

Aus dem Departement für Neurochirurgie und Neurotechnologie

Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Einfluss verschiedener Stimulationsmethoden der  
Spinal Cord Stimulation auf die Schmerz- und  
Sensibilitätsqualitäten bei Patienten mit chronisch  
neuropathischen Schmerzen – eine Querschnittstudie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Domay, Lydia Sophie**

**2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla  
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Grimm

Tag der Disputation: 02.05.2019

*Meiner Oma und meinem Opa,  
Lore und Eugen Schmid,  
deren Lebenshaltung mich geprägt hat und  
für deren Unterstützung ihrer acht Enkel ich sehr dankbar bin*



2.2.1.	Patientenrekrutierung.....	26
2.2.2.	Ein- bzw. Ausschlusskriterien .....	26
2.3.	QST Versuchsablauf der Studie.....	27
2.3.1.	Numerische Rating Skala.....	28
2.3.2.	Thermische Testung .....	29
2.3.3.	Mechanische Detektionsschwelle .....	31
2.3.4.	Mechanische Schmerzschwelle .....	32
2.3.5.	Reiz/ Antwort Funktion & Dynamische mechanische Allodynie...	33
2.3.6.	Wind-up ratio.....	34
2.3.7.	Vibrationsdetektionsschwelle .....	35
2.3.8.	Druckschmerzschwelle .....	35
2.4.	Aufbereitung / Auswertung der Daten .....	36
2.4.1.	Mittelwerte.....	36
2.4.2.	Z-Transformation und Normdaten.....	36
2.4.3.	eQUISTA .....	39
2.5.	Hypothesen.....	40
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
3.1.	Ergebnisse und Auswertung der Temperaturschwellen .....	41
3.1.1.	Kälte-detektionsschwelle.....	41
3.1.2.	Wärmedetektionsschwelle .....	42
3.1.3.	Thermische Unterschiedsschwelle.....	43
3.1.4.	Paradoxe Hitzeempfindung.....	44
3.1.5.	Kälteschmerzschwelle .....	44
3.1.6.	Hitzeschmerzschwelle .....	45
3.2.	Ergebnisse und Auswertung der Schmerzschwellen .....	46
3.2.1.	Taktile Detektionsschwelle.....	46

3.2.2.	Mechanische Schmerzschwelle .....	47
3.2.3.	Mechanische Schmerzsensitivität .....	48
3.2.4.	Dynamische mechanische Allodynie.....	49
3.2.5.	Wind-up Ratio .....	49
3.2.6.	Vibrationsdetektionsschwelle .....	50
3.2.7.	Druckschmerzschwelle .....	51
3.2.8.	Schmerzintensität zu Beginn des Testzeitpunktes .....	52
3.3.	Statistische Auswertung.....	52
3.3.1.	Vergleich der QST-Parameter (Mittelwerte der Rohdaten) ..... ohne SCS mit BurstDR SCS .....	53
3.3.2.	Vergleich der QST-Parameter (Mittelwerte der Rohdaten) ..... ohne SCS mit tonischer SCS .....	53
3.3.3.	Vergleich der QST-Parameter (Mittelwerte der Rohdaten) ..... BurstDR SCS mit tonischer SCS .....	55
3.3.4.	Vergleich der QST Parameter (Z-Werte) ..... ohne SCS mit BurstDR SCS .....	56
3.3.5.	Vergleich der QST Parameter (Z-Werte) ..... ohne SCS mit tonischer SCS .....	56
3.3.6.	Vergleich der QST Parameter (Z- Werte) ..... BurstDR SCS mit tonischer SCS .....	57
3.4.	Z-transformierte Werte .....	58
3.4.1.	Übersicht Z-transformierte Werte aller Patienten .....	59
3.4.2.	Z-transformierte Werte einzelner Patienten in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode.....	63
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>73</b>
4.1.	Methode QST Messung .....	74
4.2.	Methode QST Auswertung .....	75

4.3.	Ergebnisse .....	76
4.4.	Studiendesign .....	83
4.5.	Limitationen.....	87
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>89</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>7.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>101</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>103</b>
9.1.	Abbildungsverzeichnis .....	103
9.2.	Tabellenverzeichnis .....	106
9.3.	Ergebnisse und Auswertung gesunde Probanden im Vergleich zur Normdatenbank .....	108
9.3.1.	Deskriptive Auswertung – Temperaturschwellen .....	108
9.3.2.	Deskriptive Auswertung – Schmerzschwellen.....	109
9.4.	Z-Werte der gesunden Probanden.....	112
9.4.1.	Übersicht Z-Werte Mittelwerte beider Testzeitpunkte aller Probanden.....	112
9.5.	Häufigkeitstabellen Patienten QST Rohdaten.....	116
9.5.1.	Thermische Schwellen.....	116
9.5.2.	Schmerzschwellen .....	117
9.6.	Häufigkeitstabellen Patienten Z-Werte.....	120
9.6.1.	Thermische Schwellen.....	120
9.6.2.	Schmerzschwellen .....	121
9.7.	QST Rohdaten Patienten .....	124
9.7.1.	Thermische Schwellen.....	124
9.7.2.	Schmerzschwellen .....	125

9.8.	QST Rohdaten gesunde Probanden .....	128
9.8.1.	Thermische Schwellen .....	128
9.8.2.	Schmerzschnellen .....	128

## Abkürzungsverzeichnis

AMPA:	$\alpha$ -amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure-Rezeptor
AP:	Aktionspotential
BurstDR	Burst de Ridder
ca.:	circa
CDT:	cold detection threshold = Kälteerkennungsschwelle
cm <sup>2</sup> :	Quadratcentimeter
CPT:	cold pain threshold = Kälteschmerzschwelle
CREB:	cAMP responsive element binding protein
CRPS:	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
DCS	dorsal column stimulation
DFNS:	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen
DMA:	dynamical mechanical allodynia = dynamische mechanische Allodynie
EEG:	Elektroenzephalografie
EPSP:	exzitatorisches postsynaptisches Potential
evtl.:	eventuell
FBSS:	Failed Back Surgery Syndrome
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA:	$\gamma$ -Aminobuttersäure
h:	Stunde
HPT:	heat pain threshold = Hitzeschmerzschwelle
HWS:	Halswirbelsäule
kg:	Kilogramm
KI:	Konfidenzintervall
kPa:	Kilopascal
LTS:	Low-threshold spikes
MDT:	mechanical detection threshold = taktile Detektionsschwelle
mm:	Millimeter
mm <sup>2</sup> :	Quadratmillimeter
mN:	Millinewton
MPS:	mechanical pain sensitivity = mechanische Schmerzsensitivität

MPT:	mechanical pain threshold = mechanische Schmerzschwelle
MW:	Mittelwert
N:	Newton
neg.:	negativ
NMDA:	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NRS:	numerische Rating-Skala
OP:	Operation
PHS:	paradoxical heat sensations = paradoxe Hitzeempfindung
pos.:	positiv
PPT:	pressure pain threshold = Druckschmerzschwelle
QST:	Quantitativ Sensorische Testung
s:	Sekunde
SCS:	spinal cord stimulation
SD:	Standardabweichung
s.o.:	siehe oben
temp.:	temporale
TSL:	thermal sensory limen = thermische Unterschiedsschwelle
v.a:	vor allem
Vgl.	Vergleich
VDT:	vibration detection threshold = Vibrationsdetektionsschwelle
VSA:	vibratory sensory analyzer = sensorischer Schwingungsanalysator
WDR:	wide-dynamic-range Neuron
WDT:	warm detection threshold = Wärmedetektionsschwelle
WUR:	Wind-up ratio
z.B.:	zum Beispiel
ZNS:	zentrales Nervensystem

# **1. Einleitung**

Für Patienten mit chronisch, neuropathischen Schmerzen, denen die konventionelle Schmerztherapie keine ausreichende Schmerzlinderung bietet, hat sich in den letzten Jahren die epidurale Rückenmarkstimulation als effektive Therapiealternative etabliert.

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der Veränderung von Schmerz- und Sensibilitätsqualitäten unter epiduraler Rückenmarkstimulation, welche mittels Quantitativ Sensorischer Testung erfasst wurden, in Abhängigkeit von verschiedenen Stimulationsmethoden der Neuromodulation. Es soll herausgefunden werden, welche Auswirkungen die verschiedenen Stimulationsmethoden auf die unterschiedlichen Nervenfasertypen haben und ob es zur Normalisierung/Regeneration pathologischer Nervenfasernfunktionen kommt. Alle untersuchten Patienten haben seit längerem eine implantierte Spinal Cord Stimulation zur Schmerztherapie und darunter eine signifikante Schmerzlinderung.

## **1.1. Neuropathischer Schmerz**

### **1.1.1. Epidemiologie und Schmerzätiologie**

Aufgrund der hohen Prävalenz und Morbidität sind chronische Schmerzen ein nicht zu unterschätzendes Problem in der Bevölkerung. Die betroffenen Patienten weisen häufig eine deutlich reduzierte Lebensqualität auf. Nach Breiviks Studie sind 19 % der erwachsenen Europäer von chronischen Schmerzen betroffen (Breivik et al. 2006).

Eine aktuellere Studie der interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie aus dem Jahr 2014 hat ermittelt, dass 23 Millionen Deutsche, das entspricht 28 %

der deutschen Bevölkerung, die Kriterien für chronische Schmerzen erfüllen (Häuser et al. 2014).

Die Prävalenz für chronische Schmerzen mit überwiegend neuropathischen Merkmalen liegt zwischen 6,9 – 10 % wie van Hecke in einer Metaanalyse zeigen konnte (van Hecke et al. 2014).

Die medikamentöse Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen ist kompliziert und bei 20 – 40 % der Patienten ohne ausreichenden Erfolg bzw. mit zu starken Nebenwirkungen verbunden (Baron 2009).

Die epidurale Nervenstimulation (SCS) kann in Kombination mit konventioneller Schmerztherapie eine effektive Alternative in der Behandlung chronisch, neuropathischer Schmerzen darstellen. Kumar et al. konnten sowohl eine signifikante Schmerzlinderung als auch eine Verbesserung der Lebensqualität bei Failed Back Surgery Syndrom (FBSS) Patienten durch SCS nachweisen (Kumar et al. 2007).

### **1.1.2. Mechanismen neuropathischer Schmerzen**

Die Definition für neuropathische Schmerzen der International Association for the Study of Pain wurde 2008 überarbeitet und spezifiziert. Neuropathischer Schmerz wird definiert als „Schmerz, der als direkte Folge einer Läsion oder Erkrankung, welche das somatosensorische System betrifft, entsteht“ (Treede et al. 2008).

Je nach Lokalisation der Läsion oder Erkrankung im somatosensorischen System unterscheidet man periphere neuropathische Schmerzen, bei denen die Ursache im peripheren Nervensystem zu finden ist, von zentralen neuropathischen Schmerzen, welche durch Schädigung im Rückenmark oder Gehirn entstehen (Tronnier 2018, S. 14). Diese Schädigung unterscheidet den neuropathischen vom nozizeptiven Schmerz, beim nozizeptiven Schmerz liegen intakte neuronale Strukturen vor (Maag et al. 2006).

Um diagnostische und therapeutische Herausforderungen des neuropathischen Schmerzes besser verstehen zu können ist es entscheidend, die zugrundeliegende Pathophysiologie zu kennen.

Im Rahmen einer peripheren Nervenschädigung kommt es zu zellulären und molekularen Veränderungen. Freie, periphere Nervenendigungen, sogenannte Nozizeptoren (C- und A $\delta$ -Fasern), sind normalerweise inaktiv und werden erst durch einen ausreichenden Schmerzreiz aktiviert. Liegt eine Verletzung der neuronalen Strukturen vor, kann es ohne adäquaten Reiz zu Spontanaktivität kommen. Ursächlich sind Veränderungen der Ionenkanalaktivität, nämlich eine Dysregulation von Natriumkanälen und eine verminderte Aktivität von Kaliumkanälen (Maag et al. 2006; Sommer 2013; Lai et al. 2003).

Periphere Sensibilisierung:

Entzündungsmediatoren und Nervenwachstumsfaktoren werden aus verletzten Nervenfasern freigesetzt. Diese können an membranständige Rezeptoren binden, wodurch diese aktiviert werden und ihrerseits, via Signaltransduktionskaskaden, Kinasen in einen aktiven Zustand versetzen. Es kommt zur Phosphorylierung von Natriumkanälen durch die aktiven Kinasen und somit zu einem verstärkten Natriumeinstrom. Somit können Aktionspotentiale schon durch geringere Depolarisation ausgelöst werden. (Jin und Gereau 2006; Sommer 2013)

Eine weitere Veränderung ist der Einbau adrenerger  $\alpha$ 1 und  $\alpha$ 2 Rezeptoren in die Membran. Dies führt dazu, dass die geschädigten Neurone durch sympathische Aktivität erregt werden können, sprich eine Sensibilisierung für adrenerge Substanzen vorliegt (Maag et al. 2006).

Auch bei nur partiellen Nervenverletzungen kann es zu einer erhöhten Sensibilität der umgebenden, gesunden Fasern kommen. Markscheiden verletzter Fasern schütten trophische Substanzen (z.B. Nerve Growth Factor) aus, welche die Expression von Rezeptorproteinen an den umgebenden Fasern erhöhen (Wu et al. 2001).

Die Aktionspotentiale der geschädigten peripheren, afferenten Neurone gelangen ins Hinterhorn des Rückenmarks und werden von dort an die jeweiligen Hirnareale weitergeleitet. Die vermehrt aufkommenden Aktionspotentiale haben einen Einfluss auf die präsynaptische Ausschüttung exzitatorischer

Neurotransmitter. So kommt es im Hinterhorn zu einer gesteigerten Freisetzung von Glutamat und Substanz P (Maag et al. 2006).

Glutamat wirkt zum einen neurotoxisch, d.h. es kann zum Untergang oder Funktionsausfall von Neuronen/Interneuronen kommen (Choi 1988). Zum anderen kommt es an der Postsynapse zur Aktivierung sonst inaktiver NMDA-Rezeptoren durch den erhöhten Glutamatspiegel. Die aktivierten NMDA-Rezeptoren führen zu einem gesteigerten Kalziumeinstrom, welcher über Kaskaden zu einer Phosphorylierung von Rezeptorproteinen und Ionenkanälen führt und dadurch eine gesteigerte Schmerzweiterleitung bewirkt.

Durch die genannten Veränderungen ist die Modulation nozizeptiver Impulse im Hinterhorn beeinträchtigt, sodass Impulse auch direkt an übergeordnete Hirnareale weitergeleitet werden (Zenz und Jurna 2001, S. 71–79).

### **1.1.3. Chronifizierung von Schmerzen**

Es gibt keine klare Definition, ab wann man von einer Schmerzchronifizierung spricht. Zum einen wird eine Schmerzdauer von drei bis sechs Monaten genannt, andere wiederum bezeichnen Schmerzen, welche länger als der gewöhnliche Heilungsprozess anhalten, als chronisch (IASP Terminology - IASP).

Eine effektive, frühzeitige Therapie von Schmerzen ist entscheidend, da bekannt ist, dass je länger Nozizeptoren Schmerz weiterleiten, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Schmerzchronifizierung ist. Auch das Degenerationsausmaß der unmyelinisierten C-Fasern ist von der Dauer des nozizeptiven Inputs abhängig (Niesert und Zenz 2005).

Durch die konstant gesteigerte Aktivität im schmerzleitenden System kommt es zu einer zentralen Sensibilisierung.

Der chronisch anhaltende, nozizeptive Input bewirkt ein Überwiegen der exzitatorischen Neurotransmitter zu den inhibitorischen Neurotransmittern im Hinterhorn des Rückenmarks. So wird vermehrt Glutamat aus nozizeptiven Nervenfasern im Rückenmark freigesetzt und führt zu Langzeitveränderungen. Der NMDA Glutamat Rezeptor ist ein für Kalzium durchlässiger Ionenkanal, sofern zwei Voraussetzungen zeitgleich erfüllt sind: Glutamat muss an den Rezeptor gebunden sein und ein Magnesium-Block muss durch starke Erregung

aufgehoben werden. Sind diese zwei Bedingungen erfüllt, kann vermehrt Kalzium ins Hinterhorn gelangen und über Signaltransduktionskaskaden kommt es zu langanhaltenden zellulären Veränderungen (Sandkühler 2001).

Zu diesen Veränderungen gehört auch, dass sowohl die Öffnungswahrscheinlichkeit als auch die Leitfähigkeit von AMPA Typ Glutamatrezeptoren durch deren Phosphorylierung erhöht wird. Dadurch kann eine starke Erregung (der schmerzleitenden Strukturen) bereits durch einen schwachen Schmerzreiz ausgelöst werden. Dies wird als synaptische Langzeitpotenzierung bezeichnet und als Grundlage der zentralen Sensibilisierung vermutet (Sandkühler 2001).

Ebenfalls durch die erhöhte Kalziumkonzentration kommt es zur Phosphorylierung und damit Aktivierung von verschiedenen Transkriptionsfaktoren (z.B. CREB: kontrolliert Phänotyp von HH-Neuronen). Von „immediate early genes“ spricht man bei Genen, bei welchen man herausgefunden hat, dass deren Transkription/Translation durch Schmerzimpulse initiiert wird.

Eine weitere Folge der stark erhöhten Kalziumkonzentration im Hinterhorn ist der apoptotische und nekrotische Zelltod von Neuronen. Am empfindlichsten hierfür sind die inhibitorischen (GABA), antinozizeptiven Fasern im Rückenmark. Klinische Symptome wie Hyperalgesie, Allodynie und Spontanschmerz sind durch diesen irreversiblen Verlust der GABAergen Hemmung bedingt (Sandkühler 2001).

Zu den morphologischen Veränderungen durch die ektope Aktivität zählen der Verlust von Opioidrezeptoren und eine durch Phosphorylierung bedingte Strukturveränderung der GABA-Rezeptoren. Die erhöhte Konzentration von Glutamat bedingt am spannungsabhängigen Glutamatrezeptor eine Strukturveränderung, welche einen vermehrten Kalziueinstrom nach intrazellulär mit sich bringt. Dies führt zu durch Phosphorylierung bedingten molekularen Veränderungen von Rezeptorproteinen und Ionenkanälen in Nervenzellmembranen (Niesert und Zenz 2005; Coderre et al. 1993).

Bei längerem Bestehen kommt es zu irreversiblen Veränderungen der Genstruktur von Neuronen. Auslöser hierfür ist eine vermehrte

Kalziumkonzentration, welche Transkriptionsfaktoren („immediate early genes“), die auf Zielgene wirken, aktiviert und somit kommt es zu einer Bildung veränderter Rezeptorproteine (Niesert und Zenz 2005; Morgan und Curran 1991; Bliss und Collingridge 1993).

Ebenfalls konnten im Gehirn betroffener Patienten neuroplastische Veränderungen nachgewiesen werden wie z.B., dass die von der Nervenläsion betroffene Extremität im Homunculus unterrepräsentiert ist. Durch Einsprossung von Nervenfasern anderer sensibler Areale kann es zu Phantomgefühlen kommen (Flor et al. 1995).

#### **1.1.4. Behandlungsoptionen**

Um der Entstehung neuropathischer Schmerzen vorzubeugen ist es von immenser Bedeutung frühzeitig eine effektive und intensive Schmerztherapie zu beginnen. Dazu zählt das Suchen nach dem Auslöser und der damit evtl. verbundenen Einleitung einer kausalen Therapiemöglichkeit. Gleichzeitig ist aber auch die symptomatische Schmerztherapie von entscheidender Bedeutung um den pathologischen Chronifizierungsprozessen entgegenzuwirken.

Die Empfehlung für eine medikamentöse, systemische Behandlung umfasst folgende Substanzklassen und basiert auf den zugrundeliegenden Pathomechanismen:

- Ca-Kanal-modulierende Antikonvulsiva
- Na-Kanal Blocker
- Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- Opioide

Ein reelles Ziel der pharmakologischen Therapie ist eine Schmerzreduktion (um 30 – 50 %), eine Steigerung der Schlaf- und Lebensqualität sowie Erhalt der Arbeitstätigkeit und sozialen Aktivität.

Die pharmakologische Therapie muss individuell an jeden Patienten angepasst werden. Als großer Nachteil zeigt sich, dass 20 – 40 % der Patienten unter zu starken Nebenwirkungen oder einer nicht ausreichenden Schmerzreduktion leiden (Baron 2009).

Zusätzlich gibt es einige nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen:

Hierzu zählen die Physikalische- als auch Ergotherapie, Psychotherapie, interventionelle Verfahren wie z.B. die Sympathikusblockade und die Neuroelektrische Stimulation. Zu den neuromodulativen Methoden zählen die Transkutane elektrische Nervenstimulation und die spinale Rückenmarkstimulation (Baron 2008).

## **1.2. Neuromodulation am Rückenmark (SCS)**

Kumar et al. hat für 452 Patienten, welche in den letzten 22 Jahren für SCS gescreent wurden und durchschnittlich für 97,6 Monate nachverfolgt wurden, Daten ausgewertet. Diese zeigen, dass die SCS für die Behandlung chronischer Schmerzen auf Grund ihrer Reversibilität, ihrer minimal invasiven Methode, niedrigen Komplikationsrate, zufriedenstellenden Langzeiteffektivität und Kostenvorteil im Vergleich zu konventionellen Therapien eine etablierte, effektive und sichere Methode ist (Kumar et al. 2006; Budd 2002).

Bei Versagen von konventionellen Therapiemaßnahmen bei chronischen Schmerzen hat sich in den letzten Jahren immer mehr der Einsatz der epiduralen Rückenmarkstimulation als erfolgversprechende Option erwiesen (S3 Leitlinie). Die SCS besteht aus einer Elektrode, die im Epiduralraum platziert ist und elektrische Impulse über den Hintersträngen abgibt und mit einem Generator verbunden ist. Die elektrischen Impulse stimulieren afferente Fasern und sorgen dafür, dass der Patient Parästhesien anstelle von Schmerz im betroffenen Bereich wahrnimmt (Kunnumpurath et al. 2009).

### **1.2.1. Entwicklung, Geschichte, Gate Control Theorie**

Die wenigen und oft nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen für die Behandlung chronischer Schmerzen stellen schon seit langem ein Problem dar. 1967 führten Shealy et al. die erste Rückenmarkstimulation bei einem Patienten mit chronischen Schmerzen durch (Shealy et al. 1967). Die Grundlage der spinalen Rückenmarkstimulation beruht auf der Gate-Control-Theorie, welche

von Melzack und Wall 1965 veröffentlicht wurde (Melzack und Wall 1965). Diese besagt, dass Schmerzimpulse, die von der Peripherie zum zentralen Nervensystem geleitet werden, durch neuronale Mechanismen in der Substantia gelatinosa moduliert werden. Dünne, unmyelinisierte C-Fasern, die im Hinterhorn auf WDR-Neuronen projizieren und Schmerzreize leiten, öffnen das 'Tor' und ermöglichen somit die Entstehung und Weiterleitung von Schmerzsignalen. Dahingegen schließen die schneller leitenden A $\beta$ -Fasern, über ihre Kollateralen die ins Hinterhorn ziehen und dort via Interneuronen das WDR-Neuron hemmen das 'Tor' und es kommt zu einer geringeren Schmerzweiterleitung (Melzack und Wall 1965). Diesen Mechanismus nutzt die epidurale Rückenmarksstimulation. Sie aktiviert durch tonisch, elektrische Impulse die Hinterstränge (A $\beta$ -Fasern). Durch die retrograde Weiterleitung zum Rückenmark und Hemmung des WDR-Neuron werden die schmerzhaften Impulse, die über die C-Fasern hereinkommen, auf spinaler Ebene gehemmt und erreichen nur in reduziertem Ausmaß höhere neuronale Zentren (Melzack und Wall 1965).

### **1.2.2. Funktionsweise/Wirkmechanismus**

Die genaue Wirkungsweise der epiduralen Rückenmarkstimulation ist Gegenstand aktueller Forschung. Allerdings ist belegt, dass neben supraspinalen Mechanismen auch auf Segmentebene auftretende neurophysiologische und neurohumorale Mechanismen eine entscheidende Rolle spielen. Die meisten Daten und daraus gezogenen Schlüsse hinsichtlich der Wirkungsweise der SCS stammen aus Tierexperimenten. Es wird diskutiert, ob diese die Wirkungsmechanismen der SCS auf chronische Schmerzen beim Menschen adäquat widerspiegeln. Weitgehend unversehrte Hinterstränge des Rückenmarks gelten als Grundvoraussetzung für die Wirkungsentfaltung der SCS (Tronnier 2018, S. 87).

Unter anderem wirkt die SCS auf supraspinale Neurone. So konnten Larson et al. in ihrem Experiment zeigen, dass es durch die elektrische Stimulation zu Veränderungen in supraspinalen Neuronen kommt, welche Schmerzübertragung oder Schmerzmodulation beeinflussen (Larson et al. 1974). In einer fMRT Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten unter aktivierter SCS und daraus

resultierender Schmerzlinderung zu einer reduzierten funktionellen Aktivierung in Hirnarealen kommt, welche mit Schmerzen assoziiert sind (Rasche et al. 2005).

Segmentale Mechanismen:

GABA ist der wichtigste hemmende Transmitter auf spinaler Ebene. Eine durch SCS induzierte gesteigerte Ausschüttung von GABA im dorsalen Hinterhorn wird mit Schmerzlinderung in Verbindung gebracht. Dass GABA bei der Schmerzhemmung eine entscheidende Rolle zukommt wurde in Studien mehrfach belegt. So konnte durch eine Verabreichung eines GABA-Agonisten bei Patienten, welche ungenügend auf die SCS Therapie ansprachen, eine Verbesserung der Schmerzlinderung nachgewiesen werden (Lind et al. 2008). Wohingegen die schmerzunterdrückende Wirkung der SCS abnahm, bei Gabe eines GABA-Antagonisten (Cui et al. 1997a). Ein weiterer Effekt der erhöhten GABA Ausschüttung liegt darin, dass diese die bei chronischen Schmerzen und Allodynie vorkommende erhöhte Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat und Aspartat) hemmt (Cui et al. 1997a).

Auch das cholinerge System ist an der Schmerzmodulation beteiligt. Nach einer Nervenläsion wurde bei Ratten eine verminderte Acetylcholinfreisetzung nachgewiesen, wohingegen es bei Ratten, welche von der SCS Therapie profitierten, zu einer signifikanten Zunahme von Acetylcholin kam. Aus diesen Erkenntnissen wird gefolgert, dass die schmerzreduzierende Wirkung der SCS mit der durch muskarinerge Rezeptoren vermittelten Aktivierung des cholinergen Systems im Hinterhorn zusammenhängt (Schechtmann et al. 2008).

Cui hat gezeigt, dass es bei Ratten zu einer dosisabhängigen und vorübergehenden Verringerung der taktilen Hypersensibilität durch die Gabe eines selektiven Adenosin Rezeptor Agonisten kam, wohingegen ein entsprechender Antagonist die Wirkung der SCS aufgehoben hat. Somit scheint auch eine Aktivierung von Adenosinrezeptoren an der Wirkung der SCS beteiligt zu sein (Cui et al. 1997b).

Basbaum hat gezeigt, dass Serotonin enthaltende Neuronen in der Medulla, spinale Neuronen, die für die Schmerzübertragung verantwortlich sind, hemmen, wohingegen eine pharmakologisch herbeigeführte Serotonin Depletion die durch

die Stimulation hervorgerufene Schmerzlinderung bei Ratten aufhebt (Basbaum und Fields 1978). Serotonin wird eine hemmende Wirkung auf die nozizeptive Übertragung im Rückenmark zugeschrieben. In einer Studie mit Katzen wurde eine durch DCS (dorsal column stimulation) signifikant gesteigerte Freisetzung von Serotonin im Hinterhorn der Tiere beobachtet. Die Freisetzung von Serotonin nach DCS kann darauf hinweisen, dass Serotonin an der Vermittlung der schmerzlindernden Wirkung von DCS beteiligt ist. Eine erhöhte Serotonin Konzentration korreliert mit einer verstärkten Hemmung der Schmerzübertragung (Linderoth et al. 1992).

Auch in einer aktuellen Studie konnte der hohe Stellenwert des spinalen serotonergen Systems für die Schmerzhemmung gezeigt werden. Die Autoren gehen davon aus, dass SCS die deszendierenden, serotonergen Bahnen aktiviert und somit zu einer Hemmung der nozizeptiven Transmission im Rückenmark führt (Song et al. 2009).

Zudem führt die SCS zu einer Normalisierung der Übererregbarkeit (assoziiert mit peripheren Neuropathien) in WDR Neuronen. Dies erklärt die Abnahme der taktilen Allodynie unter aktiver SCS. Allgemein vermindert die elektrische Stimulation die pathologische Übererregbarkeit im Hinterhorn (Yakhnitsa et al. 1999).

### **1.2.3. BurstDR und tonische SCS: Weiterentwicklung und Unterschiede**

Die Studie von Sherman hat gezeigt, dass Thalamus Relay Zellen auch bei wachen Personen zwei unterschiedliche Erregungsantworten – tonisch und burst – auf Stimuli aufweisen und diese sich irregulär abwechseln.

Im tonischen Modus sind exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) direkt mit dem folgenden Aktionspotential (AP) gekoppelt. Dies führt dazu, dass ein stärkeres EPSP eine höhere Feuerrate der Neuronen bedingt.

Der burst Modus überwiegt, wenn die spannungsgesteuerten T-Typ Kalziumkanäle offen sind (Sherman 2001). Depolarisierende Stimuli z.B. EPSP öffnen Kalziumkanäle und können bei ausreichender Stärke LTS nach dem Alles-oder-Nichts Prinzip auslösen. EPSP führen somit nur indirekt zu einer Auslösung eines AP, daher führen stärkere EPSP nicht zu einem Anstieg der Feuerrate. Aus

den LTS ergibt sich ein salvenartiges AP-Muster, welches typisch für burst ist. Die indirekte Kopplung führt dazu, dass das In- und Output Verhältnis, anders als beim tonischen Modus, nicht linear ist.

Sherman nennt die Vorteile des tonischen Modus von Neuronen. Im tonischen Modus verfügen die Neuronen über bessere lineare Summation und somit ist eine exaktere visuelle Rekonstruktion möglich, wohingegen beim burst Modus die Entdeckbarkeit von neuen Stimuli höher ist. Diese Funktion betitelt er als „wake-up-call“ welcher evtl. einen stärkeren Effekt auf Kortezellen hat (Sherman 2001).

Seit dem Beginn der epiduralen Rückenmarkstimulation werden Pulsgeneratoren eingesetzt, welche durch tonische, immergleiche Stimuli die Schmerzweiterleitung hemmen sollen. In den letzten Jahren wurde vermehrt geforscht um das Burst-Feuern von Neuronen im ZNS nachzuahmen um somit eine evtl. physiologischere Stimulationsmethode zu entwickeln (Ridder und Vanneste 2016).

Als Grundlage dienen Tierexperimenten, welche gezeigt haben, dass Burst die Großhirnrinde stärker aktiviert als tonisch. Vermutet wird, dass die zeitliche Integration um die Schwelle eines Neurons zu erreichen, bei Burst geringer ist. Daher können mit dieser Art der Stimulation Neuronen erregt werden, welche durch tonische Stimuli nicht erregt werden (Swadlow und Gusev 2001; Lisman 1997; Sherman 2001).

De Ridder führte 2010 eine erste Studie durch, in der er die salvenartige, hochfrequente Stimulation mit folgenden Stimulationsparametern anwandte. 40 Hz BurstDR-Modus mit je fünf 500 Hz Spitzen pro Burst, einer Impulsbreite von 1 ms, Interspike Intervall 1 ms bei konstantem Strom (Ridder et al. 2010).

In weiteren Studien konnten entscheidende Unterschiede zwischen den beiden Modulationsformen aufgezeigt werden. So erfahren Patienten unter BurstDR SCS eine erfolgreiche Schmerzlinderung, ohne dass das betroffene Areal von Parästhesien überdeckt wird (Ridder et al. 2010). Zudem erleben Patienten eine bessere Schmerzreduktion und einige Patienten, welche nicht von dertonischen Stimulation profitiert haben, können durch BurstDR Stimulation eine Schmerzlinderung erfahren (Ridder et al. 2015).

Es besteht die Hypothese, dass die BurstDR Methode via Tractus Spinothalamicus eine direkte Modulation auf die medialen, aufsteigenden Schmerzbahnen ausübt und es dadurch zu Veränderungen der emotionalen als auch aufmerksamkeitsbezogenen Schmerzbewertung kommt (Ridder und Vanneste 2016). Die durch aktivierte SCS ausgelöste Schmerzunterdrückung korreliert mit einer möglichst ausgeglichenen Aktivität in den medialen, aufsteigenden und den hemmenden, absteigenden Schmerzbahnen. BurstDR SCS vermindert dieses Ungleichgewicht zwischen erhöhtem Schmerzinput und reduzierter Schmerzunterdrückung besser als tonische SCS und in einer EEG Studie konnte gezeigt werden, dass BurstDR SCS pathologische Gehirnaktivität vollständig normalisiert (Ridder und Vanneste 2016).

#### **1.2.4. Indikationen und Kontraindikationen**

Die 2010 fächerübergreifend erarbeitete evidenzbasierte S3 Leitlinie spricht für FBSS Patienten mit überwiegend Beinschmerzen und CRPS I Patienten eine Empfehlung Grad B aus. Dies bedeutet, dass nach erfolgloser konservativer Schmerztherapie und Fehlen psychologischer Kontraindikationen die SCS als Therapie angewandt werden soll. Für therapierefraktäre, vaskuläre Erkrankungen, z.B. Angina pectoris, besteht aufgrund der besseren Evidenz von Studien eine starke Empfehlung (A) nach Ausschöpfen konventioneller Maßnahmen.

Aufgrund nicht vorhandener, aussagekräftiger Studien hat das Komitee die Empfehlung für SCS bei CRPS II und FBSS mit überwiegend Kreuzschmerzen offengelassen (O).

Allein die klinische Erfahrung zeigt, dass SCS bei Karzinomschmerzen, Querschnittssyndromen sowie einer Läsion der sensiblen Bahnen des Rückenmarks erfolglos ist. Die Leitlinie rät ebenfalls von einer SCS Therapie bei reinen Rückenschmerzen ab (Tronnier et al. 2011).

Von großer Bedeutung ist eine spezifische Diagnosestellung, eine genaue Patientenselektion und dass die epidurale Rückenmarkstimulation im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzeptes zum Einsatz kommt (Tronnier et al. 2011).

Folgende Kriterien für die Patientenselektion (zur Optimierung des Behandlungserfolges) wurde von Kumar et al. 2006 (Kumar et al. 2006) postuliert:

- Schmerzen nicht maligner Genese
- Mindestens sechs Monate Erfolglosigkeit der konservativen Schmerztherapie
- Heilung durch Operation nicht erreichbar
- Durch Screening Ausschluss von schweren psychiatrischen Erkrankungen und Somatisierung
- Medikamentenreduktion vom Patienten gewünscht
- Fehlen sekundärer Ziele (Rechtsstreit, Rentenbegehren)
- Einwilligungsfähigkeit des Patienten

Als absolute Kontraindikationen für eine Implantation der epiduralen Rückenmarkstimulation gelten: Sepsis, Koagulopathie, nicht vertretbares OP-Risiko, Spinalkanalstenose, lokale Infektionen und Spina bifida.

Schwere psychische Erkrankungen, Behinderung, Medikamentenmissbrauch, Schwangerschaft und das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder Defibrillators zählen zu den relativen Kontraindikationen (Jeon und Huh 2009).

#### **1.2.5. Medizinisch: Implantationstechnik, Komplikationen**

Normalerweise erfolgt die Implantation in zwei Schritten. Zuerst findet eine einwöchige Testphase statt. Nur wenn diese für den Patienten erfolgreich verläuft, sprich zu einer mindestens 50 %-igen Schmerzreduktion führt (Turner et al. 1995), erfolgt die dauerhafte Implantation der Elektrode und eines Generators. Typischerweise findet die erste Operation in Lokalanästhesie mit Analgosedierung statt. Der Patient wird in Bauchlage gelagert. Anschließend wird mit einer Tuohykanüle etwas seitlich der Mittellinie und unterhalb der angestrebten Elektrodenlokalisierung eingestochen. Durch die nach dorsal zeigende Öffnung der Kanüle wird die Elektrode eingeführt, sodass diese dorsal epidural der Cauda platziert ist. Danach wird die Elektrode behutsam Richtung kranial vorgeschoben. Nun folgt die am wachen Patienten durchzuführende intraoperative Testsimulation um die perfekte Lokalisation zu finden, welche dann

radiologisch dokumentiert wird. Der Mandrin der Elektrode wird vorsichtig entfernt und es wird eine subkutane Tasche für den Konnektor und die überschüssige Elektrodengröße gebildet. Auch die Punktionskanüle wird gezogen und dann wird die Elektrode mit paraspinalen Verankerungsmechanismen an der Muskelfaszie fixiert. Für die einwöchige Probestimulation werden die Kabel nach außen geleitet.

Nach erfolgreicher Teststimulation erfolgt die dauerhafte Implantation eines Impulsgenerators, während die zuvor implantierte Elektrode in ihrer Position verbleibt. Sollte die Teststimulation kein ausreichend gutes Ergebnis erbracht haben, wird diese wieder entfernt. Der Eingriff kann entweder in Analgosedierung oder Vollnarkose durchgeführt werden. Der vormalige Hautschnitt wird erneut geöffnet, die temporären Kabel werden entfernt und der Impulsgenerator und die zuvor implantierte Elektrode werden miteinander verbunden. Zusätzlich wird für den Impulsgeber eine subkutane Tasche an passender Lokalisation (Bauch, Gesäß, subklavikulär) gebildet

(Tronnier 2018, S. 89–92).

Prinzipiell ist die epidurale Rückenmarkstimulation eine sichere Therapiemethode, allerdings kann es, wie bei allen Operationen, zu Komplikationen kommen. Hardware bedingte Komplikationen treten am häufigsten, schwere neurologische Schäden am seltensten auf (Eldabe et al. 2016). Zu den gerätebedingten Komplikationen zählen Elektrodenmigration, Elektrodenbruch und Bruch der Extensionskabel. Das Risiko für die Elektrodenmigration liegt bei 13,2 % (Cameron 2004), wobei sich dieses bei Elektrodenanlage im HWS Bereich verdoppelt, bedingt durch die größere Beweglichkeit im Kopf/Halsbereich (Kumar et al. 2006). Mekhail arbeitete 707 Patientenakten auf und fand eine Häufigkeit von 6 % für Elektrodenbruch und in 9,5 % der Fälle brachen die Extensionskabel (Mekhail et al. 2011). Keine Komplikation im eigentlichen Sinne, sondern einen Funktionsverlust durch vorzeitiges Batterieversagen trat in 1,7 % der Fälle auf (Cameron 2004). Zu den biologischen Komplikationen zählen unter anderem das Infektionsrisiko mit 4,5 % (Mekhail et al. 2011), Duraperforationen bei perkutaner Elektrodenanlage traten bei unter 1 % der Patienten auf (Simopoulos et al. 2016). Durch übermäßige

Narbenbildung kann es zu Spätschäden kommen (Cicuendez et al. 2012). Die gefürchtetste Komplikation sind schwerwiegende neurologische Schäden (z.B. Paraplegie). Diese sind mit 0,25 % glücklicherweise extrem selten (Levy et al. 2011).

#### **1.2.6. Nutzen von SCS und Vorteile im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten**

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien publiziert, welche Nutzen und Vorteile der epiduralen Rückenmarkstimulation bei chronischen Schmerzpatienten belegen.

Einen großen Stellenwert hat die Testphase (weniger invasiv und reversibel), wodurch der Patient die Möglichkeit hat, den zu erwartenden Effekt vorher zu testen und mit 50 – 70 %-iger Wahrscheinlichkeit lässt sich danach ein positiver Langzeiteffekt vorhersagen (Stojanovic 2001). Zudem steigert eine Testphase auch die Kosteneffizienz der Methode. In einem fünfjährigen Follow-up konnten Kumar et al. zeigen, dass während der ersten zweieinhalb Jahre die tatsächlichen Kosten von SCS Patienten höher sind als die der Patienten, welche mit konventioneller Schmerzmedizin therapiert wurden, nach fünf Jahren allerdings war die SCS-Therapie deutlich kostengünstiger (Kumar et al. 2002). In einer aktuelleren Studie wurde gezeigt, dass die Kombination von SCS mit konventioneller Schmerztherapie der wirtschaftlich gesehen optimale Weg ist und diese Kombinationstherapie mit einer 75 – 95 %-igen Wahrscheinlichkeit zu einer Kosteneffizienz führt (Kumar und Rizvi 2013). Weitere Vorteile der SCS sind ihre gute Langzeiteffektivität (z.B. 74,1 % bei FBSS) und verhältnismäßig niedrige Komplikationsraten (Kumar et al. 2006).

