

**Nozizeption, Schmerzverarbeitung und
mimische Schmerzexpression
bei Patienten mit Morbus Parkinson**

Inaugural-Dissertation

**in der Fakultät Humanwissenschaften
der Otto-Friedrich-Universität Bamberg**

vorgelegt von

Janosch A. Priebe

aus Kitzingen

Bamberg, den 27.07.2016

Für Philippa

„Wissenschaft ist wie Sex. Manchmal kommt etwas Sinnvolles dabei raus, das ist aber nicht der Grund, warum wir es tun.“

Richard P. Feynman (Physiker, Nobelpreisträger)

Auch wenn sich ein Doktorand manchmal als Einzelkämpfer fühlt, so entsteht keine Dissertation im Alleingang. Viele Menschen haben direkt oder indirekt Anteil an dieser meiner Arbeit, denen mein herzlichster Dank gebührt.

An vorderster Stelle möchte ich hier meinen Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Stefan Lautenbacher nennen. Mit seiner Expertise und seiner fördernden aber auch kritischen Art war er der Motor meiner wissenschaftlichen Entwicklung, während sein Verständnis und seine persönliche Unterstützung in Phasen der Irritation maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Dissertation fertig gestellt wurde.

Weiterer besonderer Dank gilt meiner Kollegin und guten Freundin Dr. Claudia Horn-Hofmann, für die fachliche und menschliche Unterstützung während meiner Zeit in Bamberg, die vielen Diskussionen meiner Daten und die gemeinsamen Projekte. Ebenfalls danke ich Prof. Dr. Miriam Kunz für die exzellente Einweisung und Supervision der Mimik-Analysen, der stets offenen Tür für Fragen und die vielen Tipps bei der Durchführung der Testungen und der Publikation der Daten. Herzlicher Dank gilt auch Prof. Dr. Paul Pauli für seinen wertvollen wissenschaftlichen Input im Rahmen unseres Doktorandenprogramms und die Bereitschaft, das Zweitgutachten dieser Arbeit zu übernehmen.

Prof. Dr. Peter Rieckmann und Dr. Christian Morcinek vom Klinikum Bamberg gilt mein Dank für die neurologische/medizinische Diagnostik der Patienten und die harmonische Kooperation. Weiter danke ich allen Mitgliedern des Doktorandenprogramms BaWue für die vielen Diskussionen meiner Daten.

Danken möchte ich auch den studentischen Hilfskräften, die in meinem Dissertationsprojekt mitgearbeitet haben, darunter besonders Teresa „Babe“ Krebs für ihr großes Engagement. Auch allen Proband_innen, besonders den Patient_innen, die an meinen Studien teilgenommen haben, gebührt mein herzlichster Dank.

Ebenso danke ich Werner Klemczak für die technische Betreuung der Experimente. Kim Gartner gebührt mein Dank für die Unterstützung bei der farblichen Gestaltung der Abbildungen in dieser Dissertationsschrift. Meiner Schwester Manon danke ich für das sprachliche Korrekturlesen.

Dank gilt auch meinen Kollegen an der Professur für Physiologische Psychologie der Uni Bamberg, besonders Eva „Äffa Blumenkohl“ Capito und Dr. Oliver „Professor“ Dittmar – es war cool mit euch.

Allein, alle fachliche Anstrengung und Unterstützung sind nichts ohne die besten Freunde der Welt. Caddy, Valja, Benni und Ricco – ihr wart bei privaten und beruflichen Irritationen der vergangenen Jahre mit zwei offenen Ohren und viel Geduld und Verständnis für mich da und habt daher maßgeblichen Anteil an der Fertigstellung meiner Dissertation. Dafür möchte ich euch von ganzem Herzen und voller Liebe danken.

Inhalt

Zusammenfassung.....	1
1. Ziele der Dissertation	2
2. Schmerz und Nozizeption beim Morbus Parkinson	6
2.1 Artikel 1: Übersichtsarbeit.....	6
2.1.1 Methodik und Ziel	6
2.1.2 Schmerz als Parkinson-Symptom	6
2.1.3 Dopamin und Schmerz	7
2.1.4 Studien an Parkinson-Patienten	7
2.1.5 Pathophysiologische Implikationen.....	7
2.1.6 Fazit	8
2.2 Modellvorstellung aus der Übersichtsarbeit.....	8
3. Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten	10
3.1 Physiologische Schmerzreaktionen	10
3.1.1 Probleme und Defizite bisheriger Ansätze	10
3.1.2 Multi-Methoden-Ansatz	12
3.2 Mimische Schmerzexpression bei Parkinson-Patienten	13
3.2.1 Aufbau des mimischen Schmerzausdrucks	13
3.2.2 Funktionen des mimischen Schmerzausdrucks.....	15
3.2.3 Hypomimie als Parkinson-Symptom	18
3.2.4 Ableitung der eigenen Fragestellung und Hypothesen.....	18
3.2.5 Beitrag der eigenen Studie	21
3.3 Modellierung der Fragestellungen	22
4. Experimentelle Arbeiten	24
4.1 Übergreifende und allgemeine Methodik.....	24
4.1.1 Probanden	24
4.1.2 Stimulatoren.....	25
4.1.3 Physiologische Methoden (Studie 1).....	26
4.1.4 Ablauf	26
4.2 Artikel 2	30
4.2.1 Theoretischer Hintergrund.....	30
4.2.2 Methode	30

4.2.3	Ergebnisse.....	31
4.2.4	Diskussion.....	32
4.3	Artikel 3	33
4.3.1	Theoretischer Hintergrund.....	33
4.3.2	Methode	34
4.3.3	Ergebnisse.....	34
4.3.4	Diskussion.....	35
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den beiden Studien	36
5.	Übergreifende Diskussion.....	36
5.1	Theoretische Modellvorstellungen zur Erklärung des Ergebnismuster	37
5.1.1	Intaktheit des ascendierenden und descendieren Schmerzsystems	38
5.1.2	Afferente vs. efferente Störungen im nozizeptiven System	38
5.2	Pathophysiologie des gefundenen Ergebnismusters	40
5.2.1	Intaktheit des ascendierenden und descendierenden Schmerzsystems	41
5.2.2	Störungen der efferenten Ansteuerung von Sudomotorik und Biceps femoris	43
5.2.3	Veränderungen des mimischen Schmerzausdrucks.....	45
5.3	Die Rolle von Dopamin	49
5.4	Theoretische und klinische Implikationen.....	50
5.4.1	Implikationen aus Studie 1	51
5.4.2	Implikationen aus Studie 2	51
5.5	Limitationen	55
5.6	Zusammenfassung und Ausblick	56
6.	Literaturverzeichnis	58
	Ehrenwörtliche Erklärung	66
7.	Anhang.....	67
7.1	Artikel 1	67
7.2	Artikel 2	75
7.3	Artikel 3	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur und Arbeitsplan der vorliegenden publikationsbasierten Dissertation	5
Abbildung 2: Modellvorstellung aus der Übersichtsarbeit.....	9
Abbildung 3: Die Schmerz-mimische Kommunikationskaskade	22
Abbildung 4: Modell der Fragestellungen hinter Studie 1 und 2	23
Abbildung 5: Experimentelle Prozedur	28
Abbildung 6: Mimische Veränderungen beim Morbus Parkinson	35
Abbildung 7: Modellierung der Ergebnisse aus Studie 1 und 2	40
Abbildung 8: Weitgehend intakte Komponenten des Schmerzsystems bei Parkinson-Patienten .	43
Abbildung 9: Pathophysiologisches Modell aus der Übersichtsarbeit und Studie 1.....	45
Abbildung 10: Gesamtmodell der Pathophysiologie aus den drei Artikeln	46
Abbildung 11: Bottom-up- und Top-down-Prozesse hinter den mimischen Veränderungen.....	49
Abbildung 12: Mimische Kommunikationskaskade bei Parkinson-Patienten	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika.....	25
Tabelle 2: Beschreibung der bei den MP-Patienten eingesetzten Fragebögen.....	29
Tabelle 3: Ergebnisübersicht aus Studie 1	32

Abkürzungen

ACC	anteriores Cingulum
AU	Action Unit
BG	Basalganglien
CHEPs	Hitzeschmerz-evoziertes Hirnpotential ("contact-heat evoked potential")
CNS	zentrales Nervensystem ("central nervous system")
DA	Dopamin
EEG	Elektroencephalographie
EMG	Elektromyographie
FACS	Facial Action Coding System
FN	Nervus facialis ("facial nerve")
HypTH	Hypothalamus
i.e.	das heißt
LEP	Laser-evoziertes Hirnpotential
m.E.	meines Erachtens
m.W.	meines Wissens
MMSE	Mini-Mental-Status-Examination
MP	Morbus Parkinson
NC	Nucleus Caudatus
Ncl.	Nucleus
NFR	nozizeptiver Flexions-Reflex
NMSQuest	Non-Motor-Symptom Questionnaire
NRS	Numerische Ratings Skala
PAG	periaquäduktales Grau
PFC	Präfrontalkortex
Put	Putamen
SNg	Substantia nigra
SSR	sympathische Hautantwort
Str	Striatum
u.a.	unter anderem
UPDRS	3rd scale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VG	vegetatives Ganglion

Zusammenfassung

Nozizeptive Dysfunktionen, die auf eine Hyperalgesie hindeuten, wurden bei Patienten mit Morbus Parkinson (MP) bereits hinlänglich gezeigt. Eine genauere pathophysiologische Modellvorstellung dieser Störungen ist bisher jedoch ausgeblieben. Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher in einem ersten Schritt, physiologische und subjektive nozizeptive Prozessindikatoren auf mehreren Etagen der Neuroachse gleichzeitig zu betrachten, um so die Ursachen der nozizeptiven Auffälligkeiten beim MP genauer zu lokalisieren. Im zweiten Schritt sollte mit dem mimischen Schmerzausdrucks ein Teil des in der MP-Forschung bisher kaum berücksichtigten behavioralen Schmerzreaktionssystems untersucht werden.

Hierfür wurden subjektive, elektrophysiologische und behaviorale (i.e. mimische) Reaktionen auf noxische Stimulation bei 23 MP-Patienten sowohl in der Off- als auch der On-Phase, sowie bei 23 gesunden Kontrollprobanden erhoben und auf Gruppen- und Phasenunterschiede hin untersucht.

Es fand sich bei den MP-Patienten eine erniedrigte subjektive Hitzeschmerzschwelle im Off mit Normalisierung im On. Keinerlei Auffälligkeiten zeigten sich in den kortikalen Parametern und den subjektiven Schmerzratings. MP-Patienten zeigten weiter eine erniedrigte subkortikal-vegetative und eine verstärkte spinale Schmerzantwort in beiden Phasen. Außerdem fanden sich Veränderungen in der behavioralen Schmerzreaktion: Die Intensität des mimischen Schmerzausdrucks war bei den MP-Patienten im Off vermindert und normalisierte sich im On. Diese Intensitätsreduktion bezog sich dabei auf die spezifischen Elemente des mimischen Schmerzausdrucks unterschiedlich stark: Besonders war die Region um die Augen betroffen, während die Mundpartie weitgehend funktionstüchtig war.

Die bei den MP-Patienten nur im Off erniedrigte subjektive Hitzeschmerzschwelle spricht für dopaminerge Störungen der nozizeptiven (sub)kortikalen Regelkreise, die sich mit Medikamenteneinnahme normalisieren. Weiterhin deutet das Ergebnismuster der elektrophysiologischen Parameter, nämlich unauffällige kortikale Schmerzverarbeitung bei Auffälligkeiten auf subkortikal-vegetativer und spinaler Ebene, auf Dysfunktionen in der efferenten Ansteuerung der physiologischen nozizeptiven Effektoren bei gleichzeitig intakten nozizeptiven Afferenzen hin. Mit den Auffälligkeiten im mimischen Schmerzausdruck scheint auch die Inbetriebnahme behavioraler Schmerzeffektoren bei MP-Patienten nicht voll funktionstüchtig zu sein. Die Ursachen hierfür sind jedoch wohl eher in einer defizienten Gesichtsmotorik (Hypomimie) denn in nozizeptiven Dysfunktionen zu suchen. Die Arbeit integriert schließlich die Ergebnisse zu einem heuristischen pathophysiologischen Modell und diskutiert praktische Implikationen.

1. Ziele der Dissertation

Chronische Schmerzen kommen bei 50% bis 90% der Patienten mit Morbus Parkinson (MP) vor und mindern deren Lebensqualität (Mylius et al., 2011; Schestatsky et al., 2007; Djaldetti et al., 2004). Die Schmerzsymptome gehen oft mit einer gesteigerten Schmerzsensibilität (Hyperalgesie) einher, wie zahlreiche Studien mit experimenteller Schmerzinduktion zeigen konnten (z.B. Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005; Schestatsky et al., 2007; Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2011). Da sowohl die chronischen Schmerzsymptome als auch die Auffälligkeiten bei der Verarbeitung experimentell induzierter Schmerzen besonders in der Off-Phase (ohne ausreichende dopaminerge Substitution) auftreten und sich nach dopaminergem Medikamenteneinnahme (On-Phase) bessern, wird die Ursache für die Hypersensibilität meist in Störungen der nozizeptiven Anteile des nigrostriatalen Dopamin (DA)-Systems mit den Basalganglien (BG) als wichtige Schaltstelle gesucht (Brefel-Courbon et al., 2005; Schestatsky et al., 2007; Gerdelat-Mas et al., 2007).

