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festzustellen. Auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus ist diese Tatsache nachweisbar: Signifikante Schwellenwertveränderungen liegen zwischen der spAVK Gruppe und der Kontrollgruppe, sowie zwischen der mpAVK Gruppe und Kontrollgruppe vor.

Abbildung 3.12 Vibrationsschwelle im Gesicht und am Fuß als 1/8. MW  $\pm$  SF (Fehlerbalken).

### 3.2.2.7 Druckschmerzschwelle

Die Analyse der Druckschmerzschwelle ergab keine signifikanten Unterschiede weder für das Gesicht, noch für den Fuß. Dies gilt auch für die Untergruppe ohne Diabetes mellitus.

Abbildung 3.13 Druckschmerzschwelle im Gesicht und am Fuß in mN. MW  $\pm$  SF (Fehlerbalken).

### 3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten mit pAVK weisen sensorischen Defizite und Veränderungen auf, die mit dem Grad der Erkrankung zunehmen. Im Gesicht konnten diese Effekte teilweise nachge-

wiesen werden. Auch in den Untergruppen ohne Diabetes mellitus wurden die meisten dieser Ergebnisse bestätigt.

#### Ergebnisse der thermischen Testung

- (1) Patienten mit pAVK (mpAVK, spAVK) weisen am schwerer betroffenen Bein signifikant erhöhte Schwellenwerte für thermische Reize auf.
- (2) Nur Patienten mit schwerer pAVK weisen auch im Gesicht signifikant erhöhte Schwellenwerte für thermische Reize auf.
- (3) In der Untergruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus weisen nur Patienten mit schwerer pAVK am schwerer betroffenen Bein signifikant erhöhte Schwellenwerte für thermische Reize auf.
- (4) Das Auftreten paradoxer Hitzeempfindungen ist speziell in der Gruppe der Patienten mit mpAVK am schwerer betroffene Bein zu verzeichnen.

#### Ergebnisse der mechanischen Testung

- (1) Patienten mit pAVK (mpAVK, spAVK) sowie die Untergruppen ohne Diabetes mellitus weisen am schwerer betroffenen Bein und im Gesicht signifikant erhöhte Schwellenwerte für einzelne mechanische Reize auf.
- (2) Patienten mit pAVK (mpAVK, spAVK) weisen am schwerer betroffenen Bein sowie im Gesicht eine herabgesetzte Wahrnehmungsfähigkeit für Vibration auf. Dies trifft auch für die Untergruppe ohne Diabetes mellitus zu.
- (3) Ein positives Wind up Phänomen ist bei allen Patienten mit pAVK (mpAVK, spAVK) am schwerer betroffenen Bein und im Gesicht, sowie in den Untergruppen ohne Diabetes mellitus zu verzeichnen.
- (4) Ein Auftreten mechanischer Allodynie ist speziell in der Gruppe der Patienten mit schwerer pAVK am schwerer betroffenen Bein zu verzeichnen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

#### 4.1.1 Patienten und Kontrollkollektiv

Das Alter gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK [68]. Es ergibt sich im Kollektiv der pAVK- Patienten ein Durchschnittsalter von  $65 \pm 5$  (MW $\pm$ SF) Jahren. Die gesunde Kontrollgruppe weist ein Durchschnittsalter von  $68 \pm 1$  (MW $\pm$ SF) Jahren auf. Frühere Studien zeigen eine veränderte Wahrnehmung von schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizen mit zunehmendem Alter. Heft und Cooper zeigen eine leicht verringerte Wahrnehmungsfähigkeit von Kalt- und Warmreizen [38]. Gibson und Farrel kommen zu der Erkenntnis, dass mit zunehmendem Alter eine Erniedrigung der Schmerzschwelle einhergeht [34]. Aus diesem Grund wurde darauf geachtet, dass die Kontrollgruppe eine ähnliche Altersverteilung aufweist wie die beiden pAVK-Kollektive.

Weiter gilt es die Geschlechterverteilung zu betrachten. Die Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe entspricht nicht genau der des Patientenkollektives. In der Kontrollgruppe wurden Frauen und Männer im Verhältnis 1:1 untersucht. Der prozentuale Anteil an Männern in der Gruppe der pAVK Patienten ist höher als jener der Frauen. Die Überrepräsentation von Männern in der Patientengruppe entspricht dem Auftreten der pAVK in der Gesamtpopulation. Es spiegelt zudem die geschlechtsspezifische Verteilung von Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK wie Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankung wieder [17]. Die sensible Wahrnehmungsfähigkeit von Männern ist normalerweise geringer als die von Frauen [77][87]. Daher kann es sein, dass Tests, in denen eine verstärkte Wahrnehmung von Reizen festgestellt wurde, wie z.B. Wind up ratio, oder das Auftreten mechanisch dynamischer Allodynie auf Grund der Geschlechterverteilung sogar unterschätzt wurden. Es ist anzunehmen, dass das Geschlecht unsere Ergebnisse nicht beeinflusst.

#### 4.1.2 Untersuchungsareale

Die QST wurde in allen Untersuchungsgruppen am Fuß und im Gesicht durchgeführt. Diese Untersuchungsareale wurden gewählt, um ein Hautareal, das von der pAVK be-

troffen ist (Fuß), einem Hautareal gegenüberzustellen, das davon nicht betroffen ist (Gesicht).

In einer Studie an Patienten mit pAVK von Weinberg und Kollegen wurden als Testorte für ihre Untersuchung das betroffene Bein und das „gesunde“ Bein – das weniger schwer betroffene Bein – gewählt [96]. Die erhobenen Daten des betroffenen Beins wurden mit denen des „gesunden“ Beins verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es zu einer einseitigen sensorischen Neuropathie bei Patienten mit pAVK kommt. Ausmaß der Neuropathie, Schmerz und die motorischen Nervenleitgeschwindigkeit können jedoch nur eingeschränkt beurteilt werden auf Grund der Auswirkungen der Ischämie auf das umliegende Gewebe [96]. Eine weitere mögliche Einschränkung liegt in der Auswahl der Testorte, da davon auszugehen ist, dass beide Beine von der pAVK betroffen sind.