Der Benefit von Patienten durch die SCS wurde in großen Studien nachgewiesen.

So wurde ein Vergleich einer Kombinationstherapie aus SCS mit Physiotherapie oder alleiniger Physiotherapie bei CRPS Patienten durchgeführt. Hierbei wurde während der ersten drei Jahre eine signifikant bessere Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität für die Gruppe mit kombinierter Therapie nachgewiesen. Nach fünf Jahren war aufgrund nachlassender SCS Wirkung kein

signifikanter Unterschied mehr nachweisbar, dennoch war die Patientenzufriedenheit hoch (Kemler et al. 2008).

Bei FBSS Patienten wurde zum einen das Outcome für SCS Therapie und spinaler Reoperation verglichen. Hier zeigte sich eine höhere Patientenzufriedenheit, eine geringere Opiateinnahme als auch geringere Kosten für die SCS Therapie (North et al. 2005). Zum anderen wurde eine Kombinationstherapie aus SCS plus klassischer Schmerztherapie mit ausschließlich klassischer Schmerztherapie bei FBSS Patienten verglichen. Mehr Patienten wechselten in den Therapiearm mit Kombinationstherapie. Zudem konnte für die Kombinationstherapie eine anhaltende Schmerzlinderung und verbesserte Lebensqualität nachgewiesen werden (Kumar et al. 2008).

### **1.3. QST**

#### **1.3.1. QST Definition, Grundlagen**

Die „Quantitativ Sensorische Testung“ ist eine Testbatterie „[...] um die Funktionen des somatosensorischen Nervensystems zu quantifizieren und die Eigenschaften unterschiedlicher nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Submodalitäten zu testen, die von verschiedenen Gruppen afferenter Nervenfasern und zentraler Bahnen vermittelt werden“ (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 3). Entwickelt vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS) des Lehrstuhls für Neurophysiologie der Universitäten Mannheim und Heidelberg. Dafür wurden keine neuen Testverfahren entwickelt, sondern nur Tests ausgewählt, für welche es bereits Belege für Sensitivität und Validität gibt. Ziel war es ein praktikables, zeitlich realistisch durchführbares Protokoll zu entwickeln, welches nahezu alle Aspekte der Somatosensation abdeckt und sensorische Funktionsgewinne und -verluste aufzeigt (Rolke et al. 2006b). Es werden in sieben Tests 13 Parameter erhoben, welche Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Mechanismen der zugrundeliegenden Schmerzerkrankung zulassen. Ziel der 30-minütigen

Untersuchung je Testareal ist es, sensible Funktionsverluste zu erfassen, Überempfindlichkeiten zu detektieren und Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit der unterschiedlichen Nervenfasertypen zu ziehen (Mücke et al. 2016).

Die Besonderheiten der QST als psychophysisches Verfahren sind die kalibrierten Stimuli, der spezifische Testalgorithmus, die standardisierten Anweisungen und vorgegeben Antwortoptionen. All dies erfordert eine aktive Mitarbeit und gute Konzentrationsfähigkeit des Patienten (Backonja et al. 2013). Im Vergleich zu anderen etablierten Untersuchungsverfahren wie der klassischen Elektrophysiologie, Laser evozierten Potentialen und der klinischen Bedside Untersuchung weist das QST Verfahren einige Unterschiede auf.

Mithilfe der klassischen Elektrophysiologie lassen sich nur die myelinisierten, dicken Nervenfasern untersuchen und auch nur sensorische Funktionsverluste erheben.

Die Möglichkeit der differenzierten Untersuchung von dicken und dünnen Nervenfasern ist ein klarer Vorteil der QST. Ebenso die Erfassung von sowohl sensorischen Funktionsverlusten als auch von Funktionsgewinnen. Beides dient der Erweiterung der klinischen Routineuntersuchung (Backonja et al. 2013). Außerdem lassen sich mit Hilfe der QST Aussagen über die pathophysiologischen Mechanismen treffen, welche den unterschiedlichen Schmerzsyndromen zugrunde liegen (Maier et al. 2010). Ergänzend können spezifische QST-Ergebnismuster bestimmten Patientengruppen zugeordnet werden, z.B. zur Unterscheidung ob Patienten eher eine nozizeptive oder neuropathische Schmerzkomponente aufweisen (Tampin et al. 2013).

### **1.3.2. DFNS-QST – Protokoll**

Rolke et al. haben einen Handlungsleitfaden entworfen, durch den die Durchführung einer standardisierten, möglichst vollständigen Untersuchung des somatosensorischen Systems möglich wird. An 18 gesunden Probanden wurden bilateral je drei Körperareale getestet und somit die klinische Anwendbarkeit dieses Protokolls bewiesen. Auf den Einsatz aufwendiger Versuchsgeräte wurde

bewusst verzichtet, nur für die thermischen Testungen ist ein technisches Gerät (Thermode) nötig.

Das entwickelte QST Protokoll mit sieben Tests dient zur Erhebung der folgenden 13 Parameter (Rolke et al. 2006b):

- Kalt- und Warmdetektionsschwellen
- Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen (während thermischen Unterschiedsschwellen)
- Kälte- und Hitzeschmerzschwellen
- Taktile Detektionsschwelle
- Mechanische Schmerzschwelle und -sensitivität
- Dynamische mechanische Allodynie
- Wind up (zeitliche Schmerzsummation)
- Vibrationsdetektionsschwelle
- Druckschmerzschwelle

### **1.3.3. QST bei SCS**

Bei Patienten mit SCS kann die QST zum Einsatz kommen um sensorische Veränderungen unter aktiver Stimulation zu erfassen und trägt dadurch zum besseren Verständnis der SCS Wirkungsweise bei.

So konnte z.B. gezeigt werden, dass es keine Wirkung der SCS auf die Kalt- oder Warmschwelle gibt (Kemler et al. 2001). Im Gegensatz hierzu zeigt die SCS einen Effekt sowohl auf die Vibrationsdetektionsschwelle (Eisenberg et al. 2006; Lindblom und Meyerson 1975) als auch auf die Schmerztoleranzschwelle, welche mit Hilfe elektrischer Reize bestimmt wurde (Aló und Chado 2000; Mironer und Somerville 2000; Eisenberg et al. 2006).

Mironer konnte in seiner Studie bei SCS Patienten eine signifikante Änderung der Schmerztoleranzschwelle nachweisen, welche auch mit dem Erfolg einer dauerhaften SCS-Implantation korrelierte und folgert daraus, dass QST, speziell die Schmerztoleranzschwelle, als objektiver Messparameter während der Testphase eingesetzt werden kann (Mironer und Somerville 2000). Eisenberg schlägt für die Erleichterung der Patientenselektion die Berücksichtigung des

Vibrationsschwellenwertes als auch die Toleranz für elektrische Stimulation (5 und 250 Hz) vor (Eisenberg et al. 2006).

Somit soll QST in Zukunft während der SCS Testphase als objektives Auswahlverfahren, ergänzend zur subjektiven (> 50 %) Schmerzreduktion, zum Einsatz kommen (Eisenberg et al. 2006; Mironer und Somerville 2000).

#### 1.3.4. Ziel/Aussagekraft der QST-Messung

Die mittels QST erhobenen Parameter lassen v.a. Rückschlüsse auf mittel- und kleinkalibrige Nervenfasern zu. Nach dem Protokoll von Rolke et al. wird die A $\beta$ -Faserfunktion durch die Parameter MDT und VDT ermittelt, die A $\delta$ -Faserfunktion durch die CDT, MPT und das Auftreten von PHS wird als Beeinträchtigung der A $\delta$ -Kalt-Faserfunktion interpretiert. Die WDT und HPT erfassen die Funktion der C-Fasern. Die Funktion von Nozizeptoren von C- und A $\delta$ -Fasern wird anhand der CPT und PPT ermittelt. Die WUR lässt Rückschlüsse auf die zeitliche Summation zu und ist durch einen großen Referenzbereich bei Gesunden gekennzeichnet (Rolke et al. 2006a).

Das Auftreten einer Hitze-Hyperalgesie legt eine periphere Sensibilisierung nahe, wohingegen das Auftreten einer statischen mechanischen Hyperalgesie gegen Nadelreize Hinweis für eine zentrale Sensibilisierung der A $\delta$ -Nozizeptoren und das Auftreten einer dynamischen mechanischen Allodynie ein Hinweis für eine zentrale Sensibilisierung der taktilen A $\beta$ -Fasern ist (Rolke et al. 2006a; Treede 2013).

**Tabelle 1: Funktionsprüfung nach Nervenfaserklassen**

Modifiziert nach Treede 2013 S. 93

Faserklassen	Empfindung	Klinischer Test (quantitativ)
<b>A<math>\beta</math></b>	Berührung Vibration	von Frey Filamente Stimmgabel
<b>A<math>\delta</math></b>	Kalt Spitz, Stechend	Thermode Pinprick
<b>C</b>	Warm Brennend	Thermode
<b>A<math>\delta</math> + C</b>	Kalt Druck	Thermode Druckalgometer

Funktionsprüfung nach Nervenfaserklassen (Treede 2013, S. 93)

**Tabelle 2: Klinische Zeichen, QST und mögliche neurobiologische Mechanismen**  
(Modifiziert nach Mücke 2014)

Klinische Zeichen	Definition	QST	Möglicherweise beteiligte neurobiologische Mechanismen		
		Prüfung auf Vorhandensein von Plus- oder Minuszeichen (getestete periphere Fasertypen)	Deafferenzierung	Periphere Sensibilisierung	Zentrale Sensibilisierung
			Empfindlichkeit gegenüber Testreizen		
<b>Pluszeichen</b>					
Hyperalgesie	Erhöhte Schmerzempfindlichkeit				
Für Hitze	der Haut	Hitzereiz mittels Thermode (C, A $\delta$ )	↓	↑↑	→?
Für Kälte	der Haut	Kältereiz mittels Thermode (C, A $\delta$ )	↓	→	↑?
Für Nadelreize	der Haut	Kalibrierte Nadelreize (Pinprick; C, A $\delta$ )	↓	↑?	↑?
Für stumpfen Druck	Tiefere Gewebe	Druckalgometer (C, A $\delta$ )	↓	↑?	→?
Allodynie	Schmerz als Antwort auf nichtnozizeptiven Reiz	Pinsel, Wattebausch, Q-Tip (A $\beta$ ) zum Bestreichen der Haut	→	→	↑
<b>Minuszeichen</b>					
Hypästhesie (thermisch/mechanisch/andere)	Verminderte Empfindlichkeit für nicht-schmerzhafte Reize	Leichter Kaltreiz mittels Thermode (A $\delta$ ), leichter Warmreiz mittels Thermode (C), von Frey Filamente (A $\beta$ ), kalibrierte Stimmgabel (A $\beta$ )	↓	→	→, ↓
Hypalgesie (thermische/mechanische/andere)	Verminderte Empfindlichkeit für schmerzhafte Reize	Kälte-/Hitzereiz mittels Thermode (C, A $\delta$ ), kalibrierte Nadelreize (Pinprick; C, A $\delta$ ), Druckalgometer (C, A $\delta$ )	↓	→	→

↑ erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Testreiz bei klinisch-neurologischer Untersuchung; ↓verminderte Empfindlichkeit; → Empfindlichkeit unverändert oder Phänomen nicht untersuchbar; ? nicht ausreichend untersucht oder im Rahmen von Studien beschrieben bzw. noch nicht allgemein akzeptiert

QST Parameter, Ergebnisse, Interpretation (Mücke et al. 2014, S. 637)

### 1.3.4.1. Bedeutung negativ sensorischer Veränderungen

**Tabelle 3: Negative sensible Symptome bei neuropathischen Schmerzen**

	<b>Symptom, Befund</b>	<b>Definition</b>	<b>Erwartete Antwort</b>
<b>Negativsymptome</b>	Hypästhesie	reduzierte Empfindung nichtscherzhafter Reize	reduzierte Empfindung, Taubheitsgefühl
	Pallhypästhesie	reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes	Verlust oder rasches Verschwinden des Vibrationsempfindens
	Hypalgesie	reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize	Empfindung nur als Druck, nicht als Schmerz
	Therm- hypästhesie	reduzierte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes	reduzierte Wahrnehmung, bei Schädigung der Kaltfasern auch paradoxe Hitzeempfindung

Sommer 2013 - (Sommer 2013, S. 626)

### 1.3.4.2. Bedeutung positiv sensorischer Veränderungen

**Tabelle 4: Positive sensible Symptome bei neuropathischen Schmerzen**

		Symptom, Befund	Definition	Erwartete Antwort
<b>Positivsymptome</b>	<b>Spontane Empfindung; Spontanschmerz</b>	Parästhesie	nichtschmerzhafte, anhaltende kribbelnde Empfindung	-
		Dysästhesie	unangenehme Missempfindung	-
		Einschießende Schmerzattacke	elektrisierende Schocks von Sekundendauer	-
		Oberflächlicher Schmerz	anhaltende schmerzhafte Empfindung, oft brennend	-
	<b>Evozierter Schmerz</b>	Mechanisch-dynamische Allodynie	normalerweise nicht-schmerzhafter leichter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	brennender, stechender Schmerz in der primär betroffenen Zone und darüber hinaus (sekundäre Zone)
		Mechanisch-statische Allodynie	normalerweise nicht-schmerzhafter leichter statischer Druck auf der Haut löst Schmerz aus	dumpfer Schmerz in der primär betroffenen Zone
		Mechanische-Pinprick-Hyperalgesie	normalerweise leicht stechender Reiz auf der Haut löst einen stärkeren Schmerz aus	stechender Schmerz in der primär betroffenen Zone und darüber hinaus (sekundäre Zone)
		Kälteallodynie	normalerweise nicht-schmerzhafter Kaltreiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	schmerzhaft-brennende Temperaturmissempfindungen in der primär betroffenen Zone, paradoxe Hitzeempfindung
		Hitzeallodynie (Hyperalgesie)	normalerweise nicht-schmerzhafter (leicht schmerzhafter) Warmreiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	schmerzhaft-brennende Temperaturmissempfindungen in der primär betroffenen Zone

Sommer 2013 - (Sommer 2013, S. 627)

## 1.4. Ziel der Studie - Fragestellung

Eine erfolgreiche Behandlung neuropathischer Schmerzen ist sehr schwierig. In den letzten Jahren gewannen neuromodulative Verfahren, wie SCS, bei der Therapie neuropathischer Schmerzen an Bedeutung, da diese Verfahren sehr gut geeignet sind, die neuropathischen Schmerzen langfristig deutlich zu vermindern (Tronnier et al. 2011; Kumar et al. 2008). Zudem wurde eine neue Stimulationsform entwickelt (BurstDR), welche eine Schmerzlinderung ohne Parästhesien im betroffenen Areal ermöglicht (Ridder et al. 2010).

Beim Vorhandensein neuropathischer Schmerzen sind fast immer auch andere sensible Qualitäten (Berührung, Druck, ...), als Zeichen der Nervenschädigung mit betroffen. Unklar ist jedoch, inwieweit die Rückenmarkstimulation diese gleichzeitig geschädigten sensiblen Bahnen beeinflusst oder evtl. zu deren Regeneration beiträgt. Bis jetzt wurde in anderen Studien eine Abnahme der Schmerzen durch SCS gezeigt (Kemler et al. 2008; Ridder et al. 2015), jedoch gibt es kaum Studien die den Fokus darauflegen, ob die SCS auch zur Besserung der anderen geschädigten Nervenfasernfunktionen führt.

Ziel dieser Studie war es, bei Patienten mit bereits implantierter SCS ein komplettes somatosensorisches Profil zu erheben (mittels QST), um herauszufinden, ob und wenn ja inwieweit durch die verschiedenen Stimulationsmethoden eine Veränderung der sensorischen Qualitäten in den betroffenen Dermatomen erreicht werden kann. Es wurden bei jedem Patienten drei QST Messungen durchgeführt (SCS aus, BurstDR, tonisch) und diese auf signifikante Unterschiede analysiert. Zusätzlich gingen wir der Frage nach, ob durch die SCS bei bestimmten sensiblen Qualitäten eine „Normalisierung“ möglich ist.

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Studiendesign

Mit Hilfe des bereits genannten Testinstrumentes QST soll in dieser Studie die Veränderung von Schmerz- und Sensibilitätsqualitäten bei chronisch, neuropathischen Schmerzpatienten in Abhängigkeit der verschiedenen Stimulationsformen der SCS untersucht werden. Ziel ist es, anhand von Unterschieden der QST Messwerte Informationen über Veränderungen der verschiedenen Nervenfasertypen zu erhalten und nach Normalisierungen von Nervenfasernfunktionen zu forschen.

Dazu werden die Patienten im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung einbestellt und gebeten vier Stunden vor der Untersuchung die SCS auszuschalten. Die erste Messung erfolgt bei deaktivierter SCS und dient somit als Referenzwert. Nach dem Ende der ersten Messung, wird die SCS eingeschaltet und vom Patienten selbst wird eine Stimulationsform eingestellt. Nach mindestens 30-minütiger Pause erfolgt eine erneute QST Messung im selben Testareal. Wenn die zweite Messung beendet ist, stellt der Patient die andere Stimulationsform ein, es erfolgt nach mindestens 30-minütiger Pause die dritte QST Messung.

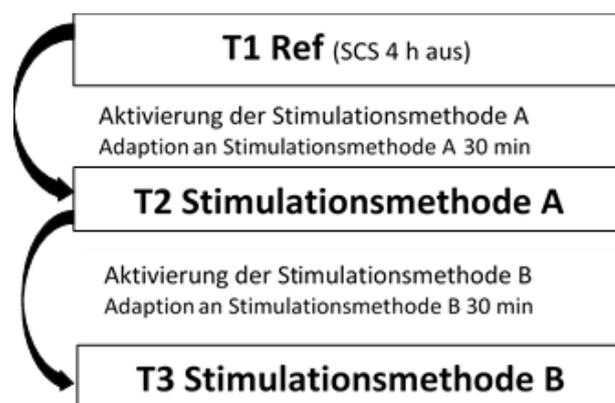


Abbildung 1: Studiendesign

### **2.1.1. Vorstudie**

Aufgrund aktueller Studien, welche beim Vergleich eines kranken und eines gesunden, kontralateralen Areals keine signifikanten Veränderungen der QST-Parameter bei Patienten mit aktivierter bzw. deaktivierter SCS fanden, entschieden wir uns gegen einen solchen Seitenvergleich. Wir bevorzugten die Methode, nur das am stärksten betroffene Areal zu untersuchen und die von uns erhobenen Ergebnisse mit den Werten einer korrespondierenden Referenzgruppe der Normdatenbank zu vergleichen. Wir führten eine Vorstudie an gesunden Probanden durch, um zu überprüfen, ob unsere Messgenauigkeit der Messgenauigkeit der zehn Zentren entspricht, mit deren QST-Ergebnissen die Normdatenbank erstellt wurde.

Wir untersuchten eine homogene Probandengruppe. Fünf gesunde, weibliche Probanden ohne Schmerzmedikation, jeweils am dorsalen Unterarm und führten jeweils zwei QST-Messungen mit einem Pausenintervall von 30 Minuten durch. Die Ergebnisse der Vorstudie befinden sich im Anhang dieser Arbeit.

## **2.2. Studienpopulation**

Im Rahmen dieser Studie wurden 14 Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen an einer Extremität untersucht. An der Studie nahmen insgesamt neun Frauen und fünf Männer teil. Die älteste Person war 84 Jahre, die jüngste 28 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt des in der Studie eingeschlossenen Patientenkollektivs betrug 55,8 Jahre der Altersmedian 55,6 Lebensjahre. Drei Patienten hatten Schmerzen im Unterarm, zwei am Unterschenkel und neun am Oberschenkel. Acht Probanden gaben Schmerzen an der linken, sechs an der rechten Extremität an. Alle Patienten wurden im Zeitraum 2008 bis 2016 an der Universitätsklinik Tübingen operiert und erhielten nach erfolgreicher Testphase einen dauerhaft implantierten Rückenmarkstimulator. Um den Behandlungserfolg und die Patientenzufriedenheit zu überprüfen, werden alle Patienten in regelmäßigen Abständen zu Nachuntersuchungen in die Neurochirurgische Ambulanz der Universität Tübingen einbestellt. Ein Patient

wurde aus der Studie ausgeschlossen, da keine Basismessung bei deaktivierter SCS Stimulation erfolgen konnte. (Rohwerte werden im Anhang für die Messung mit BurstDR und tonischer SCS aufgeführt.)

### **2.2.1. Patientenrekrutierung**

Im Rahmen der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen, drei Monate nach SCS Implantation und ab dann jährlich bei Herrn Professor M. Morgalla, wurden die Patienten über die Studie informiert. Sofern sie grundsätzliches Interesse und Bereitschaft signalisierten, erhielten sie ein Anschreiben mit weiteren Informationen. Wenn die Patienten sich nach ausreichender Bedenkzeit für eine freiwillige Teilnahme an der Studie entschieden hatten, wurde ihre Einwilligung schriftlich eingeholt und ein Termin zur Durchführung der QST Messung vereinbart.

### **2.2.2. Ein- bzw. Ausschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien dieser Studie sind unilaterale, chronische Schmerzen an einer Extremität, die aufgrund von Therapieversagen oder unzureichendem Therapieansprechen auf konventionelle oder pharmakologische Schmerztherapie mittels SCS behandelt sind. Zudem sind ein Mindestalter von 18 Jahren, Einwilligungsfähigkeit des Patienten, seine freiwillige Teilnahme, ein guter Allgemeinzustand sowie eine ausreichende Konzentrationsfähigkeit Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Dahingegen waren ein Alter von unter 18 Lebensjahren, keine Basismessung ohne Neurostimulation, schwere psychische Erkrankungen, eine schwere Depression, schlechter Allgemeinzustand, Vorhandensein sekundärer Ziele (Rechtsstreit, Rentenbegehren) oder nicht eindeutig lokalisierbare, diffuse/multiple verteilte Schmerzareale Ausschlusskriterien.

### **2.3. QST Versuchsablauf der Studie**

Jeder der 14 Patienten wurde einzeln untersucht. Die Untersuchung fand in einem ruhigen Raum auf dem Campus der Universität Tübingen statt, in welchem alle notwendigen QST Untersuchungsinstrumente verfügbar waren.

Am Tag vor der geplanten Untersuchung wurde der Patient erneut kontaktiert und an den Studienablauf erinnert, welcher vorsieht, die Stimulation vier Stunden vor Beginn der QST Untersuchung auszuschalten. Der Patient wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass sofern es zu Komplikationen, wie unerwartet starken Schmerzen kommen sollte, er die Rückenmarkstimulation jederzeit wieder einschalten darf, dies aber bitte ausführlich zu dokumentieren.

Am Tag der Untersuchung fand zu Beginn ein kurzes Gespräch zwischen dem jeweiligen Patienten und Herrn Professor M. Morgalla statt, in dem er sich zum einen über die Teilnahmefähigkeit und den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten rückversicherte. Zum anderen wurde mittels Los entschieden und dem Patienten mitgeteilt, welche Art der Stimulation, sprich BurstDR oder tonisch, er beim zweiten bzw. dritten QST Untersuchungsdurchgang einstellen soll. Der Untersucher, welcher alle QST Messungen dieser Studie selbst durchführte, erhielt diese Information nicht, um die Neutralität des Untersuchenden zu gewährleisten.

Der Patient konnte sich für die Untersuchung zwischen einem flexibel einstellbaren Stuhl oder einer Liege entscheiden, je nachdem welche Positioner als angenehmer empfand. Anschließend wurde, nach einer kurzen Anamnese und dem Erfragen der aktuellen Schmerzintensität zum Beginn des Testzeitpunkts mittels NRS, das Hauptschmerzareal mit einem farbigen, hautverträglichen Stift markiert. Dies gewährleistete, dass bei allen drei Untersuchungsdurchgängen das identische Gebiet untersucht wurde. Für die spätere Auswertung wurde das untersuchte Areal mittels Skizze im Laborbuch dokumentiert. Der Patient wurde gebeten, sich so zu positionieren, dass das zu untersuchende Hautareal senkrecht nach oben lokalisiert war.

Pro Patient dauerte die vollständige Durchführung der drei QST Messungen mit den jeweils unterschiedlichen Stimulationsmethoden und den dazwischen

notwendigen Pausen zur Adaption an die neu eingestellte Stimulationsform circa drei Stunden.

Die durchgeführte Studie orientiert sich am QST-Protokoll von Rolke et al. (2006b). Die Instruktionen (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010) wurden in genauem Wortlaut dem Patienten vorgelesen. Zum besseren Verständnis für die Patienten wurde bei den Tests zur Bestimmung der mechanischen Schmerzintensität der Haut, mechanischen dynamischen Allodynie als auch Wind-up-Ratio nicht eine Skala von 0 „kein Schmerz“ bis 100 „maximal vorstellbarer Schmerz“ wie im QST-Protokoll von Rolke et al. verwendet. Sondern in dieser Studie hat man sich an der für die Patienten gängigen NRS orientiert und die Skala von 0 „kein Schmerz“ bis 10 „maximal vorstellbarer Schmerz“ angewandt.

In dieser Studie wurde die schmerzhafteste Extremität von chronischen Schmerzpatienten untersucht. Pro Patient wurden drei Testzeiten durchgeführt, jeweils erfolgte die Testung im selben Hautareal.

1. Testzeitpunkt: SCS aus (seit 4 h)
2. Testzeitpunkt: SCS an (Stimulationsmethode A)
3. Testzeitpunkt: SCS an (Stimulationsmethode B)

Die chronologische Durchführung der QST-Messung folgt der des Referenzprotokolls der DFNS.

### **2.3.1. Numerische Rating Skala**

Zu Beginn der Untersuchung wurde der Patient nach seinem Hauptschmerzort gefragt. Zudem wurde vor jedem QST-Untersuchungsdurchgang der Patient nach seinem aktuellen Schmerzniveau gefragt, welches er mittels NRS angeben sollte. Die Skala umfasst die Spannweite von der Zahl 0 (kein Schmerz) bis zur Zahl 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz).

### 2.3.2. Thermische Testung

Die Durchführung der thermischen Testung erfolgte mit dem Gerät SENSELab MSA Thermotest, welches mit einem Computer mit passendem Softwareprogramm (SENSE ver. 3.20) verbunden war. Die Kontaktfläche der Thermode beträgt ca. 9 cm<sup>2</sup>. Der Temperaturfühler wurde mithilfe eines Fixierbandes auf dem entsprechenden Untersuchungsareal fixiert und das Untersuchungsareal wurde markiert, damit in den darauffolgenden Untersuchungen das identische Areal getestet werden konnte. Folgende Voreinstellungen des Gerätes wurden vorgenommen um einen standardisierten Ablauf nach dem QST-Protokoll von Rolke et. al zu garantieren. Die Ausgangstemperatur liegt bei 32 °C, welche auch als Indifferenztemperatur bezeichnet wird, da sie im Regelfall als „neutral“ wahrgenommen wird. Zur Patientensicherheit wurden Cut-off Temperaturen (bei Erreichen dieser kehrt die Thermode automatisch zur Ausgangstemperatur zurück) bei 10 °C und 50 °C gewählt. Die Veränderung für kontinuierlich ab- und aufsteigende Temperaturstimuli lag bei 1 °C/s (Grenzwertmethode). Das Interstimulusintervall betrug 5 s bei der Messung der CDT und WDT und 10 s bei der Messung der CPT und HPT. Der Patient wurde gebeten die Augen während der Untersuchung zu schließen, bzw. nicht auf den Computerbildschirm zu schauen. In einer Hand hielt der Patient einen Druckknopf, mit welchem er zu jedem Zeitpunkt die Temperaturveränderung unterbrechen konnte und die Thermode zur Ausgangstemperatur zurückkehrte. Zusätzlich war es dem Untersucher jederzeit möglich, die Messung am Computer zu unterbrechen.

#### CDT & WDT:

Begonnen wurde mit der Messung der Detektionsschwellen für kalte und warme Stimuli. Hierfür wurde dem Patienten folgende Anweisung vorgelesen: *"Drücken Sie bitte **sofort** auf die Stopp-Taste, wenn Sie **erstmal**s eine **Abkühlung** [bzw. Erwärmung L.D.] spüren. Im Anschluss wird sich die Thermode wieder zur Ausgangstemperatur aufwärmen [bzw. abkühlen L.D.]. Dieser Vorgang wird in wenigen Sekunden beginnen."* (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 7)

Diese Vorgehensweise wird insgesamt drei Mal durchgeführt.

### **TSL & PHS:**

Es folgte die Messung der TSL anhand sechs alternierender Warm- und Kaltstimuli, wobei die Thermode beim Betätigen des Druckknopfes nicht zur Ausgangstemperatur zurückkehrte, sondern sich eine direkte Temperaturveränderung in die entgegengesetzte Richtung einstellte. Hierfür wurde der Patient gebeten: *"Drücken Sie bitte jedes Mal **sofort** auf die Stopp-Taste, wenn Sie irgendeine Temperaturveränderung nach **warm** oder „**kalt**“ wahrnehmen, und sagen Sie bitte dazu, ob Sie sie als „**warm**“ oder „**kalt**“ empfunden haben. Es könnte auch sein, dass einige Temperaturveränderungen als „**heiß**“ oder „**schmerzhaft heiß**“ empfunden werden."* (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 7)

Kam es zu einer paradoxen Hitzeempfindung beim eigentlichen Abkühlen der Thermode wurde die Anzahl des Auftretens dieses pathologischen Phänomens mit den Zahlen 1 = einmal, 2 = zweimal, 3 = dreimal dokumentiert.

### **CPT & HPT:**

Der Ablauf der Messung der Temperaturschmerzschwellen ähnelt dem der Temperaturdetektionsschwellen. Der Unterschied der Messungen liegt darin, dass der Patient gebeten wird die Stopp-Taste sofort zu drücken, wenn *"zu der Wahrnehmung von „**Kälte**“ [bzw. „**Wärme**“ L.D.] eine weitere Empfindung hinzukommt. Dabei wird der Eindruck von „**Kälte**“ [bzw. „**Wärme**“ L.D.] seine Qualität verändern mit dem **zusätzlichen** Eindruck eines „**Brennens**“, „**Stechens**“, „**Bohrens**“ oder „**Ziehens**“. Drücken Sie bitte **sofort** auf die Stopp-Taste, sobald Sie eine solche Veränderung wahrnehmen."* (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 7)

Auch diese Vorgehensweise wird drei Mal wiederholt.

### **2.3.3. Mechanische Detektionsschwelle**

Als nächstes erfolgte die Ermittlung der taktilen Detektionsschwelle mit Hilfe von von Frey Filamenten (Glasfaserfilamente) (Frey 1897; Fruhstorfer et al. 2001). Diese haben eine einheitliche, abgerundete Kontaktfläche von ca. 1 mm<sup>2</sup>, welche verhindern soll, dass durch scharfe Kanten epidermale Nozizeptoren aktiviert werden. Die 12 von Frey Filamente der Testbatterie unterscheiden sich in ihrer Druckstärke, welche zwischen 0,25 mN bis 512 mN liegt. Die Filamente werden senkrecht auf die Haut aufgesetzt, bis diese sich durchbiegen, die Eichung sorgt für die entsprechende Druckstärke des jeweiligen Filaments. Es wird eine modifizierte Grenzwertmethode (method of limits) angewandt, welche fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensität umfasst. Aus deren geometrischem Mittelwert errechnet sich die taktile Detektionsschwelle (Baumgärtner et al. 2002).

Nach einer Demonstration der Testdurchführung an einem anderen Hautareal wurde der Patient gebeten die Augen zu schließen. Begonnen wurde mit dem Haar mit dem stärksten Druck (512 mN), sofern der Patient diese Berührung wahrgenommen hat, wurde das Haar mit der nächst niedrigeren Druckstärke aufgesetzt. Die Druckstärke wurde fortlaufend reduziert bis der Patient keine Berührung mehr wahrnahm. Diese applizierte Druckstärke wurde als erster unterer Schwellenwert dokumentiert. Anschließend wurde die Reihenfolge der applizierten Kräfte umgekehrt und es wurde jeweils das nächst stärkere Haar aufgesetzt, bis der Patient wieder eine Berührung wahrnahm. Diese Kraft wurde dann als erster oberer Schwellenwert dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde fortgesetzt bis fünf unter- und fünf überschwellige Werte erfasst waren.

Sofern das stärkste applizierbare von Frey Haar (512 mN) vom Patienten nicht wahrgenommen wurde, wurde der Wert verdoppelt und im Befundbogen 1024 mN als wahrgenommen dokumentiert.

Dem Patienten wurde folgende Instruktion vorgelesen: „*Dies ist ein Test Ihrer Fähigkeit **leichte Berührungen** wahrzunehmen. Sehen Sie bitte zu keinem Zeitpunkt des Tests auf das gerade untersuchte Hautgebiet. Ich werde nun diese Tast-Haare auf Ihre Haut aufsetzen. Bitte sagen Sie „**Ja**“, sobald Sie eine **Berührung** wahrnehmen.*“ (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 9)



Abbildung 2: von Frey Filamente

#### 2.3.4. Mechanische Schmerzschwelle

Der nächste Test dient der Ermittlung der mechanischen Schmerzschwelle und erfolgt ebenfalls nach einer modifizierten Grenzwertmethode in fünf Serien auf- und absteigender Intensität aus welchen der geometrische Mittelwert zur Schwellenbestimmung berechnet wird. Das allgemeine Vorgehen ist der MDT ähnlich (Demonstration, Augen zu, ...). Der Unterschied ist, dass für diese Messung sieben Nadelreizstimulatoren (Pinpricks) mit Stärken zwischen 8 mN und 512 mN eingesetzt werden. Die Haut soll nur mit der Nadelspitze, einer flachen, ca. 0,25 mm großen Kontaktfläche berührt werden und nicht mit dem die Spitze umgebenden Führungsrohr (Chan et al. 1992; Greenspan und McGillis 1994; Ziegler et al. 1999). Das Aufsetzen der Nadel auf der Haut muss im 90° Winkel erfolgen, in einer weichen, fließenden Bewegung ausgeführt werden und eine Andruckphase von 1 s haben.

Begonnen wird mit dem Pinprick welcher 8 mN Kraft appliziert. Dies wird in aufsteigender Reihenfolge fortgesetzt, bis der Patient eine Qualitätsänderung mit einem 'zusätzlich spitzen, pieksenden oder stechenden Eindruck' (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 10) wahrnimmt. Die applizierte Kraft wird als erster oberer Schwellenwert dokumentiert (mechanische Schmerzschwelle). Daraufhin folgt die Umkehr bis vom Patienten nur noch eine „stumpfe“ Berührung, ohne schmerzhaft Komponente wahrgenommen wird. Diese applizierte Kraft wird als unterer Schwellenwert dokumentiert. Diese Methode wird fortgeführt bis je fünf über- und fünf unterschwellige Werte erfasst sind.



Abbildung 3: Nadelreizstimulatoren (Pinpricks)

### 2.3.5. Reiz/ Antwort Funktion & Dynamische mechanische Allodynie

Für diesen Teil der Testbatterie verwendet man die oben erwähnten sieben Nadelreizstimulatoren in gleicher Weise. Ergänzend kommen drei leichte taktile Stimulatoren hinzu. Zu diesen zählen ein Wattebausch, welcher eine Kraft von ca. 3 mN aufbringt, ein Q-Tip mit spezieller elastischer Halterung (100 mN) sowie ein weicher Pinsel (200 – 400 mN). Diese drei Stimulatoren werden in einer streichenden Bewegung 1-2 cm über das zu testende Hautareal geführt. Hierbei wird auf eine gleichmäßige Reizstrecke geachtet, da diese direkt mit der Höhe der Schmerzwahrnehmung korreliert (Baumgärtner et al. 2002; LaMotte et al. 1991; Samuelsson M 2005).

Jeder der zehn oben genannten Reize wird in einer vorgegebenen, randomisierten Reihenfolge insgesamt fünf Mal auf das zu untersuchende

Hautareal aufgebracht. Der Patient wird aufgefordert, mit geschlossenen Augen, jeden dieser fünfzig Einzelreize mittels einer NRS zwischen 0 „kein Schmerz“ bis 10 „individuell maximal vorstellbarer Schmerz“ zu bewerten (eine Nachkommastelle ist erlaubt). Jede Empfindung einer zusätzlichen sensorischen Qualität wie z.B. „pieksend, stechend oder brennend“ wird als eine schmerzhaft empfundene Empfindung gewertet und sollte daher mit einer Zahl größer „0“ angegeben werden. Gesondert dokumentiert ( $\emptyset$ ) wird das Nicht-wahrnehmen eines Reizes, in der Auswertungstabelle wird eine „0“ eingetragen (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 11). Der geometrische Mittelwert der vom Patienten angegebenen Empfindungsstärken der drei leichten taktilen Stimulatoren dient der Überprüfung auf DMA, wohingegen der Mittelwert der angegebenen Empfindungsstärken der sieben Pinpricks die MPS ermittelt. Die Auswertung der Reiz-Antwort-Funktion lässt Rückschlüsse auf eine Hypo- oder Hyperalgesie im überschwelligeren Bereich zu (LaMotte et al. 1991; Ziegler et al. 1999).

### **2.3.6. Wind-up ratio**

Für diese Messung kommt im Regelfall der Nadelreizstimulator mit einer Kraft von 256 mN zum Einsatz. Das Aufsetzen des Pinpricks erfolgt wie bereits unter 2.3.4 erläutert. Zunächst wird der ausgewählte Pinprick einmal auf ein Hautareal mit ca. 1 cm<sup>2</sup> Größe aufgesetzt. Der Patient wird gebeten die Empfindungsstärke anhand der NRS mit einer Zahl zwischen 0 „kein Schmerz“ bis 10 „individuell maximal vorstellbarer Schmerz“ zu beurteilen. Nach mindestens zehn Sekunden wird eine Reizserie im selben Hautareal mit einer Reizfrequenz von 1/s durchgeführt und der Patient wird gebeten die Schmerzhaftigkeit der Reizserie zusammengefasst mittels NRS zu beurteilen. Dieses Vorgehen wird insgesamt fünf Mal durchgeführt. Die WUR wird ermittelt als Quotient aus dem arithmetischen Mittelwert der Reizserie durch den arithmetischen Mittelwert der Einzelreize (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 13) (Magerl et al. 1998; Price et al. 1977).

### 2.3.7. Vibrationsdetektionsschwelle

Für die Testung der VDT benötigt man eine nach Rydel-Seiffer skalierte Stimmgabel (64 Hz). Die Werte werden in Achteln angegeben. Um die größtmögliche Genauigkeit zu erreichen werden auch halbe Werte angegeben. Die Stimmgabel wird in Schwingung gebracht und auf einer im QST-Protokoll vordefinierten knöchernen Struktur aufgesetzt. In dieser Studie waren die knöchernen Strukturen in drei Fällen der Processus styloideus ulnae, in zwei Fällen der Malleolus medialis, und neunmal an der Patella. Zu Beginn soll der Patient angeben, ob er eine Vibration wahrnimmt und soll „Jetzt“ sagen, sobald er keine Vibration mehr spürt (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 15). Der Wert der zuletzt wahrgenommenen Vibration wird als Vibrationsschwelle dokumentiert. Insgesamt wird das Vorgehen dreimal wiederholt und aus diesen Messungen der arithmetische Mittelwert gebildet (Fagius und Wahren 1981; Goldberg und Lindblom 1979).

### 2.3.8. Druckschmerzschwelle

Der letzte Test der Testbatterie wird mit Hilfe zweier unterschiedlicher mechanischer Druckalgotometer mit Ablesemöglichkeit durchgeführt. Diese unterscheiden sich in ihrer maximal applizierbaren Kraft welche 2 kg/200 kPa/20 N bzw. 20 kg/2000 kPa/200 N beträgt. Das Ziel ist die Charakterisierung von Tiefenschmerz, somit wird die Messung über den vom QST-Protokoll nach Rolke et al. vordefinierten Muskel durchgeführt. In dieser Studie waren dies zweimal die Thenarmuskulatur, neunmal M. vastus medialis, zweimal M. abductor hallucis. Das Druckalgotometer wird auf den Muskel aufgesetzt und die Druckintensität wird möglichst gleichmäßig mit ca.



Abbildung 4: Druckalgotometer

0,5 kg/s (entspricht 50 kPa/s) gesteigert. Der Patient wird gebeten „Stopp“ zu sagen, sobald zum Gefühl von Druck eine zusätzliche, schmerzhaftere Qualität hinzukommt. Insgesamt werden drei Serien aufsteigender Druckintensitäten

durchgeführt und daraus das arithmetische Mittel gebildet (R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede 2010, S. 16) (Fischer 1987; Kilo et al. 1994; Kosek et al. 1999).