Auch wenn klar zu sein scheint, dass die Schmerzsensibilität bei MP-Patienten erhöht ist, so konnte die bisherige Forschung die genauen Ursachen der nozizeptiven Dysfunktionen beim MP noch nicht aufklären. Ein Grund hierfür ist die Fokussierung bisheriger Studien auf einzelne Parameter des nozizeptiven Systems, wie den nozizeptiven Flexionsreflex (NFR) (Gerdelat-Mas et al., 2007; Mylius et al., 2008a), Schmerz-evozierte Hirnpotentiale (Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009) oder subjektive Schmerz-Ratings (Djaldetti et al., 2004; Vela et al., 2007; Lim et al., 2008). Durch die bisherigen Ansätze können nur einzelne Etagen des nozizeptiven Systems abgebildet werden, wie die spinale (NFR) oder die kortikale (Laser-evozierte Hirnpotentiale (LEPs)). Das führt zu dem Problem, dass solche Studien keinen Aufschluss über die Funktionalität der unbeachteten Etagen der Neuroachse geben. Wird beispielsweise ein auffälliger NFR gemessen, ohne dass kortikale Maße erhoben werden, so ist zwar eine spinale Störung nachgewiesen, Aussagen über die Funktionalität der kortikalen Ebene sind jedoch nicht möglich. Problematisch ist auch, dass eine Reihe von Studien darauf verzichtet, die MP-Patienten sowohl im Off als auch im On zu untersuchen (Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2011; Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009). Damit werden Rückschlüsse auf den dopaminergen Ursprung der nozizeptiven Dysfunktionen schwierig. Darüber hinaus liefern auch Arbeiten, in denen die MP-Patienten in beiden Phasen untersucht wurden, teilweise widersprüchliche Befunde. So berichten einige Forschergruppen Anzeichen einer erhöhten Schmerzsensibilität bei MP-Patienten in der Off-Phase, die sich nach Medikamenteneinnahme, also im On, normalisiert (Brefel-Courbon et al., 2005; Schestatsky et al., 2007; Gerdelat-Mas et al., 2007). Allerdings zeigt sich die

1 Ziele der Dissertation

Hypersensibilität weder im Off stabil (Vela et al., 2007; Schestatsky et al., 2007), noch war sie in allen Studien DA-responsiv (Djaldetti et al., 2004).

Aus den oben genannten Gründen wird ersichtlich, dass eine genaue pathophysiologische Modelldarstellung bzgl. der gestörten Nozizeption beim MP bis dato ausgeblieben ist. Hier möchte die vorliegende Dissertation in zwei Schritten Abhilfe schaffen. Um die bisherige Befundlage zu systematisieren wurde zunächst in einem Review die vorhandene empirische Evidenz bezüglich der Dysfunktionen im nozizeptiven System bei MP-Patienten zusammengetragen. Hierbei wurden auch grundlagenorientierte Studien berücksichtigt, die die Rolle des nigrostriatalen DA-Systems bei der Nozizeption – teilweise am Tiermodell – untersuchen. Ziel dieser systematischen Zusammenschau war es zunächst, mögliche Hinweise auf die Ursachen für die teilweise widersprüchlichen Befunde zu finden, wie relevante Unterschiede in den Patientstichproben oder den genutzten Methoden. Außerdem sollten aus der Übersicht Modelldarstellungen entwickelt werden, um die Pathophysiologie des nozizeptiven Systems beim MP zumindest einzugrenzen.

Im Anschluss folgt eine eigene empirische Arbeit, die die aus der Literatur abgeleiteten Modelldarstellungen (1) zu testen versucht und (2) erweitert. Man könnte annehmen, dass die vorhandene Evidenz und deren systematische Zusammenschau ausreichen sollte, um ein weitgehend umfassendes Modell zu generieren, zumal wichtige Prozessindikatoren des nozizeptiven Systems, nämlich Schmerz-evozierte Hirnpotentiale (kortikal) (Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009), sympathische Hautreaktionen (sudomotorischer Reflex; SSR) (subkortikal-vegetativ) (Schestatsky et al., 2007), der NFR (spinal) (Gerdelat-Mas et al., 2007; Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2011) und die subjektive Schmerzschwelle (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005; Vela et al., 2007; Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2011) bereits untersucht wurden. Allerdings ist dabei problematisch, dass sich sowohl die Methoden als auch die Stichproben zwischen den einzelnen Studien unterscheiden und aufgrund dieser Heterogenität folglich eine systematische Zusammenschau keine direkte Evidenz für ein bestimmtes Modell darstellt. Die erste eigene empirische Arbeit hatte daher das Ziel, mittels eines Multi-Methoden-Ansatzes *mehrere Ebenen* des nozizeptiven Systems (spinal, subkortikal-vegetativ, kortikal und subjektiv) in *einem* Patienten-Sample zu untersuchen. Ein solcher Untersuchungsansatz hat den Vorteil, dass distinkte Muster der Betroffenheit des nozizeptiven Systems identifiziert werden können, also intakte von dysfunktionalen Komponenten abgrenzbar sind, und damit das aus der Literaturübersicht abgeleitete Modell direkter überprüft werden kann.

1 Ziele der Dissertation

Auch wenn genauere Vorstellungen der nozizeptiven Pathophysiologie beim MP bisher ausgeblieben sind, so wird aus den voran gegangenen Absätzen deutlich, dass physiologische und subjektive Reaktionen auf Schmerzen („Outputs“) im MP-Kontext zumindest bereits untersucht worden sind. Dagegen wurde das behaviorale Schmerzreaktionssystem, also wie sich Schmerzempfinden konkret in (protektivem) Verhalten äußert (Keefe et al., 1991), in der MP-Forschung noch nicht berücksichtigt. Dies ist insofern überraschend, da sich der MP primär in defizienter Motorik äußert und daher protektive Verhaltensweisen, wie ein schnelles Verändern der Körperposition oder das Entfernen aus der bedrohlichen Situation, möglicherweise eingeschränkt sind. Die dritte Arbeit der Dissertation möchte die Untersuchung des Schmerzsystems von MP-Patienten daher m.W. erstmals auf den behavioralen Output ausdehnen, indem der mimische Schmerzausdruck als zentrale Komponente der behavioralen Schmerzreaktion (Prkachin, 1992; Kunz et al., 2006; Kunz et al., 2008) auf MP-bedingte Veränderungen hin überprüft wird.

Die Intention hierbei ist nicht die bloße Erweiterung der Untersuchung auf weitere Komponenten des Schmerzsystems als Selbstzweck. Vielmehr unterscheidet sich die mimische Schmerzreaktion von dem physiologischen oder subjektiven Schmerz-Output dahingehend grundsätzlich, dass sie nicht nur eine korrelative Abbildung eines inneren Zustands ist. Die Schmerzmimik erfüllt vielmehr starke kommunikative Funktionen, nämlich (1) die Umwelt vor drohender Gefahr zu warnen und (2) Hilfsbedürftigkeit zu signalisieren (Hadjistavropoulos et al., 2011). Im Gegensatz zur Physiologie und zum Selbstbericht soll die Mimik also wiederum eine Reaktion der Umwelt auslösen, die direkt auf Linderung des Schmerzes abzielt (Hadjistavropoulos et al., 2011; Kunz et al., 2012b). Dieses mimische Signal scheint hierbei essentiell zu sein, damit die Umwelt dem Schmerzleidenden diese Zuwendung und Linderung auch zukommen lässt. Studien konnten beispielsweise zeigen, dass eine authentische mimische Schmerzreaktion wichtig ist, um adäquate Schmerzmedikation zu erhalten (Williams, 2002; Kappesser & Williams, 2002; Botvinick et al., 2005).

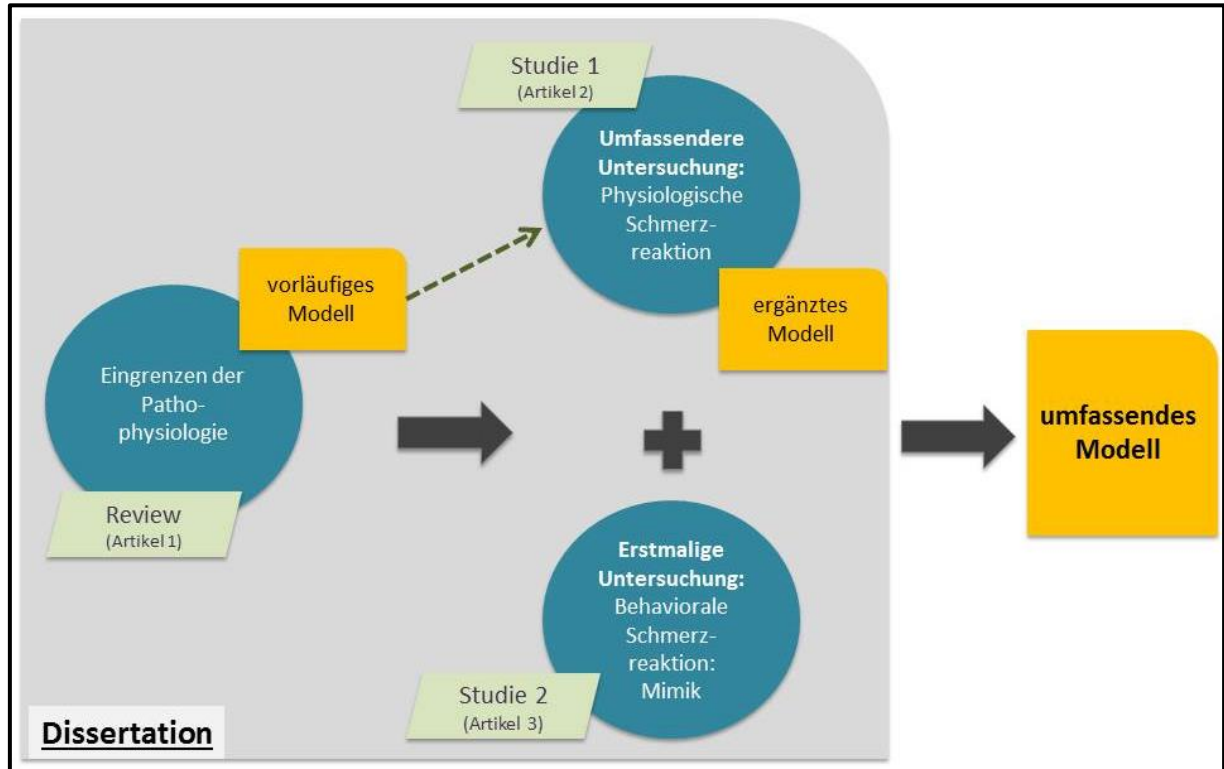
Da eine reduzierte mimische Aktivität (Hypomimie) ein klassisches MP-Symptom ist (Jankovic, 2008) und Störungen des Emotionsausdrucks bei MP-Patienten bereits gezeigt wurden (Jacobs et al., 1995; Smith et al., 1996; Simons et al., 2003), wäre eine Veränderung des mimischen Schmerzausdrucks nicht überraschend, wohl aber besonders kritisch. Mit einem gestörten Schmerzausdruck wäre der harmonische Ablauf der beschriebenen Kommunikationskaskade und damit die Zuwendung der Umwelt zum Schmerz leidenden Patienten gefährdet. Dies ist besonders für den beträchtlichen Anteil an MP-Patienten problematisch, die an chronischen Schmerzen leiden und auf authentische mimische Schmerzexpression angewiesen sind (Williams, 2002; Kappesser & Williams, 2002; Botvinick et al., 2005).

1 Ziele der Dissertation

Zusammenfassend verfolgt die vorliegende, publikationsbasierte Dissertation zwei übergeordnete Ziele: Zunächst soll die Pathophysiologie der nozizeptiven Störungen bei MP-Patienten anhand einer systematischen Literaturübersicht und einer darauf aufbauenden eigenen empirischen Arbeit mit umfassenderen Untersuchungsstrategien genauer modelliert werden. Anschließend soll die Untersuchung auf das behaviorale Schmerzreaktionssystem, i.e. den mimischen Schmerzausdruck als zentrale Komponente, ausgedehnt werden.

Folglich besteht die vorliegende Dissertation aus drei Publikationen, einem systematischen Review (Priebe et al., 2012) und zwei empirischen Arbeiten (Priebe et al., 2015a, Priebe et al., 2016). Im Folgenden werden nun zunächst knapp die zentralen Schlussfolgerungen aus der Literaturübersicht geschildert. Anschließend werden aus der Literaturübersicht mögliche Modellvorstellungen generiert, die wiederum durch die beiden eigenen empirischen Arbeiten überprüft werden. Es schließt sich eine übergreifende Diskussion der Befunde und der Versuch einer umfassenden pathophysiologischen Modellierung an. Abbildung 1 illustriert die Struktur, die der Dissertation zugrunde liegt.

Abbildung 1: Struktur und Arbeitsplan der vorliegenden publikationsbasierten Dissertation



2. Schmerz und Nozizeption beim Morbus Parkinson

2.1 Artikel 1: Übersichtsarbeit

2.1.1 Methodik und Ziel

Priebe, J.A., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2012). Zentrale Schmerzverarbeitung bei Morbus Parkinson – Epidemiologie, Physiologie und experimentelle Befunde zur Schmerzverarbeitung. *Der Schmerz* 26, 647-654.