Da wir bei Patienten mit pAVK von einer Beeinträchtigung beider Beine ausgehen, wählten wir als Untersuchungsareale das Gesicht und den von der pAVK schwerer betroffenen Fuß, wobei im Gesicht von einer höheren Sensibilität auszugehen ist, als am Fuß [76].

Bemerkenswert ist, dass Veränderungen im Sinne einer Abnahme der sensorischen Funktion für Kaltreize und für Warmreize auch im Gesicht auftreten.

#### **4.1.3 Normwerte und Reproduzierbarkeit**

Der Testablauf folgt dem QST-Protokoll des Deutschen Forschungsverbund Neuro-pathischer Schmerz (DFNS). Dieses beinhaltet genaue Angaben über Untersuchungsgeräte, deren Anwendung sowie eine standardisierte Formulierung der Handlungsanweisungen für den Untersucher [74]. Eine Einweisung in die Untersuchungstechniken erfolgte im Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Johannes Gutenberg Universität, Mainz. Die quantitative sensorische Testung ist ein psychophysiologischer Test [33][106]. Während der sensible Reiz einen objektiven physikalischen Reiz darstellt, ist die Antwort des Probanden von subjektiver Natur. Da jedoch sowohl eine gesteigerte als auch eine herabgesetzte Wahrnehmung sensorischer Reize festgestellt wurde, ist ein systemischer Fehler durch subjektive Einflüsse unwahrscheinlich.

Statistische Vergleiche bezüglich der Normwerte werden kritisch betrachtet, da sehr viele Faktoren, wie z.B. die Untersuchungsareale, Modalitäten, Methoden und das Alter



die Messungen beeinflussen [10][105][58]. Daher sollte jedes Testlabor eigene Normwerte erheben [83]. Normdaten wurden mit einem gesunden Kontrollkollektiv erstellt. Somit sind die Voraussetzungen für eine objektive und reproduzierbare Messung gegeben.

#### **4.1.4 Methoden und Modalitäten**

Zur Untersuchung der Temperaturwahrnehmung wurde die Grenzwertmethode gewählt. Der Proband ist aufgefordert durch Drücken der Stop-Taste sofort eine zunehmende Reizstimulation zu unterbrechen, sobald die gefragte Empfindung eingetreten ist. Die Zeit, die für die Reizaufnahme, Verarbeitung und das Ausführen der Stop-Handlung benötigt wird, ist die Reaktionszeit. Während dieser Reaktionszeit steigt die Reizstimulation kontinuierlich an. Somit ist die Reaktionszeit ein Ungenauigkeitsfaktor, den diese Methode beinhaltet. Da dieser Faktor bei jeder Reizantwortreaktion inbegriffen ist, liegt hier eine systematische Verschiebung der Schwellenwerte vor. Somit verliert die Reaktionszeit als Fehlerquelle an Bedeutung [105][10].

#### **4.1.5 Klassifikation nach Rutherford**

Die Diagnose und Klassifikation unserer Untersuchungsgruppe basiert auf der Rutherford-Klassifikation [80]. Es ist sinnvoll mehr als einen Parameter zur Untersuchung und Klassifikation der pAVK heranzuziehen. Ein Fragebogen zur Gesundheit und der Lebensqualität des Erkrankten zeigt eine stärkere Korrelation mit den Symptomen der pAVK als die ABI Werte alleine, welche die Rutherford-Klassifikation heranzieht [53]. In unserer Studie wurden zu den objektivierbaren hämodynamischen Kriterien, wie distale Arteriendrucke, Großzehenoszillographie, transkutaner Sauerstoffpartialdruck, zusätzlich Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten erhoben und zur Klassifikation herangezogen. Diese Ergänzung ermöglicht eine umfassende Untersuchung und eine adäquate Klassifikation. Die Patienten wurden sodann in die Gruppen „moderate pAVK“ - entsprechend den Rutherford-Kategorien 1-3 - und „schwere pAVK“ - entsprechend den Rutherford-Kategorien 4-5 - eingeteilt. Die relativ hohen ABI-Werte in der Gruppe der spAVK werden durch die sklerosierten Arterien der unteren Extremität, die eine Kompression erschweren, verursacht [68].

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen eine Veränderung der sensorischen Schwellen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Die eingeschränkte Wahrnehmungsfähigkeit für einzelne Reize kann auf einer Deafferenzierung peripherer Nervenfasern beruhen. Es kommt zu einer Unterbrechung des sensorischen Inputs in höhere Ebenen. Weiterhin ist eine Beteiligung des zentralen Nervensystems und die Annahme einer zentralen Sensibilisierung möglich. Diese Annahme wird durch das Auftreten von dynamischer mechanischer Allodynie gestützt.

Weiter wird die Frage nach dem Ursprung der neuropathischen Funktionseinschränkung bei Patienten mit pAVK und Diabetes mellitus aufgeworfen.

### 4.2.1 Periphere Deafferenzierung

Unseren Ergebnissen zufolge scheint chronische Ischämie A $\beta$ -, A $\delta$ -, und C-Fasern zu beeinflussen. Die erniedrigte Kaltschwelle und erhöhte Warmschwelle weisen auf eine Läsion der A $\delta$ -Fasern und der C-Fasern hin [2]. Die erhöhte Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize deutet auf eine Läsion der A $\beta$ -Fasern. Die erhöhten Schwellenwerte für Vibrationswahrnehmung weisen ebenfalls auf eine Läsion der A $\beta$ -Fasern hin [106].