## **2.4. Aufbereitung / Auswertung der Daten**

Zunächst wurden die erhobenen Werte während der QST Messung handschriftlich in vorgefertigte, ausgedruckte Tabellen eingetragen (s. Laborbuch). Nachdem alle Messungen erfolgt waren, wurden die Daten in eine für QST Ergebnisse nach unserer Erhebungsmethode konfigurierte Excel Tabelle übertragen, welche automatisch die Mittelwerte und Ratios der einzelnen Parameter errechnete.

### **2.4.1. Mittelwerte**

Aus den ermittelten Rohdaten wurden die Ergebnisse für die einzelnen Patienten als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung für jeden Testzeitpunkt erhoben. (Im Anhang befinden sich Häufigkeitstabellen als auch Übersichtstabellen mit den jeweiligen Rohdaten und Mittelwerten).

### **2.4.2. Z-Transformation und Normdaten**

In dem Protokoll von Rolke werden mit Ausnahme der PHS, CPT, HPT und VDT alle Daten logarithmiert um eine sekundäre Normalverteilung zu erhalten. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass vor dem Logarithmieren zu den Ergebnissen der MPS als auch DMA eine Konstante von + 0,1 hinzuaddiert wird, um einem Verlust von Nullwerten vorzubeugen (Rolke et al. 2006a).

Wir folgten Rolkes Auswertungsstrategie und logarithmierten die Ergebnisse derselben Parameter.

Ein Patient wurde für die Auswertung nicht berücksichtigt, da er kurz vor dem ersten Testzeitpunkt (ohne SCS) die Stimulation wieder eingeschaltet hatte. Für

eine Patientin liegen nur Werte der Schmerzschwellen vor, da die Thermode auf Grund eines technischen Defektes nicht funktionsfähig war.

Da in der Studienplanung entschieden wurde, jeweils nur das am stärksten betroffene Schmerzareal des Patienten zu testen, greifen wir bei unserer Auswertung auf die Daten der Normdatenbank zurück, welche jeweils nach Alter, Geschlecht und Testlokalisierung gegliedert sind und wenden die Auswertungsmethode an, welche von Rolke vorgeschlagen und von Magerl et al. überarbeitet wurde (Rolke et al. 2006a; Magerl et al. 2010).

Um den individuellen QST Befund eines Patienten darstellen zu können werden je nach QST Parameter entweder die logarithmisch transformierten Rohdaten oder nur die Rohdaten Z-transformiert. Die Z-Transformation ermöglicht einen einfachen Vergleich des somatosensorischen Profils eines einzelnen Patienten mit dem gesunder Probanden (Referenzwerte).

Man wählt für den jeweiligen Patienten aus der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Lokalisationsgruppe aus der Normdatentabelle (s. Anhang) den entsprechenden Mittelwert und die Standardabweichung aus.

Die Z-Transformation erfolgt mit folgender Formel:

$$\frac{\text{Mittelwert Patient} - \text{Mittelwert Normdaten (entsprechend Alter, Geschlecht, Lokalisation)}}{\text{Standardabweichung Normdaten}}$$

Diese Z-Transformation ermittelt standardnormalverteilte Daten mit Mittelwert 0 und einheitlicher Varianz (unabhängig von ursprünglichen Maßeinheiten).

Überschreitet ein Z-Wert den Zahlenwert von 1,96, bedeutet dies, dass er außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls des bezüglich Alter, Geschlecht und Testlokalisierung vergleichbaren Normkollektives liegt (Rolke et al. 2006a).

Positive Z-Werte zeigen einen Funktionsgewinn an, welcher bedeutet, dass ein Patient empfindlicher auf einen bestimmten Stimulus reagiert als eine vergleichbare Kontrollgruppe, wohingegen negative Z-Werte einen Funktionsverlust anzeigen. Nach dem Berechnen der Z-Werte erfolgt eine Anpassung der Vorzeichen dieser Z-Werte, wobei eine Erhöhung der Schwellenwerte für CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, MDT, MPT, VDT und PPT eine

geringere Empfindlichkeit des Patienten im Vgl. zu dem Kontrollkollektiv bedeutet und somit zu negativen Z-Werten führt (Rolke et al. 2006b).

Ebenfalls zu einem negativen Z-Wert führt das Auftreten von PHS, da dies als Verlust der thermodiskriminierenden Funktion gewertet wird (Rolke et al. 2006b). Werden MPS, DMA oder WUR vom untersuchten Patienten mit einer höheren Zahl (0-10) bewertet als vom Kontrollkollektiv deutet dies auf eine gesteigerte Empfindlichkeit hin und resultiert in einem positiven Z-Wert (Rolke et al. 2006b). Magerl et al. verfeinerte die Altersdifferenzierung für den 2006 veröffentlichten Datensatz von 180 gesunden Probanden. Er unterteilte die Normdaten in fünf Alterssegmente (jeweils eine Dekade). Um dabei dem Problem der Diskontinuität zu entgegen, entschied sich Magerl für eine „moving-average procedure“ (Magerl et al. 2010, S. 599), welche jeweils die angrenzenden fünf Jahre überlappend berücksichtigt.

Magerl erwähnt explizit, dass die nach Alter, Geschlecht und Lokalisation gegliederten Referenzdaten von 180 gesunden Probanden von anderen Untersuchern zum Vergleich mit deren eigenen Werten herangezogen werden dürfen (Magerl et al. 2010).

Hierfür schlägt er vor, dass andere Untersucher ihre Messgenauigkeit anhand eines kleinen Kollektives gesunder Probanden überprüfen. Die erhobenen Daten sollen mit Hilfe der Normdatenbank Z-transformiert werden (je nach Parameter evtl. zuerst logarithmieren). Die Normdatenbank wurde mit Werten die an verschiedenen Zentren erhoben wurden erstellt. Die Unterschiede der Z-Mittelwerte aller Zentren sind  $< 0,25$  und die Standardabweichung liegt zwischen  $1 \pm 0,1$ . Sollten die eigenen Z-transformierten Daten ebenfalls in dieser Spanne liegen, kann davon ausgegangen werden, dass die eigene Messgenauigkeit mit der der Normdatenbank übereinstimmt und somit die eigenen Messwerte mit Messwerten der Normdatenbank verglichen werden können (Magerl et al. 2010).

In der von uns vorher durchgeführten Studie an gesunden Probanden ergab sich ein Mittelwert aller Z-Werte von  $- 0,23$  und eine Standardabweichung von  $0,29$  (s. Anhang). Somit liegt der von uns erhobene durchschnittliche Z-Werte im

definierten Maß von Magerl und wir können auf die Normdatenbank für unsere Auswertung zurückgreifen.

Ebenfalls geht Magerl auf die Problematik der Testlokalisierung ein, da die Normdatenbank nur Werte für Gesicht, Handrücken und Fußrücken enthält. Magerl gibt an, dass sich in anderen Studien gezeigt hat, dass die 95 % Konfidenzintervalle für die erhobenen Daten an der Hand mit Ergebnissen anderer Testlokalisationen am Oberkörper überlappen (trotz Mittelwertunterschieden) (Rolke et al. 2006a). Somit gelten laut Magerl, die durch QST Messungen an der Hand erhobenen Daten als repräsentativ für den Oberkörper und dementsprechend am Fuß erhobene Daten als repräsentativ für den Unterkörper. Allerdings rät er bei der Auswertung von Daten, welche nicht an den drei standardisierten Testregionen erhoben wurden, einen Vergleich der Seitendifferenzen durchzuführen (anstelle von absoluten Referenzwerten), da Seitenunterschiede unabhängig von der Testlokalisierung gering sind (Magerl et al. 2010).

#### **2.4.3. eQUISTA**

In Zusammenarbeit des DFNS und der CASQUAR GmbH wurde ein elektronisches QST-Auswertungsprogramm „eQUISTA“ entwickelt, mit dem Ziel einer vereinfachten, standardisierten und automatischen Auswertung von QST-Daten. eQUISTA ist mit der Normdatenbank des DFNS gekoppelt. Dies ermöglicht, dass die individuell für den Patienten erhobenen Werte als „gesund“ oder „pathologisch“ eingestuft werden können (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz DFNS 2014, ).

In dieser Studie wurde das Programm eQUISTA nicht verwendet, die Daten wurden jedoch von Hand in gleicher Weise bearbeitet.

## **2.5. Hypothesen**

1. Durch SCS kann eine Veränderung der QST-Messparameter erreicht werden.
2. „Normalisierung“ der sensiblen Qualitäten/ „Regeneration“ der sensiblen Fasern ist durch SCS möglich.
3. Unterschiede in der „Regeneration“ der einzelnen Nervenfasertypen in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode sind feststellbar.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ergebnisse und Auswertung der Temperaturschwellen

Ziel unserer Studie war es herauszufinden, ob die Patienten sensorische Veränderungen aufweisen, inwieweit diese sich zwischen den verschiedenen Stimulationsmethoden unterscheiden und ob sich eine Normalisierung der Nervenfasernfunktion unter SCS nachweisen lässt.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit Balkendiagrammen, welche jeweils den Mittelwert der absoluten Werte der Rohdaten der QST Parameter des Patientenkollektives darstellen. Die Normdaten wurden berechnet, indem für jeden Patienten die Mittelwerte des entsprechenden Kontrollkollektives aus der Normdatentabelle ausgewählt wurden und aus diesen, äquivalent zur Patientengruppe, der Mittelwert berechnet wurde.

Die deskriptive Darstellung erfolgte mit Excel 2016.

##### 3.1.1. Kälteerkennungsschwelle

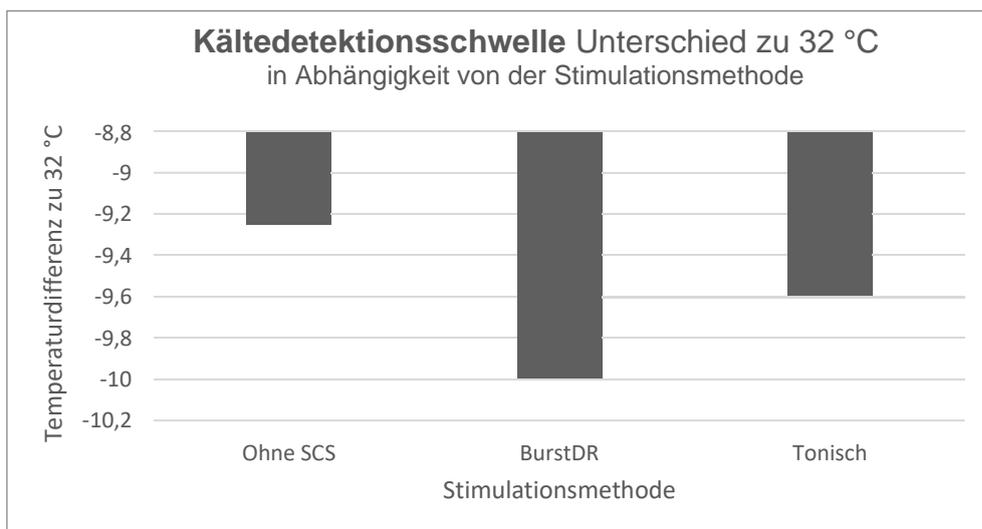


Abbildung 5: Mittelwert der Kälteerkennungsschwelle Unterschied zur Ausgangstemperatur von 32 °C in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Im Vergleich zu den Normdaten lässt sich während allen drei Testzeitpunkten eine erhöhte Kälteerkennungsschwelle feststellen. Ohne SCS ist diese minimal niedriger als mit SCS. Dies bedeutet, dass unter aktiver SCS die Patienten etwas unempfindlicher gegenüber Kälteempfindung sind als ohne SCS. Unter aktiver SCS wird erst bei niedrigerer Temperatur die Kälte als solche wahrgenommen.

### 3.1.2. Wärmedetektionsschwelle

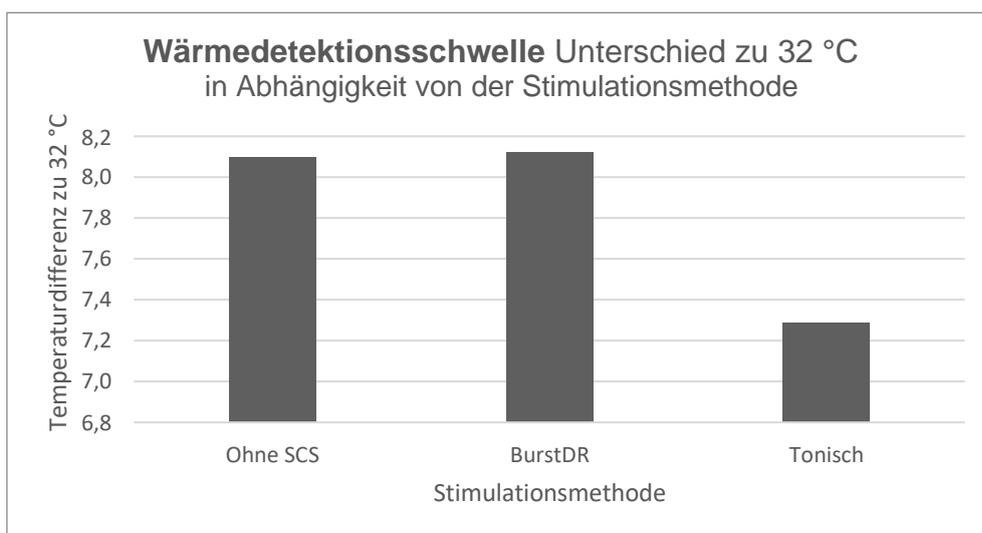


Abbildung 6: Mittelwert der Wärmedetektionsschwelle Unterschied zur Ausgangstemperatur von 32 °C in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Im Vergleich zu den Normdaten lässt sich während allen drei Testzeitpunkten eine erhöhte Wärmedetektionsschwelle bei den untersuchten Patienten feststellen. Unter BurstDR SCS werden die im Verhältnis höchsten Temperaturen benötigt, damit die Patienten die Wärme wahrnehmen. Unter tonischer SCS wird schon bei geringeren Temperaturen Wärme detektiert, somit könnte tonische SCS die Fähigkeit der C-Fasern warme Temperaturen als warm zu identifizieren verbessern.

### 3.1.3. Thermische Unterschiedsschwelle

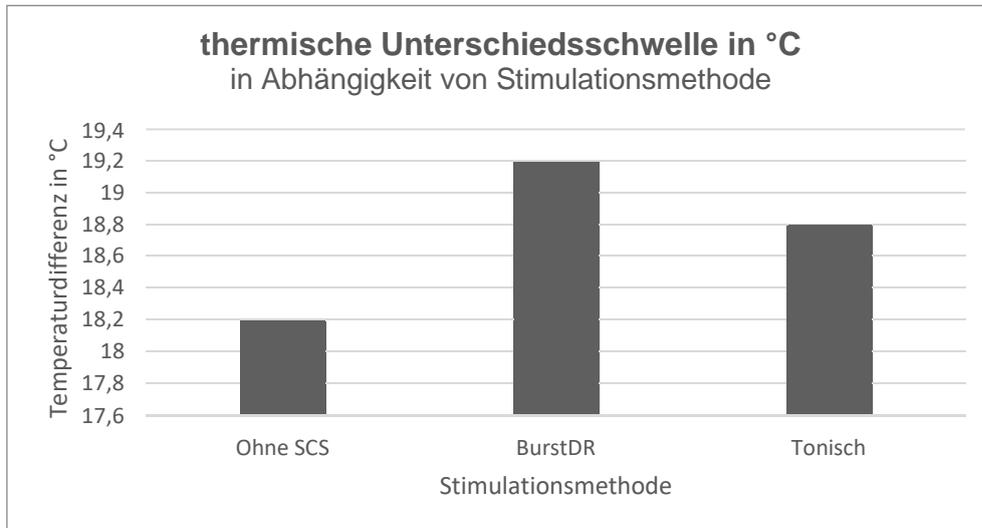


Abbildung 7: Mittelwert der thermischen Unterschiedsschwelle in °C in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei der thermischen Unterschiedsschwelle lässt sich eine deutliche Schwellenwerterhöhung bei den untersuchten Patienten zu allen drei Testzeitpunkten nachweisen. Unter BurstDR Stimulation ist der größte Temperaturunterschied nötig, damit Patienten die Temperaturveränderung wahrnehmen, wohingegen unter tonischer SCS ein geringerer Temperaturunterschied ausreichend ist, damit dieser von den Patienten detektiert wird.

### 3.1.4. Paradoxe Hitzeempfindung

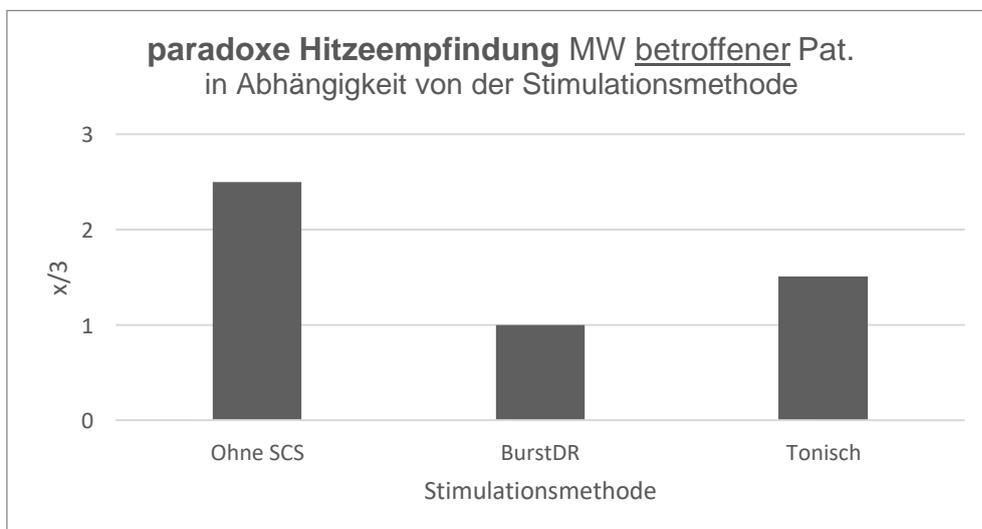


Abbildung 8: Mittelwert der Anzahl an paradoxen Hitzeempfindungen, der betroffenen Patienten in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Da nur bei zwei Patienten im untersuchten Kollektiv paradoxe Hitzeempfindungen auftraten, wurde der Mittelwert nur dieser beiden Patienten berechnet.

Mit aktiver SCS lassen sich tendenziell Verbesserungen des pathologischen Phänomens beobachten und somit eine Normalisierung der A $\delta$ -Kaltfaserfunktion.

### 3.1.5. Kälteschmerzschwelle

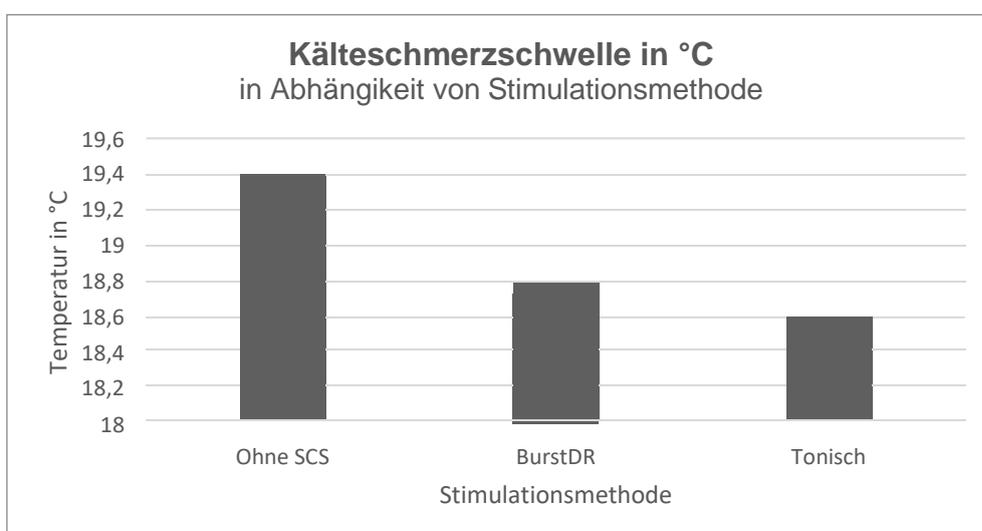


Abbildung 9: Mittelwert der Kälteschmerzschwelle in °C in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei deaktivierter SCS weisen die Patienten eine höhere Empfindlichkeit für Kälteschmerz auf, mit aktiver SCS werden niedrigere Temperaturen toleriert bevor die Patienten ein Kälteschmerzempfinden angeben. Unter SCS besteht eine Tendenz hin zur Normalisierung der Kälteschmerzschwelle, welche einen Rückschluss auf die C- und A $\delta$ -Faserfunktion ermöglicht.

### 3.1.6. Hitzeschmerzschwelle

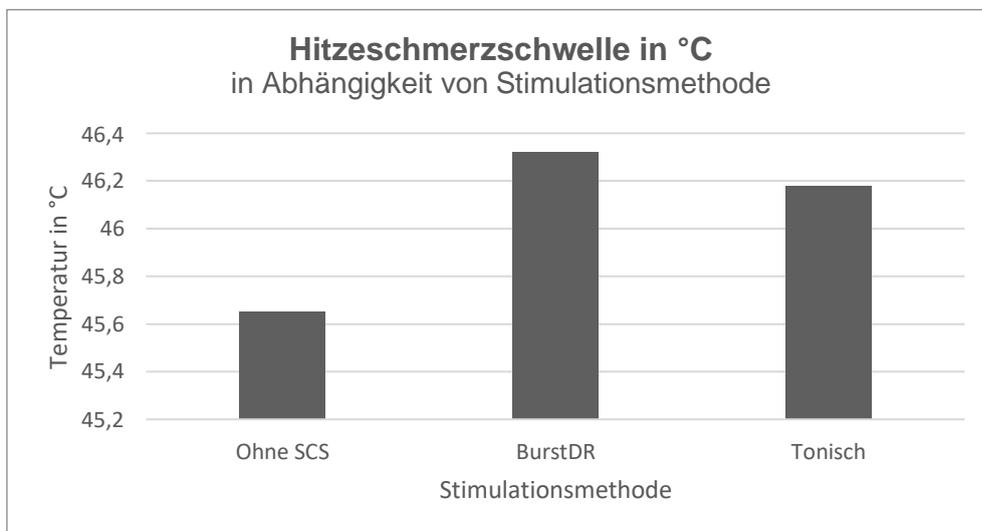


Abbildung 10: Mittelwert der Hitzeschmerzschwelle in °C in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei deaktivierter SCS werden schon niedrigere Temperaturen als schmerzhaft heiß empfunden, d.h. die Patienten sind zum Testzeitpunkt ohne SCS empfindlicher für Hitzeschmerz.

Unter aktivierter SCS werden höhere Temperaturen toleriert bevor diese als schmerzhaft heiß bewertet werden.

## 3.2. Ergebnisse und Auswertung der Schmerzschwellen

### 3.2.1. Taktile Detektionsschwelle

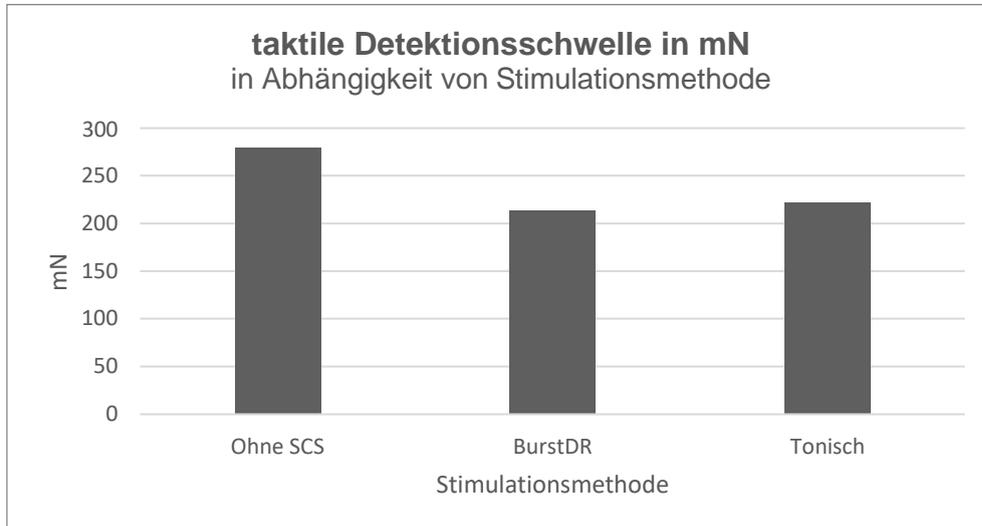


Abbildung 11: Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle (von Frey Filamente) in mN in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Unter deaktivierter SCS weisen die Patienten eine höhere Detektionsschwelle für Berührung auf, d.h. die Berührung der Haut durch von Frey Filamente wird erst bei höherer Kraftapplikation gespürt. Unter aktivierter SCS nähert sich die taktile Detektionsschwelle den Werten des gesunden Normkollektives an (unter BurstDR SCS mehr als unter tonischer SCS), d.h. bereits eine geringere Kraftapplikation wird wahrgenommen. Dies könnte auf eine Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Faserfunktion hinweisen.

### 3.2.2. Mechanische Schmerzschwelle

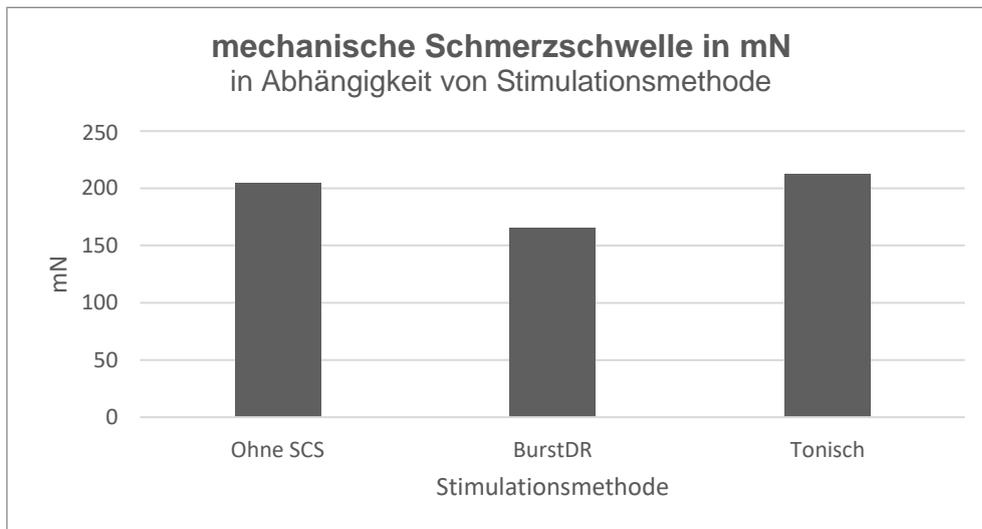


Abbildung 12: Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle (Pinprick) in mN in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Unter tonischer Stimulation liegt die höchste mechanische Schmerzschwelle vor, d.h. stärkere Stimuli werden toleriert bevor diese als schmerzhaft („spitz“) empfunden werden. Mit BurstDR SCS sind die Patienten sensibler für die Nadelreize und die MPT nähert sich den Werten des gesunden Normkollektives an. Diese Veränderung deutet auf eine tendenzielle Normalisierung der C- und A $\delta$ -Faserfunktion durch BurstDR SCS hin.

### 3.2.3. Mechanische Schmerzsensitivität

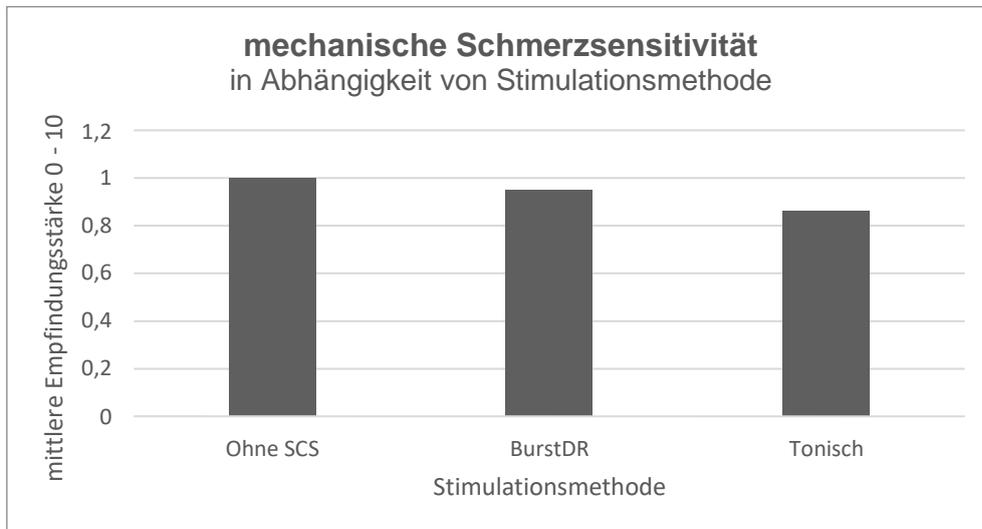


Abbildung 13: Mittelwert der Bewertung (0 – 10) der mechanischen Schmerzsensitivität (Pinprick) in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Ohne SCS waren die mittleren Ratings der Empfindungsstärke höher als mit SCS. Somit wurde zum Testzeitpunkt der deaktivierten SCS dieselben Stimuli von Patienten als schmerzhafter empfunden als zum Testzeitpunkt mit aktivierter SCS. Unter tonischer Stimulation nähert sich die MPS dem Wert des Normkollektives deutlicher an als unter BurstDR SCS. Dieses Ergebnis ist ein Hinweis dafür, dass die SCS einen Effekt auf die zentrale Sensibilisierung haben könnte.

### 3.2.4. Dynamische mechanische Allodynie

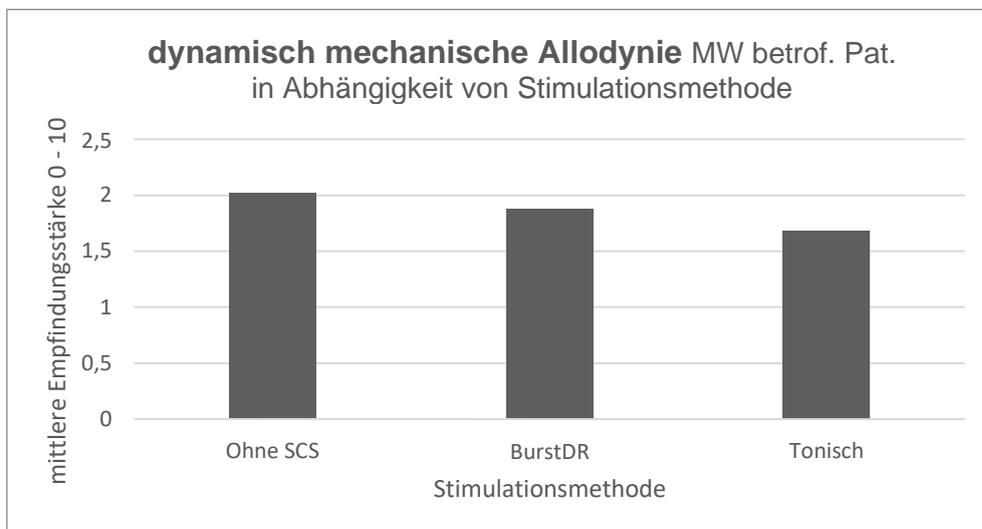


Abbildung 14: Mittelwert der Bewertung (0 – 10) von dynamischen mechanischen Allodynie (Pinsel, Wattebausch, Q-Tip) betroffener Patienten in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Nur sechs Patienten des untersuchten Kollektivs wiesen eine Allodynie auf. Dabei ist zu erkennen, dass bei deaktivierter SCS die Allodynie am stärksten ausgeprägt ist, d.h. SCS verringert die Stärke der Allodynie und zeigt somit einen günstigen Effekt auf die zentrale Sensibilisierung.

### 3.2.5. Wind-up Ratio

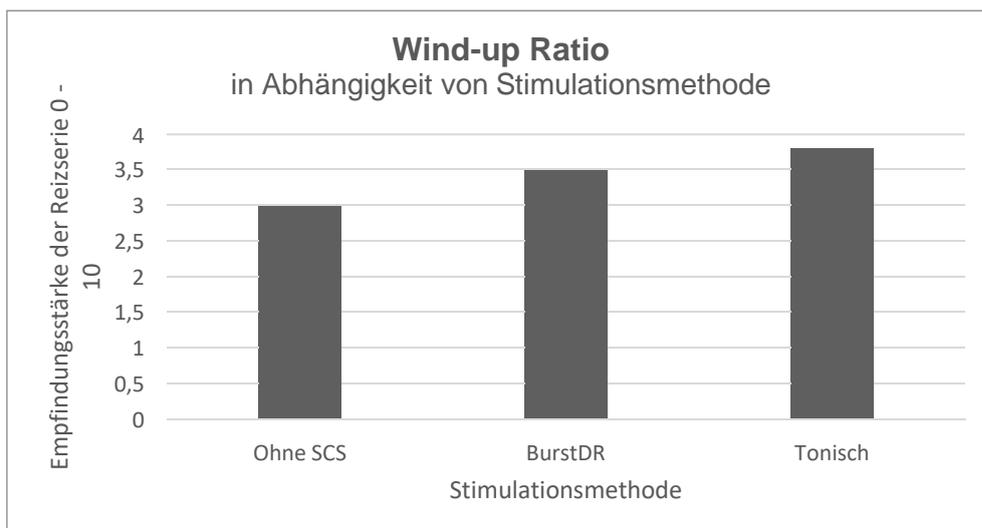


Abbildung 15: Mittelwert der Bewertung (0 – 10) der Wind- up Ratio (Pinprick) in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Zum Testzeitpunkt ohne SCS ist die geringste Wind-up Ratio ermittelt worden.

### 3.2.6. Vibrationsdetektionsschwelle

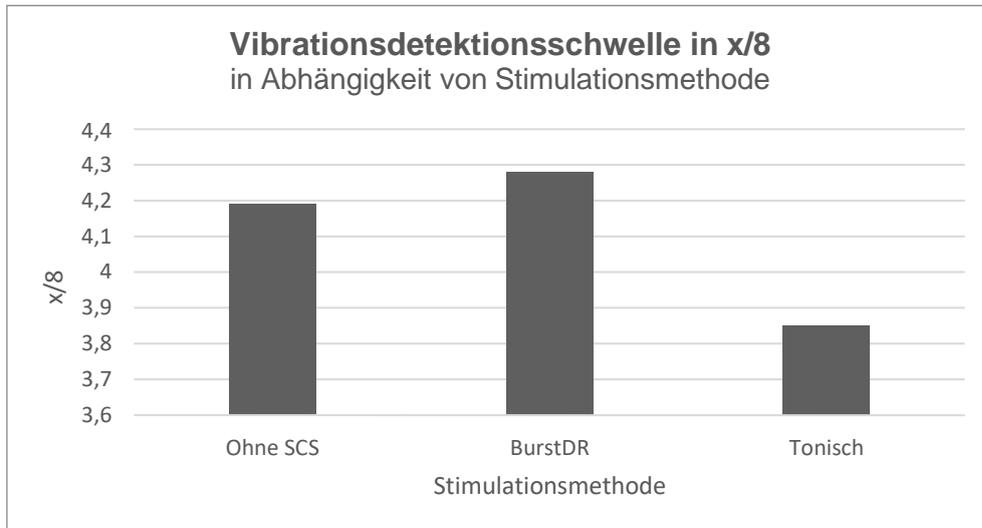


Abbildung 16: Mittelwert der zuletzt wahrgenommenen Vibrationsstärke in x/8 (Rydel- Seiffer Stimmgabel) in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Unter tonischer SCS ist der Schwellenwert am höchsten, d.h. Patienten haben ein schlechteres Vibrationsempfinden. Unter BurstDR SCS wird im Vgl. zu tonischer und deaktivierter SCS geringere Vibration vom Patienten als solche wahrgenommen, d.h. BurstDR SCS verbessert die Vibrationsdetektion und liegt am nächsten zu den Werten des Normkollektives. Zum Testzeitpunkt unter BurstDR SCS haben wir eine Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Faserfunktion festgestellt. Diese ist signifikant im Vergleich zum Testzeitpunkt unter tonischer SCS.

### 3.2.7. Druckschmerzschwelle

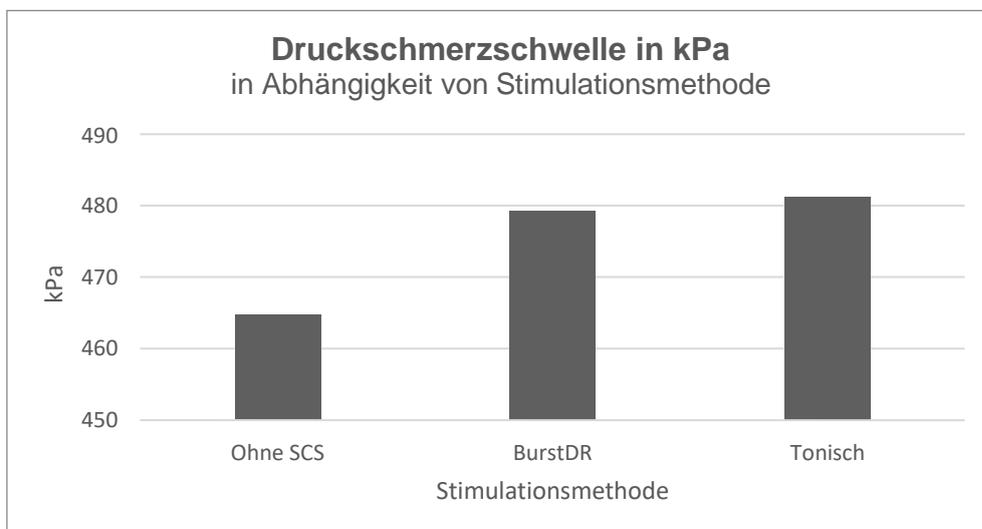


Abbildung 17: Mittelwert der Druckschmerzschwelle in kPa (Druckalgometer) in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Ohne Stimulation ist die Druckschmerzschwelle am niedrigsten, d.h. von den Patienten wird geringerer Druck toleriert, bevor dieser als schmerzhaft empfunden wird. Unter tonischer SCS ist die Druckschmerzschwelle am höchsten und liegt am nächsten zu den Normdaten. Allgemein kann gezeigt werden, dass SCS die Druckschmerzempfindlichkeit der Patienten reduzieren kann und dieser Anstieg der Druckschmerzschwelle unter aktiver SCS spricht für eine Normalisierungstendenz der C- und A $\delta$ -Faserfunktion durch SCS.

### 3.2.8. Schmerzintensität zu Beginn des Testzeitpunktes

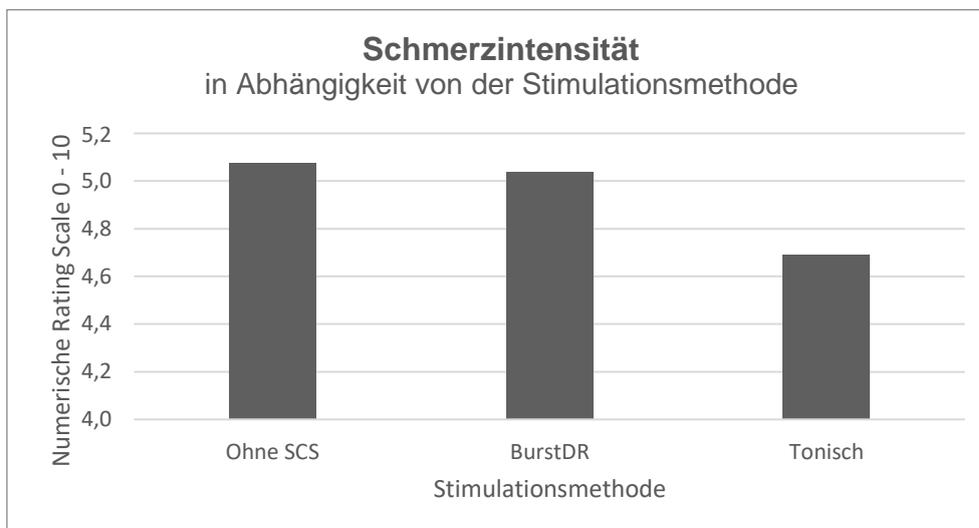


Abbildung 18: Mittelwert der Schmerzintensität zu Beginn der QST Messung (NRS 0 – 10) in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Zu Beginn der Testzeitpunkte wurden die Patienten jeweils nach ihrem aktuellen Schmerz gefragt. Unter deaktivierter SCS war der subjektive Schmerz am stärksten wohingegen unter tonischer SCS die geringsten Schmerzen angegeben wurden. Insgesamt zeigt sich, dass SCS die Schmerzen reduziert.