Über die Datenbank PubMed (Suchwörter: pain + dopamine bzw. pain + Parkinson's disease) wurden einschlägige Artikel recherchiert, deren Literaturverzeichnisse wiederum Hinweise auf weitere passende Literatur boten. Ziel des Reviews war es, zunächst die Bedeutung von Schmerz als Symptom beim MP herauszuarbeiten und die unterschiedlichen auftretenden Schmerzsymptome grob zu klassifizieren. Anschließend wurden experimentelle Befunde, die die Bedeutung von DA, insbesondere des nigrostriatalen DA-Systems, für die Nozizeption belegen, elaboriert. Außerdem wird in der Arbeit ein Überblick über Studien gegeben, die die Verarbeitung von experimentellen Schmerzreizen bei MP-Patienten untersuchen, und deren teilweise unklaren und widersprüchlichen Befunde herausgearbeitet. Abschließend wird versucht, aus den Ergebnissen der berichteten Studien ein zusammenfassendes Modell der Pathophysiologie der gestörten Schmerzverarbeitung beim MP zu generieren.

2.1.2 Schmerz als Parkinson-Symptom

Die Literaturrecherche zeigt, dass über verschiedene Arbeiten hinweg eine Schmerz-Prävalenz von 50 – 90% bei MP-Patienten angegeben wird. Der Großteil der Schmerzsymptome ist dabei eine eher sekundäre Folge der motorischen MP-Symptomatik, wie muskuloskeletale oder dystonische Schmerzen. Allerdings werden auch zentrale Schmerzen berichtet, die auf die primäre Pathologie, nämlich die Degeneration der Substantia Nigra (SNG) bedingte dopaminerge Dysfunktionen im nozizeptiven System, zurückgeführt werden. Mit einer Prävalenz von ca. 10% machen zentrale Schmerzen zwar eher einen geringen Anteil an den MP-Schmerzsymptomen aus, dennoch legt die Übersichtsarbeit ihren Fokus – neben der Aufarbeitung von Studien zur Schmerzverarbeitung im experimentellen Setting – auf die zentralen Schmerzen und deren Ursachen beim MP. Dies geschieht aus dem theoretischen Grund, dass das Ziel sowohl der Übersichtsarbeit als auch der Dissertation in Gänze weniger in einer klinischen Abhandlung von Schmerzsymptomen beim MP liegt, sondern vielmehr jene Schmerzen und Störungen des nozizeptiven Systems beleuchtet werden sollen, die direkt aus der Pathophysiologie des MP, nämlich einer Unterfunktion des

2 Schmerz und Nozizeption beim Morbus Parkinson

nigrostriatalen DA-Systems und den daraus folgenden Störungen in den nozizeptiven BG-Schleifen, resultieren.

2.1.3 Dopamin und Schmerz

Die Rolle von DA im nozizeptiven System ist besonders in tierexperimentellen Studien gezeigt worden. Dabei wird entweder die DA-Aktivität der Versuchstiere – etwa durch Stimulation, Läsion oder Rezeptorblockade – manipuliert und Korrelate der Verarbeitung eines noxischen Reizes erhoben oder aber die DA-Aktivität in Folge noxischer Stimulation gemessen. Die Studien zeigen allesamt eine substantielle Bedeutung von DA im nozizeptiven System, wobei die Wirkung der nozizeptiven DA-Bahnen eher inhibitorisch zu sein scheint. Dabei finden sich inhibitorische dopaminerge Schmerzbahnen nicht nur zerebral, sie wirken vielmehr bis ins medulläre Hinterhorn hinab.

2.1.4 Studien an Parkinson-Patienten

Da es beim MP durch die Degeneration der SNg und dem mit ihr einhergehenden DA-Mangel zu nigrostriatalen Dysfunktionen kommt, sind nozizeptive Auffälligkeiten beim MP – auch vor dem Hintergrund der tierexperimentellen Befunde – nicht verwunderlich. Es gibt m.W. nur wenige Studien, die die Nozizeption bei MP-Patienten durch experimentelle Schmerzinduktion bei paralleler Messung der Aktivität bestimmter Parameter des Schmerzsystems untersucht haben. Die Übersichtsarbeit beruft sich auf die bis 2011 erschienenen Arbeiten.

Um den Einfluss der dopaminergen Pathophysiologie auf die Nozizeption genauer zu beleuchten, werden die Messungen in diesen Studien oft sowohl in der Off- als auch in der On-Phase durchgeführt. In vielen der Studien, die sich sowohl psychophysikalischer als auch sinnesphysiologischer Parameter bedienen, findet sich ein Ergebnismuster, das konsistent ist mit der Annahme einer erhöhten Schmerzsensibilität im Off, die sich nach Medikamenteneinnahme im On weitgehend normalisiert. Allerdings ist die Befundlage keineswegs eindeutig. Manche Autoren berichten nozizeptive Auffälligkeiten beispielsweise nur bei MP-Patienten, die an zentralen Schmerzen leiden, während schmerzfreie MP-Patienten sich in diesem Punkt nicht von Gesunden unterscheiden. Außerdem besserten sich die nozizeptiven Anomalien im Gegensatz zu den motorischen Symptomen in manchen Studien nach Medikamenteneinnahme nicht, obgleich man eine deutlich verbesserte Funktionalität des nigrostriatalen DA-Systems durch die DA-Supplemente annehmen müsste.

2.1.5 Pathophysiologische Implikationen

Auch aufgrund der widersprüchlichen Befunde ist ein genaueres Modell der Pathophysiologie der gestörten Nozizeption beim MP noch ausgeblieben. Bisherige Befunde liefern lediglich Hinweise

2 Schmerz und Nozizeption beim Morbus Parkinson

darauf, dass sowohl die ascendierenden exzitatorischen, besonders der spinothalamische Trakt sowie die aus dem Mittelhirn deszendierenden inhibitorischen Schmerzbahnen bei MP-Patienten weitgehend intakt sind. Daher werden auf spekulativem Niveau zunehmend eine mangelhafte Top-down-Aktivierung der inhibitorischen Schmerzbahnen oder Dysfunktionen der modulatorischen nozizeptiven Schleifen unter Beteiligung der BG, besonders des Striatums, inklusive Thalamus, Kortex, Amygdala und anteriores Cingulum (ACC) als Ursache für die gestörte Nozizeption beim MP diskutiert.

2.1.6 Fazit

Die Zusammenschau der bisherigen Forschungsarbeit deutet klar auf einen Einfluss der MP-bedingten dopaminergen Dysfunktionen auf die gestörte Nozizeption hin. Allerdings scheint die zuvor angedeutete Gleichung „Hypersensibilität im Off, normale Nozizeption im On“ wie erwähnt nicht aufzugehen.

Zu den widersprüchlichen Befunden trägt eine Reihe von Gründen bei. Zum einen befinden sich die Patienten in den Studien in unterschiedlichen Krankheitsphasen, bzw. weisen eine unterschiedliche Symptomschwere auf. Mag beispielsweise im Anfangsstadium der Erkrankung mit noch moderaten dopaminergen Dysfunktionen nur eine bestimmte nozizeptive Etage der Neuroachse vom MP betroffen sein, so könnte sich die Erkrankung in späteren Phasen auf das gesamte zentrale Nervensystem (CNS) auswirken. Auch die Ansprechbarkeit des nozizeptiven Systems auf DA-Supplemente könnte zwischen den Krankheitsstadien variieren.

2.2 Modellvorstellung aus der Übersichtsarbeit

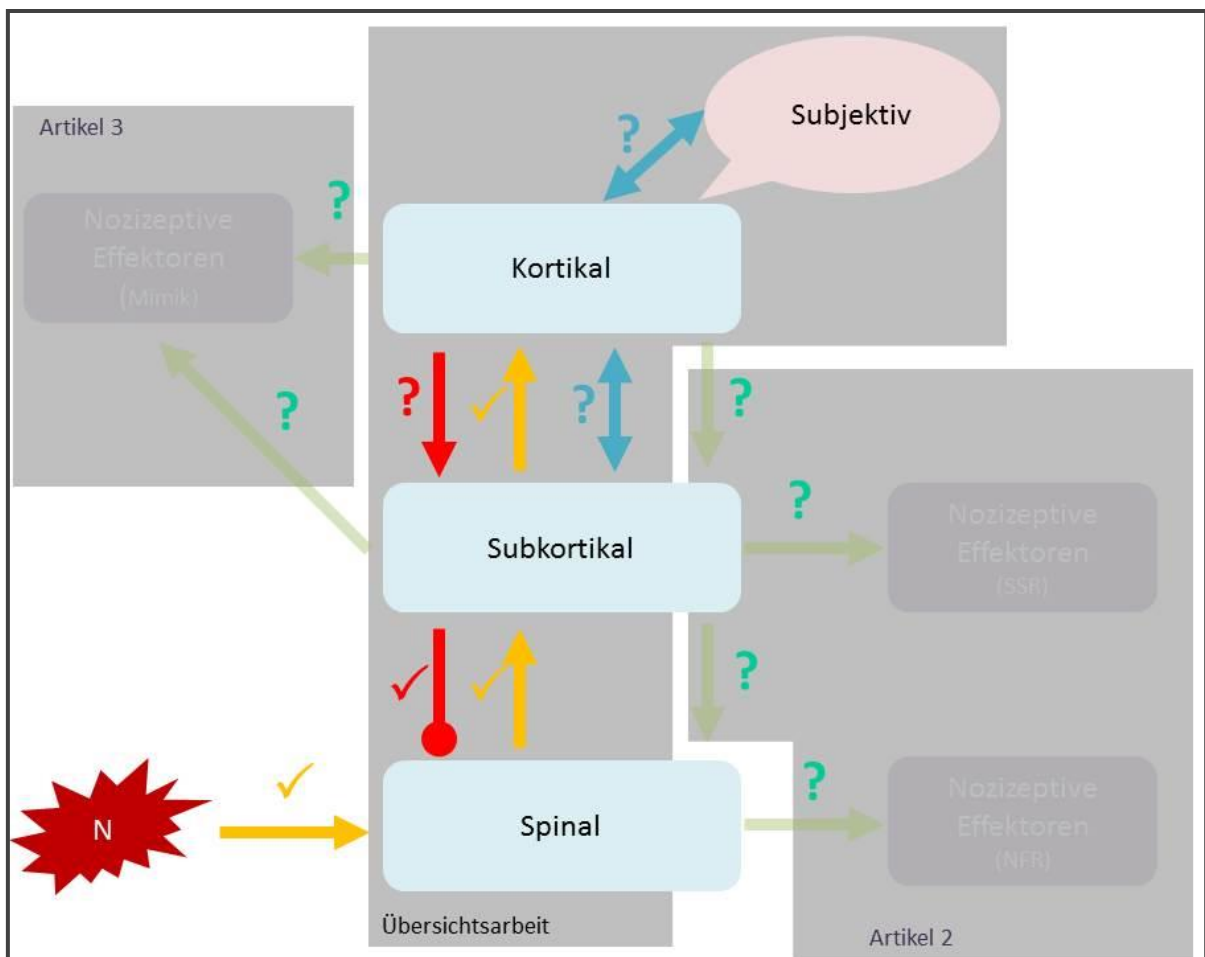
Die vorangegangene Übersichtsarbeit zeigt deutlich die Betroffenheit des nozizeptiven Systems beim MP und liefert zumindest Hinweise auf die zugrunde liegende Pathophysiologie. Die Evidenz spricht dafür, dass sowohl die exzitatorischen ascendierenden (Schestatsky et al., 2007) als auch die aus dem Hirnstamm deszendierenden inhibitorischen Schmerzbahnen (Mylius et al., 2008a) bei MP-Patienten intakt sind. Es liegt also nahe, dass die den nozizeptiven Anomalien zugrunde liegende Pathophysiologie entweder in Störungen der Schmerz-signalisierenden und -integrativen Schleifen mit Thalamus, ACC, somatosensorischem Kortex (S1) und Insel (Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009), unter Beteiligung der BG, der SNG und weiterer kortikaler Schaltstellen (Borsook et al., 2010; Chudler & Dong, 1995), oder alternativ in Defizienzen in der Top-down-Aktivierung der Schmerz-inhibitorischen Bahnen über die fronto-striatale Verbindung (Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009)(Tiede et al., 2010) zu suchen ist. In Abbildung 2 versucht, aus diesen Überlegungen ein erstes, grobes pathophysiologisches Modell zu konstruieren, das wahrscheinlich intakte und möglicherweise gestörte Bahnen des nozizeptiven Systems darstellt.

2 Schmerz und Nozizeption beim Morbus Parkinson

Die beiden eigenen empirischen Arbeiten möchten hier ansetzen und das in Abbildung 2 vorgeschlagene Modell mittels eines Multi-Methoden-Ansatzes überprüfen und um zwei Aspekte erweitern: Zum einen soll zwischen möglichen Störungen der afferenten Nozizeption und der efferenten Ansteuerung der peripheren Effektoren differenziert werden (Artikel 2), zum anderen soll neben physiologischen Schmerzreaktionen (SSR und NFR) mit der Mimik eine behaviorale Schmerzreaktion ins Modell aufgenommen werden (Artikel 3). Diese beiden Erweiterungen sind im Modell bereits angedeutet.

Im Folgenden werden nun die theoretischen Überlegungen elaboriert, die dem hypothetischen Modell und damit den beiden empirischen Arbeiten zugrunde liegen. Anschließend werden die empirischen Studien skizziert.

Abbildung 2: Modellvorstellung aus der Übersichtsarbeit



Die Abbildung veranschaulicht basierend auf der Übersichtsarbeit wahrscheinlich intakte (✓) und hinsichtlich ihrer Funktionalität unklar gebliebene (?) nozizeptive Bahnen. Mögliche Störungen der efferenten Bahnen sowie der mimischen Schmerzexpression sind angedeutet. Die theoretischen Hintergründe für diese Hypothesen werden in den nachfolgenden Absätzen elaboriert.

3. Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

3.1 Physiologische Schmerzreaktionen

3.1.1 Probleme und Defizite bisheriger Ansätze

Das bisherige Ausbleiben einer umfassenden pathophysiologischen Modellvorstellung resultiert nicht etwa aus mangelnder Qualität der bisherigen Studien in der Einzelbetrachtung, sondern vielmehr, wie bereits angedeutet, aus mehreren Problematiken, die sich bei der Zusammenschau der bisherigen Forschungsarbeiten ergeben. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

Problem 1: Nicht alle Studien untersuchen die MP-Patienten sowohl im Off als auch im On

Eine Untersuchung der MP-Patienten sowohl in der Off-Phase als auch nach Medikamenteneinnahme im On, hat den Vorteil, dass so der dopaminerge Anteil an den nozizeptiven Dysfunktionen relativ zuverlässig identifiziert werden kann. Die Aussagekraft der bisherigen Datenlage wird aber dadurch gemindert, dass einige Studien die Patienten gerade *nicht* in beiden Phasen untersuchten, sondern sich auf die Off-Phase konzentrieren (Mylus et al., 2008a; Mylius et al., 2011; Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009). Da keine Kontrolle stattfindet, wie es sich mit den Auffälligkeiten im On verhält, sind Rückschlüsse auf die DA-Beteiligung an den Dysfunktionen kaum möglich.

Problem 2: Unterschiede zwischen den Patientenstichproben

Die Übersichtsarbeit zeigt, dass relevante Etagen des nozizeptiven Systems einzeln bereits untersucht wurden. Eine Integration der Ergebnisse zu *einem* pathophysiologischen Modell ist allerdings auch deshalb kompliziert, da sich die untersuchten Patientenstichproben u.a. hinsichtlich der Krankheitsschwere, dem Vorliegen von chronischem Schmerz oder bzgl. des genauen diagnostizierten MP-Subtyps unterscheiden. Djaldetti und Kollegen (2004) fanden beispielsweise keine Auswirkung der DA-Medikation auf die im Off erniedrigte Schmerzschwelle bei Fluktuationspatienten, also MP-Patienten, die auch nach Medikamenteneinnahme keine stabile Symptombefreiheit aufweisen („kein stabiles On“). Eine andere Studie mit MP-Patienten ohne Fluktuationen berichtet dagegen eine im Off erniedrigte Schmerzschwelle mit Normalisierung im On (Brefel-Courbon et al., 2005). Auch das Vorliegen von klinischen Schmerzen scheint kritisch zu sein: So wurden erhöhte LEPs und eine verminderte Habituation der Hautantwort nur bei MP-Patienten mit zentralem Schmerz gefunden, während sich schmerzfreie MP-Patienten nicht von den Gesunden unterscheiden (Schestatsky et al., 2007). Andere Studien jedoch fanden Anzeichen von Hypersensibilität bei MP-Patienten unabhängig vom Vorhandensein klinischer Schmerzen (Djaldetti et al., 2004; Mylius et al., 2008a).

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Weiterhin sind Unterschiede hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zwischen den untersuchten Stichproben ungünstig (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005; Schestatsky et al., 2007). Dadurch sind Unterschiede hinsichtlich der Funktionalität des nozizeptiven Systems und der Betroffenheit einzelner Etagen zwischen den Patienten besonders im Off wahrscheinlich (Mylius et al., 2011). Zudem unterscheidet sich möglicherweise das Ausmaß der Normalisierung der nigrostriatalen DA-Funktion durch die Medikamenteneinnahme in unterschiedlichen Krankheitsstadien, so dass das nozizeptive System auch im On bei Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere verschieden stark beeinträchtigt sein könnte.

Problem 3: Fokussierung einzelner nozizeptiver Prozessindikatoren

Das wohl gewichtigste Defizit der bisherigen Forschung ist die Fokussierung der Untersuchungsstrategien auf einzelne Ebenen des nozizeptiven Systems; damit ist die Lokalisation der einem auffälligen Parameter zugrunde liegenden Pathophysiologie nur sehr spekulativ möglich. Das liegt nicht nur daran, dass die Fokussierung einer Etage, beispielsweise der spinalen mittels Messung des NFR, zwar Aussagen über die Funktionalität der jeweiligen Ebene, hier der spinalen, zulässt, logischerweise aber nicht über die Funktionalität anderer Etagen. Mit derlei Methoden ist es weiter nicht möglich, die Ursprungsebene festzustellen, auf der die Pathologie entsteht. Auffällige Schmerz-evozierte Hirnpotentiale können beispielsweise bedingt sein durch eine gestörte kortikale Verarbeitung von nozizeptivem Input. Alternativ wäre aber auch denkbar, dass das nozizeptive Signal bereits auf tieferen Etagen gestört wurde, was auf dem Weg zum Kortex nicht mehr kompensiert werden kann, die kortikalen Strukturen selbst das (gestörte) Signal aber adäquat verarbeiten. So können sich also etwa spinale Störungen trotz intakter kortikaler Verarbeitung in auffälligen kortikalen Parametern (Hirnpotentiale) äußern, was mit einer Fokussierung der im Beispiel angeführten kortikalen Ebene aber nicht differenziert werden kann. Weiterhin ist zu bedenken, dass mit Maßen wie dem NFR oder den SSRs die Aktivität peripherer Effektoren des nozizeptiven Systems gemessen wird. Störungen dieser Parameter können daher nicht nur in einer fehlerhaften *afferenten* Vermittlung und Verarbeitung des nozizeptiven Inputs begründet sein, sondern auch aus Störungen der *efferenten* Ansteuerung der Effektoren resultieren (Mylius et al., 2008b). Auffälligkeiten in den SSRs beispielsweise könnten Folge sein einer gestörten *afferenten* Nozizeption auf subkortikal-vegetativer Ebene, wodurch das gestörte Signal bei eigentlich intakten *efferenten* Bahnen veränderte Hautantworten auslöst. Alternativ sind als Ursache auch Dysfunktionen in den Efferenzen, die die Sudomotorik aktivieren, bei *intakter afferenter* Nozizeption auf subkortikal-vegetativer Ebene als Ursache denkbar. Analog mit diesen Überlegungen können Auffälligkeiten des NFR (1) aus Störungen der spinalen (*afferenten*) Nozizeption im medullären Hinterhorn, (2) aus Störungen der *efferenten* absteigenden

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

nozizeptiven Inhibition des medullären Hinterhorns oder (3) aus dysfunktionalen *motorischen Efferenzen* resultieren.

3.1.2 Multi-Methoden-Ansatz

Die erste empirische Arbeit der vorliegenden Dissertation möchte bei den im vorangegangenen Abschnitt elaborierten methodischen Defiziten ansetzen und diese mittels der simultanen Messung mehrerer zentralnervöser Etagen des nozizeptiven Systems (Multi-Methoden-Ansatz) zumindest teilweise lösen. Hierfür sollen in *einem* Patienten-Sample (Problem 2) die Nozizeption auf unterschiedlichen Etagen des nozizeptiven Systems (spinal, subkortikal-vegetativ, kortikal, subjektiv) (Problem 3) sowohl im Off als auch im On (Problem 1) untersucht werden. Das geschieht mit der Ableitung des NFR (spinal), (Hitze-)Schmerz-evozierter SSRs (subkortikal-vegetativ) und (Hitze-)Schmerz-evozierter Hirnpotentiale (kortikal) sowie der Messung der Hitzeschmerzschwelle. Ein derartiger Ansatz erlaubt es, das nozizeptive Signal auf „seinem“ Weg zu kortikalen Arealen (Afferenzen) und zurück zu den peripheren Effektoren (Efferenzen) zu überwachen und ermöglicht so eine zuverlässigere Bestimmung funktionaler und dysfunktionaler Anteile des nozizeptiven Systems.

Diese Untersuchung sollte außerdem nicht nur in *einer einzigen* Patientenstichprobe realisiert werden (Problem 2). Ziel war es vielmehr auch, nur MP-Patienten mit vergleichsweise milder Symptomatik zu rekrutieren. Intention dieser Auswahl war, dass pathophysiologische *Ursprünge* der nozizeptiven Auffälligkeiten beim MP untersucht werden und feiner zwischen den einzelnen Etagen differenziert werden sollten, was wahrscheinlich nur bei (noch) nicht schwer betroffenen Patienten möglich ist. Es wird allgemein angenommen, dass die Pathophysiologie des MP in tieferen Hirnstammregionen beginnt und im Laufe der Erkrankung in Richtung kortikaler Regionen aufsteigt (Braak et al., 2003). Folglich sind in der vorliegenden Arbeit möglicherweise distinkte Muster mit auffälligen niedrigeren Etagen (spinal, subkortikal) bei intakter kortikaler Nozizeption zu erwarten. Nach Ausbreitung der Pathophysiologie in späteren Krankheitsphasen sind möglicherweise sämtliche Etagen des nozizeptiven Systems ähnlich stark von der Erkrankung betroffen und folglich solche potentiell distinkten Muster wahrscheinlich nicht mehr zu entdecken (Mylius et al., 2011).

Die voran gegangenen Absätze elaborieren, wie die vorliegende Arbeit versucht, *physiologische* und *subjektive* Schmerzantworten umfassender als bisher geschehen abzubilden. Auch wenn eine derart umfassende Untersuchung des nozizeptiven Systems m.W. noch nicht realisiert wurde, so wurden zumindest die hier erhobenen physiologischen und subjektiven Reaktionen (Schmerz-evozierte Hirn-/Hautpotentiale, NFR, subjektive Schwellen) – wenn auch isoliert voneinander – im MP-Kontext bereits untersucht. Nicht berücksichtigt wurden im MP-Kontext bisher m.W.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

behaviorale Schmerzreaktionen, die u.a. der Kommunikation von sowie der Protektion vor Schmerz dienen. Die vorliegende Arbeit möchte die Untersuchung des nozizeptiven Systems daher auf den behavioralen Output, im Speziellen auf die mimische Schmerzreaktion, ausdehnen.

3.2 Mimische Schmerzexpression bei Parkinson-Patienten

Dass bei MP-Patienten Störungen im nozizeptiven System auftreten, die sich in auffälligen physiologischen und subjektiven Schmerzreaktionen manifestieren, ist - wie die Literaturübersicht gezeigt hat - offensichtlich. Noch nicht untersucht wurde jedoch, ob sich die nozizeptiven Anomalien auch auf das behaviorale – und damit dritte relevante - Schmerzreaktionssystem auswirken. Behaviorale Schmerzreaktionen unterscheiden sich insofern von physiologischen, als dass sie nicht nur korrelative Indikatoren für die Aktivität des nozizeptiven Systems sind. Verhalten in Reaktion auf Schmerzen hat vielmehr – neben Protektion – oft das Ziel, die Umwelt über das eigene Schmerzerleben zu informieren (verbal/non-verbal), um diese vor potentieller Gefahr zu warnen und um Zuwendung und Empathie auszulösen (Fordyce, 1982; Keefe et al., 1991; Hadjistavropoulos et al., 2011).

Weil letztgenannte kommunikative und soziale Funktion wohl beim mimischen Schmerzausdruck am stärksten ausgeprägt ist, gilt dieser als wichtigstes Element des behavioralen Schmerzreaktionssystems (Prkachin, 1992; Kunz et al., 2004, Kunz et al., 2008; Hadjistavropoulos et al., 2011). Daher soll der mimische Scherzausdruck heraus gegriffen und in der vorliegenden Dissertation m.W. erstmals auf MP- bedingte Veränderungen hin untersucht werden.

Im Folgenden soll nun zunächst auf die Bedeutung des mimischen Ausdrucks für die Schmerzkommunikation eingegangen werden. Anschließend werden Überlegungen elaboriert, welche physiologischen und psychologischen Mechanismen potentiellen mimischen Veränderungen bei MP-Patienten zugrunde liegen, und Probleme verdeutlicht, die für MP-Patienten aus einem veränderten mimischen Schmerzausdruck resultieren könnten. Abschließend wird die Fragestellung für die vorliegende Dissertation (Studie 2) elaboriert.

3.2.1 Aufbau des mimischen Schmerzausdrucks

Dass Schmerzerfahrung oftmals auch mimisch abgebildet wird, ist bereits hinlänglich bekannt. Dabei, das haben unterschiedliche Forschergruppen gezeigt, findet sich relativ stabil über Personen und Situationen hinweg ein Set charakteristischer Bewegungen der Gesichtsmuskulatur, die den mimischen Schmerzausdruck formen. Die Vergleichbarkeit zwischen Studien ist dabei besonders deswegen hoch, da alle Autoren mit dem Facial Action Coding System (FACS) (Ekman & Friesen, 1978) ein einheitliches Kodiersystem verwendet haben und verwenden.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Das FACS ist ein anatomiebasiertes Kodiersystem, das 44 Aktionen der fazialen Muskulatur, sog. Action Units (AUs), unterscheidet. Quantifiziert wird die Aktivität der Gesichtsmuskeln durch eine Kodierung von Frequenz, Intensität (auf einer 5-stufigen Skala) und ggf. Dauer der einzelnen AUs.