Einige der Abweichungen der sensorischen Empfindung könnten durch ZNS-Störungen verursacht sein, dies ist jedoch unwahrscheinlich, da neurologische Erkrankungen als Ausschlusskriterium galten.

Mit unserer Studie ist es nicht möglich zu zeigen, welche Fasern zuerst von der Ischämie betroffen sind. Aber es wird deutlich, dass bereits Patienten mit moderater pAVK sensorische Defizite der A $\beta$ -, A $\delta$ -, und der C-Fasern aufweisen. Patienten mit moderater pAVK hatten erhöhte WDT-Schwellen, dies bedeutet eine Beeinträchtigung der C-Fasern. Bei A $\delta$ -Fasern, die Kältewahrnehmung vermitteln, war nur ein Trend zu verzeichnen.

Auch Weinberg und Kollegen führten thermische Sensibilitätstuntersuchungen, sowie vibratorische Tests an Patienten mit kritischer Ischämie der unteren Extremität ohne Diabetes mellitus durch [96]. Aus ihrer Arbeit sind jedoch keine Aussagen über Ver-

gleichbarkeit verschiedener pAVK-Stadien oder zu einer Kontrollgruppe zu ziehen. Ihre Erkenntnisse, die besagen, dass Nervenfasern unterschiedlichen Durchmessers beeinflusst werden, können durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Weiter konnten sie eine Korrelation zwischen dem ABI und den Amplituden der Nervi tibialis, peronaeus und suralis, sowie der Vibrationsschwelle feststellen [96]. Eine weitere Arbeit über Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz konnte eine Störung der A $\alpha$ -, A $\beta$ -, A $\delta$ -, und der C- Fasern belegen. Dies wird als Ausdruck einer Ischämie durch venöse Mikroangiopathie und erhöhtem endoneuralem Druck gedeutet [72].

Es ist davon auszugehen, dass nicht Einzelfaktoren, sondern eine Kombination pathogenetischen Faktoren zu einer ischämischen Neuropathie führen [64].

Durch unsere Arbeit können erstmalig mit objektiven Methoden, in systematischer Art und Weise sensorische Veränderungen bei Patienten mit pAVK festgestellt werden.

#### 4.2.2 Zentrale Sensibilisierung

Durch die Untersuchung der dynamischen mechanischen Allodynie erhielten wir Ergebnisse, die nicht für das alleinige Vorliegen einer peripheren Deafferenzierung sprechen. Sie deuten eher auf eine zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems [88], die am Schmerzprozess bei Patienten mit pAVK beteiligt ist, hin.

Verschiedene Pathomechanismen können zur Entstehung zentraler Sensibilisierung führen. Sämtliche Strukturen des nozizeptiven Apparat können beteiligt sein. Chronische C- Faser-Aktivierung, Generierung ektopischer Impulse, strukturelle Veränderung von Axonen, Ausbildung neuer Rezeptoren, sowie eine mögliche Beteiligung des sympathischen Nervensystem sollen im weiteren betrachtet werden.

Partiell geschädigte primär afferente C-Nozizeptoren können chronisch sensibilisiert werden oder ektople Nervenimpulse generieren. Diese pathologische Ruheaktivität in afferenten C-Nozizeptoren kann zu einer zentralen Sensibilisierung der sekundären afferenten Hinterhornneurone und so zu einer Umwandlung der funktionell wirksamen synaptischen Strukturen im Hinterhorn führen. Dadurch können Impulse aus niederschwelligen A $\beta$ - und A $\delta$ -Berührungsaferenzen jetzt zentrale nozizeptive Neurone aktivieren [45][99]. Das nozizeptive System im Rückenmark steht außerdem physiologischerweise unter einer ständigen inhibitorischen Kontrolle, um eine nozizeptive Über-

aktivität zu vermeiden. Absteigende Bahnen aus dem Hirnstamm hemmen mit den Transmittern Noradrenalin und Serotonin die Aktivität in nozizeptiven Hinterhornneuronen. GABAerge Interneurone üben eine tonische Inhibition im Hinterhorn aus. Chronische nozizeptive Aktivität kann einen Funktionsverlust und sogar eine Degeneration dieser inhibitorischen Systeme bewirken, was zu einer unbeeinträchtigten Transmission nozizeptiver Impulse führt [45][99]. Bei pAVK Patienten kann der C-Faser-Reiz durch ischämische Bedingungen bei Muskelkontraktion ausgelöst sein [60]. Auf Grund von Ischämie werden Mediatoren ausgeschüttet, die einen fortwährenden C-Faser Input verursachen. Dies bedingt eine Aktivierung peripherer Nozizeptoren [45] und axonaler Nozizeptoren [41][50][51]. Ektopische Impulse können eine pathologische zentrale Sensibilisierung aufrechterhalten, sogar wenn die Haut analgetisch ist [14].

Weiter ist es möglich, dass die betroffenen Nervenfasern nur in der Peripherie degenerieren, während Teile des Axons und das dorsale Wurzelganglion intakt bleiben. Durch den Untergang nozizeptiver Neurone kann eine anatomische Umorganisation synaptischer Strukturen im Hinterhorn ausgelöst werden. Zentrale Endigungen noch intakter dicker myelinisierter Fasern können auswachsen und neue synaptische Kontakte mit den nunmehr „freien“ zentralen nozizeptiven Neuronen ausbilden. Dadurch können ebenfalls Impulse aus niederschweligen Berührungsaferenzen zentrale nozizeptive Neurone aktivieren und neue Verbindungen mit diesen ausbilden. Durch diese Fehlverschaltung wird Aktivität in Berührungsaferenzen zu Schmerz (Allodynie). Völlig artfremde Neurone sind unter diesen Bedingungen in der Lage, Schmerzreize zu vermitteln [45][99].