### 3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit dem Programm SPSS Statistics 25.0.0.1. und nach Rücksprache mit dem Biometrischen Institut der Universität Tübingen entschieden wir uns für die Durchführung des Wilcoxon Tests.

Aufgrund der kleinen Fallzahl werden die statistischen Ergebnisse von uns als statistische Trends verstanden und interpretiert.

Es werden nur die Ergebnisse aufgeführt, welche der Signifikanz am nächsten sind.

### 3.3.1. Vergleich der QST-Parameter (Mittelwerte der Rohdaten) ohne SCS mit BurstDR SCS

Tabelle 5: Mittelwert der Rohdaten der taktilen Detektionsschwelle in mN

	MDT (mN) ohne SCS	MDT (mN) BurstDR
<b>Mittelwert</b>	279,46423	213,22669
Standardabweichung	243,595633	222,244032
1. Quartil	52,07350	17,81150
Median	274,37400	119,42800
3. Quartil	496,19250	380,44750
<b>p</b>	p = 0,99	

Bei deaktivierter SCS weisen die Patienten eine höhere taktilen Detektionsschwelle auf, d.h. erst stärkere von Frey Filamente werden gespürt. Unter BurstDR SCS nähert sich die taktilen Detektionsschwelle den Werten des gesunden Normkollektives an, d.h. bereits schwächere Reize werden wahrgenommen. Unter BurstDR SCS zeigt sich somit eine Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Faserfunktion.

### 3.3.2. Vergleich der QST-Parameter (Mittelwerte der Rohdaten) ohne SCS mit tonischer SCS

Tabelle 6: Mittelwert der Rohdaten der Kälteschmerzschwelle Unterschied zur Ausgangstemperatur von 32 °C in °C und der taktilen Detektionsschwelle in mN

	CPT (°C) ohne SCS	CPT (°C) tonisch	MDT (mN) ohne SCS	MDT (mN) tonisch
<b>Mittelwert</b>	19,4350	18,5683	279,46423	222,41192
Standardabweichung	4,89558	4,54650	243,595633	231,071841
1. Quartil	17,1300	16,1950	52,07350	43,86000
Median	21,1250	19,7650	274,37400	119,42800
3. Quartil	23,1800	22,0450	496,19250	403,03350
<b>p</b>	p = 0,93		p = 0,75	

Bei inaktivierter SCS weisen die Patienten eine höhere Empfindlichkeit für Kälteschmerz auf, unter tonischer SCS werden niedrigere Temperaturen toleriert bevor die Patienten ein Kälteschmerzempfinden angeben. Unter tonischer SCS besteht eine Tendenz hin zur Normalisierung der Kälteschmerzwerte und somit einer Normalisierung der C- und A $\delta$ -Faserfunktion.

Ohne SCS Stimulation werden erst stärkere von Frey Filamente von den Patienten wahrgenommen. Unter tonischer SCS werden von Frey Filamente mit geringerer Stärke detektiert und die taktile Detektionsschwelle nähert sich den Werten des gesunden Normkollektives an. Tonische SCS könnte zu einer Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Faserfunktion führen.

**Tabelle 7: Mittelwert der Rohdaten der Vibrationsdetektionsschwelle in x/8**

	<b>VDT (x/8)</b> ohne SCS	<b>VDT (x/8)</b> tonisch
<b>Mittelwert</b>	4,19223	3,84638
Standardabweichung	1,119704	1,183150
1. Quartil	2,91650	3,08350
Median	4,16700	3,50000
3. Quartil	5,16650	5,33300
<b>p</b>	p = 0,99	

Unter tonischer SCS ist der Schwellenwert höher, d.h. das Vibrationsempfinden der Patienten ist mit tonischer SCS reduzierter als ohne SCS. Somit wird unter tonischer SCS Vibration schlechter gespürt als zum Testzeitpunkt ohne SCS Wirkung.

### 3.3.3. Vergleich der QST-Parameter (Mittelwerte der Rohdaten) BurstDR SCS mit tonischer SCS

Die einzigen statistisch signifikanten Veränderungen ergaben sich bei dieser Studie im Vergleich der beiden Stimulationsmethoden.

**Tabelle 8: Mittelwert der Rohdaten der mechanischen Schmerzschwelle in mN und der Vibrationsdetektionsschwelle in x/8**

	<b>MPT (mN)</b> BurstDR	<b>MPT (mN)</b> tonisch	<b>VDT (x/8)</b> BurstDR	<b>VDT (x/8)</b> tonisch
<b>Mittelwert</b>	165,83438	212,76415	4,28215	3,84638
Standardabweichung	197,924596	236,438791	1,151447	1,183150
1. Quartil	15,91200	15,53850	3,33300	3,08350
Median	24,25100	128,00000	4,16700	3,50000
3. Quartil	309,01950	396,44300	5,58350	5,33300
<b>p</b>	p = 0,019		p = 0,031	

Zum Testzeitpunkt der BurstDR SCS ist die MPT signifikant geringer und näher an den Werten des Normkollektives als zum Testzeitpunkt der tonischen SCS. Unter BurstDR SCS sind die Patienten sensibler für die Nadelreize und die MPT nähert sich den Normdaten an. Dies spricht für eine stärkere Normalisierungstendenz der A $\delta$ -Faserfunktion unter BurstDR SCS im Vergleich zu tonischer SCS.

Zum Testzeitpunkt der BurstDR SCS ist die Vibrationsdetektionsschwelle signifikant niedriger als zum Testzeitpunkt mit tonischer SCS, d.h. Patienten sind unter BurstDR SCS empfindlicher für die Wahrnehmung von Vibration. BurstDR SCS verbessert die Vibrationsdetektion und unter dieser Stimulationsmethode zeigt sich eine Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Faserfunktion.

### 3.3.4. Vergleich der QST Parameter (Z-Werte) ohne SCS mit BurstDR SCS

Tabelle 9: Mittelwert der Z-Werte der mechanischen Schmerzschelle

	MPT Z-Wert Ohne SCS	MPT Z-Wert BurstDR
<b>Mittelwert</b>	-0,2865	,0881
Standardabweichung	1,81686	1,95816
1. Quartil	-1,9360	-1,8850
Median	-,2390	1,0020
3. Quartil	1,2080	1,9895
<b>p</b>	p = 0,081	

Zum Testzeitpunkt unter BurstDR SCS zeigt sich eine Annäherung an Null für den Z-Wert der MPT. Dies entspricht einer Normalisierungstendenz der A $\delta$ -Nervenfaserfunktion unter BurstDR SCS im Vgl. zum Testzeitpunkt ohne SCS.

### 3.3.5. Vergleich der QST Parameter (Z-Werte) ohne SCS mit tonischer SCS

Tabelle 10: Mittelwert der Z-Werte der Wärmedetektionsschwelle, der Kälteschmerzschwelle und der Vibrationsdetektionsschwelle

	WDT Z-Wert Ohne SCS	WDT Z-Wert tonisch	CPT Z-Wert Ohne SCS	CPT Z-Wert tonisch	VDT Z-Wert Ohne SCS	VDT Z-Wert tonisch
<b>Mittelwert</b>	-1,1271	-,8908	,9753	,8674	-3,0405	-3,4445
Standardabweichung	1,28421	1,43854	,52750	,51494	1,85719	2,06835
1. Quartil	-1,5375	-1,5750	,9368	,5783	-3,6020	-4,5500
Median	-1,0800	-,7000	1,0600	1,0300	-2,4220	-2,6600
3. Quartil	-,1615	,1450	1,3223	1,2055	-1,5940	-1,9805
<b>p</b>	p = 0,084		p = 0,093		p = 0,084	

Zum Testzeitpunkt unter tonischer SCS zeigt sich eine Annäherung des Z-Wertes für die WDT an Null. Dies deutet auf eine Normalisierungstendenz der C-Faserfunktion unter tonischer SCS im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne SCS hin.

Unter tonischer SCS zeigt sich eine Annäherung des CPT Z-Wertes an Null und somit eine Normalisierungstendenz der C- und A $\delta$ -Faserfunktion im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne SCS.

Unter tonischer SCS weicht der VDT Z-Wert weiter von Null ab als zum Testzeitpunkt ohne SCS.

### 3.3.6. Vergleich der QST Parameter (Z- Werte) BurstDR SCS mit tonischer SCS

Tabelle 11: Mittelwert der Z-Werte der mechanischen Schmerzschwelle und der Vibrationsdetektionsschwelle

	MPT Z-Wert BurstDR	MPT Z-Wert tonisch	VDT Z-Wert BurstDR	VDT Z-Wert tonisch
<b>Mittelwert</b>	,0881	-,2200	-2,9764	-3,4445
Standardabweichung	1,95816	2,01512	1,86357	2,06835
1. Quartil	-1,8850	-2,2150	-4,2080	-4,5500
Median	1,0020	-,3700	-2,2010	-2,6600
3. Quartil	1,9895	1,6045	-1,4130	-1,9805
<b>p</b>	p = 0,084		p = 0,023	

Unter BurstDR SCS ist die Normalisierungstendenz der A $\delta$ -Faserfunktion (MPT Z-Wert) ausgeprägter als unter tonischer SCS.

Ein signifikanter Unterschied der Z-Werte lässt sich für die VDT beim Vergleich der Messzeitpunkte mit BurstDR und tonischer SCS nachweisen. Unter BurstDR SCS kommt es zu einer Annäherung des Z-Wertes an Null und somit zu einer Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Faserfunktion.

### 3.4. Z-transformierte Werte

Die Z-Transformation erfolgte mit Hilfe von Excel 2016 nach oben beschriebener Methode und unter Einbeziehung der Normdatenbank. Folgende Formel wurde angewandt:

$$Z - \text{Wert} = \frac{(\text{Mittelwert Pat.} - \text{Mittelwert Normdaten})}{\text{Standardabweichung Normdaten}}$$

Da sich die QST Ergebnisse für die verschiedenen Testzeitpunkte trotz unterschiedlicher Stimulationsmethoden weitgehend ähnlich sind und aufgrund der geringen Fallzahl die Aussagekraft statistischer Tests limitiert ist, haben wir uns dazu entschieden, die Z-Profile der einzelnen Patienten auf eine Annäherung des Z-Wertes an Null für jeden Testzeitpunkt zu untersuchen. Alle Werte außerhalb von zwei Standardabweichungen (außerhalb der zwei horizontalen, schwarzen Linien) gelten als pathologisch, da sie außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls des gesunden Normkollektives liegen. Eine Normalisierung der Nervenfasernfunktion ist an einem Annähern des Z-Wertes an Null zu erkennen. Entgegengesetzt ist ein Entfernen des Z-Wertes von Null in den positiveren Bereich als Überfunktion und in den negativeren Bereich als weiterer Funktionsverlust zu werten.

### 3.4.1. Übersicht Z-transformierte Werte aller Patienten

#### 3.4.1.1. Z-Werte zum Testzeitpunkt ohne SCS

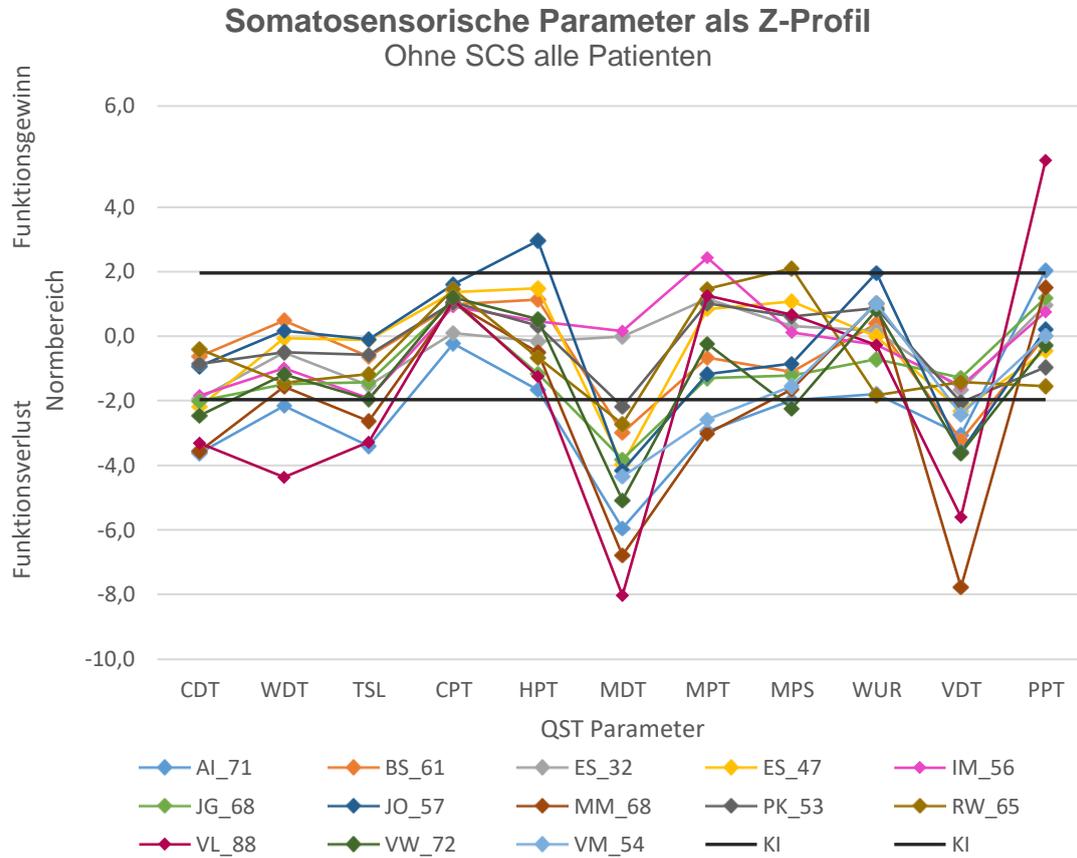


Abbildung 19: Übersicht Z-Profile aller Patienten bei deaktivierter SCS

Bei deaktivierter SCS weisen einige der untersuchten Patienten v.a. bei der CDT, der MDT und VDT negative Z-Werte auf, dies spricht für einen Funktionsverlust der A $\delta$ - und A $\beta$ -Faserfunktion im Vgl. zum Normkollektiv.

### 3.4.1.2. Z-Werte zum Testzeitpunkt mit BurstDR SCS

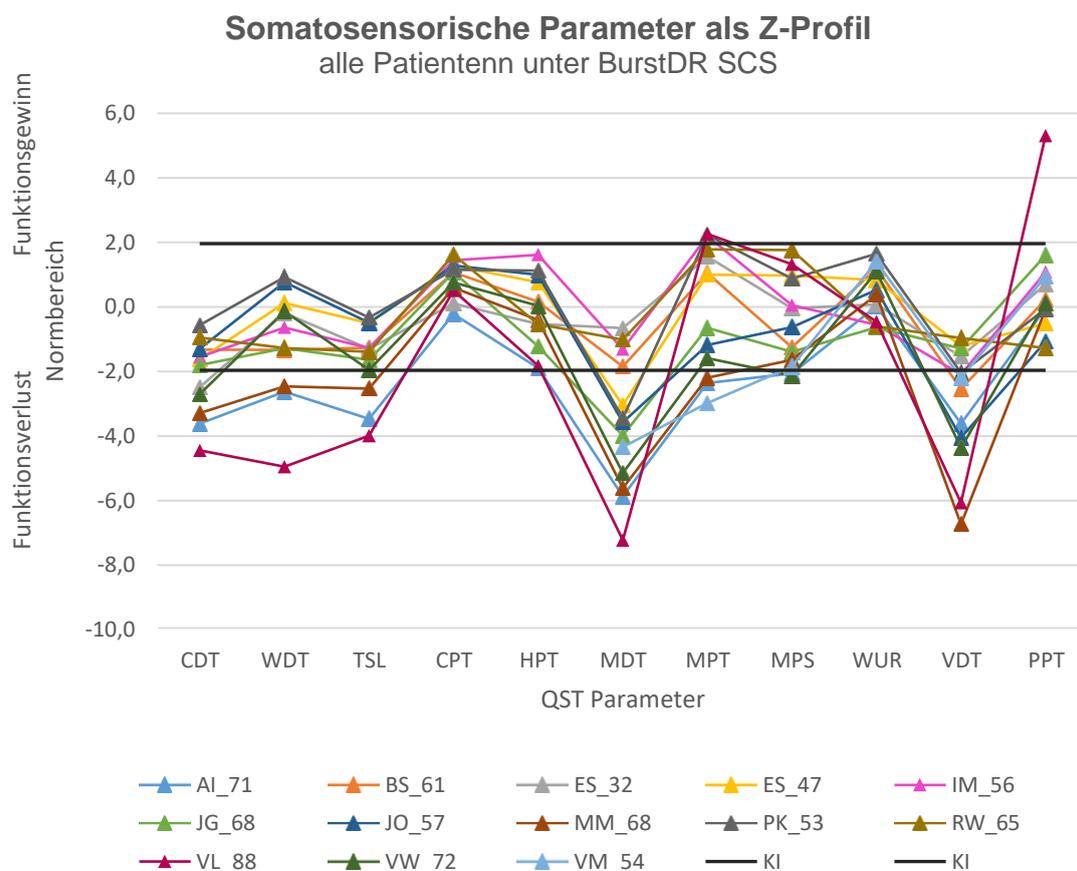


Abbildung 20: Übersicht Z-Profile aller Patienten unter BurstDR SCS

Zum Testzeitpunkt mit BurstDR SCS weisen einige der untersuchten Patienten v.a. bei der CDT, der MDT und VDT negative Z-Werte auf, was als ein pathologischer Funktionsverlust im Vgl. zum Normkollektiv zu deuten ist. Im Unterschied zum Testzeitpunkt ohne SCS scheint die WDT mit erhöhten Detektionsschwellen einherzugehen (Veränderung der C-Faserfunktion unter BurstDR SCS).

Ebenfalls sind extreme Abweichungen von Z-Werten geringer.

### 3.4.1.3. Z-Werte zum Testzeitpunkt mit tonischer SCS

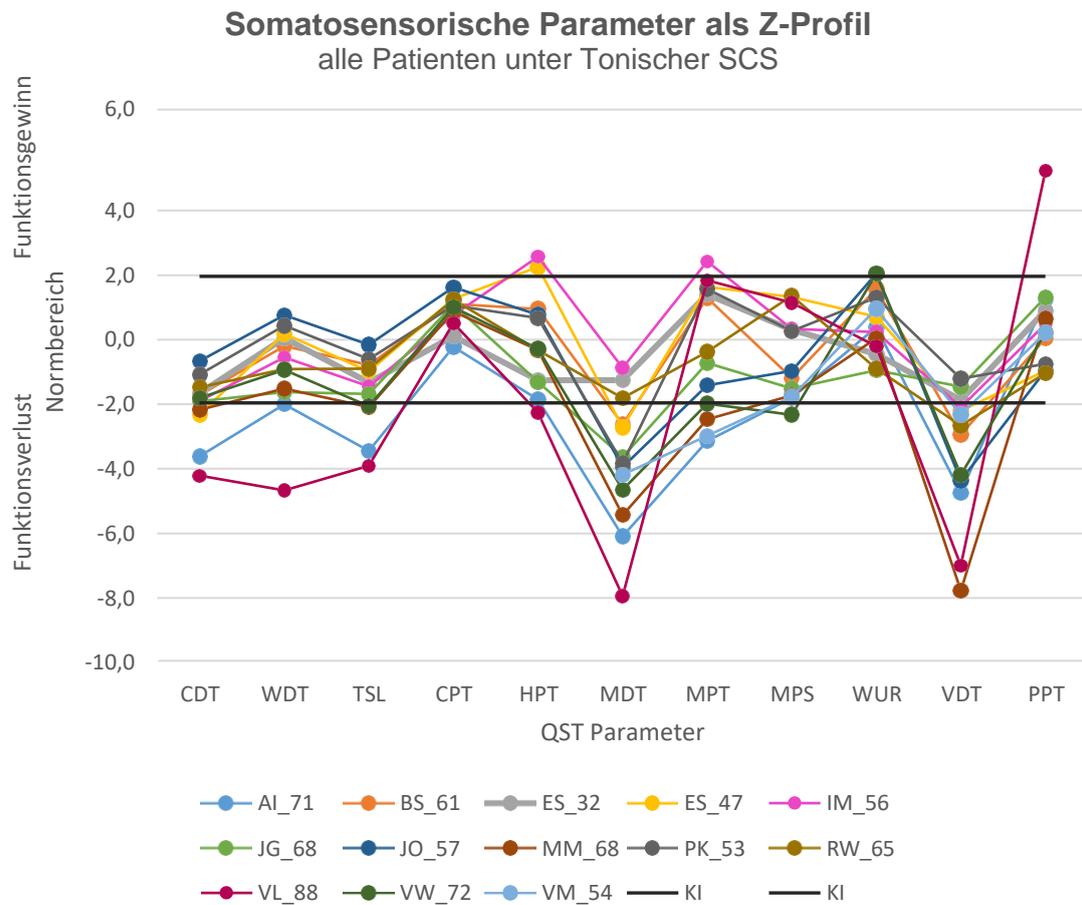


Abbildung 21: Übersicht Z-Profile aller Patienten unter tonischer SCS

Zum Testzeitpunkt unter tonischer SCS weisen einige der untersuchten Patienten v.a. bei der CDT, der MDT und VDT negative Z-Werte auf, was für einen pathologischen Funktionsverlust der A $\delta$ - und A $\beta$ -Faserfunktion im Vgl. zum Normkollektiv spricht.

### 3.4.1.4. Mittelwerte Z-Profil aller Patienten

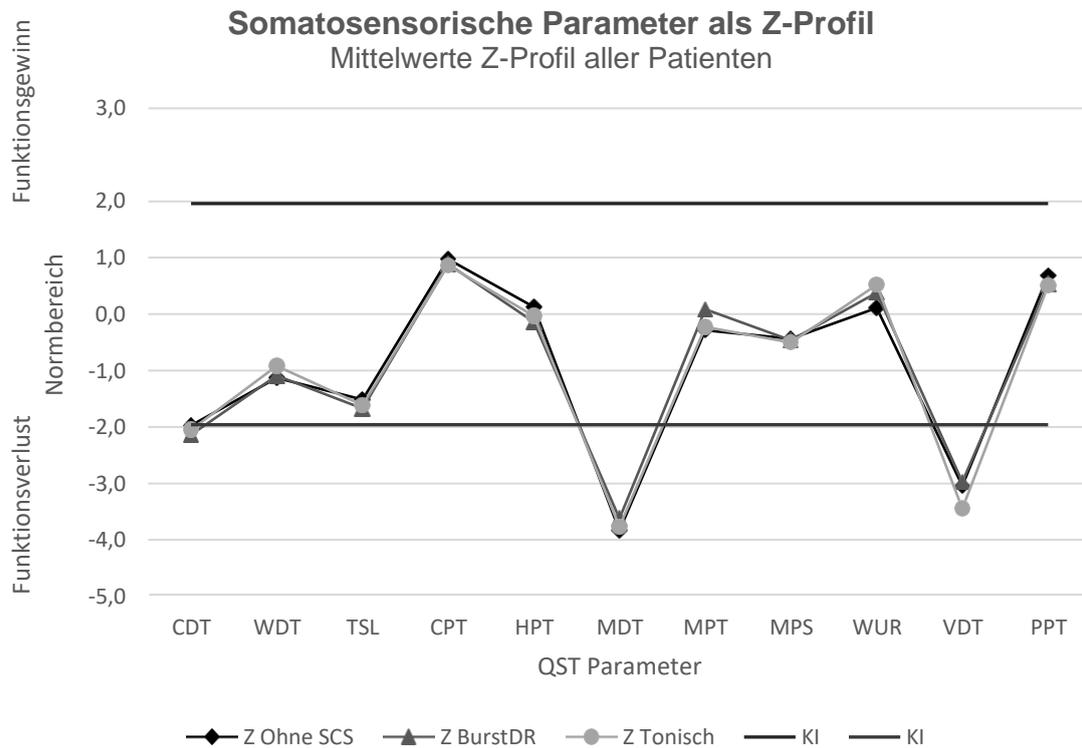


Abbildung 22: Übersicht Mittelwerte der Z-Profile aller Patienten in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Zu allen Testzeitpunkten zeigten die Werte der Patienten sowohl für die nicht-noxisch thermischen (CDT, WDT, TSL), als auch für die nicht-noxisch mechanischen Reize (MDT) einen sensorischen Funktionsverlust (neg. Z-Werte). Am deutlichsten zeigt sich der Funktionsverlust für die MDT und ein Funktionsgewinn für die CPT.

Einen pathologischen Funktionsverlust konnten wir für die MDT und VDT, somit die A $\beta$ -Faserfunktion, zu allen Testzeitpunkten feststellen.

### 3.4.2. Z-transformierte Werte einzelner Patienten in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Wir haben für jeden Patienten einzeln, sein individuelles Z-Profil erstellt (alle Parameter außer PHS und DMA). Die zwei horizontalen, schwarzen Linien stellen die Grenzen des 95 %-Konfidenzintervall des vergleichbaren, gesunden Kontrollkollektivs dar. Alle Werte, die außerhalb der zwei horizontalen, schwarzen Linien liegen, stellen pathologische Funktionsgewinne bzw. -verluste dar.

Die einzelnen Diagramme der Patienten sind in aufsteigender Reihenfolge entsprechend dem Alter am Tag der QST Messung, der Testlokalisierung und dem Geschlecht geordnet.

#### Legende:

Geschlecht: W = weiblich, M = männlich,

Alter: a = Alter in Jahre zum Testzeitpunkt

Lokalisation: UA = Unterarm, OS = Oberschenkel, US = Unterschenkel

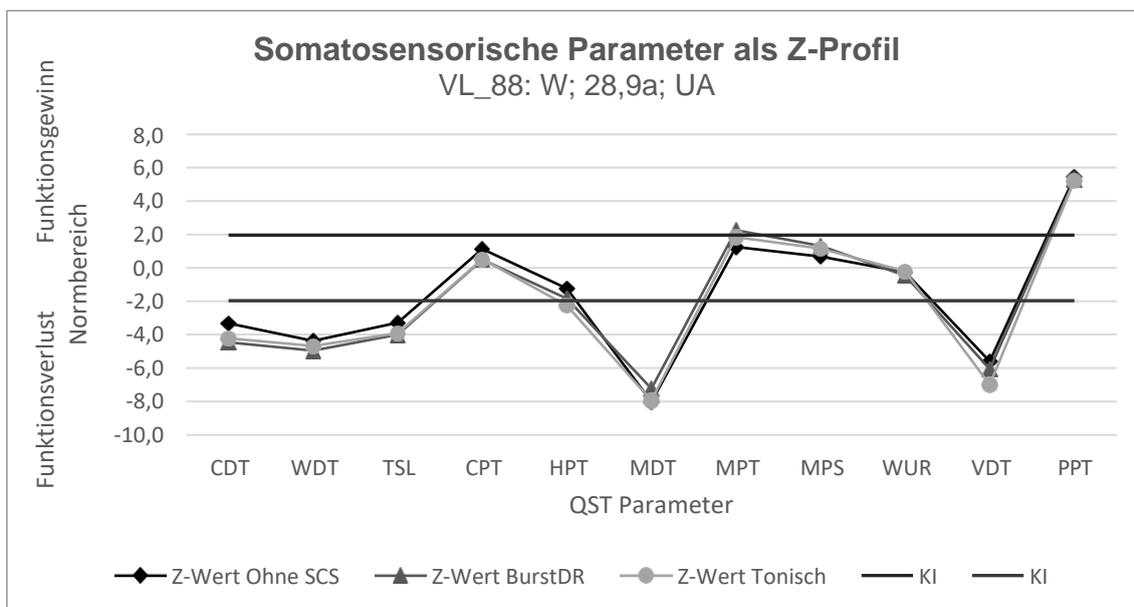


Abbildung 23: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei dieser Patientin zeigen sich kaum Veränderungen im Vergleich der drei Testzeitpunkte. Insgesamt fallen deutliche Abweichungen im Vgl. zum 95 %-Konfidenzintervall des Normkollektivs auf.

Eine Normalisierungstendenz unter SCS zeigt sich für CPT (C- & A $\delta$ -Fasern), MDT (A $\beta$ -Fasern), PPT (C- & A $\delta$ -Fasern). Unter tonischer SCS kommt es

ebenfalls zu einer minimalen Normalisierungstendenz der WUR (temp. Summation).

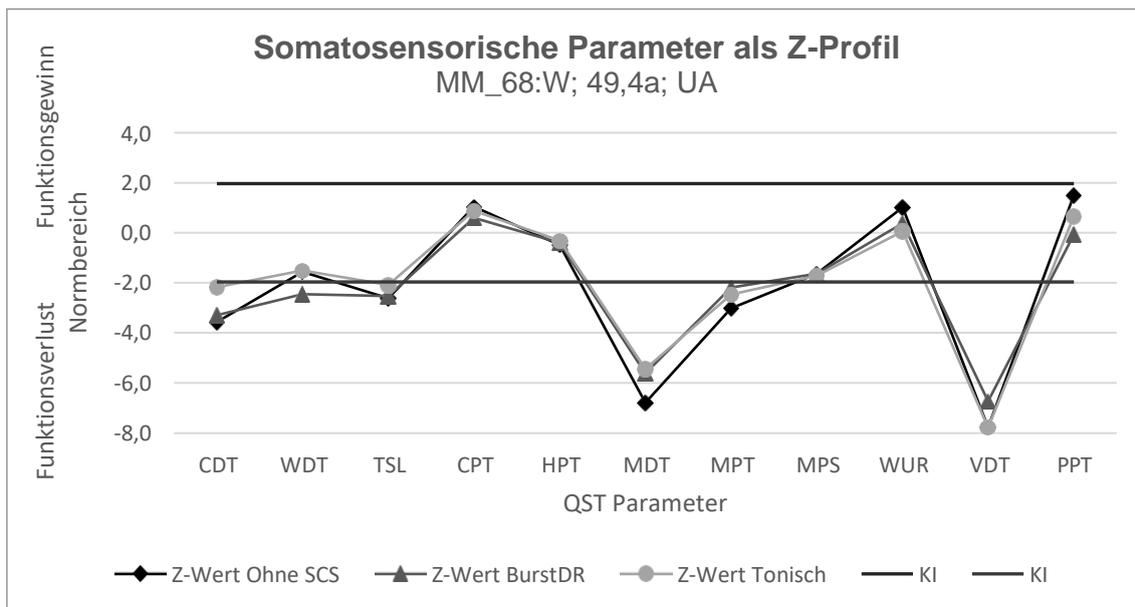


Abbildung 24: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei dieser Patientin lässt sich eine Normalisierungstendenz für CDT, TSL, HPT, MDT, MPT, WUR und PPT für beide Stimulationsmethoden, verglichen mit dem Testzeitpunkt ohne SCS, feststellen. Für die Parameter CPT, MPS und VDT lässt sich eine Normalisierungstendenz nur für den Testzeitpunkt mit BurstDR SCS, verglichen mit dem Testzeitpunkt ohne SCS, feststellen.

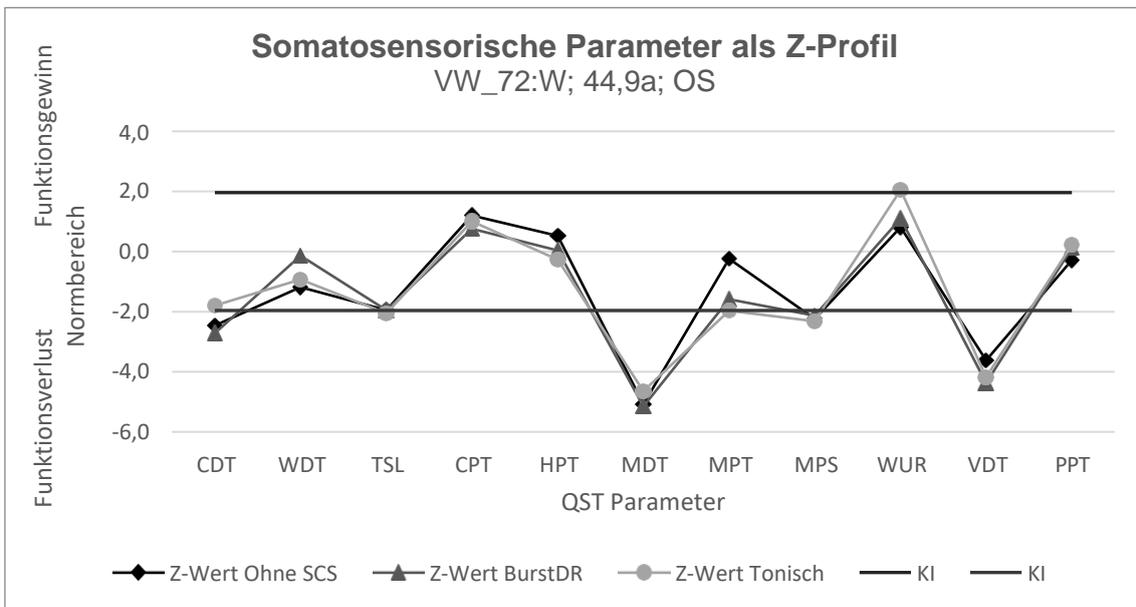


Abbildung 25: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Für folgende Parameter lässt sich im Vergleich der Testzeitpunkte mit SCS gegen den Testzeitpunkt ohne SCS eine Normalisierungstendenz feststellen: WDT, CPT, HPT, PPT. Dasselbe gilt im Vergleich deaktivierte SCS mit tonischer SCS für die MDT, sowie für die MPS wenn man deaktivierte SCS mit BurstDR SCS vergleicht. Unter tonischer SCS kommt es bei dieser Patientin zu einer Normalisierung der CDT und somit der A $\delta$ -Faserfunktion.

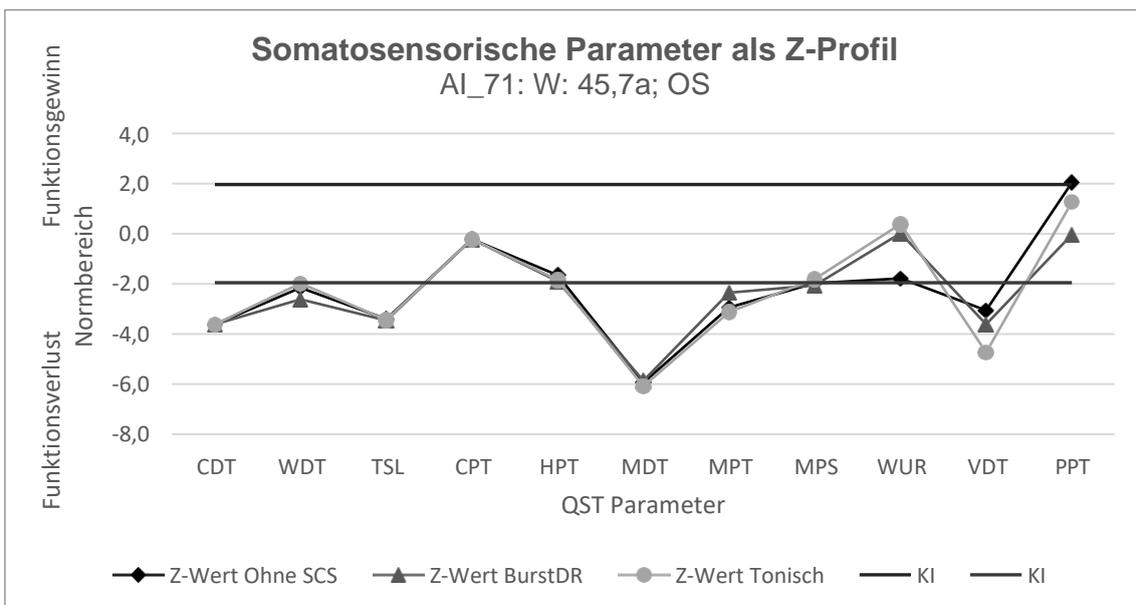


Abbildung 26: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Eine Normalisierung (innerhalb 95%-KI) unter aktiver SCS im Vgl. zu deaktivierter SCS lässt sich bei dieser Patientin für die PPT als auch WUR erkennen. Für den Vergleich deaktivierte SCS mit BurstDR SCS lassen sich für die MDT und MPT Normalisierungstendenzen erkennen. Ebenfalls lassen sich solche Tendenzen für die WDT und MPS beim Vergleich ohne SCS mit tonischer SCS erkennen.

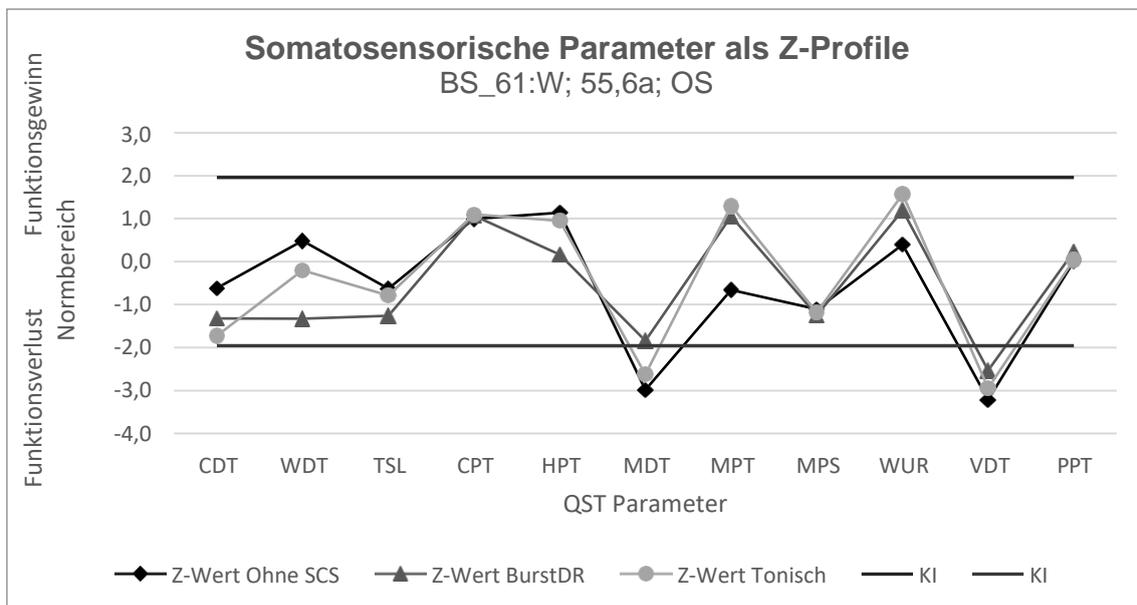


Abbildung 27: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei dieser Patientin zeigen die Parameter HPT, MDT und VDT eine Annäherung an Null und somit eine Normalisierungstendenz der Nervenfasernfunktion unter aktiver SCS im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne SCS. Unter BurstDR SCS kommt es sogar zu einer Normalisierung der MDT und somit A $\beta$ -Fasernfunktion. Zusätzlich zeigt die WDT unter tonischer SCS eine Normalisierungstendenz.

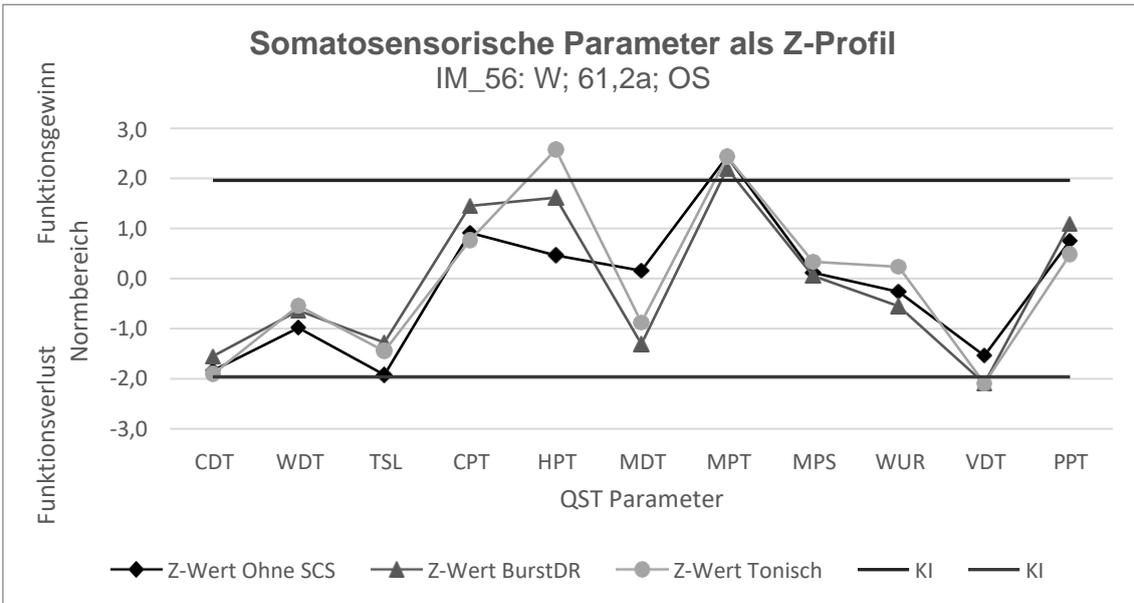


Abbildung 28: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Im Vergleich der Testzeitpunkte inaktivierte SCS und BurstDR SCS zeigen die Z-Werte von CDT, WDT, TSL, MPT und MPS eine Annäherung an Null, was einer Normalisierungstendenz der betroffenen Nervenfasernfunktionen entspricht. Dasselbe gilt für die WDT, TSL, CPT und PPT im Vergleich der Testzeitpunkte inaktivierte SCS mit tonischer SCS.