Unter Verwendung des FACS zeigten sich die Kontraktion und Absenkung der Augenbrauen (Corruator supercilii; AU4), die Kontraktion der Peri-orbital-Region (Orbicularis Occuli; AU6_7¹) und ein Anheben der Oberlippe – ggf. mit Faltenbildung auf der Nase – (Levator labii superioris; AU9_10²) als prominenteste Elemente des mimischen Schmerzausdrucks (Prkachin, 1992; Kunz et al., 2004, Kunz et al., 2008), wobei hierbei AU6_7 die intra- und interindividuell stabilste AU zu sein scheint (Kunz & Lautenbacher, 2014).

Durch die Quantifizierung der mimischen Reaktionen wird der Tatsache Rechnung getragen, dass der mimische Scherzmausdruck keineswegs nur ein kategoriales, eindimensionales System ist, das rein qualitativ ein bloßes Vorhandensein eines Schmerzerlebens anzeigt. Er scheint vielmehr ein wenigstens zweidimensionales System zu sein, das sowohl die affektive als auch die sensorische Dimension einer Schmerzempfindung quantitativ enkodiert³. Bestimmte Elemente des fazialen Schmerzausdrucks, nämlich besonders die Kontraktion der Peri-Orbital-Region (AU6_7), geben Auskunft über physikalische Eigenschaften des noxischen Reizes, wie Dauer oder Intensität (sensorische Dimension), während das Absenken der Augenbrauen (AU4) und das Anheben der Oberlippe (AU9_10) eher das mit Schmerz einhergehende Unbehagen (affektive Dimension) repräsentiert (Kunz et al., 2012b).

Trotz der Dominanz der besagten AUs wäre jedoch inadäquat, nur die AU4, AU6_7 und AU9_10 als exklusive Elemente des mimischen Schmerzausdrucks zu sehen. Es konnte vielmehr gezeigt werden, dass auch andere faziale Bewegungen im mimischen Schmerzausdruck auftreten (z.B. AU12 [Anheben der Mundwinkel], AU14 [Einziehen der Mundwinkel], AU17 [Heben des Kinns], AU18 [Kussmund]). Dennoch hat faktorenanalytische Forschung zum mimischen Schmerzausdruck klar gezeigt, dass die drei benannten AUs/AU-Kombinationen das Skelett des fazialen Schmerzausdrucks bilden (vgl. besonders Kunz & Lautenbacher, 2014).

¹ AU6 (Kontraktion des äußeren Teils des Augenringmuskels) und AU7 (Kontraktion des inneren Teils des Augenringmuskels) werden aufgrund des häufigen gemeinsamen Auftretens zu AU6_7 zusammengefasst (Kunz et al., 2004; Kunz et al., 2006; Kunz et al., 2012; Kunz et al., 2014).

² AU9 (Rümpfen der Nase) und AU10 (Anheben der Oberlippe) werden aufgrund des häufigen gemeinsamen Auftretens zu AU9_10 zusammengefasst (Kunz et al., 2004; Kunz et al., 2006; Kunz et al., 2012; Kunz et al., 2014).

³ Laut IASP ist Schmerz definiert als „(...) an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage“, also als eine unangenehme sensorische und affektive Erfahrung.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

3.2.2 Funktionen des mimischen Schmerzausdrucks

Interaktion mit der Umwelt

Der mimische Schmerzausdruck unterscheidet sich insofern grundsätzlich von den anderen (physiologischen und psychologischen) Maßen, die im Zuge der vorliegenden Dissertation erhoben wurden, als dass er nicht nur korrelativ einen inneren Zustand abbildet. Der mimische Ausdruck als behaviorale Schmerzreaktionen dient vielmehr dazu, Informationen über den inneren Zustand an die Umwelt zu kommunizieren und diese zu warnen und Zuwendung auszulösen (Hadjistavropoulos et al., 2011; Kunz et al., 2012b). Kognitive Mechanismen wiederum scheinen dafür zu sorgen, dass die Umwelt für mimische Schmerzausdrücke hochsensibel ist und diese schnell erkennt: Studien deuten darauf hin, dass faziale Schmerzausdrücke die Aufmerksamkeit anziehen und zunächst priorisiert verarbeitet werden (z.B. Baum et al., 2013; Priebe et al., 2015b).

Die mimische Schmerzkommunikation ist dabei aber nicht als unidirektionaler Prozess vom schmerzleidenden Sender zum Empfänger (Umwelt) zu sehen. Vielmehr initiiert der mimische Schmerzausdruck eine Interaktion zwischen Beiden, im Zuge derer die Umwelt wiederum auf den Organismus zurückwirkt, beispielsweise durch Zuwendung und Hilfeverhalten (Hadjistavropoulos et al., 2011; Kunz et al., 2012b).

Die Umwelt scheint außerdem modulierend auf den Schmerzausdruck des Senders zurückzuwirken. Analog zum Konzept der „Display-Rules“ (Ekman & Friesen, 1969) zeigen beispielsweise Befunde, dass die Intensität der mimische Schmerzexpression an die Umwelt angepasst wird. Kinder beispielsweise zeigen in Anwesenheit ihrer Eltern einen stärkeren Gesichtsausdruck als in der Anwesenheit von Fremden (Vervoort et al., 2008; Vervoort et al., 2011). Auch Erwachsene scheinen ihren mimischen Schmerzausdruck in Anwesenheit von Fremden zu inhibieren (Kleck et al., 1976; Vlaeyen et al., 2009). Dabei scheint sich die Anpassung hauptsächlich auf die Intensität, nicht jedoch auf die Komposition des mimischen Schmerzausdrucks auszuwirken: In einer Studie von Karmann und Kollegen (2014) zeigten die Probanden sowohl in Anwesenheit ihres Partners als auch in Anwesenheit eines Versuchsleiters die gleiche Kombination an Muskelbewegungen im Gesicht, jedoch variierte die Intensität des Schmerzausdrucks. In Anwesenheit des Versuchsleiters zeigten die männlichen Probanden einen weniger intensiven Schmerzausdruck als in Anwesenheit der Partnerin. Bei Probandinnen bestand dieser Unterschied nicht.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Die Rolle von operantem Verhalten

Einer der wohl stärksten Wirkfaktoren der sozialen Umwelt auf den mimischen Schmerzausdruck des Senders ist die operante Verstärkung. Die Ansprechbarkeit des behavioralen Schmerzreaktionssystems für operante Konditionierung ist ein Konzept, das bereits in den 1970er Jahren entwickelt wurde. Demnach tritt schmerzbezogenes Verhalten („pain behavior“) nicht nur aufgrund von noxischer Stimulation auf, sondern auch wegen operant konditionierter positiver Konsequenzen dieser Verhaltensweisen, z.B. der Schmerzlinderung durch das Vermeiden bestimmter Bewegungen, was wiederum zur Aufrechterhaltung und Chronifizierung von Schmerz beitragen kann (Fordyce, 1982).

Eine besondere Bedeutung scheint hier der Verstärkung einer Verhaltensweise durch (Zuwendung durch) die Umwelt zu sein: So zeigte beispielsweise eine Studie von Block und Kollegen (1980), dass nicht die Anwesenheit des Partners oder von vertrauten Personen – verglichen mit der Anwesenheit Fremder – per se das Schmerzverhalten steigert (Kleck et al., 1976; Vlaeyen et al., 2009; Karmann et al., 2014), sondern dass das Schmerzverhalten unter Beobachtung vom Partner durch den Beziehungstyp moduliert wird. Gesteigertes Schmerzverhalten in Form von höheren Schmerzberichten unter Beobachtung durch den Partner (im Vergleich zu Beobachtung durch den Versuchsleiter) trat nur dann auf, wenn der Beziehungstyp der beiden ein unterstützender war, der Partner also „Leidverhalten“ normalerweise mit Zuwendung bekräftigt. Bei Probanden mit nicht-unterstützenden Partnern verminderte sich der berichtete Schmerz in Anwesenheit des Partners verglichen mit der Anwesenheit des fremden Versuchsleiters (Block et al., 1980). Andere Studien, die ebenfalls verbale Schmerzäußerungen untersuchten, bestätigten die Ansprechbarkeit dieser für operantes Konditionieren (Flor et al., 2002; Jolliffe & Nicholas, 2004; Lousberg et al., 2005).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch das faziale Schmerzverhalten operanten Prinzipien folgt und zwar in zwei Richtungen: Das Auftreten von Schmerz-indikativen Bewegungen der Gesichtsmuskeln ließ sich durch Verstärkung erhöhen und durch „Bestrafung“ hemmen, wobei es sich um einen impliziten Lernprozess zu handeln scheint (Kunz et al., 2011b).

Die voran gegangenen Absätze haben deutlich gemacht, wie der Schmerzleidende über seinen mimischen Schmerzausdruck mit der Umwelt in Interaktion tritt und die Umwelt u.a. über operante Verstärkung auf das Schmerzverhalten, u.a. den Gesichtsausdruck (Kunz et al., 2011b), zurückwirkt. Im Folgenden soll ein weiterer Prozess skizziert werden, mit der der mimische Schmerzausdruck direkt – ohne Beteiligung der Umwelt – auf den eigenen Organismus zurückwirken könnte.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Direkte Rückwirkung auf den Organismus: Facial-Feedback-Hypothese

Auch isoliert von der Umwelt ist der mimische Ausdruck per se kein unidirektionales efferentes Mittel, um innere Zustände abzubilden. Gemäß der Facial-Feedback-Hypothese wirkt der Gesichtsausdruck selbst zurück auf das emotionale Erleben des Organismus. So kann beispielsweise die Kontraktion des Zygomaticus, einer der zentralen Muskeln beim Lachen, positive affektive Zustände induzieren und verstärken (Ekman & Friesen, 1969; Strack et al., 1988; Davis et al., 2009). Im Schmerzkontext gibt es m.W. nur vier Studien, die den rückwirkenden Einfluss des mimischen Schmerzausdrucks auf das Schmerzerleben untersucht haben – mit gemischten Befunden. Während zwei dieser Arbeiten in der Tat eine Modifikation der subjektiven Schmerz-Ratings durch eine Manipulation der Intensität des mimischen Schmerzausdrucks oder dessen Posieren fanden (Lanzetta et al., 1976; Salomons et al., 2008), konnten die anderen Forschergruppen dieses Ergebnis nicht bestätigen (Prkachin, 2005; Kunz et al., 2011b). Trotz der unklaren Befundlage kann ein Einfluss des mimischen Schmerzausdrucks auf das Schmerzerleben zumindest nicht ausgeschlossen werden. Daher sollen potentielle Schmerz-mimische Veränderungen beim MP in dieser Arbeit ebenfalls knapp auf die Facial-Feedback-Hypothese bezogen werden.

Folgen einer gestörten Schmerzexpression

Die vorangegangenen Absätze haben verdeutlicht, dass der mimische Schmerzausdruck keinesfalls nur ein weiterer Effektor des Organismus mit Signalwirkung an die Umwelt ist. Vielmehr ist der mimische Schmerzausdruck Teil einer komplexen Kaskade, im Zuge derer er (1) durch die Umwelt moduliert wird und (2) möglicherweise auf den Organismus und dessen Schmerzerleben selbst zurück wirkt (Facial Feedback). Im Hinblick auf die Einbettung des mimischen Schmerzausdrucks in das beschriebene Interaktionsgefüge wird deutlich, welche weitreichenden kommunikativen Konsequenzen eine Störung des mimischen Schmerzausdrucks für MP-Patienten hätte. Das unterstreichen auch Forschungsergebnisse, wonach eine Kommunikation des Schmerzes über die Mimik scheinbar nötig ist, damit eine Schmerzäußerung authentisch wirkt. Dies bezieht sich auch auf medizinisches Fachpersonal: Studien haben gezeigt, dass Schmerzpatienten ohne adäquate mimische Schmerzkommunikation Gefahr laufen, keine suffiziente Schmerzbehandlung zu erhalten (Williams, 2002; Kappesser & Williams, 2002; Botvinick et al., 2005). Auch vor diesem Hintergrund wäre eine veränderte mimische Schmerzkommunikation bei denjenigen MP-Patienten besonders kritisch, die an Schmerzen leiden.

Im Folgenden soll nun Hypomimie, die als physiologischer Mechanismus potentiellen Störungen des mimischen Schmerzausdrucks bei MP-Patienten zugrunde liegen könnte, elaboriert werden.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

3.2.3 Hypomimie als Parkinson-Symptom

Hypomimie, definiert als reduzierte mimische Aktivität, ist ein gängiges Symptom bei MP-Patienten (Jankovic, 2008; Serino et al., 2016). Die Ursachen hierfür liegen wohl – bedingt durch die nigrostriatalen DA-Dysfunktionen – in einer defizienten Aktivierung des extrapyramidalen motorischen Systems und einer damit einhergehenden insuffizienten Aktivierung der Kerne des Nervus Fazialis (FN) im Pons. Direkte Evidenzen hierfür sind m.W. allerdings bisher ausgeblieben, die genauen Pathomechanismen der Hypomimie sind daher noch unklar (Rinn, 1984; Blandini et al., 2000; Bologna et al., 2013).

Im Gegensatz zur Schmerzforschung hat die Emotionsforschung den mimischen Ausdruck bei MP-Patienten bereits untersucht. Eine Forschergruppe berichtet beispielsweise Defizite in der mimischen Emotionsexpression (Jacobs et al., 1995). Diese Einschränkungen scheinen sich jedoch besonders auf unwillkürliche, spontane Gesichtsausdrücke zu beziehen, während MP-Patienten kaum Probleme beim willentlichen Posieren emotionaler Ausdrücke haben (Smith et al., 1996; Simons et al., 2003), wobei die Befundlage nicht eindeutig ist (Marsili et al., 2014).