In Tierversuchen, in denen C-Faser Deafferenzierung vorgenommen wurde, konnte eben diese Art von A-Faser Veränderung festgestellt werden [99]. Der auslösende Faktor für Schmerz und Allodynie bei diesen Patienten ist somit nicht die C-Faser-Aktivität. Vielmehr kann die Deafferenzierung Veränderungen im zentralen Nervensystem verursachen, die zu Schmerz und Allodynie führen.

Die Untersuchungsergebnisse von Patienten mit postherpetischer Neuralgie sollen im Folgenden mit den Ergebnissen von Patienten mit pAVK verglichen werden, weil die sensorischen Symptome der beiden Erkrankungen viele Ähnlichkeiten aufweisen. Quantitative sensorisch Testung bei Patienten mit postherpetischer zeigen ähnliche Er-

gebnisse, wie unsere Studie: erhöhte sensorische Schwellenwerte und mechanische Allodynie in 87% der Patienten [65]. Bei der postherpetischen Neuralgie findet man die klassische Form des neuropathischen Schmerzes. Patienten mit postherpetischer Neuralgie (PHN) können extreme Schmerzhaftigkeit und Sensibilitätsverlust im selben Areal zeigen. Diese Symptomatik kann trotz vorliegender C-Faser-Deafferenzierung auftreten. Man geht von einem Verlust der nozizetiven C-Fasern aus, der mit einer Deafferenzierung von Neuronen im spinalen Hinterhorn, und der Ausbildung neuer Nervenverbindungen zwischen A $\beta$ -Fasern und den freien Enden der Nervenbahnen einhergeht [2][55][78].

Nicht nur die klinische Symptomatik der Patienten mit postherpetischer Neuralgie, sondern auch labortechnische Untersuchungen lassen Rückschlüsse auf die Entstehung des Ischämieschmerzes und der Allodynie zu. Stanzbiopsien aus Haut mit postherpetischer Neuralgie zeigen eine positive Korrelation zwischen Abnahme der Inervationsdichte und dem Ausmaß der thermischen sensorischen Defizite, während ein Verlust der kutanen Innervation umgekehrt korreliert war mit Allodynie [66] [79].

Auch eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems muss in Betracht gezogen werden. Allodynie und spontaner Schmerz bei Patienten mit PHN kann durch intrakutane Gebe von Adrenalin und Phenylephrin verstärkt werden [9]. Somit könnten Sympathikusblockaden [35] bei Patienten mit pAVK in doppelter Hinsicht wirkungsvoll sein. Zusätzlich zur Induktion einer Vasodilatation könnte somit einer zentralen Sensibilisierung durch Katecholamine vorgebeugt werden [20]. Die Erkenntnisse die man aus der Untersuchung von pAVK-Patienten erhält, lassen annehmen, dass Schmerz bei chronischer Beinischämie eine neuropathische Schmerzkomponente beinhaltet und, dass pAVK eine Deafferenzierung hervorrufen kann. Eine zentrale Sensibilisierung wurde bei Patienten mit ischämischer Neuropathie nie zuvor beschrieben. Auch ist der zugrundeliegende Mechanismus nicht vollständig geklärt.

### **4.2.3 Ischämische und diabetische Nervenschädigung**

Auf Grund der hohen Koinzidenz der pAVK und des Diabetes mellitus ist eine Differenzierung der ischämischen versus einer diabetischen Nervenschädigung von Interesse.

Klinische Erkenntnisse der diabetischen Neuropathie beinhalten eine Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit, veränderte thermische Schwellenwerte und herabgesetztes

Vibrationsempfinden [6][63][46][62][106][83]. Mechanische Schwellenwerte wurden nicht so umfangreich untersucht, wie thermische und vibratorische.

Deafferenzierung kann sowohl bei diabetischer als auch bei ischämischer Neuropathie vorliegen. Trotzdem wurde die Meinung geäußert, dass Neuropathie eine ungewöhnliche Folge der pAVK ist, außer es liegt gleichzeitig ein Diabetes mellitus oder ein Alkoholabusus vor. Matsen und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass bei Nicht-Diabetikern und bei Nicht-Alkoholikern der Gefäßstatus nur von schwacher Aussagekraft im Hinblick auf die Sensorik ist [57]. Sie definierten den Gefäßstatus über den ABI und die  $tcpO_2$ . Die sensorische Testung umfasste leichtes Berührungsempfinden, Unterscheidung zwischen spitz und stumpf und die Zwei-Punkt-Diskriminierung.

Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass pAVK sensorische Neuropathie verursachen kann, auch wenn kein Diabetes mellitus vorliegt. Wie in den Abbildungen ersichtlich ist, sind die Mittelwerte in den Gruppen mit und ohne Diabetes mellitus sehr ähnlich. Die Abweichungen der signifikante Unterschiede können auf der kleineren Fallzahl an Patienten mit Diabetes mellitus beruhen. Grundsätzlich kann angenommen werden, dass der Diabetes mellitus einen additiven Effekt auf die sensorischen Veränderungen, die im Rahmen einer pAVK auftreten, ausüben kann.

Während eine engmaschigen Kontrolle des Blutzuckers bei Diabetikern eine Verbesserung der thermischen [3] und vibratorischen [82] Schwellenwerte zeigte, misslang der Versuch durch die Gabe von Pentoxifyllin bei Patienten mit pAVK die sensorischen Defizite zu verbessern [12].

Die pathophysiologische Herkunft ischämischer Neuropathie, ist für einen mechanismusbasierten Ansatz der Therapie unerlässlich [99].

Es erscheint schwierig mittels QST eindeutig zwischen ischämischer und diabetischer Neuropathie zu differenzieren. Möglicherweise gibt die Allodynie einen Hinweis auf die Genese. Trotzdem kann angenommen werden, dass eine Deafferenzierung in beiden Fällen vorkommt.

Auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus nicht vollständig geklärt ist, scheint es auf Grund der vorliegenden pathophysiologischen Erkenntnisse angemessen zu sein, eine frühe Behandlung entsprechend der Empfehlungen zum neuropathischen Schmerz anzustreben [99].

## 5 Zusammenfassung

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit leiden häufig an einer Vielzahl von Störungen der peripheren Nervenfunktion, unter anderem auch an Schmerzen und sensorischen Defiziten - meistens der unteren Extremitäten - zurückzuführen auf chronische Ischämie.

In dieser prospektiven, monozentrischen Studie wurden mittels QST 45 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und 20 gesunde Probanden untersucht. Quantitativ Sensorischer Testung stellt eine Methode dar, kleine Nervenfasern (A $\beta$ , A $\delta$ , C) zu untersuchen.

Patienten mit pAVK wurden gemäß dem Grad ihrer Erkrankung in 2 verschiedene Gruppen eingeteilt: 16 Patienten mit kritischer Ischämie (spAVK), 29 Patienten mit intermittierender Claudicatio (mpAVK).

Im Rahmen der QST wurden thermische und sensorische Detektions- und Schmerzschwellen, das Vibrationsempfinden, Allodynie, sowie das Wind-up-Phänomen geprüft.

Die statistische Analyse ergab ein herabgesetztes Empfinden für thermische und mechanische Reize, sowie für die Vibration. Bei den Patienten mit schwerer pAVK waren die sensorischen Defizite stärker ausgeprägt, als bei den Patienten mit moderater pAVK. Außerdem waren diese Effekte sogar im Gesicht nachweisbar. Die Untersuchung der Untergruppen ohne Diabetes mellitus bestätigt die meisten dieser Ergebnisse. Ein gesteigertes Wind-up-Phänomen, paradoxe Hitzeempfindung und das Auftreten von Allodynie wurden ebenfalls beobachtet.

Während die herabgesetzten Wahrnehmungsschwellen die Annahme stützen, dass es sich um eine Deafferenzierung der Nervenfaserguppen A $\beta$ , A $\delta$  und C handelt, lässt das Auftreten der Allodynie Hinweise auf eine zentrale Sensibilisierung zu.

Die Analyse der Untergruppe ohne Diabetes mellitus deuten auf eine pAVK assoziierte periphere Neuropathie unabhängig von Diabetes mellitus hin.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Ali Z, Carroll M, Robertson K, Fowler C: The extent of small fibre sensory neuropathie in diabetics with plantar foot ulceration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 94-98.
- [2] Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf H, Treede R: Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 2002; 96: 141-51.
- [3] Bertelsman F, Heimans J, Van Rooy J, Dankmeijer H, Visser S, Van der Veen E: Peripheral nerve function in patient with painful diabetic neuropathy treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1337-1341.
- [4] Bertolini R, Leutert G, Rother P, Scheuner G, Wendler D: Systematische Anatomie des Menschen. Ullstein Mosby GmbH & Co.KG, Berlin/Wiesbaden. 5. Auflage 1995.
- [5] Birbaumer N, Larbig W: Clinicopsychologic pain management. *Internist* 1986; 27: 452-458.
- [6] Boulton A, Kubrusly D, Bowker J, Gadia M, Quintero L, Becker D, Skyler J, Soslenko J: Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1986; 3: 335-337.
- [7] Brecht T: Medikamentöse Behandlung des Ruheschmerzes. In: Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit. Trübstein(Hrsg.). Zuckschwendt, München 1987.
- [8] Cetin C, Baumgartner I: Curriculum. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 216-223.
- [9] Choi B, Rowbotham M: Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 1997; 69: 55-63.
- [10] Claus D, Hilz M, Neundorfer B, et al: Methods of measurement of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 288-296.



- [11] Claus D, Mustafa C, Vogel W, Herz M, Neundörfer B: Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve* 1993; 16: 757-768.
- [12] Cohen S, Mathews T: Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy. *Angiology* 1991; 42: 741-746.
- [13] Denislic M, Meh D: Die quantitative Bestimmung der Funktion der dünnen Nervenfasern. *Nervenarzt* 1997; 68: 509-514.
- [14] Devor M, Wall P, Catalan N: Systemic lidocain silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain* 1992; 48: 261-268.
- [15] Devor M, Wall P: Effect of peripheral nerve injury on receptive fields of cells in the cat spinal cord. *J Comp Neurol* 1981a; 199: 277-291.
- [16] Devor M, Wall P: Plasticity in the spinal cord sensory map following peripheral nerve injury in rats. *J Neurosci* 1981b; 1: 679-684.
- [17] Diehm C, Schuster A, Allenberg J, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch H: High prevalence on peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.
- [18] Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, Boussser M, Clement D, Coffman J, Deutshinoff A: Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989; 30: 50-57.
- [19] Droste C: Influence of opiate systems in pain transmission during angina pectoris. *Z Kardiol* 1990; 79: 32-43.
- [20] Drummond P: Independent effects of ischaemia and noradrenaline on thermal hyperalgesia in capsaicin treated skin. *Pain* 1996; 67:129-133.
- [21] Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M, Allen R, Argoff C, Benett G, Bushnell M, Farrar J, Galar B, Haythornthwaite J, Hewitt D, Loeser J, Max M, Saltarelli M, Schmader K, Stein C, Thompson D, Turk D, Wallace M, Watkins L, Weinstein S: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment considerations. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-1534.