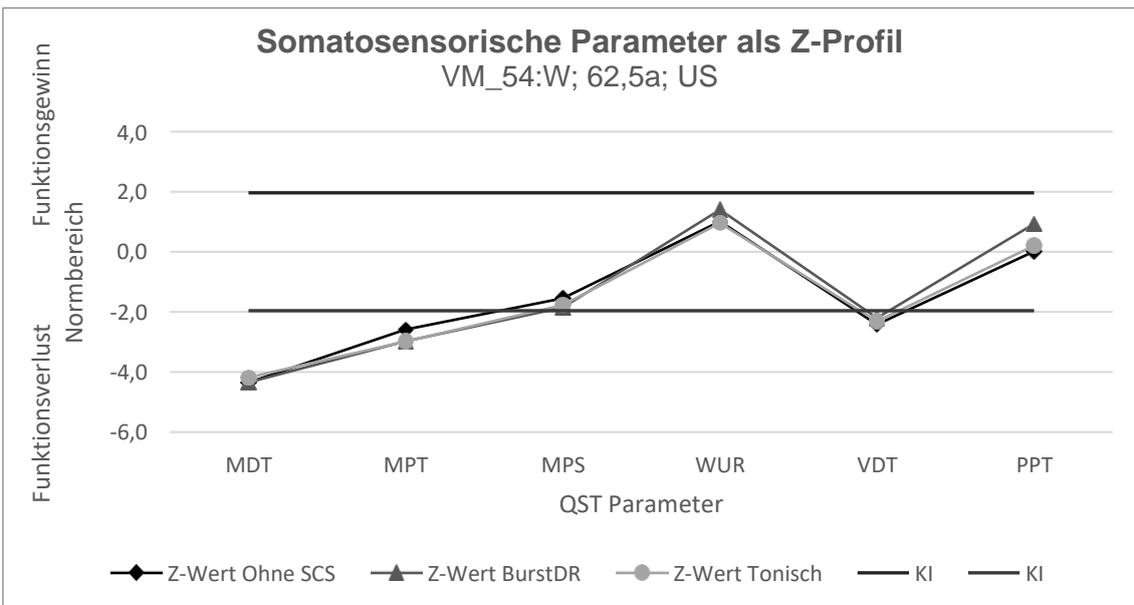


Abbildung 29: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Im Vergleich des Testzeitpunktes deaktivierte SCS mit BurstDR SCS zeigt sich lediglich für die VDT eine geringe Normalisierungstendenz. Unter tonischer SCS nähern sich die Z-Werte für MDT, WUR und VDT Null an und entsprechen somit einer Normalisierungstendenz der A $\beta$ -Nervenfasernfunktion bei dieser Patientin.

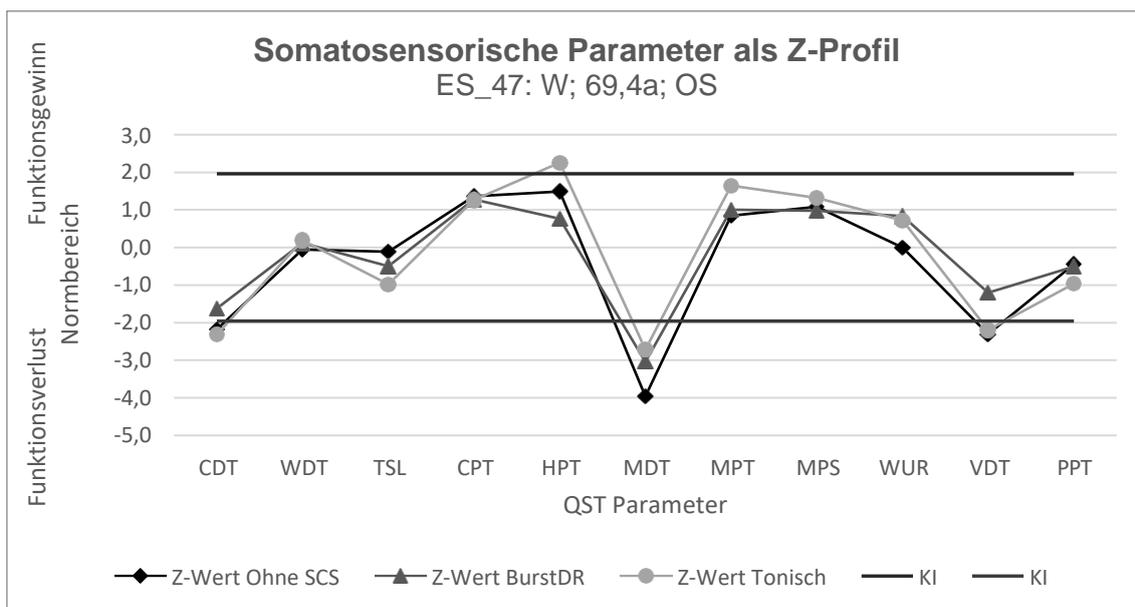


Abbildung 30: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Für diese Patientin lässt sich unter SCS eine Normalisierungstendenz für die Parameter CPT, MDT und VDT nachweisen. Zusätzlich lässt sich beim Vergleich zwischen deaktivierter SCS und BurstDR SCS eine Annäherung an Null für die Z-Werte für CDT, HPT und MPS nachweisen. Die CDT (A $\delta$ -Faserfunktion) dieser Patientin normalisiert sich unter BurstDR SCS.

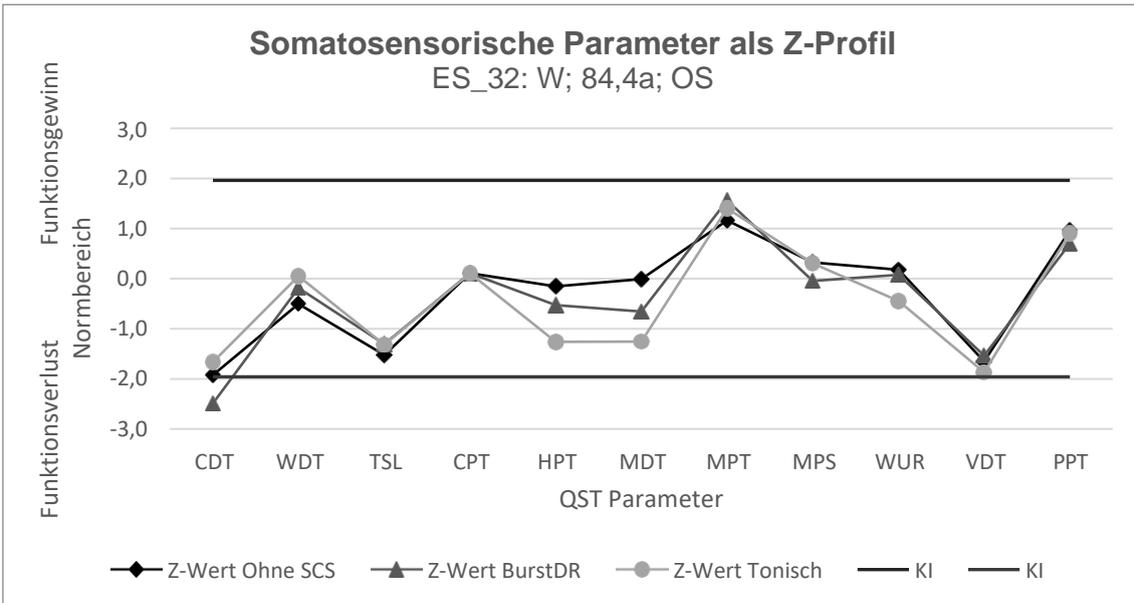


Abbildung 31: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Eine Annäherung der Z-Werte an Null tritt unter aktivierter SCS für die Parameter WDT, TSL und PPT auf. Unter BurstDR SCS zeigt sich eine Normalisierungstendenz der Parameter WUR und VDT im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne SCS. Die CDT und minimal die MPS nähern sich unter tonischer SCS Null an.

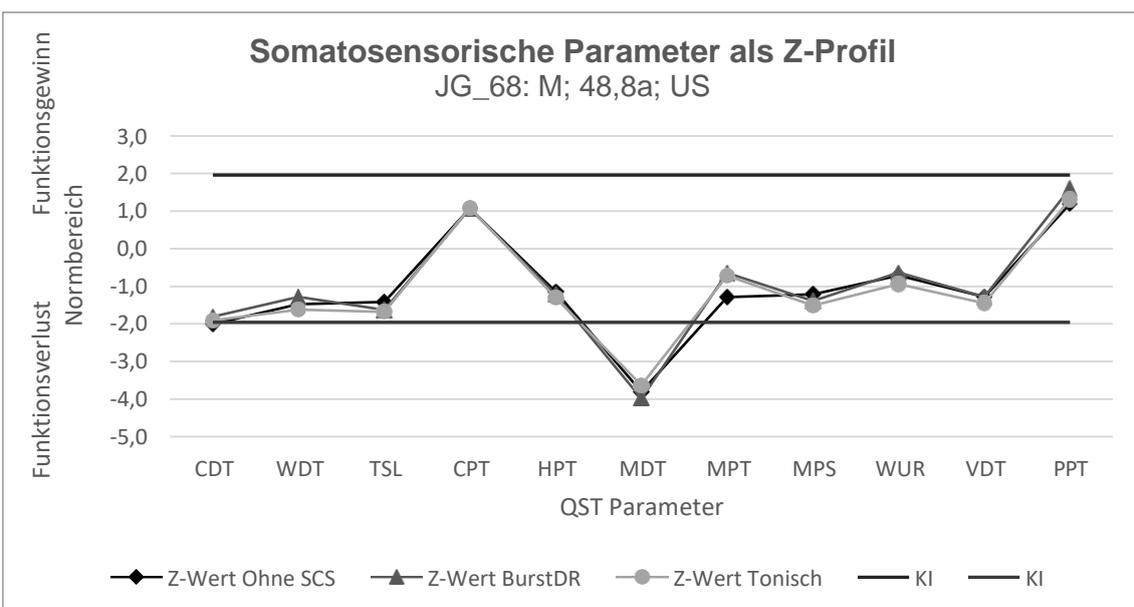


Abbildung 32: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Unter aktiver SCS nähern sich die Z-Werte der CDT und MPT Null an, und zeigen somit eine Normalisierungstendenz. Unter BurstDR SCS ist dies ebenfalls für die Parameter WDT und WUR nachzuweisen. Unter tonischer SCS nähert sich der Z-Wert der MDT Null an.

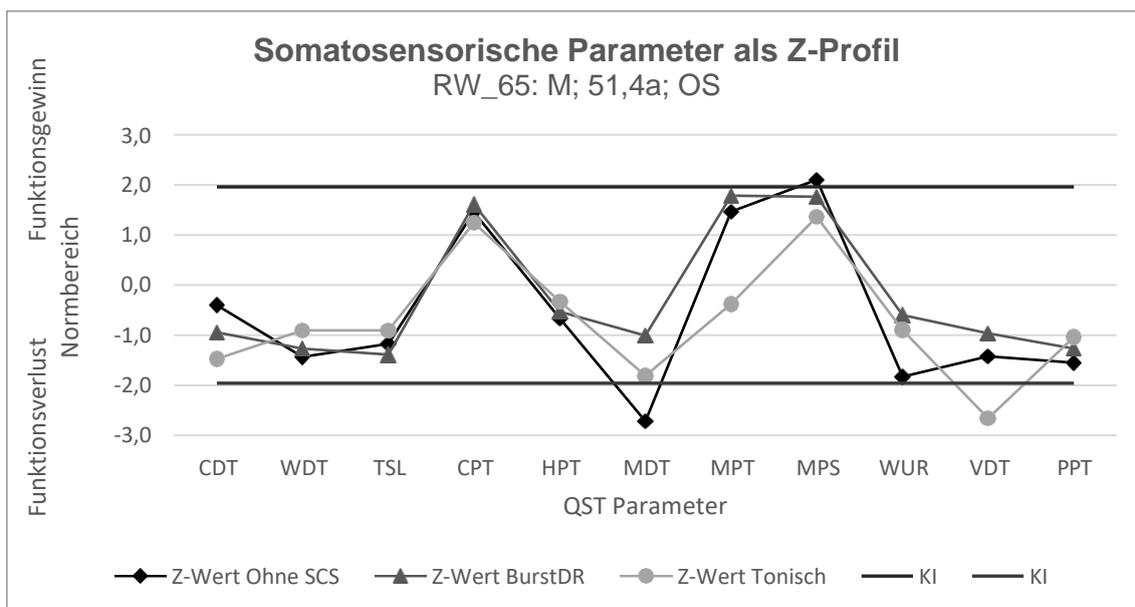


Abbildung 33: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Bei diesem Patienten fallen v.a. die Normalisierung der MDT und MPS (innerhalb 95%-KI) unter aktiver SCS auf. Ebenfalls zeigt sich ein Normalisierungstrend unter Stimulation für die WDT, HPT, WUR und PPT. Unter tonischer SCS nähern sich die Z-Werte von TSL, CPT und MPT Null an, wohingegen unter BurstDR SCS die VDT eine Normalisierungstendenz aufweist.

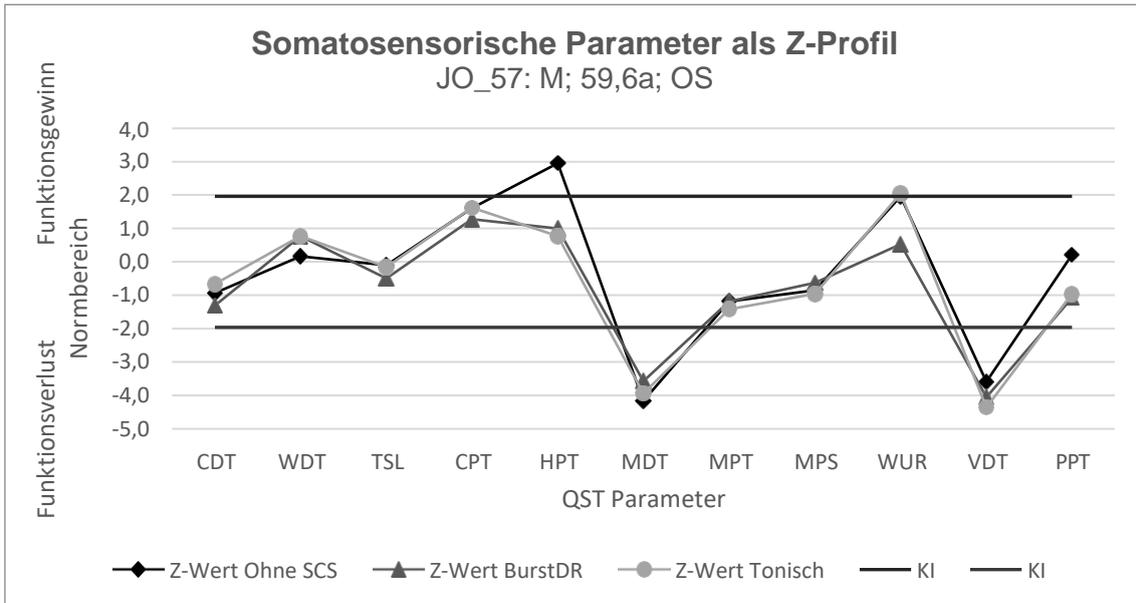


Abbildung 34: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Während den Testzeitpunkten mit SCS normalisiert sich die HPT und die Werte liegen innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls der gesunden Vergleichsgruppe. Ebenfalls nähert sich unter beiden Stimulationsmethoden die MDT Null an. Unter BurstDR SCS nähert sich des Weiteren die CPT, MPS und WUR Null an, wohingegen die CDT unter tonischer SCS Normalisierungstendenzen aufweist.

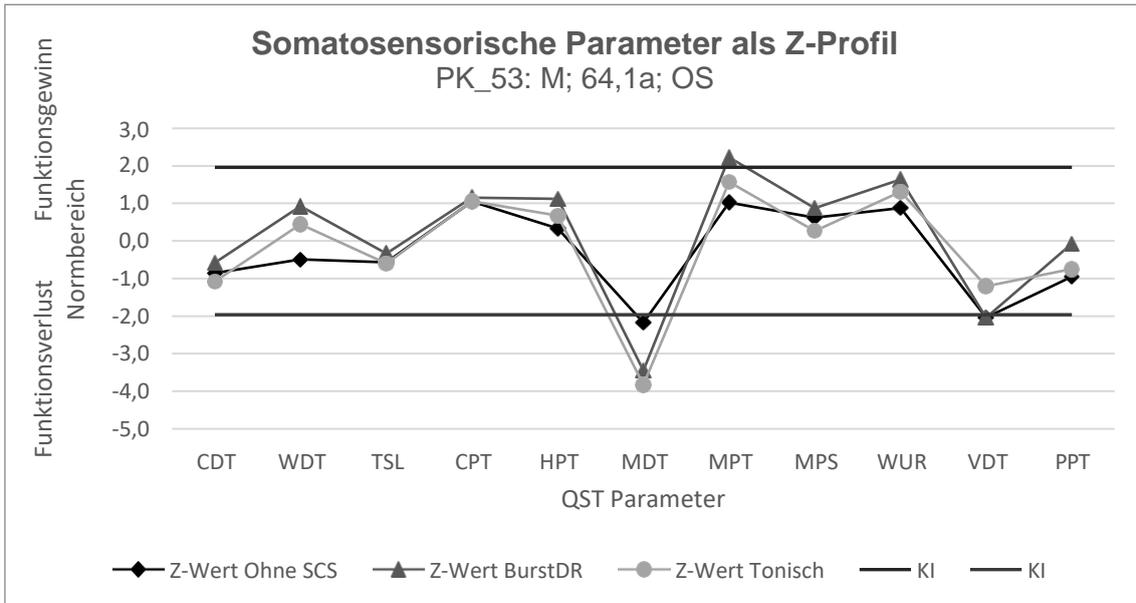


Abbildung 35: Somatosensorisches Z-Profil in Abhängigkeit von der Stimulationsmethode

Dieser Patient zeigt eine Normalisierungstendenz der Nervenfasenfunktion (C und A $\delta$ ) unter SCS für die PPT. Unter BurstDR SCS kommt es zusätzlich zu einer Annäherung an Null der CDT und TSL. Ergänzend führt die tonische SCS zu einem Normalisierungstrend der MPS und VDT.

## 4. Diskussion

Ziel unserer Arbeit war es die Auswirkung von verschiedenen Neuromodulationsmethoden auf die somatosensorischen Profile von Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen einer Extremität zu untersuchen. Dafür untersuchten wir die 14 Patienten an einem Tag zu je drei Testzeitpunkten mittels Quantitativ Sensorischer Testung. Zum einen errechneten wir aus den Rohdaten der QST Parameter (aller untersuchten Patienten) den Mittelwert jedes Parameters für die entsprechende Stimulationsmethode, zum anderen erstellten wir für jeden Patienten ein individuelles Z-Profil (unter heranziehen von Normdaten aus der DFNS Normdatenbank) und untersuchten die berechneten Z-Werte auf eine Annäherung an Null, was einer Normalisierung der Nervenfasernfunktion entspricht.

Aufgrund der geringen Fallzahl verstehen wir unsere Ergebnisse als statistische Trends mit Hinweisen auf Normalisierungstendenzen, die anhand weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven überprüft werden sollten.

Statistisch signifikante Unterschiede der QST Rohdaten fanden wir für eine Reduktion der Vibrationsdetektionsschwelle ( $A\beta$ -Faserfunktion) als auch für eine signifikant geringere mechanische Schmerzschwelle ( $A\delta$ -Faserfunktion) unter BurstDR SCS im Vergleich zu tonischer SCS. Ein statistischer Trend unter aktivierter SCS zeigte sich für eine Reduktion der taktilen Detektionsschwelle ( $A\beta$ -Faserfunktion). Des Weiteren fanden wir zum Testzeitpunkt mit tonischer SCS eine Erhöhung der Kälteschmerzschwelle (C- &  $A\delta$ -Faserfunktion) und eine Erhöhung der Vibrationsdetektionsschwelle ( $A\beta$ -Faserfunktion).

Bei der Analyse der Z-Werte fanden wir eine signifikante Verbesserung des Vibrationsempfindens ( $A\beta$ -Faserfunktion) unter BurstDR SCS im Vergleich zum Testzeitpunkt mit tonischer SCS.

Statistische Trends fanden wir für die Überlegenheit der BurstDR SCS für eine Normalisierungstendenz der mechanischen Schmerzschwelle ( $A\delta$ ) und für die Überlegenheit der tonischen SCS für eine Normalisierungstendenz der Wärmedetektionsschwelle (C) verglichen zum Testzeitpunkt mit deaktivierter

SCS. Ebenfalls fanden wir eine statistische Tendenz für die Überlegenheit der tonischen SCS gegenüber dem Testzeitpunkt ohne SCS für die Normalisierungstendenz der Kälteschmerzschwelle (C und A $\delta$ ).

#### **4.1. Methode QST Messung**

Für die Erhebung von Schwellenwerten gibt es etablierte Methoden, welche sich hinsichtlich der Ab- bzw. Unabhängigkeit von der Reaktionszeit des Probanden unterscheiden (Yarnitsky 1997). Im QST-Protokoll (Rolke et al. 2006b) kommen die Grenzwertmethode (method of limits) und die modifizierte Grenzwertmethode (method of levels) zum Einsatz.

Für die Ermittlung der thermischen Schwellen (kontinuierlich auf- bzw. absteigende Temperaturveränderung), bei der der Patient gebeten wird, sobald er eine bestimmte Sensation bemerkt die Stopp-Taste zu drücken, kommt die Grenzwertmethode zum Einsatz. Da der Informationsverarbeitungsprozess - vom Zeitpunkt der bewussten Wahrnehmung des Stimulus bis zur aktiven Aktion des Probanden - Zeit benötigt, ist diese Methode von der Reaktionszeit des Patienten abhängig (Shy et al. 2003; Yarnitsky 1997). Während dieser Zeit steigt bzw. sinkt der Stimulus weiterhin, was ein gewisses Fehlerpotential bei der Schwellenwertbestimmung birgt.

Der Vorteil der modifizierten Grenzwertmethode, bei welcher Stimuli mit definierter Intensität zum Einsatz kommen und der Patient angeben muss, ob er ein bestimmtes Intensitätslevel wahrnimmt ist, dass sie nicht von der Reaktionszeit abhängig ist. Dagegen sind Nachteile dieser Methode, dass sie mehr Zeit beansprucht und fehleranfälliger bei geminderter Aufmerksamkeit des Patienten ist (Shy et al. 2003). Um diesem Problem entgegenzuwirken werden je fünf über- und fünf unterschwellige Stimuli appliziert und der daraus errechnete geometrische Mittelwert stellt die individuelle Schwelle des Patienten dar.

Ebenfalls ist die hohe interindividuelle Variabilität einiger Parameter wie z.B. der Temperaturschwellen (Meier et al. 2015) und die subjektive Bewertung von Empfindungsstärken ein weiteres Problem der QST Messung.

## 4.2. Methode QST Auswertung

Wir entschieden uns in unserer Studie für einen Vergleich mit den Werten der Normdatenbank. Da unser Patientenkollektiv inhomogen hinsichtlich Schmerzätiologie, -lokalisation, Alter und Geschlecht ist, wäre eine Erstellung einer eigenen Normdatenbank, mit ausreichender Probandenzahl für alle genannten Kriterien, erforderlich gewesen.

Nachdem wir zeigen konnten, dass unsere Messgenauigkeit vergleichbar ist mit der der Normdatenbank, entschieden wir uns für die von uns gewählte Methode einer Z-Transformation unter Verwendung der Mittelwerte und Standardabweichung der Normdatenbank. Kritisch betrachtet kann festgehalten werden, dass die von uns getesteten Untersuchungsareale nicht mit denen der Normdatenbank übereinstimmen und es dadurch evtl. zu geringen Abweichungen der QST-Ergebnisse kommt. Magerl ist auf die beiden genannten Probleme in seiner Veröffentlichung von 2010 eingegangen und wir fühlen uns durch seine Empfehlungen in unserer Vorgehensweise bestätigt (Magerl et al. 2010).

In einer aktuellen Studie wurden für zwei Testzeitpunkte, einmal mit aktivierter, einmal mit deaktivierter SCS, beim Vergleich der QST-Ergebnisse eines kranken und eines gesunden kontralateralen Areals kaum signifikante Unterschiede gefunden (Meier et al. 2015). Unter anderem deshalb, entschieden wir uns gegen einen Seitenvergleich, auch wenn dieser bei der Untersuchung von Arealen, welche nicht in der Normdatenbank erfasst wurden, zu bevorzugen wäre und führten stattdessen einen Vergleich mit Daten aus der Normdatenbank des DFNS (s. Kapitel 4.4) durch. Wir erhofften uns dadurch stärkere Hinweise für Normalisierungstendenzen der einzelnen Nervenfasertypen zu erhalten.

### 4.3. Ergebnisse

Es gibt nur wenige Studien, die die somatosensorischen Veränderungen unter SCS untersucht haben. Das Ziel der meisten dieser Studien war es Faktoren zu identifizieren, welche einen langanhaltenden Therapieerfolg der SCS prognostizieren.

Auf diese Studien wird im Folgenden kurz eingegangen und unsere Ergebnisse werden auf Unterschiede und Übereinstimmungen hin überprüft.

Kemler et al. führten bei 24 CRPS Typ I Patienten mit SCS und physikalischer Therapie in zwölf Monaten sechs QST Messungen durch und verglichen die Ergebnisse mit denen von 29 CRPS Typ I Patienten, welche alleinig mit Physiotherapie behandelt wurden. Somit unterscheidet sich unsere Studie, da Kemler Ergebnisse von unabhängigen Stichproben vergleicht, wir jedoch die Ergebnisse abhängiger Stichproben. Die Studie wurde 2001 durchgeführt, mit ausschließlich konventioneller tonischer SCS, da zu diesem Zeitpunkt BurstDR noch nicht verfügbar war.

Kemler kam zu dem Ergebnis, dass die einzige Langzeitwirkung der SCS eine minimale Reduktion der mechanisch-statischen und dynamisch-statischen Hyperalgesie ist und sich keine Effekte auf die thermischen Schwellen feststellen lassen. Wenn man jedoch die Rohwerte anschaut stellt man fest, dass in der genannten Studie die Patienten mit SCS Kälte erst bei tieferen und Wärme schon bei niedrigeren Temperaturen detektieren. Bei den noxisch-thermischen Reizen (CPT, HPT) werden jeweils extremere Temperaturen toleriert von den Patienten mit SCS Therapie im Vergleich zu den Patienten mit alleiniger Physiotherapie. Zudem fand er eine Erhöhung der PPT in den ersten drei Monaten nach SCS Implantation, die zum Ende des Follow-up Zeitraums jedoch wieder zum Ausgangslevel zurückkehrte. Insgesamt erkennt man aber tendenziell höhere PPT bei Patienten mit SCS als bei den Patienten ohne SCS (Kemler et al. 2001). Unser Ergebnis, dass sich die Ratings der Patienten unter SCS für die MPS und DMA reduzierten (unter tonischer Stimulation ausgeprägter als unter BurstDR SCS) stimmt mit Kemlers Ergebnis überein. Auch wir stellten in unserer Studie

fest, dass zu den Testzeitpunkten mit aktivierter SCS extremere Temperaturen bei den noxisch-thermischen Reizen von den Patienten toleriert wurden als zum Zeitpunkt inaktivierter SCS und dass die Patienten unter SCS unsensibler für die Wahrnehmung von Kälte sind. Übereinstimmend sind unsere Ergebnisse auch für die erhöhte PPT unter aktiver SCS. Da wir allerdings nur an einem Tag die QST Messung durchgeführt haben, können wir nichts zu Veränderungen der PPT im Laufe der Zeit sagen.

Dass unter tonischer SCS Wärme schon bei verhältnismäßig niedrigeren Temperaturen wahrgenommen wird als ohne Stimulation erkennen wir auch in unserer Studie. Wir stellten jedoch fest, dass unter BurstDR SCS Wärme erst bei höheren Temperaturen detektiert wird als ohne SCS. Wir vermuten, dass sich dies durch die unterschiedliche Wirkungsweise der Stimulationsmethoden erklären lässt.

Eine weitere Studie gibt es aus dem Jahr 2006 von Eisenberg et al. In dieser Studie wurden zwölf Patienten mit radikulären Beinschmerzen vor Beginn der SCS Testphase und sieben Tage danach mittels QST untersucht. Eisenberg fand zwei signifikante Ergebnisse. Zum einen eine signifikante Erhöhung der VDT am kranken Bein unter aktivierter SCS (Messung mittels VSA und Angabe in units) und zum anderen eine Zunahme der elektrischen Schmerztoleranz bei 5 & 250 Hz unter SCS an der schmerzhaften Extremität. Wenn man die Rohdaten dieser Untersuchung genau anschaut stellt man fest, dass unter aktivierter SCS Kälte früher (bei höheren Temperaturen), Wärme jedoch erst später (bei höheren Temperaturen), detektiert wird. Für die HPT lässt sich numerisch ein minimaler Unterschied mit höheren Temperaturen bei aktiver SCS feststellen (Eisenberg et al. 2006).

Unsere Studie kam zu dem Ergebnis, dass BurstDR die Vibrationsdetektion im Vergleich zur tonischen Stimulation signifikant verbessert, allerdings haben wir die Messung der VDT mittels Reydel-Seiffer Stimmgabel durchgeführt. Es zeigt sich ein Unterschied in unseren Ergebnissen im Vergleich zu oben genannter Studie, da wir eine Erhöhung des Schwellenwertes unter tonischer SCS im Vgl. zum Testzeitpunkt mit inaktiver SCS feststellten. Ein weiterer Unterschied ist,

dass unsere Patienten eine höhere CDT unter SCS aufwiesen als zum Testzeitpunkt ohne SCS.

Übereinstimmungen der Ergebnisse zeigen sich für die HPT, allerdings sind in unserer Studie die Temperaturunterschiede numerisch größer als in der Studie von Eisenberg.

Für die WDT unterscheiden sich unsere Ergebnisse, da wir zu dem Ergebnis kamen, dass unter tonischer SCS Wärme schon bei niedrigeren Temperaturen wahrgenommen wird als ohne SCS. In Eisenbergs Studie war es genau umgekehrt. Dieses Ergebnis zeigte sich bei uns für den Vergleich zwischen BurstDR SCS und inaktiver SCS.

Das von uns angewandte QST Protokoll umfasst nicht die Erhebung von elektrischen Schmerzschwellen. Bei den Ergebnissen der mechanischen Schmerzschwellen unserer Patienten lässt sich jedoch eine Normalisierung der Nervenfasernfunktion erkennen und bei der PPT ein Anstieg unter aktiver SCS. Die statistischen Trends dieser beiden Studien stimmen überein, allerdings lassen sich bei den Rohwerten geringe Unterschiede feststellen. Da beide Studien an relativ kleinen Patientenkollektiven durchgeführt wurden, haben die Werte eines einzelnen Patienten verhältnismäßig großen Einfluss auf den Mittelwert. Zum anderen handelt es sich bei den von Eisenberg untersuchten Patienten um frisch implantierte SCS Patienten, wohingegen die von uns untersuchten Patienten schon länger von dieser Methode profitieren. Da es vermutlich erst durch langanhaltende SCS zu Veränderung mit nozizeptiven und sensorischen Folgen kommt (Doerr et al. 1978), könnten die Unterschiede auch daher resultieren. Ebenfalls lässt sich kein Vergleich der beiden Studien hinsichtlich unseres Testzeitpunktes mit BurstDR SCS machen.

Eine ähnliche Studie führte Rasche 2006 durch. Er untersuchte sieben Patienten mit radikulären Schmerzen nach Wirbelsäulenoperation während der SCS Testphase. Zuerst erfolgte eine QST Messung bei deaktivierter SCS, anschließend wurde die SCS aktiviert und nach 30 - 60-minütiger Wartezeit erfolgte eine weitere QST Messung. Er kam zu dem Ergebnis, dass es an der schmerzhaften Seite mit aktivierter SCS zu einer Normalisierung der

Schwellenwerte für CDT, WDT und MDT kommt (statistisch signifikant, numerisch mäßiger Unterschied).

Rasche stellte bei seinen Patienten unter aktiver SCS fest, dass sich die Rohwerte für CPT, HPT, MDT, MPT und VDT senkten. Er gibt an, dass ein klinischer Effekt der Schmerzreduktion durch SCS direkt nach der Aktivierung feststellbar war und dass es nach 30 – 60-minütiger Stimulation zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei den meisten Patienten kam (Rasche et al. 2006). Auch bei der genannten Studie ist mit aktiver SCS ausschließlich tonische SCS gemeint.

In unserer Studie ließ sich statistisch zwar nicht signifikant - aber mit einem statistischen Trend - für die WDT erkennen, dass diese sich unter tonischer SCS normalisiert. Das Gegenteil stellten wir für die WDT zum Zeitpunkt der BurstDR SCS fest.

Übereinstimmende Ergebnisse mit der oben genannten Studie ergeben sich für die CPT, MDT und MPT (nur BurstDR SCS), da es jeweils unter aktiver SCS zu einer Senkung der Schwellenwerte und somit zu einer Normalisierungstendenz der Nervenfasernfunktion kommt.

Zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen wir hinsichtlich der CDT, da Kälte erst bei niedrigeren Temperaturen von den in unserer Studie untersuchten Patienten wahrgenommen wird. Ebenso bei der HPT, da unter aktiver SCS die Patienten höhere Temperaturen tolerieren bevor diese als schmerzhaft heiß empfunden werden. Wir fanden eine Verbesserung des Vibrationsempfindens unter BurstDR SCS, allerdings eine Verschlechterung unter tonischer SCS und somit stimmen für diese Parameter unsere Ergebnisse nicht überein.

Wie Rasche konnten wir eine Schmerzreduktion 30 Minuten nach Aktivierung der SCS feststellen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten sich zum einen durch die verschiedenen Indikationen/ Patientenkollektive erklären lassen, zum anderen auch durch die unterschiedlich lange Dauer der bereits erfolgten SCS Therapie (s.o. (Doerr et al. 1978)). Außerdem muss beachtet werden, dass Rasche trotz der sehr geringen Fallzahl ( $n = 7$ ) statistische t-Tests durchgeführt hat und die numerisch sehr geringen Unterschiede als signifikant wertet. Wir sind mit der

Aussagekraft unserer statistischen Tests vorsichtiger und verstehen diese als statistische Trends, welche in größeren Studien validiert werden sollten.

Bei den genannten Studien fällt auf, dass alle eine Verbesserung des Vibrationsempfindens unter tonischer SCS im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne SCS festgestellt haben. In unserer Studie war unter BurstDR SCS ein verbessertes, unter tonischer SCS jedoch ein vermindertes Vibrationsempfinden aufgefallen. Da in den anderen Studien die Patienten an die tonische SCS mit Parästhesien im betroffenen Areal gewöhnt sind, die Patienten unserer Studie im Alltag zwischen tonischer SCS mit Parästhesien und der parästhesiefreien BurstDR Methode auswählen können, könnte es sein, dass die Parästhesien sie zu sehr von der Vibrationsdetektion ablenken und es somit zu keiner Reduktion der VDT unter tonischer SCS kommt. So konnten Nathan et. al in ihrer Studie zeigen, dass Aufmerksamkeit bzw. Ablenkung eines Probanden, auf die Wahrnehmung von Schmerzschwellen, einen größeren Effekt haben kann als die elektrische Stimulation allein (Nathan und Rudge 1974). Dazu würde auch unser Ergebnis, dass die MDT und MPT unter BurstDR SCS geringer ist als unter tonischer SCS passen. Auch bei der taktilen Detektion und Schmerzsensitivität ist es möglich, dass ungewohnte Parästhesien zu einer Distraction des Patienten von der Wahrnehmung der feinen von Frey Filamente bzw. Pinpricks führt. MDT und VDT sind beide Tests der A $\beta$ -Faserfunktion (Rolke et al. 2006a).

2015 untersuchte Campbell 24 Patienten mit unterschiedlichen Schmerzdiagnosen vor SCS Implantation, direkt danach, nach einem Monat und nach drei Monaten. Allerdings wurde in der genannten Studie eine dynamische quantitativ sensorische Testung angewandt, welche den Fokus eher auf zeitliche Summation und konditionierte Schmerzmodulation richtet. Er entschied sich gegen ein „statisches“ QST, welches Schwellenwerte erhebt und wie wir es durchgeführt haben, da dies nur einen einzelnen Zeitpunkt des kontinuierlichen Schmerzerlebens von Patienten widerspiegelt.

Er konnte nachweisen, dass sich die Allodynie mit der Zeit moderat reduzierte (Campbell et al. 2015). Dieses Ergebnis stimmt mit unserem überein, dass dieses

pathologische Phänomen zu den Testzeitpunkten mit aktiver SCS geringer ausgeprägt war als zum Testzeitpunkt mit deaktivierter SCS.

Somit stimmen die von uns erhobenen Ergebnisse, dass die Allodynie unter aktivierter SCS geringer ist als unter deaktivierter SCS, mit denen der anderen genannten Studien überein. Die zu vermutende Grundlage für diese Beobachtung ist eine Wirkung der SCS auf die zentrale Sensibilisierung, ein pathologisches Phänomen, welches häufig bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen beobachtet wird.

Es gibt eine weitere Studie aus dem Jahr 2015 von Ahmed, welche den Fokus auf die Veränderung von Wärmeempfinden unter tonischer SCS gerichtet hat. Hierfür wurden 19 Patienten mit chronischen Schmerzen erst ohne SCS und erneut, nachdem die SCS für 20 Minuten eingeschaltet war, untersucht. Das Ergebnis der Studie ist, dass die WDT, HPT als auch die Hitzeschmerztoleranzschwelle höher ist, wenn die SCS in aktivem Zustand ist. Daraus schließt Ahmed, dass die unter aktivierter SCS auftretende Schmerzlinderung mit den erhöhten sensorischen Schwellen unter SCS zusammenhängt und dies ebenso ein Hinweis für einen zentralen (supraspinalen) Einfluss der SCS ist (Ahmed et al. 2015).

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen im Wesentlichen mit den oben genannten überein. So stellten auch wir fest, dass unter aktiver SCS höhere Temperaturen von den Patienten toleriert wurden bevor diese als schmerzhaft heiß empfunden wurden. Für die WDT detektierten wir unter BurstDR SCS eine Erhöhung der Schwelle im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne SCS. Unsere Ergebnisse unterscheiden sich lediglich für die WDT unter tonischer SCS, welche in unserer Studie erniedrigt war.

Wir stellten in unserer Studie für die drei nicht-noxischen thermischen Schwellen jeweils eine Erhöhung unter BurstDR SCS fest, verglichen mit tonischer SCS und deaktivierter SCS. De Ridder konnte in seiner Studie die Überlegenheit der BurstDR SCS auf die Schmerzlinderung und Patientenzufriedenheit verglichen mit tonischer SCS nachweisen (Ridder et al. 2015). Der Hypothese der Ahmed

Studie folgend, könnte man schließen, dass die unter BurstDR SCS auftretenden erhöhten somatosensorischen Schwellen die Patienten zu einer unempfindlicher machen für die Wahrnehmung von Temperaturunterschieden, zum anderen zu einer stärkeren Abnahme der Schmerzwahrnehmung führen. (Die in unserer Studie unter tonischer SCS etwas stärkere Schmerzreduktion, kann jedoch von vielen Faktoren beeinflusst werden.) Da es nach unserem Wissensstand aktuell keine andere Studie gibt, die die somatosensorischen Veränderungen unter BurstDR SCS untersucht hat, ist es erstrebenswert eine größere Studie durchzuführen um den von uns detektierten Tendenzen weiter nachzugehen.