Da der Schmerzausdruck, ebenso wie der Ausdruck klassischer Emotionen, normalerweise spontan und reflektorisch gezeigt wird (Pantomime und Schauspielerei mal ausgenommen), liegt es nahe, dass seine Intaktheit ebenfalls durch die Hypomimie gefährdet ist.

3.2.4 Ableitung der eigenen Fragestellung und Hypothesen

Im vorangegangenen Absatz wurde die Hypomimie als weitgehend motorisches Symptom des MP ausgeführt und auf ihre unmittelbare Gefahr für die Intaktheit des mimischen Schmerzausdrucks hingewiesen. Im Folgenden sollen diese Überlegungen zunächst genauer elaboriert und eine Haupthypothese für die Veränderungen des mimischen Schmerzausdrucks beim MP abgeleitet werden. Anschließend werden weitere Prozesse erläutert, die mittelbar die Haupthypothese modifizieren könnten.

Bottom-up-Störung des mimischen Schmerzausdrucks: Hypomimie

Prinzipiell wäre eine Störung der mimischen Schmerzexpression bei MP-Patienten Bottom-up auf zwei Wegen möglich. Auf der einen Seite könnte die Mimik das durch die Dysfunktionen des Schmerzsystems gestörte nozizeptive Signal korrekt abbilden, was durch den fehlerhaften Input ins mimische System aber trotzdem zu einem auffälligen Schmerzausdruck führt („*nozizeptive Gründe*“). Auf der anderen Seite wären Störungen der Inbetriebnahme der Schmerzmimik als Effektor des Schmerzsystems aus den oben ausgeführten eher *motorischen Gründen* (Hypomimie) denkbar.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Geht man von nozizeptiven Mechanismen aus, die den mimischen Ausdruck bei MP-Patienten potentiell stören könnten, so müsste man vor dem Hintergrund der MP-typischen Hyperalgesie eher einen verstärkten mimischen Schmerzausdruck erwarten („mehr Schmerz, mehr Mimik“). Da es bisher aber keine Anzeichen für eine erhöhte mimische Aktivität bei MP-Patienten gibt, stützen sich die folgenden Überlegungen hauptsächlich auf die Annahme einer gestörten Inbetriebnahme der Gesichtsmuskulatur in Reaktion auf noxische Stimulation („*motorische Gründe*“).

Gemäß dem Hypomimie-Konzept wäre bei MP-Patienten eine gedämpfte Schmerzmimik besonders im Off zu erwarten, die sich im On nach Wiederherstellung der motorischen Funktion weitgehend normalisiert. Es ist aufgrund der verschiedenen Kerne und Zweige des FN allerdings unwahrscheinlich, dass sich die motorischen Defizite im Off auf alle Gesichtsmuskeln in gleichem Maße auswirken. Wahrscheinlicher ist, dass die motorische Kontrolle bestimmter Gesichtsareale mehr, anderer Areale weniger erhalten ist (Rinn, 1984). Folglich erwartet man bei MP-Patienten zusätzlich zu einer möglichen quantitativen Dämpfung des Schmerzausdrucks auch spezifische, eher qualitative Veränderungen im Off. Letztere manifestieren sich möglicherweise darin, dass bestimmte Elemente des Schmerzausdrucks erhalten und andere verändert sind.

Haupthypothese:

MP-Patienten zeigen im Off einen gedämpften und möglicherweise qualitativ veränderten Schmerzausdruck, der sich im On weitgehend normalisiert.

Der vorangegangene Absatz geht von einer Bottom-up-Störung des mimischen Schmerzausdrucks bei den MP-Patienten aus. Aufgrund seiner hohen evolutionären Relevanz und der oben elaborierten operanten Prozesse (vgl. Abschnitt 3.2.2), die auf den mimischen Schmerzausdruck wirken, wären jedoch auch andere, eher Top-down-Einflüsse denkbar, die die Gleichung „Hypomimie im Off, normale Mimik im On“ falsifizieren. Im Folgenden sollen diese Einflüsse erläutert und mögliche Implikationen für die Haupthypothese abgeleitet werden

Top-down-Einflüsse auf den mimischen Schmerzausdruck

Evolutionopsychologische Aspekte

Es gibt deutliche Hinweise auf die hohe evolutionäre Relevanz des mimischen Schmerzausdrucks, die implizieren, dass der mimische Schmerzausdruck möglicherweise robust gegenüber Veränderungen ist. So fand zum Beispiel eine Studie einen weitgehend normalen mimischen Schmerzausdruck bei Geburtsblinden, bei denen eine Lerngeschichte ausgeschlossen werden kann (Kunz et al., 2012a). Auch Studien an Babys oder Demenzpatienten liefern Ergebnisse, die auf die tiefe Verankerung des mimischen Schmerzausdrucks im Verhaltensrepertoire hindeuten.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Es gibt beispielsweise Befunde, dass Schmerz schon ontogenetisch sehr früh mimisch kommuniziert wird und sich der Schmerzausdruck von Babys nicht von dem Erwachsener unterscheidet (Craig, 1987). Des Weiteren wurde gezeigt, dass der mimische Schmerzausdruck auch bei Demenzpatienten trotz eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten noch weitgehend erhalten ist und auch von der Umwelt adäquat als solcher erkannt wird (Lautenbacher et al., 2013).

In einem Übersichtsartikel führt Williams (2002) außerdem seine Distinktheit und Spezifität, seine ontogenetischen Stabilität, seine Konsistenz über verschiedene physikalische Eigenschaften des noxischen Reizes sowie – auf Seiten des Dekodierers – die hochentwickelten spezifischen attentionalen Verarbeitungsmechanismen an (Baum et al., 2013; Priebe et al., 2015b), um die tiefe evolutionäre Verankerung des mimischen Schmerzausdrucks beim Menschen zu unterstreichen. Überträgt man diese Überlegungen auf den MP, so ist es denkbar, dass der Schmerzausdruck aufgrund seiner evolutionären Relevanz zumindest in früheren Krankheitsstadien die MP-induzierte mimische Blockade überwinden kann, während andere Emotionsausdrücke möglicherweise bereits beeinträchtigt sind.

Implikation für die Haupthypothese:

Aufgrund seiner hohen evolutionären Relevanz kann der Schmerzausdruck die mimische Blockade durchbrechen. Daher zeigen MP-Patienten möglicherweise auch im Off einen weitgehend intakten mimischen Schmerzausdruck.

Operante Aspekte

In Abschnitt 3.2.2 wurden die operante Ansprechbarkeit des mimischen Schmerzausdrucks und die immense Rolle der Umwelt bei diesen Prozessen ausgeführt. Die durch die Hypomimie potentiell verursachten Veränderungen könnten wiederum nicht nur die Kommunikation mit der Umwelt stören, sondern auch durch fehlende operante Verstärkung zu einer weiteren Reduktion der Schmerzmimik führen. Die Umwelt hat vielmehr bei einer Blockade des mimischen Schmerzausdrucks keine Möglichkeit mehr, diesen durch „Verstehen“ und Zuwendung zu bekräftigen. In der Folge wäre es möglich, dass der mimische Schmerzausdruck bei MP-Patienten als Mittel zur Schmerzkommunikation aus dem Verhaltensrepertoire gelöscht wird (Extinktion), und er dann auch im On nicht mehr eingesetzt werden kann, wenn es die Motor-Funktion eigentlich wieder zulassen würde.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Implikation für die Haupthypothese:

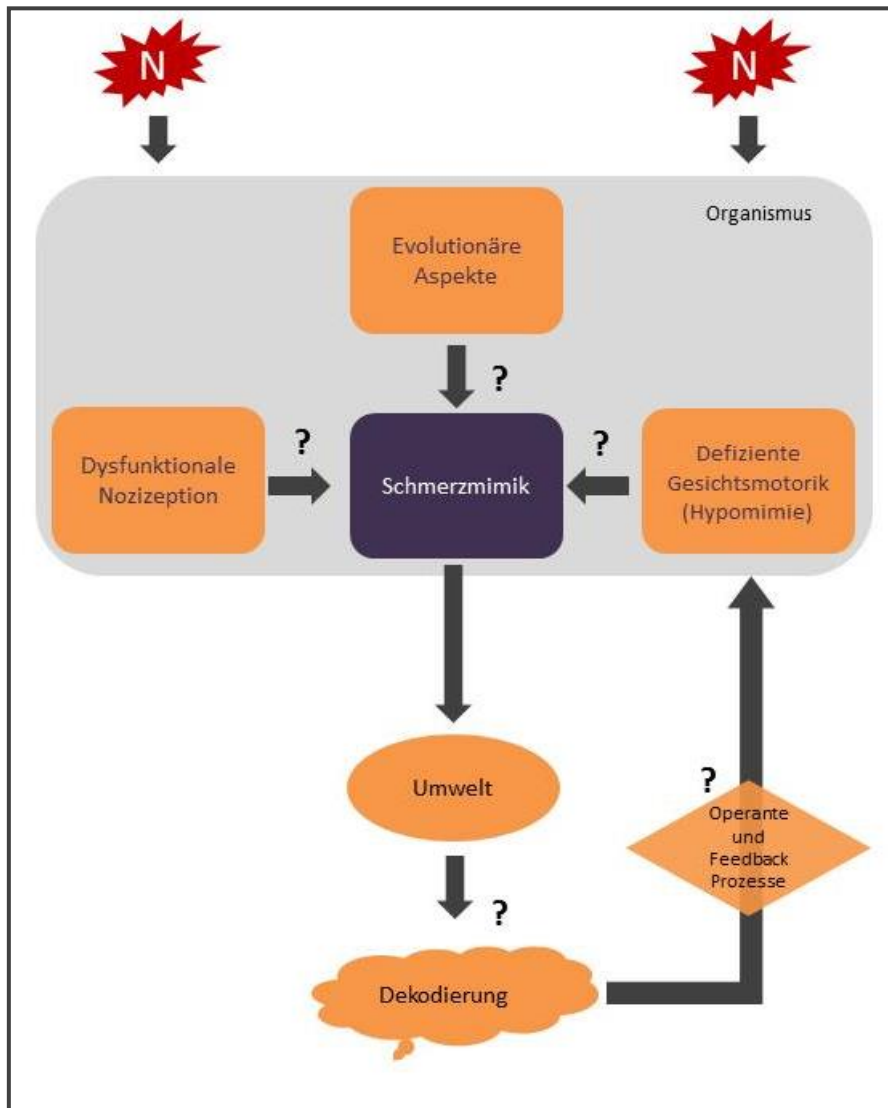
Aufgrund der mimischen Blockade im Off wird der Schmerzausdruck bei MP-Patienten nach operanten Prinzipien aus dem Verhaltensrepertoire gelöscht. Ein gestörter Schmerzausdruck auch im On ist die Folge.

3.2.5 Beitrag der eigenen Studie

In den vorangegangenen Absätzen wurden potentielle Mechanismen, wie der mimische Schmerzausdruck durch den MP über ein komplexes Gefüge von Bottom-up- und Top-down-Prozessen verändert werden könnte und welche negativen kommunikativen Konsequenzen das für den MP-Patienten hätte, dargestellt. Aufgrund der hohen kommunikativen und klinisch-diagnostischen Relevanz der Schmerzmimik möchte die zweite Studie der vorliegenden Arbeit den mimischen Schmerzausdruck beim MP *systematisch* unter Verwendung des FACS auf potentielle quantitative und qualitative Auffälligkeiten hin untersuchen. Abbildung 3 fasst die vorangegangenen Überlegungen über potentielle Mechanismen, die auf den mimischen Schmerzausdruck bei MP-Patienten wirken könnten, zusammen.

3 Hintergrund der eigenen empirischen Arbeiten

Abbildung 3: Die Schmerz-mimische Kommunikationskaskade



Ablauf der mimischen Schmerzkommunikation und potentiell störende und protektive Mechanismen (?), die auf den mimischen Schmerzausdruck der MP-Patienten wirken könnten.

3.3 Modellierung der Fragestellungen

Die voran gegangenen Abschnitte (3.1 – 3.2) haben theoretische Überlegungen elaboriert, die in dem aus der Literaturübersicht abgeleiteten spekulativen Modell in Abbildung 2 nur angedeutet sind. Abbildung 4 ergänzt das in Abbildung 2 dargestellte Modell nun um die zwei wesentlichen Aspekte, die die vorliegende Arbeit untersuchen möchte, nämlich (1) die Differenzierung zwischen Störungen *afferenter* und *efferenter* nozizeptiver Bahnen im physiologischen Schmerzreaktionssystem (vgl. Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2) und (2) die Untersuchung möglicher Auffälligkeiten in der mimischen Schmerzexpression bei MP-Patienten (vgl. Abschnitt 3.2). Die beiden folgenden empirischen Arbeiten versuchen sodann, dieses hypothetische Modell zu testen.

4. Experimentelle Arbeiten

In den folgenden experimentellen Arbeiten⁴ wurden die Nozizeption und Schmerzverarbeitung (Studie 1, Artikel 2) sowie die mimische Schmerzkommunikation (Studie 2, Artikel 3) bei MP-Patienten untersucht. Für die Studie in Artikel 2 fand ein Multi-Methoden-Ansatz Anwendung, um die Aktivität des nozizeptiven Systems auf unterschiedlichen „Etagen“ (spinal, subkortikal-vegetativ, kortikal, subjektiv) simultan zu untersuchen. Ziel war es, ein umfassenderes Modell bezüglich der Pathophysiologie der nozizeptiven Auffälligkeiten beim MP zu generieren.