- [22] Dyck P, Davis J, Litchy W, O'Brien P: Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49: 229-239.
- [23] Dyck P, Kratz K, Lehan K, et al.: The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991; 41: 799 – 807.
- [24] Eames R, Lange LS: Clinical and pathological study ischaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30: 215-226.
- [25] England J, Ferguson M, Hiatt W, Regensteiner J: Progression of neuropathy in peripheral arterial disease. *Muscle Nerve* 1995; 18: 380-387.
- [26] European Working Group on Critical Leg Ischaemia: Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischaemia. *Circulation* 1991; 84 (Suppl IV): 1-26.
- [27] Fields H, Rowbotham M, Baron R: Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentiation. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 209-227.
- [28] Fontaine R, Kim M, Kieny R: Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta* 1954; 21: 499-533.
- [29] Fruhstorfer H, Linblom U, Schmidt W: Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1071-1075.
- [30] Fruhstorfer H, Lindblom U: Sensibility abnormalities in neuralgic patients studied by thermal and tactile pulse stimulation. Ottoson D (ed) *Somatosensory mechanisms*. Macmillan, London 1984; 3335-3361.
- [31] Fruhstorfer H: Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain* 1984; 20: 355-361.
- [32] Fujimara H, Lacroix C, Said G: Vulnerability of nerve fibres to ischaemia. A quantitative light and electron microscop study. *Brain* 1991; 114: 1929-1942.
- [33] Gelber D, Pfeifer M, Broadstone V, Munster E, Peterson M, Arrezo J, Shamon H, Zeidler A, Clements R, Greene D, Porte J, Laudadio C, Brill V: Components of

- variance for thermal threshold testing in normal and diabetic subjects. *J Diab compl* 1995; 9:170-176.
- [34] Gibson S, Farrell M: A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clinic J Pain* 2004; 227-239.
- [35] Gleim M, Maier C, Melcher U: Lumbar neurolytic sympathetic blockades provide immediate and long lasting improvement of painless walking distance and muscle metabolism in patients with severe peripheral vascular disease. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 98-104.
- [36] Gschwandtner M, Minar E, Ahmadi A, Haumer M, Maca T, Schnürer G, Willfort A, Polterauer P, Meissl G, Ehringer H: Impact of different therapeutic alternatives in treatment of severe limb ischemia: Experiences on 190 consecutiv patients at a department of medical angioly. *VASA* 1999; 28: 271-278.
- [37] Hansson P, Lindblom U, Graded assessment and classification of impaired temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54 (6) 1991: 527-530.
- [38] Heft M, Cooper B, O'Brian K, Hemp E, O'Brian R: Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. *Aging (Milano)* 1996; 8: 35-41.
- [39] Herold G, und Mitarbeiter: Periphere arterielle Verschlusskrankheit extremitätenversorgender Arterien. *Innere Medizin* 2001: 648-651.
- [40] Hilliges M, Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Ørstavik K, Torebjörk E, Handwerker H: ATP responses in human C-nociceptors. *Pain* 2002; 98: 59-68.
- [41] Irnich D, Tracey D, Polten J, Burgstahler R, Grafe P: ATP stimulates peripheral axons in human, rat and mouse - differential involvement of A(2B)adenosine and P2X purinergic receptors. *Neuroscience* 2002; 110: 123-129.
- [42] Jamal G, Hansen S, Weir A, Ballantyne J: The neurophysiologic investigation of small fibre neuropathies. *Muscle Nerve* 1987; 10: 537-545.
- [43] Jamal G, Weir A, Hansen S, Ballantyne J: An improved automated measurement of thermal thresholds. Patients with peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 361-366.

- [44] Jensen T, Baron R: Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1-8.
- [45] Julius D, Basbaum A: Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
- [46] Klima R, Weigand A, DeLisa J: nerve conduction studies and vibration perception thresholds in diabetic and uremic neuropathy. *Am J Phys Med Rehabil* 199; 70: 86-90.
- [47] Klinke R, Silbernagel S: *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. 2. Auflage 1996.
- [48] Laghi P, Pastorelli M, Beerman U, de Candia S, Gallo S, Blardie P, Di Perri T: Peripheral neuropathy associated with ischemic vascular disease of the lower limbs. *Angiology* 1996; 47: 569-577.
- [49] LaMotte C, Kapadia S, Kocol C: Deafferentation-induced expansion of saphenous terminal field labelling in the adult rat dorsal horn following pronase injection of the sciatic nerve. *J Comp Neurol* 1989; 288: 311-325.
- [50] Lang P, Burgstahler R, Sippel W, Irnich D, Schlotter-Weigel B, Grafe P: Characterization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the membrane of unmyelinated human C-fiber axons by in vitro studies. *J Neurophysiol* 2003; 90: 3295-3303.
- [51] Lang P, Tracey D, Irnich D, Sippel D, Grafe P: Activation of adenosine and P2Y receptors by ATP in human peripheral nerve. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 366: 449-457.
- [52] Löfström J, Cousins M: Sympathetic neural blockade of upper and lower extremity. In *neural blockade in clinical anästhesia and management of pain*, second edition. Cousins M, Bridenbaugh P: Lippincott Philadelphia 1998: 461-500.
- [53] Long J, Modrall J, Parker B, Swann A, Wellborn M, Anthony T: Correlation between ankle-brachial-index, symptoms and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 723-727.
- [54] Magerl W, Wilk S, Treede R: Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 1998; 74: 257-268.