Meier verfolgte mit seiner Studie 2015 an 14 Schmerzpatienten mit implantierter SCS eine ähnliche Fragestellung wie wir. Er verglich die QST Ergebnisse eines kranken Areals mit einem gesunden kontralateralen Areal sowohl unter aktivierter SCS, als auch bei deaktivierter SCS (zwölf Stunden Intervall zwischen den beiden QST Messungen) um herauszufinden inwieweit tonische SCS die Verarbeitung von somatosensorischen Informationen aus der Peripherie verändert. Er hatte eine Verringerung der Unterschiede der Schwellenwerte zwischen gesunder und kranker Seite unter aktiver SCS erwartet, da diese eine Annäherung der veränderten Schwellenwerte der kranken Seite an die physiologischen Werte des kontralateralen gesunden Areals bedeuteten. Allerdings konnte in dieser Studie lediglich eine signifikante Veränderung, die numerisch jedoch sehr gering war, für die HPT nachgewiesen werden. Ansonsten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Schwellenwerte der beiden Areale zu den beiden Testzeitpunkten gefunden. Überraschenderweise waren die Werte für die mittlere Schmerzintensität ähnlich, wenn die SCS aktiviert bzw. deaktiviert war, obwohl an der Studie ausschließlich Patienten teilnahmen, welche durch Langzeit-SCS eine signifikante Schmerzreduktion angaben (Meier et al. 2015).

In unserer Studie wollten wir untersuchen, inwieweit die Neuromodulation die somatosensorischen Informationen, die aus der Peripherie kommen, beeinflusst

und ob es Unterschiede zwischen den zwei häufig eingesetzten Methoden der tonischen und BurstDR SCS gibt.

Auch wir fanden nur zwei statistisch signifikante Veränderungen (bei der Analyse der Rohwerte), allerdings für die VDT und MPT und nicht für die HPT. Da Meier in seiner Publikation lediglich die Differenzen der beiden Seiten zu beiden Testzeitpunkten angegeben hat, ist ein Rückschluss auf die QST Rohdaten nicht möglich. Auch in unserer Studie waren wir überrascht von der numerisch nur sehr geringen Reduktion der Schmerzintensität unter SCS, obwohl im Alltag alle Patienten eine zufriedenstellende Schmerzlinderung angaben. Diese vermuten wir als Folge des kurzen Zeitraums von 30 Minuten, in dem die SCS wieder eingeschaltet war, nachdem sie zuvor für vier Stunden deaktiviert war. Eventuell profitierten die Patienten noch nicht von einem vollständigen Wirkungseffekt der SCS oder es kam im Laufe der Zeit seit Beginn der SCS Therapie zu einer Toleranzentwicklung (s. Kapitel 4.4) (Kumar et al. 2006).

#### **4.4. Studiendesign**

Trotz intensiver Vorbereitung der Studie sind im Verlauf einige Kritikpunkte am Studiendesign deutlich geworden.

Kritisch betrachtet kann festgehalten werden, dass vermutlich die stärkste Auswirkung auf die von uns gefundenen wenigen signifikanten Veränderungen der Zeitraum hatte, für welchen die SCS deaktiviert war, bzw. der Anpassungszeitraum an die unterschiedlichen Stimulationsmethoden zwischen den jeweiligen QST Messungen.

Unseres Wissens gibt es nur wenige Studien, die den Zeitraum der Nachwirkung der tonischen SCS untersucht haben. Einziger Konsens ist, dass dieser Zeitraum sehr individuell und von Patient zu Patient verschieden ist. Diese Variabilität wird eher mit einer Persistenz indirekter SCS Effekte, wie z.B. Muskelrelaxation oder anhaltenden neurochemischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht und weniger mit den direkten Auswirkungen der SCS (Wolter und Winkel Müller 2012).

Wolter kam in seiner Studie mit 61 SCS Patienten zum Schluss, dass ein vollständiger SCS Effekt durchschnittlich für ca. 60 Minuten nach Beendigung der Stimulation anhält und SCS Teileffekte für ca. 90 Minuten (Wolter und Winkel Müller 2012).

Wie bereits unter 4.3 erwähnt, führte Rasche die erste QST Messung bei deaktivierter SCS durch und die zweite nach 30 – 60 Minuten (Rasche et al. 2006). Ahmed wählte einen Zeitraum von 20 Minuten (Ahmed et al. 2015) und Meyer ein 12-Stunden-Intervall (Meier et al. 2015). In allen Studien wurden Veränderungen detektiert.

Die in der Literatur unterschiedlich gewählten Zeitintervalle verdeutlichen jedoch, dass es keinen Konsens über das Andauern des Effektes nach dem Ausschalten der SCS gibt. Zum einen ist es ein vermutlich sehr variabler Zeitraum, zum anderen lässt sich dieser Zeitraum nur für jeden Patienten individuell ermitteln. Ebenfalls könnten die wenigen signifikanten Veränderungen in unserer Studie durch zu kurze Zeitintervalle zwischen den verschiedenen Testzeitpunkten mit unterschiedlichen Stimulationsmethoden erklärt werden (ca. 90 Minuten halten Teileffekte der tonischen SCS an (Wolter und Winkel Müller 2012)). Bisher gibt es unseres Wissens keine Studie, die den sogenannten 'Carry-over Effekt' der BurstDR Stimulation untersucht hat. Somit sind weitere Studien, z.B. mit longitudinalem Studiendesign und dadurch längeren Zeitintervallen zwischen den Stimulationsmethoden nötig, um die in unserer Studie festgestellten statistischen Trends genauer zu untersuchen.

Aus ethischen und organisatorischen Gründen haben wir einen Zeitraum von vier Stunden deaktivierter SCS vor der ersten QST Messung und je mindestens 30 Minuten für die Anpassung an die neu eingestellte Stimulationsmethode für unsere Studie gewählt.

Wir haben uns für die Verwendung des QST Protokolls nach Rolke et al. (Rolke et al. 2006b) entschieden, da es klinisch praktikabel ist und eine etablierte Methode darstellt. Dieses Protokoll stellt eine statische QST dar, welche in dieser Studie nur einen einzelnen Zeitpunkt (einen Tag) im kontinuierlichen Schmerzerleben des Patienten erfasst. Wie bereits erwähnt, wandte Campbell in

seiner Studie ein dynamisches QST Protokoll an, welches die Ermittlung von zeitlicher Summation und gelernter Schmerzmodulation ermöglicht (Campbell et al. 2015), da diese Parameter eine bessere prädiktive Fähigkeit in der Vorhersage chronischer postoperativer Schmerzen besitzen (Yarnitsky et al. 2008). Ziel unserer Studie war es, somatosensorische Veränderungen unter SCS zu erfassen, weshalb wir uns bewusst für eine etablierte Methode entschieden haben auch in dem Wissen, dass es Normdaten gibt.

In einigen Studien wurde eine Abnahme der Wirksamkeit (Stojanovic und Abdi 2002) der SCS Therapie im Laufe der Zeit beschrieben, welche auch als „Toleranz“ (Kumar et al. 2006, 488) bezeichnet wird. Dennoch kann je nach Ätiologie der Schmerzen bei über 60 – 70 % der Patienten ein positiver Langzeiteffekt nachgewiesen werden (Kumar et al. 2006).

Mentale oder anatomische Veränderungen könnten mögliche Ursachen für einen Wirkverlust im Laufe der Zeit sein. Wir konnten keine signifikante Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung zwischen aktivierter und deaktivierter SCS nachweisen. Da die von uns untersuchten Patienten schon seit einem längeren Zeitraum eine Schmerzlinderung durch SCS erfahren, ist es möglich, dass sie sich an ein geringeres Schmerzlevel gewöhnt haben und die teils extremen Schmerzen vor der SCS Implantation in Vergessenheit geraten sind und somit gleiche oder geringere Schmerzen subjektiv als stärker empfunden und somit auf der NRS höher bewertet werden. Dies könnte bedeuten, dass sich die subjektive Wahrnehmung der Patienten verändert hat, die Stimulatorwirkung hingegen gleichgeblieben ist. Zudem gibt es Vermutungen, dass die sogenannte Toleranzentwicklung auf plastische Veränderungen des ZNS zurückzuführen ist (Kumar et al. 2006; Stojanovic und Abdi 2002). Inwieweit solch eine plastische Veränderung/Reorganisation des ZNS auch die Ergebnisse unserer QST Messung beeinflusst hat, v.a. da sich die Patienten hinsichtlich des Zeitraums seit SCS Implantation unterscheiden, bleibt offen.

In dieser Studie gaben die meisten Patienten eine numerisch geringe Reduktion der Schmerzintensität unter SCS Stimulation an im Vgl. zum ersten Testzeitpunkt mit deaktivierter Stimulation. Wenige Patienten bewerteten ihre Schmerzen

höher mit Stimulation im Vergleich zum Testzeitpunkt ohne Stimulation. Ähnliches wurde auch in der Studie von Meier et al. beobachtet, in der lediglich 50 % der Patienten eine Schmerzreduktion unter SCS verspürten, obwohl alle Patienten in dieser Studie davor eine signifikante Schmerzreduktion unter SCS angegeben hatten (Meier et al. 2015).

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der reduzierten Schmerzintensität hatten wir anders erwartet, jedoch kann man in vergleichbaren Studien ähnliches beobachten. In unseren Augen kann die Diskrepanz mit einer Toleranzentwicklung oder einer erhöhten Schmerzwahrnehmung nach der zuvor durchgeführte QST Messung ohne SCS zusammenhängen.

In unserer Studie erfolgten drei QST Messungen am selben Hautareal in kurzer Zeit (durchschnittlich ca. 4 h). Dadurch kann es zu einer von Messung zu Messung zunehmenden Sensibilisierung des untersuchten Areals, einem Lerneffekt als auch einer Gewöhnung an die sich wiederholenden Stimuli kommen (Jensen et al. 1986). Es ist nicht auszuschließen, dass in unserer Studie die zeitlich enge Abfolge der drei QST Messungen eine Rolle gespielt hat und unsere Ergebnisse dadurch beeinflusst wurden. Dieser Zeitabstand wurde, wie bereits erwähnt, aus ethischen Gründen (akzeptabler Zeitaufwand) gewählt.

Das QST Protokoll empfiehlt den Vergleich des betroffenen Areals mit einem nicht betroffenen kontralateralen Areal (wie in einigen der diskutierten Studien der Fall). Konopka konnte zeigen, dass bilaterale sensorische Dysfunktionen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen eher Regel als Ausnahme sind (Konopka et al. 2012). Ein weiterer Nachteil des Seitenvergleiches ist, dass ein von den Patienten nicht bewusst wahrnehmbarer Effekt der SCS auf das gesunde kontralaterale Areal, die QST Ergebnisse beeinflussen kann (Meier et al. 2015). Auf Basis dieses Wissens, welches die Aussagekraft solcher Seitenvergleiche in Frage stellt, haben wir in unserer Studie auf die Untersuchung eines Kontrollareals verzichtet und uns für den Vergleich der erhobenen Ergebnisse mit Normwerten als auch Ergebnisdifferenzen der erhobenen QST-Parameter zwischen den unterschiedlichen Stimulationsmethoden entschieden.

Um eine höhere Zahl an Patienten von der Studienteilnahme überzeugen zu können, wurde den Patienten eine Fortführung der üblichen Schmerztherapie erlaubt. Da es allerdings große Unterschiede zwischen den Patienten hinsichtlich der verwendeten Medikamente gibt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die QST Ergebnisse dadurch beeinflusst wurden (vgl. (Meier et al. 2015)).

#### **4.5. Limitationen**

Aufgrund der geringen Probandenzahl muss die explorative Auslegung unserer Arbeit bei der Ergebnisinterpretation (trendweise Durchführung statistischer Tests) beachtet werden.

Geringe Fallzahlen sind ein häufiges Problem bei der Durchführung von Studien mit Schmerzpatienten. Die hier diskutierten, vergleichbaren Arbeiten verfügen ebenfalls über nur geringe Fallzahlen. In dieser Studie führte zum einen das Auswahlkriterium unilaterale Extremitätenschmerzen zu einer deutlichen Reduktion des Patientenkollektives, zum anderen fehlt, nachvollziehbarer Weise, bei einigen chronischen Schmerzpatienten die Bereitschaft sich für eine Studienteilnahme mit potentiell höherem Schmerzerleben als üblich (für eine gewisse Zeit) und ohne direkten persönlichen Benefit, bereitzuerklären. Diese Einschränkungen tragen zu einem inhomogenen Patientenkollektiv hinsichtlich Zeitspanne seit SCS Implantation, Lokalisation des Hauptschmerzareals und Schmerzätiologie bei.

Unter Berücksichtigung all dieser Limitationen ist nicht auszuschließen, dass bei einem größeren, homogeneren Patientenkollektiv signifikante Effekte bei weiteren Parametern zu beobachten wären, da wir statistische Trends für einige Parameter feststellen konnten.

Diesbezüglich sind jedoch weitere großangelegte Studien mit leicht abgeändertem Design nötig.

Eine weitere Fehleranfälligkeit liegt in der Erfassung der sensorischen Profile mittels QST, da die Erfassung der Parameter nur anhand der subjektiven

Bewertung des Patienten möglich ist. Das subjektive Empfinden kann jedoch von vielen Faktoren beeinflusst werden (s. Kapitel 4.1).

Durch die Entwicklung parästhesiefreier Stimulationsmethoden (z.B. BurstDR) ist man der Durchführung doppelt verblindeter Studien nähergekommen. In dieser Studie lag der Fokus auf den Veränderungen von verschiedenen Nervenfasernfunktionen unter den unterschiedlichen Neuromodulationsmethoden. Somit war die Verblindung nur für den Untersucher möglich, welcher die QST Messung durchführte. Die Patienten hingegen wussten, welche Stimulationsmethode gerade getestet wurde, da sie selbst die Einstellung des Generators durchführten. Die meisten Patienten haben eine präferierte Stimulationsmethode. Die Bevorzugung dieser und das Gewohntsein von entweder parästhesiefreier oder parästhesiereicher Stimulation kann ebenfalls die Ergebnisse der QST-Messung beeinflusst haben vgl. (Meier et al. 2015). Ebenfalls könnten Parästhesien für Patienten, die diese nicht gewohnt sind, zu einer starken Ablenkung von der eigentlichen QST Messung geführt haben (Nathan und Rudge 1974).

## 5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren gewannen neuromodulative Verfahren wie die SCS an Bedeutung in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen, da sie in der Lage sind langfristig neuropathische Schmerzen deutlich zu lindern. Darüber hinaus wurden neue Methoden, wie z.B. BurstDR SCS, entwickelt, welche eine erfolgreiche Schmerzlinderung ohne Parästhesien im betroffenen Körperareal ermöglichen. Aufgrund der Nervenschädigung sind bei neuropathischen Schmerzen oftmals andere sensible Nervenfasereigenschaften mitbetroffen. Die meisten anderen Studien konzentrierten sich in den letzten Jahren auf den Nachweis der Schmerz- als auch Kostenreduktion durch SCS.

Ziel unserer Studie war es, die Auswirkung von verschiedenen Neuromodulationsmethoden auf die somatosensorischen Profile von Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen einer Extremität zu untersuchen. Hierfür untersuchten wir 14 Patienten mit implantierter SCS, die dadurch eine deutliche Schmerzlinderung haben, zu drei unterschiedlichen Testzeitpunkten mittels Quantitativ Sensorischer Testung. QST ist eine etablierte Methode, welche eine umfassende Analyse des somatosensorischen Nervensystems im untersuchten Hautareal ermöglicht. Vorteile der QST sind die differenzierte Untersuchung von dicken und dünnen Nervenfasern, sowie die Erfassung von sensorischen Funktionsverlusten und Funktionsgewinnen.

Die erste QST Messung erfolgte nachdem die Patienten vier Stunden ohne SCS Behandlung waren. Anschließend wurde eine Stimulationsmethode eingestellt und nach 30-minütiger Adaptationszeit erfolgte die zweite QST Messung. Danach wurde die andere Stimulationsform ausgewählt und nach erneuter 30- minütiger Anpassungszeit erfolgte die dritte QST Messung.

Zum einen errechneten wir die Mittelwerte jedes Parameters aus den Rohdaten der QST Parameter für die jeweilige Stimulationsmethode, zum anderen errechneten wir Z-Werte, unter Verwendung von Normdaten, und analysierten diese auf eine Annäherung an Null, welche eine Normalisierungstendenz der entsprechenden Nervenfasereigenschaften anzeigt.

Statistisch signifikante Unterschiede der QST Rohdaten beim Vergleich der beiden Stimulationsmethoden zeigten sich in einem verbesserten Vibrationsempfinden ( $A\beta$ ) und einer geringeren mechanischen Schmerzschwelle ( $A\delta$ ) unter BurstDR SCS im Vgl. zu tonischer SCS. Bei der Z-Wert-Analyse fanden wir eine signifikante Verbesserung des Vibrationsempfindens und somit der  $A\beta$ -Faserfunktion unter BurstDR SCS im Vgl. zu tonischer SCS.

Als statistischen Trend unter aktivierter SCS werteten wir eine Verbesserung der taktilen Detektionsschwelle ( $A\beta$ ). Unter tonischer SCS zeigte sich eine Erhöhung der Kälteschmerzschwelle (C- und  $A\delta$ ) und der Vibrationsdetektionsschwelle ( $A\beta$ ). In Bezug auf die Z-Werte lässt sich für die mechanische Schmerzschwelle eine Überlegenheit der BurstDR SCS auf die Normalisierungstendenz der  $A\delta$ -Faserfunktion und für die Wärmedetektionsschwelle (C) und Kälteschmerzschwelle (C- und  $A\delta$ ) eine Überlegenheit der tonischen SCS feststellen.

Im individuellen Z-Profil der untersuchten Patienten zeigte sich bei einzelnen Patienten eine Normalisierung (Z-Wert innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls der Normdaten) einzelner Parameter unter aktiver SCS.

Zusammenfassend lassen die von uns erhobenen Daten, aufgrund der kleinen Fallzahl und der numerisch geringen Unterschiede, keine definitive Rückschlüsse auf die Beeinflussung der unterschiedlichen Faserfunktionen durch die verschiedenen Stimulationsmethoden zu. Jedoch konnten wir zeigen, dass für einige QST-Parameter und die damit getesteten Faserfunktionen Normalisierungstendenzen erkennbar sind.

## 6. Literaturverzeichnis

Ahmed, Shihab U.; Zhang, Yi; Chen, Lucy; St Hillary, Kristin; Cohen, Abigail; Vo, Trang et al. (2015): Effects of Spinal Cord Stimulation on Pain Thresholds and Sensory Perceptions in Chronic Pain Patients. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 18 (5), S. 355–360. DOI: 10.1111/ner.12316.

Aló, K. M.; Chado, H. N. (2000): Effect of spinal cord stimulation on sensory nerve conduction threshold functional measures. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 3 (3), S. 145–154. DOI: 10.1046/j.1525-1403.2000.00145.x.

Backonja, Miroslav Misha; Attal, Nadine; Baron, Ralf; Bouhassira, Didier; Drangholt, Mark; Dyck, Peter J. et al. (2013): Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders. NeuPSIG consensus. In: *Pain* 154 (9), S. 1807–1819. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.047.

Baron, Ralf (2008): Therapie neuropathischer Schmerzen. Leitlinien der DGN 2008 Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2008/archiv/ll08kap\\_064.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_064.pdf), zuletzt geprüft am 02.05.2018.

Baron, Ralf (2009): Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 1 (2), [32]-. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=64643>, zuletzt geprüft am 25.04.2018.

Basbaum, A.; Fields, H. (1978): Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. In: *Annals of Neurology* (Vol 4 No 5), S. 451–462. Online verfügbar unter <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ana.410040511>, zuletzt geprüft am 11.05.2018.

Baumgärtner, Ulf; Magerl, Walter; Klein, Thomas; Hopf, Hanns Christian; Treede, Rolf-Detlef (2002): Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia. Two distinct mechanisms of neuropathic pain. In: *Pain* 96 (1), S. 141–151. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00438-9.

Bliss, T. V.; Collingridge, G. L. (1993): A synaptic model of memory. Long-term potentiation in the hippocampus. In: *Nature* 361 (6407), S. 31–39. DOI: 10.1038/361031a0.

Breivik, Harald; Collett, Beverly; Ventafridda, Vittorio; Cohen, Rob; Gallacher, Derek (2006): Survey of chronic pain in Europe. Prevalence, impact on daily life, and treatment. In: *European journal of pain (London, England)* 10 (4), S. 287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.

Budd, Keith (2002): Spinal cord stimulation. Cost-benefit study. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 5 (2), S. 75–78. DOI: 10.1046/j.1525-1403.2002.02012.x.

Cameron, Tracy (2004): Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain. A 20-year literature review. In: *Journal of neurosurgery* 100 (3 Suppl Spine), S. 254–267.

Campbell, Claudia M.; Buenaver, Luis F.; Raja, Srinivasa N.; Kiley, Kasey B.; Swedberg, Lauren J.; Wacnik, Paul W. et al. (2015): Dynamic Pain Phenotypes are Associated with Spinal Cord Stimulation-Induced Reduction in Pain. A Repeated Measures Observational Pilot Study. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 16 (7), S. 1349–1360. DOI: 10.1111/pme.12732.

Chan, A. W.; MacFarlane, I. A.; Bowsher, D.; Campbell, J. A. (1992): Weighted needle pinprick sensory thresholds. A simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55 (1), S. 56–59.

Choi, D. W. (1988): Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. In: *Neuron* 1 (8), S. 623–634.

Cicuendez, Marta; Munarriz, Pablo M.; Castaño-Leon, Ana M.; Paredes, Igor (2012): Dorsal myelopathy secondary to epidural fibrous scar tissue around a spinal cord stimulation electrode. In: *Journal of neurosurgery. Spine* 17 (6), S. 598–601. DOI: 10.3171/2012.9.SPINE12334.

Coderre, Terence J.; Katz, Joel; Vaccarino, Anthony L.; Melzack, Ronald (1993): Contribution of central neuroplasticity to pathological pain. Review of clinical and experimental evidence. In: *Pain* 52 (3), S. 259–285. DOI: 10.1016/0304-3959(93)90161-H.

Cui, J. G.; O'Connor, W. T.; Ungerstedt, U.; Linderoth, B.; Meyerson, B. A. (1997a): Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. In: *Pain* 73 (1), S. 87–95. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414060>.

Cui, J. G.; Sollevi, A.; Linderoth, B.; Meyerson, B. A. (1997b): Adenosine receptor activation suppresses tactile hypersensitivity and potentiates spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. In: *Neuroscience letters* 223 (3), S. 173–176.

Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz DFNS (2014): Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz DFNS: eQuiSTA (elektronisches QST-Auswertungsformular). Online verfügbar unter <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/arzt/qstform.html>, zuletzt aktualisiert am 16.04.2014, zuletzt geprüft am 18.06.2018.

Doerr, M.; Krainick, J.-U.; Thoden, U. (1978): Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. In: *J. Neurol* 217 (4), S. 261–270. DOI: 10.1007/BF00312987.

Eisenberg, Elon; Backonja, Misha-Miroslav; Fillingim, Roger B.; Pud, Dorit; Hord, Daniela E.; King, Gary W.; Stojanovic, Milan P. (2006): Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. In: *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 6 (3), S. 161–165. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2006.00080.x.

Eldabe, Sam; Buchser, Eric; Duarte, Rui V. (2016): Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques. A Review of the Literature. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 17 (2), S. 325–336. DOI: 10.1093/pm/pnv025.

Fagius, J.; Wahren, L. K. (1981): Variability of sensory threshold determination in clinical use. In: *Journal of the neurological sciences* 51 (1), S. 11–27. Online verfügbar unter [https://ac.els-cdn.com/0022510X81900563/1-s2.0-0022510X81900563-main.pdf?\\_tid=6ad6a4e6-c83d-4697-90b6-39333cf234f0&acdnat=1526926881\\_6f1afac5ef465cbc2b44cb15295ff285](https://ac.els-cdn.com/0022510X81900563/1-s2.0-0022510X81900563-main.pdf?_tid=6ad6a4e6-c83d-4697-90b6-39333cf234f0&acdnat=1526926881_6f1afac5ef465cbc2b44cb15295ff285), zuletzt geprüft am 21.05.2018.

Fischer, A. A. (1987): Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. In: *Pain* 30 (1), S. 115–126. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3614975>, zuletzt geprüft am 21.05.2018.

Flor, H.; Elbert, T.; Knecht, S.; Wienbruch, C.; Pantev, C.; Birbaumer, N. et al. (1995): Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. In: *Nature* 375 (6531), S. 482–484. DOI: 10.1038/375482a0.

Frey, M. von (1897): Max von Frey: Untersuchungen über die Sinnesfunktionen der menschlichen Haut. Erste Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz. Abhandlungen der mathematisch-physischen Klasse der Königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften. In: *Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane* (13), S. 374–377. Online verfügbar unter <http://echo.mpiwg-berlin.mpg.de/ECHODocuView?url=/permanent/vlp/lit30957/index.meta>, zuletzt geprüft am 20.04.2018.

Fruhstorfer, H.; Gross, W.; Selbmann, O. (2001): von Frey hairs. New materials for a new design. In: *European journal of pain (London, England)* 5 (3), S. 341–342. DOI: 10.1053/eujp.2001.0250.

Goldberg, J. M.; Lindblom, U. (1979): Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 42 (9), S. 793–803. DOI: 10.1136/jnnp.42.9.793.

Greenspan, J. D.; McGillis, S. L. (1994): Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain. Effects of laterality and repeated testing. In: *Somatosensory & motor research* 11 (4), S. 311–317.

Häuser, W.; Schmutzer, G.; Henningsen, P.; Brähler, E. (2014): Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 28 (5), S. 483–492. DOI: 10.1007/s00482-014-1438-y.

IASP Terminology - IASP. Online verfügbar unter <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>, zuletzt geprüft am 22.05.2018.

Jensen, K.; Andersen, H. O.; Olesen, J.; Lindblom, U. (1986): Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. In: *Pain* 25 (3), S. 313–323.

Jeon, Younghoon; Huh, Billy K. (2009): Spinal cord stimulation for chronic pain. In: *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 38 (11), S. 998–1003. Online verfügbar unter <http://www.annals.edu.sg/pdf/38VolNo11Nov2009/V38N11p998.pdf>.

Jin, Xiaochun; Gereau, Robert W. (2006): Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- $\alpha$ . In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (1), S. 246–255. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3858-05.2006.

Kemler, M. A.; Reulen, J. P.; Barendse, G. A.; van Kleef, M.; Vet, H. C. de; van den Wildenberg, F. A. (2001): Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I. A randomized trial. In: *Anesthesiology* 95 (1), S. 72–80.

Kemler, Marius A.; Vet, Henrica C. W. de; Barendse, Gerard A. M.; van den Wildenberg, Frans A. J. M.; van Kleef, Maarten (2008): Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I. Five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. In: *Journal of neurosurgery* 108 (2), S. 292–298. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/2/0292.

Kilo, S.; Schmelz, M.; Koltzenburg, M.; Handwerker, H. O. (1994): Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. In: *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 2), S. 385–396.

Konopka, Karl-Heinz; Harbers, Marten; Houghton, Andrea; Kortekaas, Rudie; van Vliet, Andre; Timmerman, Wia et al. (2012): Bilateral sensory abnormalities in patients with unilateral neuropathic pain; a quantitative sensory testing (QST) study. In: *PloS one* 7 (5), e37524. DOI: 10.1371/journal.pone.0037524.

Kosek, E.; Ekholm, J.; Hansson, P. (1999): Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry. In: *Scandinavian journal of rehabilitation medicine* 31 (2), S. 89–93.

Kumar, Krishna; Hunter, Gary; Demeria, Denny (2006): Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain. Challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. In: *Neurosurgery* 58 (3), 481-96; discussion 481-96. DOI: 10.1227/01.NEU.0000192162.99567.96.

Kumar, Krishna; Malik, Samaad; Demeria, Denny (2002): Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies. Cost-effectiveness analysis. In: *Neurosurgery* 51 (1), 106-15; discussion 115-6. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182407>.

Kumar, Krishna; Rizvi, Syed (2013): Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 14 (11), S. 1631–1649. DOI: 10.1111/pme.12146.

Kumar, Krishna; Taylor, Rod S.; Jacques, Line; Eldabe, Sam; Meglio, Mario; Molet, Joan et al. (2007): Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain. A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. In: *Pain* 132 (1-2), S. 179–188. DOI: 10.1016/j.pain.2007.07.028.

Kumar, Krishna; Taylor, Rod S.; Jacques, Line; Eldabe, Sam; Meglio, Mario; Molet, Joan et al. (2008): The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained. A 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. In: *Neurosurgery* 63 (4), 762-70; discussion 770. DOI: 10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9.

Kunnumpurath, Sreekumar; Srinivasagopalan, Ravi; Vadivelu, Nalini (2009): Spinal cord stimulation. Principles of past, present and future practice: a review. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 23 (5), S. 333–339. DOI: 10.1007/s10877-009-9201-0.

Lai, Josephine; Hunter, John C.; Porreca, Frank (2003): The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. In: *Current Opinion in Neurobiology* 13 (3), S. 291–297. DOI: 10.1016/S0959-4388(03)00074-6.

LaMotte, R. H.; Shain, C. N.; Simone, D. A.; Tsai, E. F. (1991): Neurogenic hyperalgesia. Psychophysical studies of underlying mechanisms. In: *Journal of neurophysiology* 66 (1), S. 190–211. DOI: 10.1152/jn.1991.66.1.190.

Larson, S. J.; Sances, A.; Riegel, D. H.; Meyer, G. A.; Dallmann, D. E.; Swiontek, T. (1974): Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. In: *Journal of neurosurgery* 41 (2), S. 217–223. DOI: 10.3171/jns.1974.41.2.0217.

Levy, Robert; Henderson, Jaimie; Slavin, Konstantin; Simpson, Brian A.; Barolat, Giancarlo; Shipley, Jane; North, Richard (2011): Incidence and avoidance of neurologic complications with paddle type spinal cord stimulation leads. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 14 (5), 412-22; discussion 422. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00395.x.

Lind, Göran; Schechtmann, Gastón; Winter, Jaleh; Meyerson, Björn A.; Linderöth, Bengt (2008): Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain. Long-term outcome of a pilot study. In: *European journal of pain (London, England)* 12 (1), S. 132–136. DOI: 10.1016/j.ejpain.2007.03.011.

Lindblom, U.; Meyerson, B. A. (1975): Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. In: *Pain* 1 (3), S. 257–270.

Linderöth, Bengt; Gazelius, Bertil; Franck, Johan; Brodin, Ernst (1992): Dorsal Column Stimulation Induces Release of Serotonin and Substance P in the Cat Dorsal Horn. In: *Neurosurgery* 31 (2), S. 289–297. DOI: 10.1227/00006123-199208000-00014.

Lisman, J. E. (1997): Bursts as a unit of neural information. Making unreliable synapses reliable. In: *Trends in neurosciences* 20 (1), S. 38–43. DOI: 10.1016/S0166-2236(96)10070-9.

- Maag, R.; Stengel, M.; Baron, R. (2006): Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen. In: *Diabetologe* 2 (2), S. 104–113. DOI: 10.1007/s11428-006-0041-y.
- Magerl, W.; Wilk, S. H.; Treede, R. D. (1998): Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. In: *Pain* 74 (2-3), S. 257–268.
- Magerl, Walter; Krumova, Elena K.; Baron, Ralf; Tölle, Thomas; Treede, Rolf-Detlef; Maier, Christoph (2010): Reference data for quantitative sensory testing (QST). Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. In: *Pain* 151 (3), S. 598–605. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.026.
- Maier, C.; Baron, R.; Tölle, T. R.; Binder, A.; Birbaumer, N.; Birklein, F. et al. (2010): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS). Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. In: *Pain* 150 (3), S. 439–450. DOI: 10.1016/j.pain.2010.05.002.
- Meier, Kaare; Nikolajsen, Lone; Sørensen, Jens Christian; Jensen, Troels S. (2015): Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics. A randomized, blinded crossover study. In: *The Clinical journal of pain* 31 (5), S. 384–392. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000131.
- Mekhail, Nagy A.; Mathews, Manu; Nageeb, Fady; Guirguis, Maged; Mekhail, Mark N.; Cheng, Jianguo (2011): Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation. Indications and complications. In: *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 11 (2), S. 148–153. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00407.x.
- Melzack, R.; Wall, P. D. (1965): Pain mechanisms. A new theory. In: *Science (New York, N.Y.)* 150 (3699), S. 971–979.
- Mironer, Y. E.; Somerville, J. J. (2000): Pain tolerance threshold. A pilot study of an objective measurement of spinal cord stimulator trial results. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 1 (2), S. 110–115. DOI: 10.1046/j.1526-4637.2000.00019.x.
- Morgan, J. I.; Curran, T. (1991): Stimulus-transcription coupling in the nervous system. Involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. In: *Annual review of neuroscience* 14, S. 421–451. DOI: 10.1146/annurev.ne.14.030191.002225.
- Mücke, M.; Cuhls, H.; Radbruch, L.; Baron, R.; Maier, C.; Tölle, T. et al. (2014): Quantitative sensorische Testung. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 28 (6), 635-46; quiz 647-8. DOI: 10.1007/s00482-014-1485-4.
- Mücke, M.; Cuhls, H.; Radbruch, L.; Baron, R.; Maier, C.; Tölle, T. et al. (2016): Quantitative sensorische Testung (QST). In: *Schmerz (Berlin, Germany)*. DOI: 10.1007/s00482-015-0093-2.
- Nathan, P. W.; Rudge, P. (1974): Testing the gate-control theory of pain in man. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 37 (12), S. 1366–1372.

Niesert, Wolfgang; Zenz, Michael (2005): Prophylaxe chronischer Schmerzen. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 102 (22), A-1586-. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=47086>.

North, Richard B.; Kidd, David H.; Farrokhi, Farrokh; Piantadosi, Steven A. (2005): Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain. A randomized, controlled trial. In: *Neurosurgery* 56 (1), 98-106; discussion 106-7. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15617591>.

Price, D. D.; Hu, J. W.; Dubner, R.; Gracely, R. H. (1977): Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. In: *Pain* 3 (1), S. 57–68.

R. Rolke, K. Andrews, W. Magerl, R.-D. Treede (2010): QST-HandlungsanweisungUntersucherVersion 2\_1\_final\_deutsch\_2010\_07\_08.doc. Version 2.1 überarbeitet von:, S. 1–27. Online verfügbar unter [http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/pdfs/QST-HandlungsanweisungUntersucherVersion\\_2\\_1\\_final\\_deutsch\\_2010\\_07\\_08-2.pdf](http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/pdfs/QST-HandlungsanweisungUntersucherVersion_2_1_final_deutsch_2010_07_08-2.pdf), zuletzt geprüft am 20.04.2018.

Rasche, D.; Siebert, S.; Stippich, C.; Kress, B.; Nennig, E.; Sartor, K.; Tronnier, V. M. (2005): Epidurale Rückenmarkstimulation bei Postnukleotomiesyndrom. Pilotstudie zur Therapieevaluation mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 19 (6), 497-500, 502-5. DOI: 10.1007/s00482-005-0388-9.

Rasche, Dirk; Ruppolt, Marc A.; Kress, Bodo; Unterberg, Andreas; Tronnier, Volker M. (2006): Quantitative sensory testing in patients with chronic unilateral radicular neuropathic pain and active spinal cord stimulation. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 9 (3), S. 239–247. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2006.00066.x.

Ridder, Dirk de; Lenders, Mathieu W. P. M.; Vos, Cecile C. de; Dijkstra-Scholten, Cindy; Wolters, Rian; Vancamp, Tim et al. (2015): A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation. Amount of responders and amount of pain suppression. In: *The Clinical journal of pain* 31 (5), S. 433–437. DOI: 10.1097/AJP.000000000000129.

Ridder, Dirk de; Vanneste, Sven (2016): Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation. Different and Common Brain Mechanisms. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 19 (1), S. 47–59. DOI: 10.1111/ner.12368.

Ridder, Dirk de; Vanneste, Sven; Plazier, Mark; van der Loo, Elsa; Menovsky, Tomas (2010): Burst spinal cord stimulation. Toward paresthesia-free pain suppression. In: *Neurosurgery* 66 (5), S. 986–990. DOI: 10.1227/01.NEU.0000368153.44883.B3.

Rolke, R.; Baron, R.; Maier, C.; Tölle, T. R.; Treede, R-D; Beyer, A. et al. (2006a): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS). Standardized protocol and reference values. In: *Pain* 123 (3), S. 231–243. DOI: 10.1016/j.pain.2006.01.041.

Rolke, R.; Magerl, W.; Campbell, K. Andrews; Schalber, C.; Caspari, S.; Birklein, F.; Treede, R-D (2006b): Quantitative sensory testing. A comprehensive protocol for clinical trials. In: *European journal of pain (London, England)* 10 (1), S. 77–88. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003.

Samuelsson M (2005): Dynamic mechanical allodynia: On the relationship between temporal-spatial stimulus parameters and evoked pain in patients with peripheral neuropathy. In: *Pain* (115:264-72). Online verfügbar unter <http://www.sfh.nu/wp-content/uploads/2015/03/Monika-Samuelsson.pdf>, zuletzt geprüft am 20.04.2018.

Sandkühler, Jürgen (2001): Schmerzgedächtnis. Entstehung, Vermeidung und Löschung. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 98 (42), A-2725-. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=29086>.

Schechtmann, Gastón; Song, Zhiyang; Ultenius, Camilla; Meyerson, Björn A.; Linderöth, Bengt (2008): Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. In: *Pain* 139 (1), S. 136–145. DOI: 10.1016/j.pain.2008.03.023.

Shealy, C. N.; Mortimer, J. T.; Reswick, J. B. (1967): Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns. Preliminary clinical report. In: *Anesthesia and analgesia* 46 (4), S. 489–491.

Sherman, S. M. (2001): Tonic and burst firing. Dual modes of thalamocortical relay. In: *Trends in neurosciences* 24 (2), S. 122–126.

Shy, M. E.; Frohman, E. M.; So, Y. T.; Arezzo, J. C.; Cornblath, D. R.; Giuliani, M. J. et al. (2003): Quantitative sensory testing. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 60 (6), S. 898–904.

Simopoulos, Thomas T.; Sharma, Sanjiv; Aner, Musa; Gill, Jatinder S. (2016): The Incidence and Management of Postdural Puncture Headache in Patients Undergoing Percutaneous Lead Placement for Spinal Cord Stimulation. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 19 (7), S. 738–743. DOI: 10.1111/ner.12445.

Sommer, C. (2013): Neuropathische Schmerzen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 27 (6), 619-32; quiz 633-4. DOI: 10.1007/s00482-013-1344-8.

Song, Zhiyang; Ultenius, Camilla; Meyerson, Björn A.; Linderöth, Bengt (2009): Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms. An experimental study in a rat model of mononeuropathy. In: *Pain* 147 (1-3), S. 241–248. DOI: 10.1016/j.pain.2009.09.020.

Stojanovic, M. P. (2001): Stimulation methods for neuropathic pain control. In: *Current Science Inc* 5 (2), S. 130–137.

Stojanovic, Milan P.; Abdi, Salahadin (2002): Spinal cord stimulation. In: *Pain physician* 5 (2), S. 156–166.

- Swadlow, H. A.; Gusev, A. G. (2001): The impact of 'bursting' thalamic impulses at a neocortical synapse. In: *Nature neuroscience* 4 (4), S. 402–408. DOI: 10.1038/86054.
- Tampin, Brigitte; Slater, Helen; Briffa, Noelle K. (2013): Neuropathic pain components are common in patients with painful cervical radiculopathy, but not in patients with nonspecific neck-arm pain. In: *The Clinical journal of pain* 29 (10), S. 846–856. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318278d434.
- Treede, R.-D. (2013): Quantitative sensorische Testung (QST). In: Ralf Baron (Hg.): *Praktische Schmerzmedizin. Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*. 3., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer (SpringerLink), S. 87–94, zuletzt geprüft am 28.06.2018.
- Treede, R-D; Jensen, T. S.; Campbell, J. N.; Cruccu, G.; Dostrovsky, J. O.; Griffin, J. W. et al. (2008): Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. In: *Neurology* 70 (18), S. 1630–1635. DOI: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
- Tronnier, V.; Baron, R.; Birklein, F.; Eckert, S.; Harke, H.; Horstkotte, D. et al. (2011): Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. Zusammenfassung der S3-Leitlinie. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 25 (5), S. 484–492. DOI: 10.1007/s00482-011-1094-4.
- Tronnier, Volker (2018): *Neurochirurgische Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Turner, J. A.; Loeser, J. D.; Bell, K. G. (1995): Spinal cord stimulation for chronic low back pain. A systematic literature synthesis. In: *Neurosurgery* 37 (6), 1088-95; discussion 1095-6.
- van Hecke, O.; Austin, Sophie K.; Khan, Rafi A.; Smith, B. H.; Torrance, N. (2014): Neuropathic pain in the general population. A systematic review of epidemiological studies. In: *Pain* 155 (4), S. 654–662. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
- Wolter, Tilman; Winkelmüller, Matthias (2012): Continuous versus intermittent spinal cord stimulation. An analysis of factors influencing clinical efficacy. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 15 (1), 13-9; discussion 20. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00410.x.
- Wu, Gang; Ringkamp, Matthias; Hartke, Timothy V.; Murinson, Beth B.; Campbell, James N.; Griffin, John W.; Meyer, Richard A. (2001): Early Onset of Spontaneous Activity in Uninjured C-Fiber Nociceptors after Injury to Neighboring Nerve Fibers. In: *J. Neurosci.* 21 (8), RC140-RC140. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-08-j0002.2001.
- Yakhnitsa, V.; Linderoth, B.; Meyerson, B. A. (1999): Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. In: *Pain* 79 (2-3), S. 223–233.
- Yarnitsky, D. (1997): Quantitative sensory testing. In: *Muscle & nerve* 20 (2), S. 198–204.