Schließlich wurden m.W. erstmals die potentiellen Auswirkungen des MP auf den mimischen Schmerzausdruck als hoch-indikative behaviorale Schmerzantwort untersucht (Artikel 3).

4.1 Übergreifende und allgemeine Methodik

4.1.1 Probanden

Für die beiden folgenden empirischen Arbeiten wurden 23 idiopathische MP-Patienten (ICD-10: G20) (3 Frauen) aus regionalen MP-Selbsthilfegruppen und 23 alters- und geschlechtsparallelisierte gesunde Kontrollprobanden über Zeitungsannoncen rekrutiert.

Einschlusskriterien für die Patienten waren

- (1) idiopathische MP-Diagnose (ICD-10: G20)
- (2) weitgehend gleiche Symptomschwere auf beiden Körperseiten (kein Hemi-MP)
- (3) maximal 25 Jahre Krankheitsgeschichte
- (4) Behandlung mit DA-Supplementen (Levodopa oder DA-Agonisten)
- (5) signifikante Motorsymptomlinderung nach DA-Medikamenteneinnahme

Ausschlusskriterien waren

- (1) andere neurologische Erkrankungen neben MP (besonders Demenz)
- (2) psychiatrische Erkrankungen (besonders Depression)
- (3) Erkrankungen, die die Schmerzwahrnehmung beeinflussen könnten (z.B. diabetische Neuropathie)
- (4) Schmerzsymptome, die nicht auf den MP zurück zu führen sind
- (5) instabiles Off-On-Muster (Fluktuationspatienten)

⁴ Die experimentellen Studien wurden als Kooperationsprojekt der Abteilung für Physiologische Psychologie, Otto-Friedrich-Universität Bamberg und der Neurologischen Klinik der Sozialstiftung Bamberg durchgeführt. Während die Schmerztestungen in den Aufgabenbereich der Physiologischen Psychologie fielen, war die Sozialstiftung zuständig für die neurologische Diagnostik der teilnehmenden Patienten. Außerdem hat die Deutsche Stiftung Neurologie (DSN) das Forschungsvorhaben finanziell unterstützt.

4 Experimentelle Arbeiten

Für die Kontrollprobanden galten die gleichen Kriterien wie für die MP-Patienten, außer der MP-Diagnose. Außerdem wurden Kontrollprobanden, die am Testtag unter akuten Schmerzen litten, nicht zur Teilnahme an der Studie zugelassen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Daten zur Stichprobe (inkl. der in Absatz 4.1.4 aufgeführten Fragebögen). Sowohl die NMSQuest-Werte ($M = 8.2$; $SD = 4.5$) als auch der UPDRS ($M = 18.4$; $SD = 9.1$) sprechen für eine eher milde MP-Symptomatik bei den rekrutierten Patienten (Ramaker et al., 2002; Chaudhuri et al., 2006).

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika

	MP-Patienten (n =23, 3 Frauen)		Kontrollgruppe (n =23, 3 Frauen)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Alter (Jahre)	67.1	9.90	68.2	7.78
Größe (cm)	174.2	8.81	175.2	6.90
Gewicht (kg)	83.1	13.76	80.2	8.21
Krankheitsdauer (Jahre)	8.1	5.65	-	-
NRS Schmerz-Rating	9.17	6.98	-	-
UPDRS (Off)	18.4	9.06	-	-
NMSQuest	8.82	4.47	-	-
MMSE	29.00	1.19	-	-

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Stichprobencharakteristika für die MP-Patienten und die Kontrollgruppe. UPDRS = 3rd scale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMSQuest = Non-motor symptoms Questionnaire Score, MMSE = Mini-mental-status-examination.

4.1.2 Stimulatoren

Die in den Studien verwendeten Hitzereize wurden mittels eines Contact-heat evoked potential-Stimulator (CHEPs, Medoc, Israel) mit einer runden, 2.7cm durchmessenden Thermode generiert und appliziert.

Die elektrischen Reize für den NFR (Artikel 2), wurden mithilfe eines bipolaren Constant Current Stimulator (Digitimer DS5, Hertfordshire, AL7 3BE, England) generiert und mittels Napfelektroden appliziert.

4.1.3 Physiologische Methoden (Studie 1)

Hitzeschmerz-evozierte Hirnpotentiale (CHEPs)

Die CHEPs werden mittels Elektroencephalographie (EEG) gemessen und entstehen nach kurzer Hitzestimulation, beispielsweise des Unterarms, am Vertex (Cz-Elektrode). Sie gelten als Prozessindikator für die aufsteigenden Schmerzbahnen mit ihren kortikalen Projektionen. Man geht davon aus, dass besonders die Aktivität des somatosensorischen Kortex (S1) mit modulierendem Input aus Insel und ACC in den CHEPs abgebildet werden (Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008; Granovsky et al., 2008; Tinazzi et al., 2009).

Sudomotorische/sympathische Hautantwort (SSR)

Die SSRs können u.a. durch noxische Reize ausgelöst werden und spiegeln synchrone Veränderungen der sympathischen Aktivierung der Schweißdrüsen (Sudomotorik) wider. Da die Aktivierung der sympathischen Ganglien von subkortikalen Arealen, besonders Hypothalamus und periaquäduktales Grau (PAG), vermittelt wird, gelten die SSRs als subkortikal-vegetative (nozizeptive) Prozessindikatoren. Um die SSRs zu quantifizieren, werden die Potentialveränderungen durch die sympathische Aktivierung der Schweißdrüsen mittels Oberflächenelektroden an Hand und Unterarm gemessen (Arunodaya & Taly, 1995; Schestatsky et al., 2007; Mylius et al., 2008b).

Nozizeptiver Flexionsreflex (NFR)

Der nozizeptive Flexionsreflex ist ein Indikator für spinale nozizeptive Prozesse mit starken nozifensiven Funktionen. Er wird im experimentellen Setting ausgelöst durch eine (elektrische) Reizung des N. Suralis am Fußknöchel. Das nozizeptive Signal erreicht über schnelle A δ - Fasern das medulläre Hinterhorn und löst polysynaptisch unter spinaler und kortikaler Top-down-Kontrolle eine ipsilaterale Kontraktion des Biceps femoris aus, die mit Oberflächenelektroden (EMG) gemessen wird (Willer, 1977; Willer, 1985; Skljarevski & Ramadan, 2002; Mylius et al., 2008b; Mylius et al., 2009).

4.1.4 Ablauf

Die Daten für die beiden empirischen Arbeiten wurden sowohl für die MP-Patienten als auch für die Kontrollprobanden in einer rund fünfstündigen experimentellen Sitzung erhoben. Um die Daten sowohl im Off als auch im On erheben zu können, pausierten die MP-Patienten ihre DA-Medikation für 15-16 Stunden vor der Untersuchung. Außerdem wurden die MP-Patienten unmittelbar vor der Schmerztestung neurologisch (UPDRS) und auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht.

4 Experimentelle Arbeiten

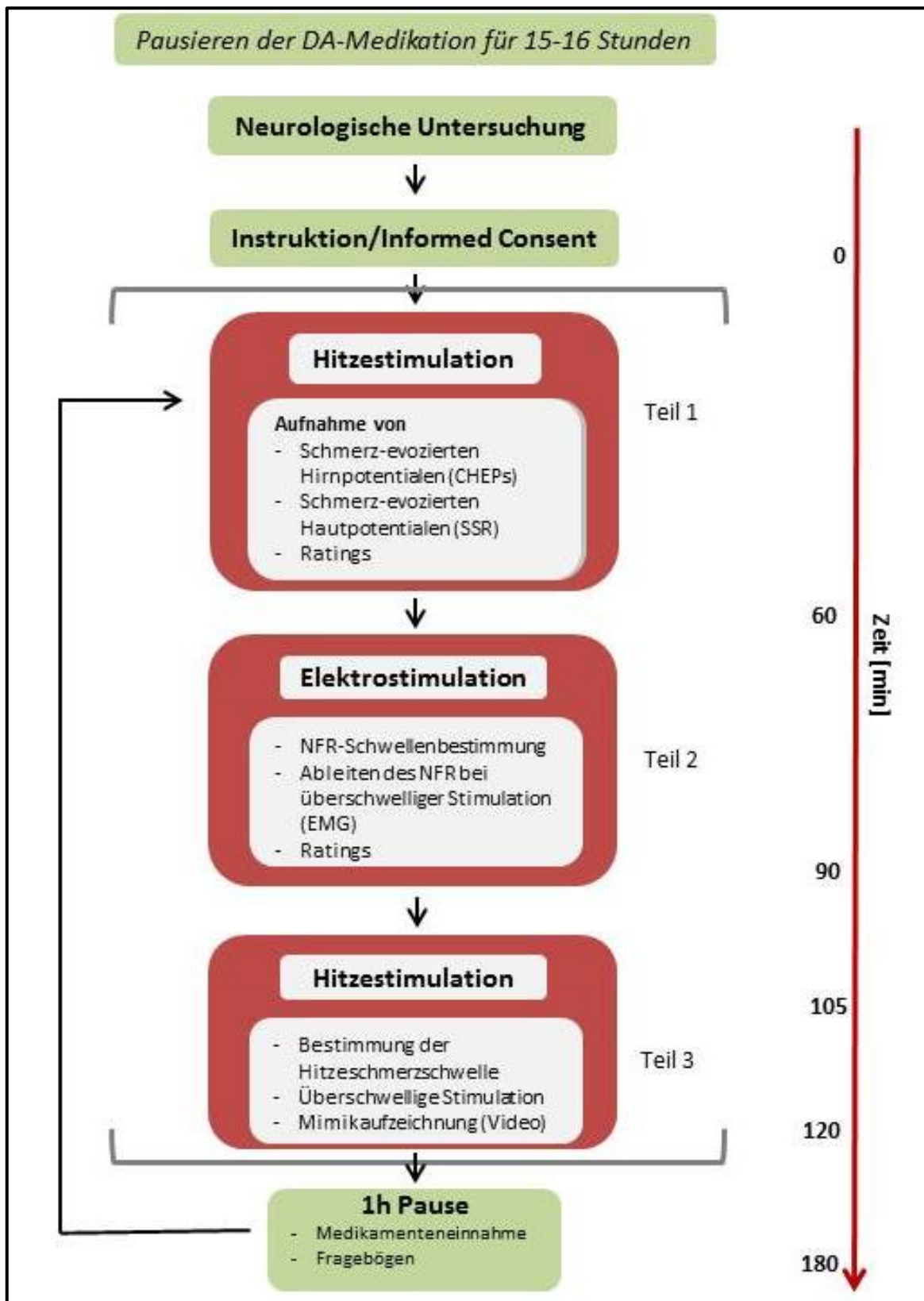
Die Schmerztestung selbst bestand für die Patienten und die Kontrollprobanden aus zwei identischen Blöcken. Jeder Block gliederte sich wiederum in drei Teile. Im ersten Teil wurden den Probanden kurze Hitzeschmerzreize am linken Unterarm appliziert und das EEG und SSR sowie verbale Ratings erhoben. Im zweiten Teil wurde die NFR-Schwelle bestimmt und der NFR bei überschwelliger Stimulation abgeleitet. Der dritte Teil schließlich bestand aus der Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle und der Videographierung des mimischen Schmerzausdrucks unter noxischer Stimulation.

Nach Beendigung des ersten Blocks folgte eine einstündige Pause, während der keine Schmerzmessung vorgenommen wurde. Zu Beginn der Pause nahmen die MP-Patienten ihre individuelle DA-Medikation ein, um die On-Phase einzuleiten. Anschließend füllten die MP-Patienten einige Fragebögen aus und machten Angaben zu ihren klinischen MP-assoziierten Schmerzen. Zudem wurde die Mini-Mental-Status-Examination (MMSE) durchgeführt, um dementielle Symptome auszuschließen. Tabelle 2 beschreibt die Fragebogeninstrumente näher. Die Fragebogenwerte der MP-Patienten finden sich in Tabelle 1.

Im Gegensatz zur Patientengruppe nahmen die Kontrollprobanden in der Pause keine Pharmaka ein. Nach Ablauf der einstündigen Pause erreichten die MP-Patienten durchweg den On-Zustand (Kontrolle: Selbsteinschätzung, ob die persistierende Symptomatik vom gewohnten Ausmaß war) und der zweite experimentelle Block wurde durchgeführt. Abbildung 2 illustriert den experimentellen Ablauf. Die Daten aus den Teilen 1 und 2 (Elektrophysiologie) wurden in Artikel 2 verarbeitet, während die Daten aus Teil 3 (Mimik) in Artikel 3 publiziert wurden.

4 Experimentelle Arbeiten

Abbildung 5: Experimentelle Prozedur



Ablauf der rund 5-stündigen Untersuchungssitzung, in der die Daten für die beiden empirischen Arbeiten erhoben wurden.