- [55] Maier C, Dinse H, Tegenthoff: Wenn Berührung weh tut: Neue Wege in der Schmerztherapie. Rubin 2003; 1: 34-42.
- [56] Maier C, Gleim M: Ischämieschmerz, Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Edition. Edited by Zenz Jurna I. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001: 769-784.
- [57] Matsen F, Wyss C, Robertson C, Love S, Hammond M, Burgess E: Factors relating to the sensory acuity of limbs with peripheral vascular insufficiency. Surgery 1986; 99: 455-461.
- [58] Meh D, Densilic M: quantitativ assesment of thermal and pain sensitivity. Journal Neurol Sci 1994; 127: 164-169.
- [59] Mendell L, Wall P: Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. Nature 1965; 206: 97-99.
- [60] Mense S: Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain 1993; 54: 241-289.
- [61] Moerl H: Gefäßkrankheiten in der Praxis. VCH Verlagsgesellschaft MbH Weinheim. 3. Auflage 1987.
- [62] Navarro X, Kennedy W: Evaluation of thermal and pain sentivity in type I diabetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 60-64.
- [63] Newrick P, Boulton A, Ward J: Nerve ischaemia-resistance: an early abnormality in diabetes. Diabet Med 1987; 4: 517-520.
- [64] Nukada H, van Rij A, Packer S, Mc Morran P: Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease. Brain 1996; 119: 1449-1460.
- [65] Nurmmiko T, Bowsher D: Somatosensoric findings in postherpetic neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 135-141.
- [66] Oaklander A, Romans K, Horasek S, Stocks A, Hauer P, meyer R: Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. Ann Neurol 1998; 44: 789 – 95.

- [67] Ochoa J, Mair W: The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol* 1969; 13: 197-216.
- [68] Ouriel K: Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358: 1257-1264.
- [69] Parry G, Brown M: Selective fiber vulnerability in acute ischemic neuropathy. *Ann Neurol* 1982; 11: 147-154.
- [70] Periquet M, Novak V, Collins M, Nagaraja H, Erdem S, Nash S, Freimer M, Sahenk Z, Kissel J, Mendell J: Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999; 53: 1641-1647.
- [71] Pschyrembel W, Wörterbuchredaktion des Verlags: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin. de Gruyter. 260. Auflage 2004.
- [72] Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, Radespiel-Troger M, Hilz M, Heuss D, Neundorfer B: Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve* 2000; 23: 883-887.
- [73] Rieger H, Gaethgens P: Pathophysiologie der Gewebsdurchblutung und ihrer Regulation: Durchblutungsstörung. in *Pathophysiologie des Menschen*. Hierholzer K, Schmidt R. VCH Weinheim. 1991.
- [74] Rolke R, Andrews K, Magerl W, Treede R: Handlungsanweisungen für den Untersucher. Eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung. Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz, 2002.
- [75] Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede R, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür I, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer G, Magerl W, Maihöfer C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123 (3): 231-243.
- [76] Rolke R, Magerl W, Andrews Campbell K, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede R: Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 77-88.
- [77] Rollman G, Lautenbacher S: Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2001; 17: 20-24.

- [78] Rowbotham M, Fields H: Postherpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance and skin temperature. *Pain* 1989; 39: 129-144.
- [79] Rowbotham M, Yosipovitch G, Connolly M, Finlay G, Fields H: Cutaneous innervation density in the allodynic form of postherpetic neuralgia. *Neurobiol Dis* 1996; 3: 205-216.
- [80] Rutherford R, Baker J, Ernst C, Johnston K, Porter J, Ahn S, Jones D: Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J of vascular surgery* 1997; 26: 1-48.
- [81] Said G, Slama G, Selva J: Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic neuropathy. *Brain* 1983; 106: 791-807.
- [82] Service F, Daube J, O'Brian P, Zimmerman B, Swanson C, Brennan M, Dyck P: Effect of blood glucose control on peripheral nerve function in diabetic patients. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 283-289.
- [83] Shy M, Frohman E, So Y, Arezzo J, Cornblath D, Giuliani M, Kincaid J, Ochoa J, Parry G, Weimer L: Quantitative sensory testing. *Neurology* 2003; 60: 898-904.
- [84] Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D: Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A $\delta$  or C fibres? *Brain* 1999; 122: 239-246.
- [85] Tobin K, Giuliani M, Lacomis D: Comparison of different modalities for detection of small fibre neuropathy. *Clinic Neurophysiol* 1999; 110: 1909-1912.
- [86] Torebjörk H, Hallin R: Responses in human A and C- fibres to repeated electrical intradermal stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 653-664.
- [87] Torgen M, Swerup C: Individual factors and physical work load in relation to sensory thresholds in a middle-aged general population sample. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 418-427.
- [88] Treede R, Handwerker H, Baumgartner U, Meyer R, Magerl W: Hyperalgesie and allodynia: taxonomy, assesment and mechanisms: In: Brune K, Handwerker H, editors. *Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications*. Seattle, IASP Press 2004: 1-15.

- [89] Treede R, Lorenz J, Baumgartner U: Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003; 33: 303-314.
- [90] Trübstein G, Diehm C, Groß J, Horsch S: Prostaglandin E<sub>1</sub> bei fortgeschrittener arterieller Verschlusskrankheit - Ergebnisse einer multizentrischen Studie. In: Prostaglandin E<sub>1</sub>. Heidrich H, Böhme H, Rogatti W, (Hrsg.). Springer Berlin 1988.
- [91] Verdugo R, Ochoa J: Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992; 115: 893-931.
- [92] Vinik A, Park T, Stansberry K, Pittenger G: Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957-973.
- [93] Vinik A, Suwanawalaikorn S, Stansberry K, Holland M, McNitt P, Colen L: Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995; 18: 576-584.
- [94] Vital A, Vital C, Brechenmacher C, et al: Quantitative, histological and ultrastructural studies of peripheral nerve in arteriosclerotic non-diabetic patients. *Clin neuropathol* 1986; 5: 224-229.
- [95] Wall P, Woolf C: Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol* 1984; 356: 443-458.
- [96] Weinberg D, Simovic D, Isner J, Ropper A: Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology* 2001; 57: 1008-1012.
- [97] Weitz J, Byrne J, Clagett G, et al: Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
- [98] Woolf C, Costigan M: Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7723-7730.
- [99] Woolf C, Mannion R: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
- [100] Woolf C, Wall P: Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 1986; 6: 1433-1442.