Yarnitsky, David; Crispel, Yonathan; Eisenberg, Elon; Granovsky, Yelena; Ben-Nun, Alon; Sprecher, Elliot et al. (2008): Prediction of chronic post-operative pain. Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. In: *Pain* 138 (1), S. 22–28. DOI: 10.1016/j.pain.2007.10.033.

Zenz und Jurna (2001): Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung. 2., neu bearb. Aufl. Hg. v. Michael Zenz und Ilmar Jurna. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

Ziegler, E. A.; Magerl, W.; Meyer, R. A.; Treede, R. D. (1999): Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. In: *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 12), S. 2245–2257.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Arbeit wurde in der Klinik für neurochirurgische Schmerztherapie unter Betreuung von Herrn Professor Dr. med. M. Morgalla durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. M. Morgalla, Leiter des Bereiches Neurochirurgische Schmerztherapie, Herrn M. Fortunato de Barros Filho und den Medizinstudenten Frau V. Martin und Herrn B. Eppel.

Die Verfassung des Ethikantrags erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. M. Morgalla, Frau V. Martin und Herrn B. Eppel.

Die Rekrutierung, Aufklärung und Einholung der schriftlichen Einwilligung der Patienten erfolgte durch Herrn Prof. Dr. M. Morgalla.

Die QST Messungen wurden nach Einarbeitung in die Methode durch Herrn M. Fortunato de Barros Filho von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Kontakt mit Frau Brendel (Institut für Biometrie) und Frau PD Dr. med. S. Schuh-Hofer (Institute of Neurophysiology–Universität Heidelberg), durch mich. Die Datenaufbereitung und Ergebnisinterpretation erfolgte unter Rücksprache mit Prof. Dr. M. Morgalla durch mich.

Die Literaturrecherche führte ich selbstständig durch.

Herr Prof. Dr. M. Morgalla betreute diese Arbeit.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 21.10.2018

Lydia Sophie Domay

## 8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

allen Patientinnen und Patienten

Herrn Professor Dr. med. M. Morgalla

Meinen Eltern, Clara und Tobias für Ihre besondere Unterstützung

Annemone Domay

Frau Dr. med. G. Glass

## 9. Anhang

### 9.1. Abbildungsverzeichnis

<b>ABBILDUNG 1</b> STUDIENDESIGN.....	24
<b>ABBILDUNG 2:</b> VON FREY FILAMENTE .....	32
<b>ABBILDUNG 3:</b> NADELREIZSTIMULATOREN (PINPRICKS).....	33
<b>ABBILDUNG 4</b> DRUCKALGOMETER.....	35
<b>ABBILDUNG 5:</b> MITTELWERT DER KÄLTEDETEKTIONSSCHWELLE UNTERSCHIED ZUR AUSGANGSTEMPERATUR VON 32 °C IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	41
<b>ABBILDUNG 6:</b> MITTELWERT DER WÄRMEDETEKTIONSSCHWELLE UNTERSCHIED ZUR AUSGANGSTEMPERATUR VON 32 °C IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	42
<b>ABBILDUNG 7:</b> MITTELWERT DER THERMISCHEN UNTERSCHIEDSSCHWELLE IN °C IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	43
<b>ABBILDUNG 8:</b> MITTELWERT DER ANZAHL AN PARADOXEN HITZEEMPFINDUNGEN, DER BETROFFENEN PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	44
<b>ABBILDUNG 9:</b> MITTELWERT DER KÄLTESCHMERZSCHWELLE IN °C IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	44
<b>ABBILDUNG 10:</b> MITTELWERT DER HITZESCHMERZSCHWELLE IN °C IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	45
<b>ABBILDUNG 11:</b> MITTELWERT DER TAKTILEN DETEKTIONSSCHWELLE (VON FREY FILAMENTE) IN MN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	46
<b>ABBILDUNG 12:</b> MITTELWERT DER MECHANISCHEN SCHMERZSCHWELLE (PINPRICK) IN MN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	47
<b>ABBILDUNG 13:</b> MITTELWERT DER BEWERTUNG (0 – 10) DER MECHANISCHEN SCHMERZSENSITIVITÄT (PINPRICK) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	48
<b>ABBILDUNG 14:</b> MITTELWERT DER BEWERTUNG (0 – 10) VON DYNAMISCHEN MECHANISCHEN ALLODYNIE (PINSEL, WATTEBAUSCH, Q-TIP) BETROFFENER PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	49

<b>ABBILDUNG 15:</b> MITTELWERT DER BEWERTUNG (0 – 10) DER WIND- UP RATIO (PINPRICK) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	49
<b>ABBILDUNG 16:</b> MITTELWERT DER ZULETZT WAHRGENOMMENEN VIBRATIONSTÄRKE IN X/8 (RYDEL-SEIFFER STIMMGABEL) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE	50
<b>ABBILDUNG 17:</b> MITTELWERT DER DRUCKSCHMERZSCHWELLE IN KPA (DRUCKALGOMETER) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	51
<b>ABBILDUNG 18:</b> MITTELWERT DER SCHMERZINTENSITÄT ZU BEGINN DER QST MESSUNG (NRS 0 – 10) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	52
<b>ABBILDUNG 19:</b> ÜBERSICHT Z-PROFILE ALLER PATIENTEN BEI DEAKTIVIERTER SCS .....	59
<b>ABBILDUNG 20:</b> ÜBERSICHT Z-PROFILE ALLER PATIENTEN UNTER BURSTDR SCS .....	60
<b>ABBILDUNG 21:</b> ÜBERSICHT Z-PROFILE ALLER PATIENTEN UNTER TONISCHER SCS .....	61
<b>ABBILDUNG 22:</b> ÜBERSICHT MITTELWERTE DER Z-PROFILE ALLER PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	62
<b>ABBILDUNG 23:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	63
<b>ABBILDUNG 24:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	64
<b>ABBILDUNG 25:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	65
<b>ABBILDUNG 26:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	65
<b>ABBILDUNG 27:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	66
<b>ABBILDUNG 28:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	67
<b>ABBILDUNG 29:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	67
<b>ABBILDUNG 30:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	68
<b>ABBILDUNG 31:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	69
<b>ABBILDUNG 32:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	69
<b>ABBILDUNG 33:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	70

<b>ABBILDUNG 34:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	71
<b>ABBILDUNG 35:</b> SOMATOSENSORISCHES Z-PROFIL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STIMULATIONSMETHODE .....	72
<b>ABBILDUNG 36:</b> MITTELWERTE DER KÄLTE- UND WÄRMEDETEKTIONSSCHWELLE IM UNTERSCHIED ZUR AUSGANGSTEMPERATUR VON 32°C .....	108
<b>ABBILDUNG 37:</b> MITTELWERT DER THERMISCHEN UNTERSCHIEDSSCHWELLE IN °C.....	108
<b>ABBILDUNG 38:</b> MITTELWERTE DER KÄLTE- UND HITZESCHMERZSCHWELLE IN °C .....	109
<b>ABBILDUNG 39:</b> MITTELWERT DER TAKTILEN DETEKTIONSSCHWELLE (VON FREY FILAMENTE) IN MN.....	109
<b>ABBILDUNG 40:</b> MITTELWERT DER MECHANISCHEN SCHMERZSCHWELLE (PINPRICK) IN MN .....	110
<b>ABBILDUNG 41:</b> MITTELWERTE DER BEWERTUNG (0 – 10) DER MECHANISCHEN SCHMERZSENSITIVITÄT (PINPRICK) UND DER WIND-UP RATIO .....	110
<b>ABBILDUNG 42:</b> MITTELWERT DER ZULETZT WAHRGENOMMENEN VIBRATIONSTÄRKE IN X/8 (RYDEL-SEIFFER STIMMGABEL) .....	111
<b>ABBILDUNG 43:</b> MITTELWERT DER DRUCKSCHMERZSCHWELLE IN KPA (DRUCKALGOMETER) .....	111
<b>ABBILDUNG 44:</b> ÜBERSICHT MITTELWERTE DER Z-PROFILE GESUNDER PROBANDEN .....	112

## 9.2. Tabellenverzeichnis

<b>TABELLE 1:</b> FUNKTIONSPRÜFUNG NACH NERVENFASERKLASSEN .....	19
<b>TABELLE 2:</b> KLINISCHE ZEICHEN, QST UND MÖGLICHE NEUROBIOLOGISCHE MECHANISMEN .....	20
<b>TABELLE 3:</b> NEGATIVE SENSIBLE SYMPTOME BEI NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN .....	21
<b>TABELLE 4:</b> POSITIVE SENSIBLE SYMPTOME BEI NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN.....	22
<b>TABELLE 5:</b> MITTELWERT DER ROHDATEN DER TAKTILEN DETEKTIONSSCHWELLE IN MN... 53	
<b>TABELLE 6:</b> MITTELWERT DER ROHDATEN DER KÄLTESCHMERZSCHWELLE UNTERSCHIED ZUR AUSGANGSTEMPERATUR VON 32 °C IN °C UND DER TAKTILEN DETEKTIONSSCHWELLE IN MN .....	53
<b>TABELLE 7:</b> MITTELWERT DER ROHDATEN DER VIBRATIONSDETEKTIONSSCHWELLE IN X/8	54
<b>TABELLE 8:</b> MITTELWERT DER ROHDATEN DER MECHANISCHEN SCHMERZSCHELLE IN MN UND DER VIBRATIONSDETEKTIONSSCHWELLE IN X/8 .....	55
<b>TABELLE 9:</b> MITTELWERT DER Z-WERTE DER MECHANISCHEN SCHMERZSCHELLE .....	56
<b>TABELLE 10:</b> MITTELWERT DER Z-WERTE DER WÄRMEDETEKTIONSSCHWELLE, DER KÄLTESCHMERZSCHWELLE UND DER VIBRATIONSDETEKTIONSSCHWELLE .....	56
<b>TABELLE 11:</b> MITTELWERT DER Z-WERTE DER MECHANISCHEN SCHMERZSCHWELLE UND DER VIBRATIONSDETEKTIONSSCHWELLE .....	57
<b>TABELLE 12:</b> ÜBERSICHT MITTELWERTE DER Z-WERTE UND STANDARDABWEICHUNG GESUNDER PROBANDEN.....	112
<b>TABELLE 13:</b> ÜBERSICHT MITTELWERTE DER Z-WERTE UND STANDARDABWEICHUNG DER UNTERSCHIEDLICHEN QST-ZENTREN AUS (MAGERL ET AL. 2010).....	113
<b>TABELLE 14:</b> QST REFERENZ-DATEN (FÜR FRAUEN) DER NORMDATENBANK AUS (MAGERL ET AL. 2010).....	114
<b>TABELLE 15:</b> QST REFERENZ-DATEN (FÜR MÄNNER) DER NORMDATENBANK AUS (MAGERL ET AL. 2010).....	115
<b>TABELLE 16:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE KÄLTEDETEKTIONSSCHWELLE .....	116
<b>TABELLE 17:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE WÄRMEDETEKTIONSSCHWELLE .....	116
<b>TABELLE 18:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE PARADOXE HITZEEMPFINDUNG.....	116
<b>TABELLE 19:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE THERMISCHE UNTERSCHIEDSSCHWELLE.....	116
<b>TABELLE 20:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE KÄLTESCHMERZSCHWELLE .....	117
<b>TABELLE 21:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE HITZESCHMERZSCHWELLE.....	117
<b>TABELLE 22:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE TAKTILE DETEKTIONSSCHWELLE .....	117
<b>TABELLE 23:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE MECHANISCHE SCHMERZSCHWELLE .....	117

<b>TABELLE 24:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE MECHANISCHE SCHMERZSENSITIVITÄT .....	118
<b>TABELLE 25:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE DYNAMISCHE MECHANISCHE ALLODYNIE .....	118
<b>TABELLE 26:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE WIND-UP RATIO .....	118
<b>TABELLE 27:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE VIBRATIONSDETEKTIONSSCHWELLE .....	118
<b>TABELLE 28:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE DRUCKSCHMERZSCHWELLE .....	119
<b>TABELLE 29:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE NUMERISCHE SCHMERZSKALA .....	119
<b>TABELLE 30:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT KÄLTEDETEKTIONSSCHWELLE .....	120
<b>TABELLE 31:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT WÄRMEDETEKTIONSSCHWELLE .....	120
<b>TABELLE 32:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT THERMISCHE UNTERSCHIEDSSCHWELLE .....	120
<b>TABELLE 33:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT KÄLTESCHMERZSCHWELLE .....	121
<b>TABELLE 34:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT HITZESCHMERZSCHWELLE .....	121
<b>TABELLE 35:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT TAKTILE DETEKTIONSSCHWELLE .....	121
<b>TABELLE 36:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT MECHANISCHE SCHMERZSCHWELLE .....	122
<b>TABELLE 37:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT MECHANISCHE SCHMERZSENSITIVITÄT.....	122
<b>TABELLE 38:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT WIND-UP RATIO .....	122
<b>TABELLE 39:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT VIBRATIONSDETEKTIONSSCHWELLE .....	123
<b>TABELLE 40:</b> HÄUFIGKEITSTABELLE Z-WERT DRUCKSCHMERZSCHWELLE.....	123

### 9.3. Ergebnisse und Auswertung gesunde Probanden im Vergleich zur Normdatenbank

#### 9.3.1. Deskriptive Auswertung – Temperaturschwellen

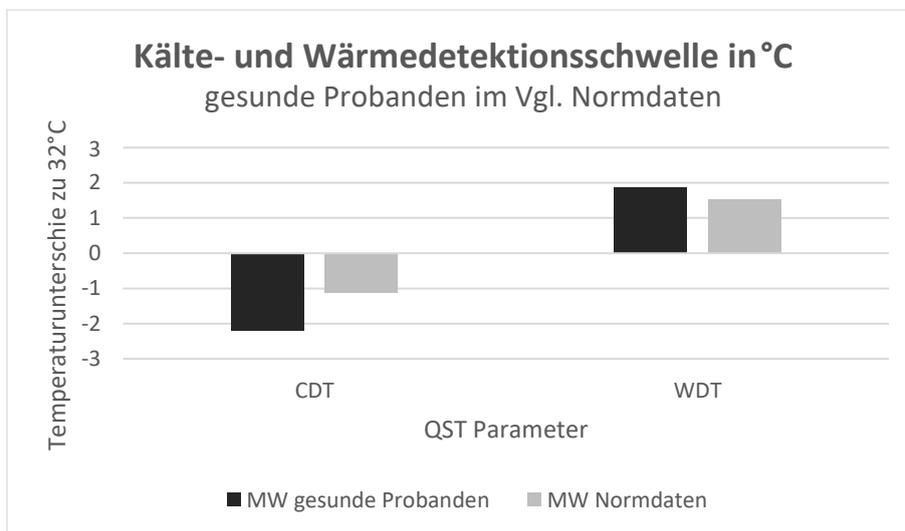


Abbildung 36: Mittelwerte der Kälte- und Wärmedetektionsschwelle im Unterschied zur Ausgangstemperatur von 32°C

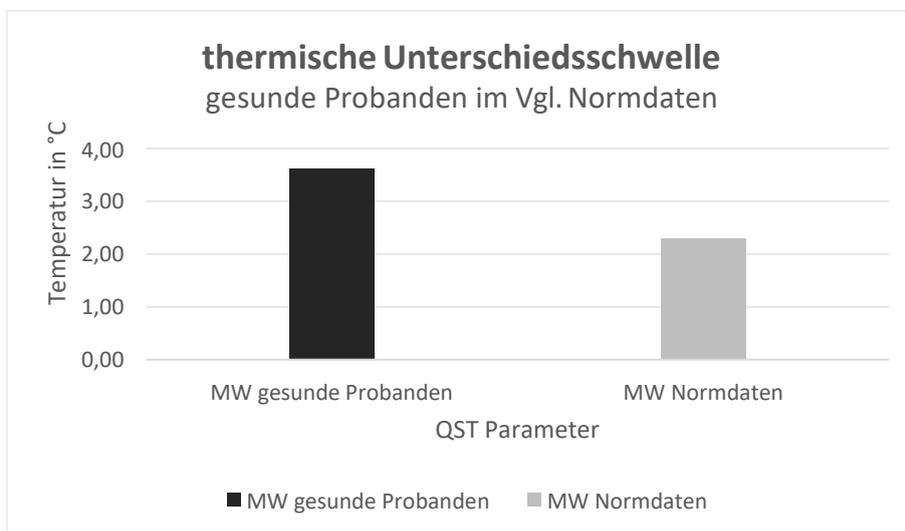


Abbildung 37: Mittelwert der thermischen Unterschiedsschwelle in °C

Bei keinem der gesunden Probanden wurde eine paradoxe Hitzesensation festgestellt. (Identisch zu vergleichbaren Normdaten)

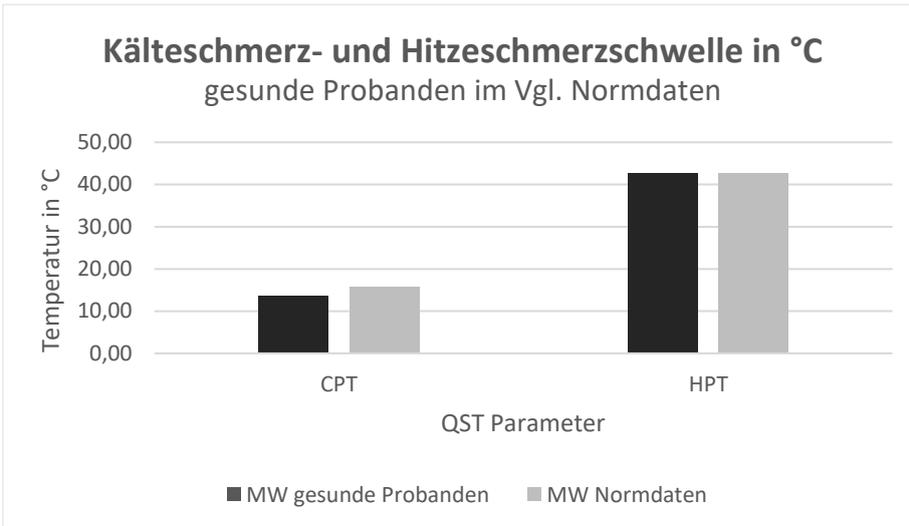


Abbildung 38: Mittelwerte der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle in °C

### 9.3.2. Deskriptive Auswertung – Schmerzschwellen

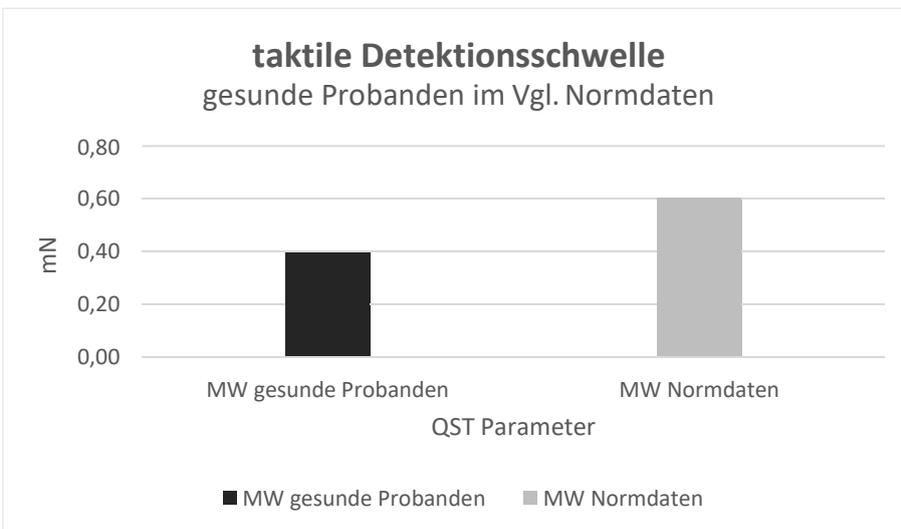


Abbildung 39: Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle (von Frey Filamente) in mN

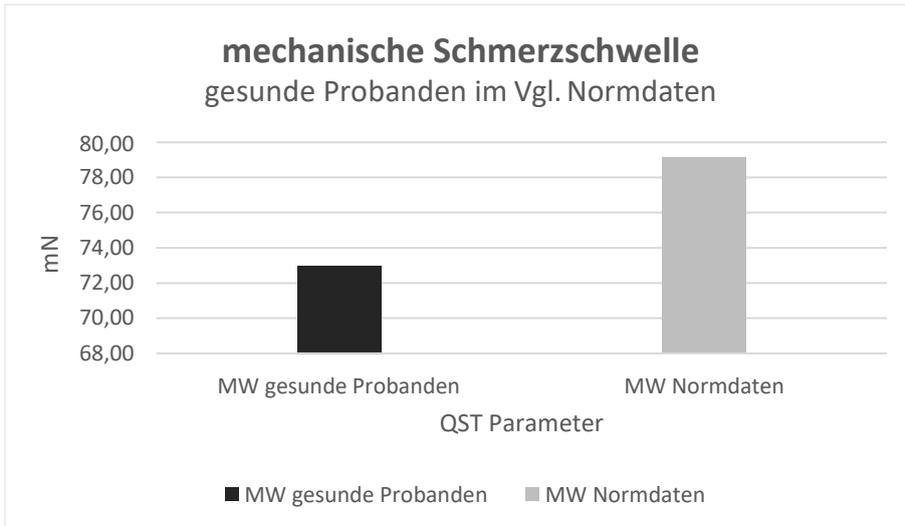


Abbildung 40: Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle (Pinprick) in mN

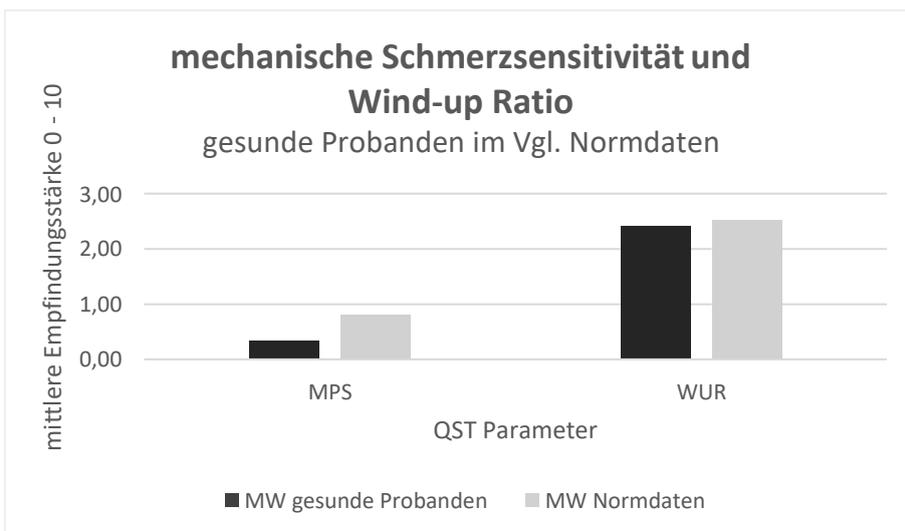


Abbildung 41: Mittelwerte der Bewertung (0 – 10) der mechanischen Schmerzsensitivität (Pinprick) und der Wind-up Ratio

Bei keinem der gesunden Probanden wurde eine Allodynie festgestellt. (identisch zu vergleichbaren Normdaten)

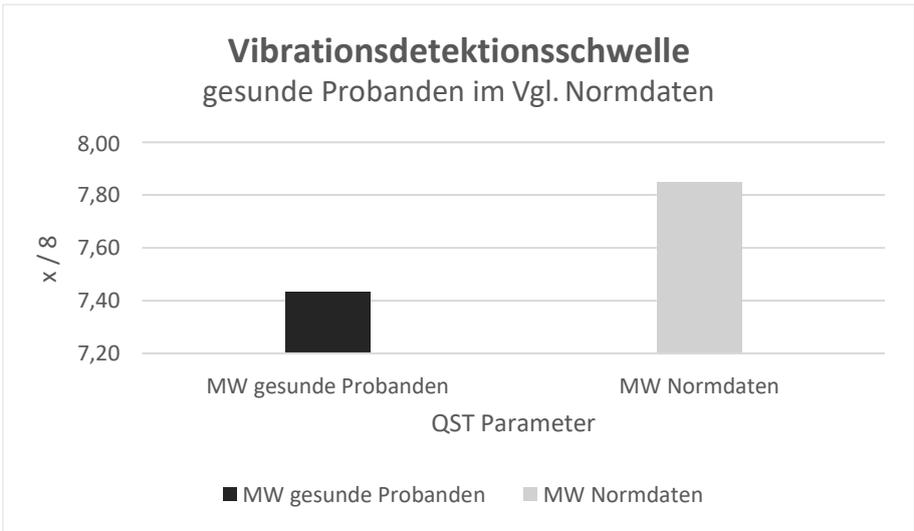


Abbildung 42: Mittelwert der zuletzt wahrgenommenen Vibrationsstärke in x/8 (Rydel-Seiffer Stimmgabel)

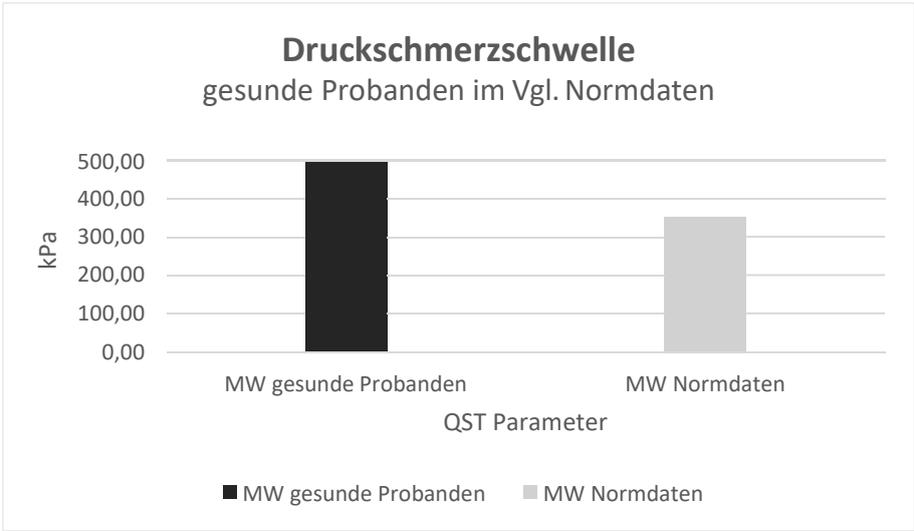


Abbildung 43: Mittelwert der Druckschmerzschwelle in kPa (Druckalgometer)

## 9.4. Z-Werte der gesunden Probanden

### 9.4.1. Übersicht Z-Werte Mittelwerte beider Testzeitpunkte aller Probanden

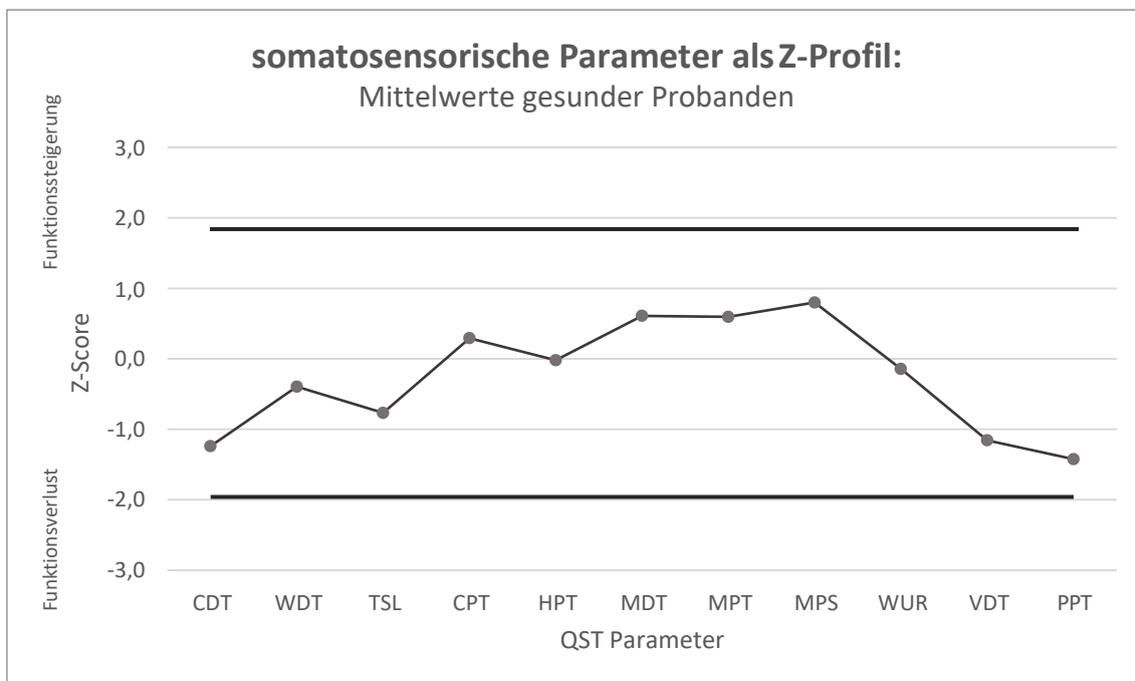


Abbildung 44: Übersicht Mittelwerte der Z-Profile gesunder Probanden

Alle Z-Werte befinden sich innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls des vergleichbaren Normkollektives.

**Tabelle 12: Übersicht Mittelwerte der Z-Werte und Standardabweichung gesunder Probanden**

Parameter	CDT	WDT	TSL	PHS	CPT	HPT	
Mittelwert Z	-1,238	-0,394	-0,768	0,000	0,291	-0,018	
Standardabweichung Z	0,329	0,543	0,147	0,000	0,088	0,579	
Parameter	MDT	MPT	MPS	DMA	WUR	VDT	PPT
Mittelwert Z	0,610	0,596	0,799	-0,207	-0,140	-1,157	-1,423
Standardabweichung Z	0,465	1,032	0,537	0,000	0,488	0,569	0,308

Um eine vergleichbare Messgenauigkeit mit den von DFNS-Zentren erhobenen Normdaten nachzuweisen wird ein durchschnittlicher Z-Wert  $< 0,25$  gefordert und eine Standardabweichung von  $1 \pm 0,1$ .

Aus unseren Daten ergeben sich folgende Werte:

<b>Mean aller Z-Werte</b>	<b>-0,235</b>
<b>Mean aller SD</b>	<b>0,290</b>

Die mittlere Differenz unserer Z-Werte ist kleiner 0,25. Unsere Standardabweichung ist geringer als die der Zentren, allerdings haben wir eine sehr homogene Stichprobe (nur Frauen, Untersuchungsregion Unterarm, geringe Altersspanne 19 - 21 Jahre) untersucht und sehen darin den Grund für eine geringere Streuung der Merkmalsausprägung.

Alle Z-Werte liegen innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls der vergleichbaren Gruppe der Normdatenbank und somit gehen wir von einer ausreichenden Messgenauigkeit aus und führten die weitere Auswertung unter Verwendung der Daten der Normdatenbank durch.

Übersicht Z-Wert Vergleich zwischen den verschiedenen Zentren:

**Tabelle 13: Übersicht Mittelwerte der Z-Werte und Standardabweichung der unterschiedlichen QST-Zentren aus (Magerl et al. 2010)**

	Mean z	± SD	Effect size
Center 1	0.0206	± 0.9627	0.0214
Center 2	0.1213	± 0.9579	0.1267
Center 3	0.1041	± 0.9442	0.1103
Center 4	-0.2098	± 1.0942	0.1918
Center 5	0.1817	± 0.9253	0.1964
Center 6	0.0503	± 0.9737	0.0517
Center 7	0.1254	± 1.0384	0.1208
Center 8	-0.0978	± 0.9811	0.0997
Center 9	-0.0775	± 0.9305	0.0833
Center 10	-0.1198	± 1.0138	0.1182
Mean across centers	0.0100	± 0.9906	0.1120
SD across centers	± 0.1292	± 0.0528	± 0.0544
95% CI across centers	± 0.2530	± 0.1034	

(Magerl et al. 2010)

Überarbeitete Normdaten von 180 gesunden Probanden, die als Normkollektiv in dieser Studie verwendet wurden, nachdem eine ähnliche Messgenauigkeit nachgewiesen wurde (Magerl et al. 2010).

Tabelle 14: QST Referenz-Daten (für Frauen) der Normdatenbank aus (Magerl et al. 2010)

**Table SI\_Female.** QST reference values for three body areas (face, hands, feet) and five age cohorts comprising one decade each (female subjects) (grey shading marks  $\log_{10}$  transformation of original data)

QST parameter area	QST data - female subjects										Mean and 95%-confidence intervals (original units) - female subjects												
	20-30 y.		30-40 y.		40-50 y.		50-60 y.		>60 y.		20-30 y.		30-40 y.		40-50 y.		50-60 y.		>60 y.				
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)			
CDT (°C from baseline)	-0.030 ± 0.199	-0.035 ± 0.167	-0.004 ± 0.191	0.022 ± 0.218	0.016 ± 0.240	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	-0.38	-0.93	-0.43	-0.92	-1.96	-0.42	-0.99	-2.35	-0.39	-1.05	-0.35	-1.04	-3.07
face	0.146 ± 0.232	0.078 ± 0.209	0.145 ± 0.217	0.158 ± 0.229	0.167 ± 0.239	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	0.187 ± 0.271	-0.39	-1.11	-0.47	-1.20	-3.07	-0.52	-1.40	-0.73	-3.73	-0.51	-1.44	-0.45	-1.54	-5.23
hand	0.278 ± 0.257	0.348 ± 0.258	0.417 ± 0.256	0.404 ± 0.279	0.377 ± 0.298	0.377 ± 0.298	0.377 ± 0.298	0.377 ± 0.298	0.377 ± 0.298	-0.60	-1.90	-0.63	-2.23	-7.14	-0.82	-2.61	-0.82	-8.30	-0.72	-2.53	-0.62	-2.38	-9.13
feet	0.129 ± 0.187	0.118 ± 0.174	0.153 ± 0.213	0.178 ± 0.224	0.176 ± 0.215	0.176 ± 0.215	0.176 ± 0.215	0.176 ± 0.215	0.176 ± 0.215	0.58	1.35	0.60	1.31	2.88	0.74	1.42	0.74	3.73	0.55	1.51	0.57	1.50	3.96
WDT (°C from baseline)	0.187 ± 0.193	0.210 ± 0.206	0.295 ± 0.217	0.346 ± 0.204	0.368 ± 0.211	0.368 ± 0.211	0.368 ± 0.211	0.368 ± 0.211	0.368 ± 0.211	0.64	1.54	0.64	1.62	4.11	0.74	1.97	0.74	5.24	0.88	2.22	0.88	2.34	6.06
face	0.565 ± 0.175	0.598 ± 0.203	0.650 ± 0.214	0.664 ± 0.215	0.657 ± 0.222	0.657 ± 0.222	0.657 ± 0.222	0.657 ± 0.222	0.657 ± 0.222	1.67	3.68	1.67	3.68	8.11	1.70	4.47	1.70	11.75	1.74	4.61	1.66	4.54	12.37
hand	0.263 ± 0.208	0.261 ± 0.209	0.293 ± 0.236	0.346 ± 0.255	0.368 ± 0.281	0.368 ± 0.281	0.368 ± 0.281	0.368 ± 0.281	0.368 ± 0.281	0.72	1.83	0.72	1.83	4.69	0.71	1.82	0.71	4.67	0.68	1.96	0.70	2.22	7.02
feet	0.362 ± 0.254	0.382 ± 0.258	0.491 ± 0.256	0.555 ± 0.212	0.570 ± 0.248	0.570 ± 0.248	0.570 ± 0.248	0.570 ± 0.248	0.570 ± 0.248	0.73	2.30	0.73	2.30	7.24	0.75	2.41	0.75	7.72	0.98	3.10	0.98	3.59	9.34
TSL (°C)	0.741 ± 0.187	0.803 ± 0.217	0.874 ± 0.208	0.900 ± 0.203	0.920 ± 0.210	0.920 ± 0.210	0.920 ± 0.210	0.920 ± 0.210	0.920 ± 0.210	2.37	5.51	2.37	5.51	12.83	2.39	6.36	2.39	16.93	2.93	7.47	3.18	7.95	19.84
face	18.00 ± 7.74	15.26 ± 8.91	14.92 ± 9.92	13.34 ± 10.41	6.75 ± 8.02	6.75 ± 8.02	6.75 ± 8.02	6.75 ± 8.02	6.75 ± 8.02	2.83	18.00	2.83	18.00	32.00	0.00	15.26	0.00	32.00	0.00	14.92	0.00	13.34	32.00
hand	15.61 ± 7.15	13.88 ± 8.55	12.17 ± 8.71	10.74 ± 7.92	8.58 ± 8.09	8.58 ± 8.09	8.58 ± 8.09	8.58 ± 8.09	8.58 ± 8.09	1.61	15.61	1.61	15.61	29.62	0.00	13.88	0.00	29.62	0.00	12.17	0.00	10.74	29.62
feet	14.11 ± 8.49	13.36 ± 9.08	12.16 ± 9.76	11.45 ± 9.64	9.12 ± 8.42	9.12 ± 8.42	9.12 ± 8.42	9.12 ± 8.42	9.12 ± 8.42	33.25	41.61	33.25	41.61	49.98	33.80	42.06	33.80	50.00	34.58	42.23	33.80	42.06	50.00
CPT (°C)	41.61 ± 4.27	42.06 ± 4.22	42.23 ± 3.90	43.04 ± 3.73	44.29 ± 3.26	44.29 ± 3.26	44.29 ± 3.26	44.29 ± 3.26	44.29 ± 3.26	36.33	42.68	36.33	42.68	49.03	35.62	42.79	35.62	49.95	36.37	43.49	35.62	42.79	50.00
hand	43.69 ± 2.80	43.96 ± 3.01	44.73 ± 2.78	45.71 ± 2.12	45.99 ± 1.99	45.99 ± 1.99	45.99 ± 1.99	45.99 ± 1.99	45.99 ± 1.99	38.20	43.69	38.20	43.69	49.19	38.06	43.96	38.06	49.85	39.29	44.73	38.06	43.96	49.85
feet	2.308 ± 0.090	2.319 ± 0.094	2.341 ± 0.103	2.359 ± 0.095	2.347 ± 0.088	2.347 ± 0.088	2.347 ± 0.088	2.347 ± 0.088	2.347 ± 0.088	1.35	2.03	1.36	2.09	3.19	1.38	2.19	1.38	3.50	1.49	2.28	1.51	2.28	3.51
MPT (kPa)	2.547 ± 0.106	2.578 ± 0.119	2.629 ± 0.130	2.672 ± 0.104	2.650 ± 0.076	2.650 ± 0.076	2.650 ± 0.076	2.650 ± 0.076	2.650 ± 0.076	2.18	3.52	2.18	3.52	5.69	2.21	3.78	2.21	5.69	2.21	3.78	2.21	3.78	5.69
face	2.678 ± 0.123	2.701 ± 0.120	2.736 ± 0.143	2.723 ± 0.163	2.675 ± 0.132	2.675 ± 0.132	2.675 ± 0.132	2.675 ± 0.132	2.675 ± 0.132	4.76	8.32	4.76	8.32	16.33	4.82	9.52	4.82	16.33	4.82	9.52	4.82	9.52	16.33
hand	1.898 ± 0.361	1.873 ± 0.334	1.869 ± 0.329	1.782 ± 0.352	1.769 ± 0.334	1.769 ± 0.334	1.769 ± 0.334	1.769 ± 0.334	1.769 ± 0.334	6.55	43.41	6.55	43.41	283.60	5.93	32.88	5.93	283.60	4.88	26.97	4.88	26.97	149.00
feet	-0.023 ± 0.482	-0.005 ± 0.431	0.065 ± 0.466	0.170 ± 0.515	0.133 ± 0.508	0.133 ± 0.508	0.133 ± 0.508	0.133 ± 0.508	0.133 ± 0.508	0.14	0.95	0.14	0.99	6.91	0.14	1.16	0.14	9.52	0.15	1.48	0.12	0.86	6.09
MPS (mm)	-0.095 ± 0.401	-0.157 ± 0.342	-0.126 ± 0.370	-0.066 ± 0.434	-0.119 ± 0.443	-0.119 ± 0.443	-0.119 ± 0.443	-0.119 ± 0.443	-0.119 ± 0.443	0.13	0.80	0.13	0.80	4.91	0.15	0.70	0.15	3.26	0.14	0.75	0.12	0.86	6.09
face	-0.106 ± 0.386	-0.075 ± 0.349	-0.042 ± 0.412	-0.019 ± 0.464	-0.068 ± 0.440	-0.068 ± 0.440	-0.068 ± 0.440	-0.068 ± 0.440	-0.068 ± 0.440	0.14	0.78	0.14	0.84	4.07	0.14	0.91	0.14	5.85	0.12	0.96	0.12	0.96	5.85
hand	0.430 ± 0.251	0.414 ± 0.266	0.393 ± 0.237	0.352 ± 0.243	0.309 ± 0.287	0.309 ± 0.287	0.309 ± 0.287	0.309 ± 0.287	0.309 ± 0.287	0.87	2.69	0.87	2.69	8.37	0.78	2.59	0.78	8.60	0.85	2.47	0.75	2.25	6.74
feet	0.401 ± 0.258	0.390 ± 0.254	0.375 ± 0.233	0.319 ± 0.241	0.269 ± 0.286	0.269 ± 0.286	0.269 ± 0.286	0.269 ± 0.286	0.269 ± 0.286	0.79	2.52	0.79	2.52	8.06	0.78	2.46	0.78	7.71	0.83	2.37	0.70	2.08	6.76
WUR (ratio)	0.429 ± 0.260	0.402 ± 0.253	0.422 ± 0.236	0.403 ± 0.248	0.331 ± 0.283	0.331 ± 0.283	0.331 ± 0.283	0.331 ± 0.283	0.331 ± 0.283	0.83	2.68	0.83	2.68	8.67	0.81	2.52	0.81	7.89	0.91	2.64	0.82	2.53	7.76
face	-0.652 ± 0.161	-0.676 ± 0.131	-0.650 ± 0.132	-0.649 ± 0.140	-0.725 ± 0.055	-0.725 ± 0.055	-0.725 ± 0.055	-0.725 ± 0.055	-0.725 ± 0.055	0.11	0.22	0.12	0.22	0.46	0.12	0.22	0.12	0.38	0.12	0.22	0.12	0.22	0.42
hand	-0.215 ± 0.338	-0.136 ± 0.318	0.023 ± 0.334	0.150 ± 0.400	0.241 ± 0.430	0.241 ± 0.430	0.241 ± 0.430	0.241 ± 0.430	0.241 ± 0.430	0.13	0.61	0.17	0.73	3.07	0.23	1.05	0.23	4.75	0.23	1.41	0.23	1.41	8.61
feet	-0.041 ± 0.457	0.099 ± 0.440	0.321 ± 0.417	0.433 ± 0.500	0.388 ± 0.555	0.388 ± 0.555	0.388 ± 0.555	0.388 ± 0.555	0.388 ± 0.555	0.12	0.91	0.12	0.91	7.16	0.17	1.26	0.17	9.15	0.32	2.09	0.28	2.71	25.83
MDT (ms)	7.51 ± 0.56	7.31 ± 0.70	7.13 ± 0.83	7.06 ± 0.92	6.85 ± 0.90	6.85 ± 0.90	6.85 ± 0.90	6.85 ± 0.90	6.85 ± 0.90	6.41	7.51	6.41	7.51	8.00	5.93	7.31	5.93	8.00	5.51	7.13	5.51	7.13	8.00
(N8)	7.85 ± 0.36	7.88 ± 0.29	7.82 ± 0.32	7.78 ± 0.36	7.60 ± 0.51	7.60 ± 0.51	7.60 ± 0.51	7.60 ± 0.51	7.60 ± 0.51	7.13	7.85	7.13	7.85	8.00	7.32	7.88	7.32	8.00	7.19	7.82	7.19	7.82	8.00
face	7.57 ± 0.69	7.62 ± 0.53	7.22 ± 0.89	6.76 ± 1.22	6.49 ± 1.51	6.49 ± 1.51	6.49 ± 1.51	6.49 ± 1.51	6.49 ± 1.51	6.21	7.57	6.21	7.57	8.00	6.59	7.62	6.59	8.00	5.48	7.22	6.59	7.62	8.00
hand	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.04 ± 0.20	0.04 ± 0.20	0.04 ± 0.20	0.04 ± 0.20	0.04 ± 0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
feet	0.06 ± 0.43	0.09 ± 0.44	0.10 ± 0.44	0.24 ± 0.70	0.35 ± 0.20	0.35 ± 0.20	0.35 ± 0.20	0.35 ± 0.20	0.35 ± 0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
PHS (N3)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
DMA (retning 0-100)	-0.977 ± 0.135	-0.976 ± 0.130	-0.995 ± 0.024	-0.997 ± 0.017	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	0.00	0.01	0.00	0.01	0.19	0.00	0.01	0.00	0.19	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
face	-0.983 ± 0.082	-0.985 ± 0.079	-0.988 ± 0.014	-0.998 ± 0.022	-0.998 ± 0.014	-0.998 ± 0.014	-0.998 ± 0.014	-0.998 ± 0.014	-0.998 ± 0.014	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
hand	-0.987 ± 0.059	-0.986 ± 0.058	-0.994 ± 0.024	-0.998 ± 0.014	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
feet																							

CDT: cold detection threshold, WDT: warm detection threshold, TSL: thermal sensory limen, CPT: cold pain threshold, HPT: heat pain threshold, MDIT: mechanical detection threshold, MPT: mechanical pain threshold, MPS: mechanical pain sensitivity, WUR: wind-up ratio, VDT: vibration detection threshold, PPT: pain pressure threshold.