- 
- [101] [www.iasp-pain.org/terms-p.html](http://www.iasp-pain.org/terms-p.html)
- [102] [www.medoc-web.com/tsa.html](http://www.medoc-web.com/tsa.html)
- [103] Yarnitsky D, Ochoa J: Differential effect of compression ischaemia block on warm sensation and heat induced pain. *Brain* 1991; 114: 907-913.
- [104] Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli J: Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995; 60: 329-332.
- [105] Yarnitsky D, Sprecher E: Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 1994; 125: 39-45.
- [106] Zaslansky R, Yarnitsky D: Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 1998; 153: 215-238.
- [107] Ziegler E, Magerl W, Meyer R, Treede R: Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. *Brain* 1999; 122; 2245-2257.

## 7 Anhang

### 7.1 QST – Befundbogen

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

**Beurteilung:** \_\_\_\_\_

## 7.2 Datenblatt QST

<b>Datenblatt QST-Studie</b>	
Patientenaufkleber	Alter: <input type="text"/> Gruppe: <input type="text"/>
Datum: <input type="text"/>	
Tel. tags.: <input type="text"/>	Geschlecht: <input type="text"/> m <input type="text"/> w
Körpergröße: <input type="text"/> cm	Gewicht: <input type="text"/> kg BMI: <input type="text"/> kg/m <sup>2</sup>
<b>DIAGNOSE:</b> <small>Beschwerdebild</small>	
<input type="text"/>	
Stadium n. Fontaine: <input type="text"/>	Stadium nach Rutherford: <input type="text"/>
Diabetes m.: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Hypercholesterinämie: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
FMHx: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Nikotin: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
KHK: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	art. Hypertonus: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <small>sonstiges</small>
	CVD: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Interventionen/OPs: <input type="text"/>	
Medikamente: <input type="text"/>	
<b>KLIN. UNTERSUCHUNG</b> <small>Läsionen/Ischämiezeichen</small>	
<input type="text"/>	
Pulse:	A. femoralis <input type="text"/> li. <input type="text"/> re.
	A. poplitea <input type="text"/> li. <input type="text"/> re.
	A. dors. ped. <input type="text"/> li. <input type="text"/> re.
	A. tib. post. <input type="text"/> li. <input type="text"/> re.
<b>DOPPLERDRUCK</b>	A. dor. ped. re: <input type="text"/> mmHg li: <input type="text"/> mmHg
	A. tib. post. re: <input type="text"/> mmHg li: <input type="text"/> mmHg
	ABI re: <input type="text"/> li: <input type="text"/>
<b>LAUFBAND</b>	max.GS (ACD): <input type="text"/> m SZ (ICD): <input type="text"/> m
Abbruch wegen:	<input type="text"/>
Dopplerdruck nach Belastung (max.)	re: <input type="text"/> mmHg li: <input type="text"/> mmHg
<b>TCpO<sub>2</sub></b>	re: <input type="text"/> mmHg li: <input type="text"/> mmHg NRS Ruhe: <input type="text"/>
<b>INTERVENTION</b>	Datum: <input type="text"/> NRS Beweg.: <input type="text"/>
<small>Lokalisation/Komplikation/Ergebnis</small>	
<input type="text"/>	

## 8 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Dr. Philip Lang und Herrn AR Dr. Dominik Irnich, die diese Arbeit möglich gemacht haben. Besonderer Dank richtet sich an Dr. Philip Lang für seine geduldige Anleitung im wissenschaftlichen Arbeiten und seine motivierende Betreuung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Sophia Berthold und Herrn Gabriel Schober für die gute Zusammenarbeit in der klinischen Phase der Arbeit.

Natürlich gilt auch den Probanden und Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben großer Dank.

Bei Herrn Prof. Dr. Ulrich Hoffmann und Herrn Dr. Robert Hilge bedanke ich mich für die Unterstützung aus dem angiologischen Fachgebiet.

Besonderer Dank gilt auch der Kinderkrippe Krünerstrasse, insbesondere Frau Judith Kieninger, Frau Hella Rütter und Frau Sabine Urban. Bei Ihnen waren meine Kinder Tobias, Jakob und Lucie immer in besten Händen.

Mein Mann Christian stand mir von Anfang an immer liebevoll zur Seite. Er hielt mir immer wieder den Rücken frei, um weiterarbeiten zu können. Insbesondere in schweren Zeiten hat er mich ganz wesentlich motiviert und unterstützt. Dafür möchte ich mich aus tiefstem Herzen bei Ihm bedanken.

Meine Familie und meine Freunde haben durch konstruktive Kritik und aufbauende Worte den Fortgang der Arbeit stets gefördert. Auch an sie richte ich großen Dank.

## 9 Lebenslauf

Susanne Eva Maria Wagner, geb.Gibis

03. Juli	1978	geboren in Freyung
1984	- 1988	Grundschule in Mauth
1988	- 1997	Gymnasium in Freyung
Juni	1997	Abitur
Oktober	1997	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
05. Juni	1999	Eheschließung mit Christian Wagner
September	1999	Ärztliche Vorprüfung
März	2000	Studium der Humanmedizin an der LMU München
11. Juli	2000	Geburt Sohn Tobias
März	2002	1. Staatsexamen
März	2003	2. Staatsexamen
September	2003	Promotionsarbeit an der Klinik für Anästhesiologie Innenstadt, der LMU München
30. Oktober	2003	Geburt Sohn Jakob
Februar	2005	Praktisches Jahr Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus München Harlaching Gynäkologie, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern, Klinikum der Universität München Chirurgie, Städtisches Krankenhaus München Harlaching
März	2006	3. Staatsexamen
03. März	2007	Geburt Tochter Lucie