The precise locations for sensory testing were:

- face: mid cheek, blunt pressure pain (PPT) over the masseter muscle during teeth clenching.
- hands: dorsum, blunt pressure pain (PPT) at the thenar, and
- feet:

Tabelle 15: QST Referenz-Daten (für Männer) der Normdatenbank aus (Magerl et al. 2010)

Table S1\_Male. QST reference values for three body areas (face, hands, feet) and five age cohorts comprising one decade each (male subjects) (grey shading marks log<sub>10</sub> transformation of original data)

QST parameter area	QST data - male subjects					mean and 95%-confidential values (original units) - male subjects					50-60 y.					>60 y.					
	20-30 y. Mean ± SD	30-40 y. Mean ± SD	40-50 y. Mean ± SD	50-60 y. Mean ± SD	>60 y. Mean ± SD	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	Mean	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	Mean	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	Mean	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	
CDT (°C from baseline)	face	-0.062 ± 0.228	-0.088 ± 0.214	0.008 ± 0.202	0.015 ± 0.224	-0.001 ± 0.236	-0.31	-0.87	-2.43	-0.31	-0.82	-2.14	-0.41	-1.02	-2.85	-0.34	-1.00	-2.90	-0.38	-1.03	-2.85
	hand	0.035 ± 0.223	0.024 ± 0.228	0.090 ± 0.270	0.126 ± 0.261	0.209 ± 0.234	-0.40	-1.08	-2.96	-0.38	-1.06	-2.95	-0.36	-1.23	-4.15	-0.41	-1.34	-4.35	-0.41	-1.34	-4.35
	feet	0.380 ± 0.249	0.406 ± 0.247	0.406 ± 0.247	0.473 ± 0.319	0.616 ± 0.266	-0.78	-2.40	-7.40	-0.84	-2.55	-7.75	-0.70	-2.27	-12.55	-0.98	-3.61	-13.34	-0.98	-3.61	-13.34
WDT (°C from baseline)	face	0.104 ± 0.228	0.072 ± 0.206	0.160 ± 0.214	0.168 ± 0.240	0.135 ± 0.254	0.45	1.27	3.55	0.46	1.18	2.99	0.55	1.44	3.80	0.50	1.47	4.36	0.50	1.47	4.36
	hand	0.210 ± 0.206	0.273 ± 0.237	0.294 ± 0.239	0.289 ± 0.198	0.303 ± 0.262	0.64	1.62	4.10	0.64	1.87	5.45	0.79	1.97	5.79	0.80	1.95	4.75	0.76	1.95	4.75
	feet	0.645 ± 0.217	0.733 ± 0.218	0.785 ± 0.211	0.785 ± 0.235	0.803 ± 0.237	1.66	4.42	11.76	1.66	4.42	11.76	2.02	5.40	14.49	2.34	6.08	15.76	2.18	6.09	17.56
TSL (°C)	face	0.229 ± 0.279	0.202 ± 0.277	0.301 ± 0.233	0.291 ± 0.373	0.269 ± 0.469	0.48	1.69	5.97	0.46	1.59	5.56	0.70	2.00	5.71	0.36	1.95	10.54	0.36	1.95	10.54
	hand	0.400 ± 0.234	0.448 ± 0.263	0.492 ± 0.277	0.450 ± 0.278	0.534 ± 0.340	0.87	2.51	7.21	0.86	2.80	9.19	0.89	3.11	10.86	0.80	2.82	9.90	0.74	3.42	15.84
	feet	0.823 ± 0.190	0.890 ± 0.253	0.989 ± 0.287	1.002 ± 0.279	1.051 ± 0.282	2.82	6.66	15.68	2.47	7.76	24.37	2.68	9.76	35.58	2.85	10.04	35.40	2.85	10.04	35.40
CPT (°C)	face	13.69 ± 9.54	15.18 ± 10.29	13.39 ± 10.69	8.71 ± 8.50	9.89 ± 8.58	0.00	13.69	32.00	0.00	15.18	32.00	0.00	13.39	32.00	0.00	8.71	25.36	0.00	8.71	25.36
	hand	11.24 ± 8.15	12.01 ± 9.23	10.49 ± 9.56	6.51 ± 6.60	6.54 ± 6.98	0.00	11.24	27.21	0.00	12.01	30.10	0.00	10.49	29.23	0.00	6.51	19.45	0.00	6.51	19.45
	feet	10.65 ± 7.90	11.10 ± 8.94	8.77 ± 8.62	8.85 ± 9.01	11.19 ± 11.00	0.00	10.65	26.12	0.00	11.10	28.61	0.00	8.77	25.67	0.00	8.85	26.50	0.00	8.85	26.50
HPT (°C)	face	43.98 ± 3.50	43.87 ± 3.73	44.27 ± 3.98	45.27 ± 3.56	45.71 ± 2.67	37.13	43.98	50.00	36.56	43.87	50.00	36.47	44.27	50.00	38.30	45.27	50.00	39.61	45.62	50.00
	hand	44.28 ± 2.86	44.99 ± 2.86	44.81 ± 2.88	45.62 ± 3.07	46.95 ± 2.53	38.68	44.28	49.88	39.38	44.99	50.00	39.17	44.81	50.00	39.61	45.62	50.00	41.98	46.95	50.00
	feet	45.12 ± 2.40	45.74 ± 2.56	46.36 ± 2.32	46.89 ± 1.97	47.74 ± 1.55	40.42	45.12	49.81	40.73	45.74	50.00	41.82	46.36	50.00	43.02	46.89	50.00	44.71	47.74	50.00
PPT (kPa)	face	2.357 ± 0.135	2.394 ± 0.136	2.404 ± 0.128	2.411 ± 0.124	2.410 ± 0.146	1.24	2.27	4.18	1.34	2.48	4.57	1.43	2.53	4.51	1.47	2.58	4.52	1.33	2.57	4.96
	hand	2.623 ± 0.175	2.688 ± 0.169	2.717 ± 0.140	2.687 ± 0.136	2.685 ± 0.130	1.90	4.20	9.25	2.33	4.99	10.68	2.77	5.21	9.81	2.64	4.86	8.96	2.70	4.84	8.69
	feet	2.765 ± 0.191	2.791 ± 0.192	2.788 ± 0.145	2.733 ± 0.159	2.678 ± 0.151	2.45	5.82	13.80	2.60	6.18	14.67	3.19	6.14	11.82	2.63	5.41	11.10	2.41	4.76	9.42
MPT (mN)	face	1.657 ± 0.441	1.637 ± 0.447	1.632 ± 0.440	1.742 ± 0.383	1.818 ± 0.341	6.21	45.38	331.41	5.76	43.31	325.71	5.89	42.83	311.43	9.83	55.24	310.44	19.15	65.80	226.13
	hand	1.918 ± 0.428	1.948 ± 0.415	2.031 ± 0.380	2.028 ± 0.365	2.061 ± 0.309	11.97	82.80	572.54	13.62	88.72	577.90	19.38	107.48	596.08	20.50	106.66	554.95	28.45	114.96	464.47
	feet	1.863 ± 0.420	1.979 ± 0.414	2.013 ± 0.423	1.965 ± 0.376	1.967 ± 0.275	10.97	73.02	486.09	14.71	95.27	616.95	15.30	103.15	695.38	16.89	92.34	504.91	26.75	92.73	321.42
MPS (rating 0-100)	face	-0.068 ± 0.504	-0.051 ± 0.499	-0.109 ± 0.461	-0.196 ± 0.529	-0.002 ± 0.573	0.09	0.85	8.30	0.09	0.89	8.45	0.10	0.78	6.25	0.06	0.64	6.95	0.06	0.64	6.95
	hand	-0.127 ± 0.417	-0.138 ± 0.438	-0.208 ± 0.495	-0.280 ± 0.420	-0.376 ± 0.259	0.11	0.75	4.90	0.10	0.73	5.25	0.07	0.62	5.78	0.08	0.53	3.49	0.13	0.64	3.23
	feet	-0.118 ± 0.469	-0.130 ± 0.496	-0.162 ± 0.494	-0.239 ± 0.462	-0.132 ± 0.448	0.09	0.76	6.33	0.08	0.74	6.96	0.07	0.69	6.39	0.07	0.58	4.65	0.10	0.74	5.56
WUR (ratio)	face	0.441 ± 0.238	0.381 ± 0.221	0.337 ± 0.200	0.451 ± 0.265	0.547 ± 0.333	0.94	2.76	8.08	0.89	2.41	6.53	0.88	2.17	5.37	0.85	2.82	9.34	0.78	2.32	5.93
	hand	0.365 ± 0.207	0.288 ± 0.195	0.248 ± 0.185	0.346 ± 0.218	0.376 ± 0.259	0.91	2.32	5.89	0.81	1.94	4.68	0.81	1.77	4.08	0.83	2.22	5.93	0.74	2.38	7.67
	feet	0.419 ± 0.227	0.413 ± 0.255	0.380 ± 0.247	0.386 ± 0.207	0.427 ± 0.290	0.94	2.63	7.30	0.82	2.59	8.18	0.79	2.40	7.32	0.96	2.43	6.20	0.72	2.68	9.89
MDT (mN)	face	-0.608 ± 0.228	-0.606 ± 0.244	-0.598 ± 0.159	-0.586 ± 0.165	-0.569 ± 0.199	0.09	0.25	0.69	0.08	0.25	0.75	0.12	0.25	0.52	0.12	0.26	0.55	0.11	0.27	0.66
	hand	-0.195 ± 0.355	-0.061 ± 0.421	0.076 ± 0.472	-0.051 ± 0.443	-0.166 ± 0.341	0.13	0.64	3.17	0.13	0.87	5.81	0.14	1.19	10.04	0.12	0.89	6.56	0.15	0.68	3.17
	feet	0.261 ± 0.474	0.266 ± 0.542	0.615 ± 0.510	0.484 ± 0.564	0.263 ± 0.474	0.21	1.82	15.50	0.20	2.32	26.83	0.41	4.12	41.11	0.24	3.04	38.84	0.22	1.83	15.57
VDT (s)	face	7.28 ± 0.75	7.42 ± 0.71	7.37 ± 0.70	7.10 ± 0.73	7.10 ± 0.74	5.81	7.28	8.00	6.02	7.42	8.00	6.01	7.37	8.00	5.67	7.10	8.00	5.65	7.10	8.00
	hand	7.72 ± 0.43	7.78 ± 0.37	7.68 ± 0.50	7.48 ± 0.55	7.45 ± 0.45	6.88	7.72	8.00	7.06	7.78	8.00	6.69	7.68	8.00	6.40	7.48	8.00	6.57	7.45	8.00
	feet	7.43 ± 0.65	7.47 ± 0.65	7.12 ± 1.00	6.54 ± 1.08	6.54 ± 1.00	6.14	7.43	8.00	6.20	7.47	8.00	5.17	7.12	8.00	4.42	6.54	8.00	4.58	6.54	8.00
PHS (s)	face	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	hand	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	feet	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
DMA (rating 0-100)	face	-0.989 ± 0.059	-0.971 ± 0.151	-0.960 ± 0.180	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	0.00	0.00	0.13	0.00	0.01	0.21	0.00	0.01	0.25	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.10
	hand	-0.964 ± 0.146	-0.966 ± 0.145	-0.993 ± 0.026	-0.998 ± 0.013	-1.000 ± 0.000	0.00	0.01	0.21	0.00	0.01	0.21	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.10
	feet	-0.997 ± 0.016	-0.987 ± 0.052	-0.983 ± 0.061	-0.998 ± 0.013	-0.996 ± 0.018	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.11

CDT: cold detection threshold, WDT: warm detection threshold, TSL: thermal sensory limen, CPT: cold pain threshold, HPT: heat pain threshold, MDT: mechanical detection threshold, MPT: mechanical pain threshold, MPS: mechanical pain sensitivity, WUR: wind-up ratio, VDT: vibration detection threshold, PPT: pain pressure threshold. The precise locations for sensory testing were:

- face: mid cheek, blunt pressure pain (PPT) over the masseter muscle during teeth clenching,
- hands: dorsum, blunt pressure pain (PPT) at the thenar, and
- feet: dorsum, blunt pressure pain (PPT) at the instep

## 9.5. Häufigkeitstabellen Patienten QST Rohdaten

### 9.5.1. Thermische Schwellen

Tabelle 16: Häufigkeitstabelle Kälteerkennungsschwelle

		Häufigkeitstabelle CDT		
		CDT (°C) ohne SCS	CDT (°C) BurstDR	CDT (°C) Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		-9,2517	-9,9800	-9,6033
Std.-Abweichung		4,79349	4,65796	4,53773
Perzentile	25	-11,0050	-12,6575	-11,3950
	50	-8,3350	-7,9150	-8,4000
	75	-6,5725	-6,8025	-7,4950

Tabelle 17: Häufigkeitstabelle Wärmedetektionsschwelle

		Häufigkeitstabelle WDT		
		WDT (°C) ohne SCS	WDT (°C) BurstDR	WDT (°C) Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		8,1008	8,1242	7,2917
Std.-Abweichung		3,48514	4,29881	3,57482
Perzentile	25	4,8950	4,3950	4,2575
	50	7,7500	6,5150	5,5500
	75	12,0275	11,9075	11,4400

Tabelle 18: Häufigkeitstabelle paradoxe Hitzeempfindung

		Häufigkeitstabelle PHS		
		Betroffene Patienten		
		PHS ohne SCS	PHS BurstDR	PHS Tonisch
N	Gültig	2	2	2
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		2,5000	1,0000	1,5000
Std.-Abweichung		,70711	1,41421	2,12132
Perzentile	25	2,0000	,0000	,0000
	50	2,5000	1,0000	1,5000
	75	.	.	.

Tabelle 19: Häufigkeitstabelle thermische Unterschiedsschwelle

		Häufigkeitstabelle TSL		
		TSL (°C) ohne SCS	TSL (°C) BurstDR	TSL (°C) Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		18,2125	19,2017	18,7392
Std.-Abweichung		7,90611	8,32618	8,35119
Perzentile	25	11,6600	13,8200	11,9450
	50	16,8350	15,5150	16,6650
	75	21,2800	24,3250	21,9900

**Tabelle 20: Häufigkeitstabelle Kälteschmerzschwelle****Häufigkeitstabelle CPT**

		CPT (°C) ohne SCS	CPT (°C) BurstDR	CPT (°C) Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		19,4350	18,7308	18,5683
Std.-Abweichung		4,89558	4,51113	4,54650
Perzentile	25	17,1300	17,5325	16,1950
	50	21,1250	19,7200	19,7650
	75	23,1800	21,6450	22,0450

**Tabelle 21: Häufigkeitstabelle Hitzeschmerzschwelle****Häufigkeitstabelle HPT**

		HPT (°C) ohne SCS	HPT (°C) BurstDR	HPT (°C) Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		45,6517	46,3233	46,1800
Std.-Abweichung		2,61372	2,21381	3,09158
Perzentile	25	43,2775	44,7050	43,9325
	50	45,7850	45,6850	46,3350
	75	47,9575	48,4325	49,1750

**9.5.2. Schmerzschwellen****Tabelle 22: Häufigkeitstabelle taktile Detektionsschwelle****Häufigkeitstabelle MDT**

		MDT (mN) ohne SCS	MDT (mN) BurstDR	MDT (mN) Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		279,46423	213,22669	222,41192
Std.-Abweichung		243,595633	222,244032	231,071841
Perzentile	25	52,07350	17,81150	43,86000
	50	274,37400	119,42800	119,42800
	75	496,19250	380,44750	403,03350

**Tabelle 23: Häufigkeitstabelle mechanische Schmerzschwelle****Häufigkeitstabelle MPT**

		MPT (mN) ohne SCS	MPT (mN) BurstDR	MPT (mN) Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		205,16400	165,83438	212,76415
Std.-Abweichung		240,684553	197,924596	236,438791
Perzentile	25	24,30950	15,91200	15,53850
	50	78,79300	24,25100	128,00000
	75	403,88050	309,01950	396,44300

**Tabelle 24: Häufigkeitstabelle mechanische Schmerzsensitivität**  
**Häufigkeitstabelle MPS**

		MPS ohne SCS	MPS BurstDR	MPS Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		,99985	,94392	,86446
Std.-Abweichung		1,491626	1,215646	1,073835
Perzentile	25	,07550	,03550	,05300
	50	,19300	,19500	,17000
	75	1,34000	1,96000	1,66200

**Tabelle 25: Häufigkeitstabelle dynamische mechanische Allodynie**  
**Häufigkeitstabelle DMA**

		Betroffene Patienten		
		DMA ohne SCS	DMA BurstDR	DMA Tonisch
N	Gültig	6	6	6
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		2,02267	1,87617	1,67850
Std.-Abweichung		3,883693	3,994924	4,060131
Perzentile	25	,00000	,00000	,00000
	50	,01700	,01400	,01600
	75	4,22300	3,43875	2,54625

**Tabelle 26: Häufigkeitstabelle Wind-up Ratio**  
**Häufigkeitstabelle WUR**

		WUR ohne SCS	WUR BurstDR	WUR Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		2,97031	3,43754	3,80762
Std.-Abweichung		1,591195	1,891973	2,226803
Perzentile	25	1,70400	1,87300	1,91550
	50	2,40000	2,90000	3,25000
	75	4,12700	4,90000	6,30000

**Tabelle 27: Häufigkeitstabelle Vibrationsdetektionsschwelle**  
**Häufigkeitstabelle VDT**

		VDT (/8) ohne SCS	VDT (/8) BurstDR	VDT (/8) Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		4,19223	4,28215	3,84638
Std.-Abweichung		1,119704	1,151447	1,183150
Perzentile	25	2,91650	3,33300	3,08350
	50	4,16700	4,16700	3,50000
	75	5,16650	5,58350	5,33300

**Tabelle 28: Häufigkeitstabelle Druckschmerzschwelle**  
**Häufigkeitstabelle PPT**

		PPT (kPa) ohne SCS	PPT (kPa) BurstDR	PPT (kPa) Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		464,71731	479,30654	481,21823
Std.-Abweichung		212,585793	197,476423	189,345591
Perzentile	25	315,55500	358,06500	359,70000
	50	470,88000	483,96000	444,72000
	75	570,61500	552,63000	626,20500

**Tabelle 29: Häufigkeitstabelle Numerische Schmerzskala**  
**Häufigkeitstabelle NRS**

		NRS Ohne SCS	NRS BurstDR	NRS Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		5,077	5,038	4,692
Std.-Abweichung		2,3616	1,6890	2,4285
Perzentile	25	3,500	4,000	3,000
	50	5,000	5,000	5,000
	75	6,750	6,500	6,750

## 9.6. Häufigkeitstabellen Patienten Z-Werte

### 9.6.1. Thermische Schwellen

**Tabelle 30: Häufigkeitstabelle Z-Wert Kälteerkennungsschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert CDT**

		Z CDT Ohne SCS	Z CDT BurstDR	Z CDT Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		-1,9708	-2,1358	-2,0453
Median		-1,9600	-1,7100	-1,8545
Std.-Abweichung		1,12653	1,17667	,98955
Perzentile	25	-3,0950	-3,1425	-2,2795
	50	-1,9600	-1,7100	-1,8545
	75	-,8750	-1,3050	-1,5198

**Tabelle 31: Häufigkeitstabelle Z-Wert Wärmedetektionsschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert WDT**

		Z WDT Ohne SCS	Z WDT BurstDR	Z WDT Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		-1,1271	-1,0857	-,8908
Median		-1,0800	-,9500	-,7000
Std.-Abweichung		1,28421	1,65524	1,43854
Perzentile	25	-1,5375	-2,1700	-1,5750
	50	-1,0800	-,9500	-,7000
	75	-,1615	,0575	,1450

**Tabelle 32: Häufigkeitstabelle Z-Wert thermische Unterschiedsschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert TSL**

		Z TSL Ohne SCS	Z TSL BurstDR	Z TSL Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		-1,5167	-1,6733	-1,6100
Median		-1,4500	-1,3400	-1,3800
Std.-Abweichung		1,13685	1,14792	1,12309
Perzentile	25	-2,4250	-2,3775	-2,0750
	50	-1,4500	-1,3400	-1,3800
	75	-,5250	-,6900	-,8100

**Tabelle 33: Häufigkeitstabelle Z-Wert Kälteschmerzschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert CPT**

		Z CPT Ohne SCS	Z CPT BurstDR	Z CPT Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		,9753	,8883	,8674
Median		1,0600	1,0705	1,0300
Std.-Abweichung		,52750	,55376	,51494
Perzentile	25	,9368	,5280	,5783
	50	1,0600	1,0705	1,0300
	75	1,3223	1,2785	1,2055

**Tabelle 34: Häufigkeitstabelle Z-Wert Hitzeschmerzschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert HPT**

		Z HPT Ohne SCS	Z HPT BurstDR	Z HPT Tonisch
N	Gültig	12	12	12
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		,1287	-,1424	-,0283
Median		,0895	-,1805	-,2900
Std.-Abweichung		1,31227	1,14367	1,52758
Perzentile	25	-1,0275	-1,0513	-1,2975
	50	,0895	-,1805	-,2900
	75	,9840	,9373	,9040

## 9.6.2. Schmerzschwellen

**Tabelle 35: Häufigkeitstabelle Z-Wert taktile Detektionsschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert MDT**

		Z MDT Ohne SCS	Z MDT BurstDR	Z MDT Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		-3,8287	-3,6162	-3,7615
Median		-3,9600	-3,5700	-3,8200
Std.-Abweichung		2,37917	2,03074	1,98720
Perzentile	25	-5,5050	-5,3750	-5,0300
	50	-3,9600	-3,5700	-3,8200
	75	-2,4400	-1,5700	-2,2150

**Tabelle 36: Häufigkeitstabelle Z-Wert mechanische Schmerzschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert MPT**

		Z MPT Ohne SCS	Z MPT BurstDR	Z MPT Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		-,2865	,0881	-,2200
Median		-,2390	1,0020	-,3700
Std.-Abweichung		1,81686	1,95816	2,01512
Perzentile	25	-1,9360	-1,8850	-2,2150
	50	-,2390	1,0020	-,3700
	75	1,2080	1,9895	1,6045

**Tabelle 37: Häufigkeitstabelle Z-Wert mechanische Schmerzsensitivität**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert MPS**

		Z MPS Ohne SCS	Z MPS BurstDR	Z MPS Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		-,4351	-,4608	-,5015
Median		-,8470	-,6300	-,9600
Std.-Abweichung		1,33708	1,37134	1,32869
Perzentile	25	-1,5940	-1,7400	-1,7400
	50	-,8470	-,6300	-,9600
	75	,6410	,9260	,7435

**Tabelle 38: Häufigkeitstabelle Z-Wert Wind-up Ratio**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert WUR**

		Z WUR Ohne SCS	Z WUR BurstDR	Z WUR Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		,1063	,3784	,5240
Median		,1740	,3750	,3810
Std.-Abweichung		1,10172	,80748	1,02338
Perzentile	25	-,4915	-,5015	-,3260
	50	,1740	,3750	,3810
	75	,9445	1,1455	1,4390

**Tabelle 39: Häufigkeitstabelle Z-Wert Vibrationsdetektionsschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert VDT**

		Z VDT Ohne SCS	Z VDT BurstDR	Z VDT Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		-3,0405	-2,9764	-3,4445
Median		-2,4220	-2,2010	-2,6600
Std.-Abweichung		1,85719	1,86357	2,06835
Perzentile	25	-3,6020	-4,2080	-4,5500
	50	-2,4220	-2,2010	-2,6600
	75	-1,5940	-1,4130	-1,9805

**Tabelle 40: Häufigkeitstabelle Z-Wert Druckschmerzschwelle**  
**Häufigkeitstabelle Z-Wert PPT**

		Z PPT Ohne SCS	Z PPT BurstDR	Z PPT Tonisch
N	Gültig	13	13	13
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		,6845	,5345	,5068
Median		,2120	,1210	,2180
Std.-Abweichung		1,74658	1,64977	1,64149
Perzentile	25	-,3695	-,2915	-,8540
	50	,2120	,1210	,2180
	75	1,3485	1,0095	1,0805

## 9.7. QST Rohdaten Patienten

### 9.7.1. Thermische Schwellen

Proband	CDT ohne SCS	CDT BurstDR	CDT Tonisch	WDT ohne SCS	WDT BurstDR	WDT Tonisch
VL_88_LD	-6,53	-11,93	-10,57	10,70	13,90	12,27
MM_68_LD	-8,27	-7,23	-4,13	4,30	6,73	4,20
VW_72_LD	-11,13	-12,90	-7,57	8,00	4,77	7,07
AI_71_LD	-22,00	-22,00	-22,00	12,90	16,30	11,93
BS_61_LD	-3,77	-5,93	-7,67	3,63	8,93	5,10
IM_56_LD	-8,40	-6,90	-8,80	7,50	6,30	6,00
VM_54_LD						
ES_47_LD	-10,63	-7,23	-11,67	4,67	4,27	4,13
ES_32_LD	-8,93	-13,17	-7,47	5,87	5,00	4,43
JG_68_LD	-12,93	-11,23	-12,10	12,47	11,33	13,37
RW_65_LD	-4,73	-6,77	-9,63	13,27	12,10	9,97
JO_57_LD	-6,70	-8,60	-5,63	5,57	4,03	4,03
PK_53_LD	-7,00	-5,87	-8,00	8,33	3,83	5,00
DF_85_LD		-2,00	-7,00		8,00	4,73

Proband	TSL ohne SCS	TSL BurstDR	TSL Tonisch	PHS ohne SCS	PHS BurstDR	PHS Tonisch
VL_88_LD	15,66	23,80	22,63	0,00	0,00	0,00
MM_68_LD	14,54	13,74	10,60	0,00	0,00	0,00
VW_72_LD	19,07	16,63	20,07	0,00	0,00	0,00
AI_71_LD	38,16	39,30	38,96	0,00	0,00	0,00
BS_61_LD	10,66	14,33	11,47	0,00	0,00	0,00
IM_56_LD	21,04	15,40	16,73	2,00	0,00	3,00
VM_54_LD						
ES_47_LD	8,80	10,60	13,37	0,00	0,00	0,00
ES_32_LD	17,37	15,63	15,77	0,00	0,00	0,00
JG_68_LD	24,89	28,75	29,58	0,00	0,00	0,00
RW_65_LD	21,36	24,50	17,96	3,00	2,00	0,00
JO_57_LD	10,70	13,77	11,13	0,00	0,00	0,00
PK_53_LD	16,30	13,97	16,60	0,00	0,00	0,00
DF_85_LD		9,00	7,27		0,00	0,00

Proband	CPT ohne SCS	CPT BurstDR	CPT Tonisch	HPT ohne SCS	HPT BurstDR	HPT Tonisch
VL_88_LD	23,63	19,22	19,30	46,70	48,60	50,00
MM_68_LD	21,20	17,37	19,80	45,27	44,93	44,63
VW_72_LD	23,87	19,57	21,97	43,27	44,63	45,50
AI_71_LD	10,00	10,00	10,00	49,35	50,00	49,86
BS_61_LD	21,05	21,75	22,07	43,30	45,37	43,70
IM_56_LD	16,84	21,33	15,56	45,07	42,77	40,87
VM_54_LD						
ES_47_LD	20,60	19,87	19,73	43,03	44,47	41,50
ES_32_LD	10,00	10,00	10,00	46,30	47,05	48,50
JG_68_LD	18,00	18,02	18,10	49,03	49,20	49,40
RW_65_LD	21,97	23,37	20,02	48,20	47,93	47,53
JO_57_LD	23,33	20,37	23,47	41,07	44,93	45,97
PK_53_LD	22,73	23,90	22,80	47,23	46,00	46,70
DF_85_LD		10,00	13,07		46,87	44,73

### 9.7.2. Schmerzschwellen

Proband	MDT ohne SCS	MDT BurstDR	MDT Tonisch	MPT ohne SCS	MPT BurstDR	MPT Tonisch
VL_88_LD	315,730	168,897	294,067	27,858	12,126	17,148
MM_68_LD	194,012	78,793	68,594	724,077	388,023	477,713
VW_72_LD	274,374	294,067	181,019	78,793	207,937	274,374
AI_71_LD	630,346	588,134	724,077	548,748	362,039	630,346
BS_61_LD	84,449	22,627	55,720	103,968	24,251	19,700
IM_56_LD	2,000	12,996	7,464	5,657	6,964	5,657
VM_54_LD	630,346	630,346	512,000	445,722	630,346	630,346
ES_47_LD	338,023	119,428	78,793	22,627	19,698	11,314
ES_32_LD	2,462	5,657	12,126	17,148	12,126	13,929
JG_68_LD	362,039	445,722	294,067	362,039	194,012	207,937
RW_65_LD	103,968	11,314	32,000	25,992	19,698	128,000
JO_57_LD	675,588	315,173	512,000	256,000	256,000	315,173
PK_53_LD	19,698	78,793	119,428	48,503	22,627	34,297
DF_85_LD		1,149	137,187		11,314	22,627

Proband	MPS ohne SCS	MPS BurstDR	MPS Tonisch	DMA ohne SCS	DMA BurstDR	DMA Tonisch
VL_88_LD	1,383	2,617	2,219	9,707	9,966	9,966
MM_68_LD	0,085	0,085	0,073	0,000	0,000	0,000
VW_72_LD	0,009	0,020	0,000	0,000	0,000	0,000
AI_71_LD	0,040	0,028	0,064	0,000	0,028	0,000
BS_61_LD	0,193	0,151	0,170	0,000	0,000	0,000
IM_56_LD	0,864	0,803	1,105	0,000	0,000	0,000
VM_54_LD	0,078	0,030	0,042	0,000	0,000	0,000
ES_47_LD	2,463	2,202	3,155	0,000	0,000	0,032
ES_32_LD	1,084	0,715	1,063	0,000	0,000	0,000
JG_68_LD	0,073	0,041	0,023	0,017	0,000	0,000
RW_65_LD	5,295	3,666	2,349	2,395	1,263	0,073
JO_57_LD	0,134	0,195	0,107	0,000	0,000	0,000
PK_53_LD	1,297	1,718	0,868	0,017	0,000	0,000
DF_85_LD		1,003	0,199		0,000	0,000

Proband	WUR ohne SCS	WUR BurstDR	WUR Tonisch	VDT ohne SCS	VDT BurstDR	VDT Tonisch
VL_88_LD	2,143	1,920	2,231	5,833	5,667	5,333
MM_68_LD	4,091	2,900	2,438	5,333	5,667	5,333
VW_72_LD	4,111	4,800	8,033	4,000	3,333	3,500
AI_71_LD	1,000	2,667	3,250	4,500	4,000	3,000
BS_61_LD	3,167	5,000	6,200	2,833	3,667	3,170
IM_56_LD	1,808	1,500	2,500	4,167	3,333	3,333
VM_54_LD	4,143	5,333	4,000	2,833	3,167	3,000
ES_47_LD	2,133	3,700	3,409	3,000	4,667	3,167
ES_32_LD	2,400	2,250	1,600	4,000	4,167	3,667
JG_68_LD	1,600	1,667	1,400	5,833	5,833	5,667
RW_65_LD	1,018	1,826	1,583	5,000	5,500	3,667
JO_57_LD	6,200	3,125	6,455	2,667	2,167	1,833
PK_53_LD	4,800	8,000	6,400	4,500	4,500	5,333
DF_85_LD		2,167	2,167		7,333	3,667

Proband	PPT ohne SCS	PPT BurstDR	PPT Tonisch	NRS ohne SCS	NRS BurstDR	NRS Tonisch
VL_88_LD	93,195	96,465	98,427	3,00	5,00	6,00
MM_68_LD	271,410	434,910	349,890	5,50	5,50	5,50
VW_72_LD	598,410	523,200	506,850	7,00	6,00	6,00
AI_71_LD	277,950	552,630	359,700	9,00	8,00	8,00
BS_61_LD	526,470	483,960	519,930	4,50	4,00	3,00
IM_56_LD	376,050	340,080	408,750	8,00	7,00	8,00
VM_54_LD	470,880	356,430	444,720	0,00	4,00	3,50
ES_47_LD	542,820	552,630	634,380	4,00	3,00	3,00
ES_32_LD	353,160	382,590	359,700	3,00	5,00	0,00
JG_68_LD	412,020	359,700	395,670	5,00	2,00	2,00
RW_65_LD	954,840	860,010	791,340	4,50	4,00	3,50
JO_57_LD	500,310	801,150	768,450	6,50	7,00	6,50
PK_53_LD	663,810	487,230	618,030	6,00	5,00	5,00
DF_85_LD		546,090	618,030		2,00	3,00

## 9.8. QST Rohdaten gesunde Probanden

### 9.8.1. Thermische Schwellen

Proband	CDT TZ 1	CDT TZ 2	WDT TZ 1	WDT TZ 2	TSL TZ 1	TSL TZ 2
CR_95_LD	-1,95	-1,70	1,40	2,00	3,60	3,74
MR_95_LD	-2,80	-1,93	1,77	1,33	3,33	3,23
LB_97_LD	-2,79	-2,23	2,53	2,63	4,02	4,12
AR_95_LD	-1,70	-2,20	1,60	2,30	3,70	3,77
LV_95_LD	-2,20	-2,33	1,53	1,7	3,45	3,23

Proband	PHS TZ 1	PHS TZ 2	CPT TZ 1	CPT TZ 2	HPT TZ 1	HPT TZ 2
CR_95_LD	0	0	13,37	13,77	40,80	39,83
MR_95_LD	0	0	13,67	14,07	41,73	41,27
LB_97_LD	0	0	12,60	13,10	45,30	45,50
AR_95_LD	0	0	13,13	12,87	42,87	44,07
LV_95_LD	0	0	14,12	14,60	42,05	42,80

### 9.8.2. Schmerzschwellen

Proband	MDT TZ 1	MDT TZ 2	MPT TZ 1	MPT TZ 2	MPS TZ 1	MPS TZ 2
CR_95_LD	0,812	0,574	39,397	24,251	0,356	0,279
MR_95_LD	0,268	0,287	39,397	45,255	0,548	0,371
LB_97_LD	0,379	0,435	222,861	238,856	0,117	0,097
AR_95_LD	0,310	0,406	25,990	39,397	0,170	0,137
LV_95_LD	0,268	0,308	22,627	32,000	0,698	0,507

Proband	DMA TZ 1	DMA TZ 2	WUR TZ 1	WUR TZ 2
CR_95_LD	0,00	0,00	2,040	1,903
MR_95_LD	0,00	0,00	1,754	1,846
LB_97_LD	0,00	0,00	3,333	3,182
AR_95_LD	0,00	0,00	3,230	3,133
LV_95_LD	0,00	0,00	1,647	2,000

Proband	VDT TZ 1	VDT TZ 2	PPT TZ 1	PPT TZ 2
CR_95_LD	7,333	7,500	533,010	516,660
MR_95_LD	7,667	7,333	523,200	493,770
LB_97_LD	7,500	7,167	533,010	539,550
AR_95_LD	7,667	7,333	503,580	470,880
LV_95_LD	7,500	7,333	434,910	451,260