4 Experimentelle Arbeiten

Tabelle 2: Beschreibung der bei den MP-Patienten eingesetzten Fragebögen

Fragebogen-Titel	Beschreibung
Mini Mental Status Examination (MMSE)	Der MMSE ist ein Screening-Instrument für kognitive Funktionen bei älteren Menschen. Er enthält 30 Fragen, die u.a. Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Lese- und Schreibfähigkeiten prüfen. Die Anzahl der erfolgreich absolvierten Aufgaben wird addiert, was einen Punktwert zwischen 0 und 30 ergibt. Klassischerweise wird bei Werten >23 von einer vollen kognitiven Leistungsfähigkeit ausgegangen, während Werte ≤23 mit kognitiven Einschränkungen/Demenz assoziiert sind (Folstein et al., 1975). Mittlerweile gelten Werte zwischen 24 und 26 als Indikator für leichte kognitive Einschränkungen („mild cognitive impairment“), aber keine manifeste Demenz (O’Byrant, 2008). In der vorliegenden Studie mussten die Patienten mindestens 24 Punkte erreichen, um nicht ausgeschlossen zu werden.
Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) – 3. Teil	Der 3. Teil der UPDRS ist ein gängiges Instrument, um die motorischen Symptome von MP-Patienten zu quantifizieren. Hierbei werden typische motorische Symptome wie Rigor, Hypomimie, Sprachauffälligkeiten oder Tremor auf einer Skala von 0 bis 108 eingeschätzt. Höhere Werte sind hier mit stärkerer Symptomatik assoziiert (Ramaker et al., 2002).
Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest)	Der NMSQuest besteht aus 30 Fragen, die sich mit nicht-motorischen Symptomen des MP, wie sexuellen Dysfunktionen, psychiatrischen Symptomen oder Schlafproblemen, beschäftigen. Jede Frage wird mit „ja“ oder „nein“ beantwortet. Für jede positive Antwort („ja“) wird ein Punkt gegeben, was in einen Gesamtscore zwischen 0 und 30 resultiert (Chaudhuri et al., 2006; Jost et al., 2009).
Selbstbeurteilung klinischer Schmerzen	Die MP-Patienten gaben Ratings über ihren ggf. auftretenden MP-assoziierten Schmerz ab. Hierbei sollten die Patienten die höchste, niedrigste und durchschnittliche Schmerzintensität der letzten 4 Wochen sowie die Intensität des aktuell vorliegenden Schmerzes jeweils auf einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala (NRS) mit den Polen 0 („kein Schmerz“) und 10 („größtmöglicher vorstellbarer Schmerz“) bewerten, was zu einem Summenwert zwischen 0 und 40 führte.

4.2 Artikel 2

**Priebe, J.A., Kunz, M., Morcinek, C., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2016).
Electrophysiological assessment of nociception in patients with Parkinson's disease:
A multi-methods approach. *Journal of the Neurological Sciences* 368, 59-69.**

4.2.1 Theoretischer Hintergrund

Die folgende Studie greift die Überlegung auf, dass das weitgehende Fehlen von umfassenden Untersuchungsstrategien in Form von Multi-Methoden-Ansätzen wahrscheinlich zu der unklaren Befundlage hinsichtlich der nozizeptiven Pathophysiologie beim MP beiträgt. Gerade durch solche Ansätze wäre es aber möglich, die Betroffenheit einzelner zentralnervöser Ebenen distinkt zu analysieren und daraus umfassendere und spezifischere Modelle zu generieren. Studie 1 untersucht daher Nozizeption und Schmerzverarbeitung auf mehreren Ebenen des CNS, nämlich auf spinaler, subkortikal-vegetativer, kortikaler und subjektiver, auf Unterschiede (1) zwischen Patienten und Kontrollen und (2) zwischen dem Off und On. Außerdem werden die nozizeptiven Parameter der unterschiedlichen Etagen des CNS zueinander in Bezug gesetzt, um deren Kohärenz zu untersuchen.

4.2.2 Methode

Die vorliegende Arbeit behandelt die Teile 1 und 2 der Gesamtstudie (vgl. Abb. 2).

Kortikale und subkortikal-vegetative Etage

Bei den Probanden wurden die evozierten Hirn- (CHEPs) und sympathischen Hautantworten (SSR) sowie subjektive Ratings auf Hitzereize am linken Unterarm [zwei Stimulationsintensitäten: 45°C (nicht schmerzhaft) und 51°C (schmerzhaft)] erhoben. Bei den evozierten Hirnpotentialen über dem Vertex (Cz) wurden Amplitude und Latenz der N2 und P2 Komponente sowie die Amplitude des N2P2-Komplexes (Amplitude P2 – Amplitude N2) getrennt für beide Stimulationsintensitäten (45°C vs. 51°C) bestimmt (Granovsky et al., 2008). Beim SSR wurde die Amplitude der biphasischen Antwort auf den Reiz, also die Differenz zwischen dem ersten negativen Peak (N1) und dem folgenden positiven Peak (P2) (N1P2-Komplex-Amplitude) sowie die Latenz des Potentials bestimmt (Dittmar et al., 2015). Außerdem bewerteten die Probanden die Stärke ihrer Schmerzempfindung auf einer elfstufigen NRS (0 – 10).

Spinale Ebene

Die NFR-Schwelle wurde mit der Up/Down-Staircase-Methode bestimmt (Mylius et al., 2008b; Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2009; Mylius et al., 2011). Anschließend wurde der NFR bei überschwelliger Stimulation (Schwelle + 3mA) abgeleitet. Analog zu Teil 1 (EEG/SSR) gaben die Probanden ein Rating über ihre Schmerzempfindung (NRS) bei den überschwelligeren Reizen ab. Der NFR wurde auf seine Amplitude und Latenz hin untersucht.

Hitzeschmerzschwelle

Die Hitzeschmerzschwelle der Probanden wurde mit der „Method of limits“ bestimmt (Lautenbacher et al., 2009).

4.2.3 Ergebnisse

Einfluss von MP auf die einzelnen CNS-Etagen

Das erwartete Muster, nämlich Gruppenunterschiede im Off, die sich im On verringern oder ganz verschwinden, fand sich nur für die Hitzeschmerzschwelle als subjektives Maß. Konsistent mit einer Hypersensibilitätsannahme war diese bei den MP-Patienten im Off erniedrigt und stieg im On auf das Niveau von Gesunden an. Während die CHEPs (kortikale Ebene) und die subjektiven Ratings der festgelegten Hitzeschmerzreize völlig unauffällig waren, zeigten die MP-Patienten mit in beiden Phasen reduzierte SSR Amplituden/Frequenzen sowie längeren SSR-Latenzen eine verminderte subkortikal-vegetative Aktivität. Schließlich spricht die in beiden Phasen erhöhte NFR-Amplitude bei MP-Patienten für eine erhöhte spinale Nozizeption, obgleich sich in keiner Phase Gruppenunterschiede in der NFR-Schwelle fanden. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Aktivität der einzelnen nozizeptiven Parameter für beide Gruppen und Phasen.

Korrelationsanalyse

Um den Zusammenhang zwischen den einzelnen CNS-Etagen zu untersuchen, wurden die aussagekräftigsten physiologischen Parameter der jeweiligen Etage separat im Off und On untereinander und mit den psychologischen Maßen korreliert. Dabei unterschied sich das Korrelationsmuster zwischen den Gruppen: In beiden Messungen ergaben sich für die Kontrollprobanden signifikante Korrelationen zwischen den CHEPs und den Hitzeschmerz-Ratings, während dieser Zusammenhang bei den MP-Patienten in beiden Phasen fehlte. Für die anderen Korrelationen fand sich auch bei den Kontrollprobanden kein stabiles Muster. Zwar waren etliche Korrelationen (CHEPs mit SSR und NFR) in der ersten Messung („Off“) signifikant, ließen sich jedoch in der zweiten Messung („On“) nicht mehr replizieren.

Tabelle 3: Ergebnisübersicht aus Studie 1

		Numerische Werte		Nozizeptive Aktivität		Etagen-Aktivität	
Etage	Parameter	Off	On	Off	On	Off	On
KORTIKAL (EEG – CHEPs)	N2 Amplitude	=	=	=	=	=	=
	P2 Amplitude	=	=	=	=		
	N2P2 Amplitude	=	=	=	=		
	N2 Latenz	=	=	=	=		
	P2 Latenz	=	=	=	=		
SUBKORTIKAL/ VEGETATIV (SSR)	N1P2 Amplitude	-	-	-	-	-	-
	Latenz	+	+	-	-		
	Häufigkeit	-	-	-	-		
SPINAL (NFR)	Schwelle	=	=	=	=	=/+	=/+
	Amplitude	+	+	+	+		
	Latenz	=	=	=	=		
SUBJEKTIV	Hitzeschmerz-Ratings	=	=	=	=	=/+	=
	NFR-Rating	=	=	=	=		
	Hitzeschmerzschwelle	-	=	+	=		

Übersicht über die numerischen Unterschiede der nozizeptiven Parameter (+/- bedeutet „Parameter x ist numerisch größer/kleiner bei MP-Patienten als bei Kontrollprobanden“), Unterschiede in der Aktivität der einzelnen Parameter (+/- heißt „Parameter x spricht für höhere/geringere nozizeptive Aktivität bei MP-Patienten als bei Kontrollprobanden“) und die daraus abgeleiteten Unterschiede in der Aktivität der einzelnen nozizeptiven Etagen, i.e. kortikal, subkortikal-vegetativ, spinal und subjektiv (+/- heißt „Etage x zeigt höhere/geringere nozizeptive Aktivität bei MP-Patienten als bei Kontrollprobanden“).

4.2.4 Diskussion

Die Studie ergab ein distinktes Ergebnismuster für die einzelnen nozizeptiven Etagen. Während das Muster der Hitzeschmerzschwelle bei den MP-Patienten eine im Off erhöhte und im On normalisierte Schmerzsensibilität indiziert, zeigt sich für die Patienten in der Elektrophysiologie bei unauffälliger kortikaler Schmerzverarbeitung in beiden Phasen eine verminderte Reaktivität auf subkortikal-vegetativer Ebene (verminderte und verlangsamte SSR) und verstärkte Aktivität auf spinaler Ebene (erhöhter NFR) (Tabelle 3). Außerdem finden sich Hinweise auf MP-bedingte Störungen der Integration von nozizeptivem Input auf höheren zerebralen Ebenen (fehlende Korrelationen zwischen CHEPs und Ratings).

Auf den ersten Blick sind unauffällige Hirnpotentiale bei Störungen niedrigerer Etagen ein Widerspruch. Dieser löst sich jedoch auf, wenn man annimmt, dass Auffälligkeiten in den Parametern niedrigerer Etagen nicht nur durch afferente Störungen bedingt sein können, sondern ihr Ursprung auch in Dysfunktionen bei der efferenten Ansteuerung der peripheren Effektoren liegen könnte (vgl. Problem 3 in Abschnitt 3.1.1). In der vorliegenden Studie wären folglich – angezeigt durch die normalen CHEPs – intakte aufsteigende Schmerzbahnen bei den MP-Patienten denkbar. Gleichzeitig führt möglicherweise eine verminderte efferente Ansteuerung der Schweißdrüsen zur reduzierten SSR und eine verstärkte efferente Erregung des Biceps femoris zur erhöhten NFR Aktivität (eine genauere Modellvorstellung hierzu findet sich in Kapitel 5).

4.3 Artikel 3

Priebe, J.A., Kunz, M., Morcinek, C., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2015). Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain? *Journal of the Neurological Sciences* 359, 226-235.

Nachdem Studie 1 physiologische (Elektrophysiologie) und psychologische (Ratings) Indikatoren der nozizeptiven Aktivität fokussiert hat, will Studie 2 die Untersuchung des Schmerzsystems bei den MP-Patienten nicht nur auf das behaviorale Reaktionssystem ausdehnen, sondern mit der Schmerzmimik eine zentrale Komponente dieses Reaktionssystems mit starker kommunikativ-interaktiver Funktion auf Veränderungen hin überprüfen.

4.3.1 Theoretischer Hintergrund

Obgleich Defizite beim mimischen Enkodieren klassischer Emotionen für MP-Patienten bereits nachgewiesen wurden (Hypomimie), sind m.W. bis dato keine Studien bekannt, die sich mit Einschränkungen oder Veränderungen hinsichtlich des Schmerzausdrucks beschäftigen. Dabei hätten solche mimischen Anomalien, wie eingangs erläutert, weitreichende soziale und kommunikative Konsequenzen und wären zudem für MP-Patienten als potenzielle Schmerzpatienten auch aus klinisch-diagnostischer Perspektive im Hinblick auf die Notwendigkeit einer suffizienten Schmerzbehandlung kritisch.

Der in Artikel 3 berichteten Studie liegen folgende pathophysiologischen Überlegungen zugrunde: Durch die MP-bedingte mangelnde Innervation der Gesichtsmuskulatur könnte es besonders im Off zu einem generell reduzierten Schmerzausdruck kommen. Möglicherweise betrifft die Hypomimie gerade bei Patienten mit (noch) moderat ausgeprägter Symptomatik jedoch nicht alle

4 Experimentelle Arbeiten

Gesichtsmuskeln in gleichem Ausmaß. Folglich könnte die Funktionalität unterschiedlicher Gesichtsregionen ungleich stark erhalten sein, weshalb MP-Patienten bestimmte Elemente der schmerzähnlichen Sprache noch beherrschen könnten, während andere nicht mehr verfügbar sind. Daher würde man neben der generellen quantitativen Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks zusätzlich spezifische, eher qualitative Veränderungen desselben erwarten.

Die Untersuchung aus Artikel 3 hatte daher das Ziel, den mimischen Schmerzausdruck bei MP-Patienten sowohl im Off als auch im On hinsichtlich quantitativer und qualitativer Veränderungen zu untersuchen. Dafür wurde die mimische Aktivität der Probanden unter schmerzhafter Hitzestimulation aufgezeichnet und FACS-analysiert. Die Hypothesen der Studie waren, dass (1) die Schmerz-spezifischen mimische Aktivität bei den MP-Patienten besonders im Off reduziert ist und (2) einzelne Elemente des mimischen Schmerzausdrucks unterschiedlich stark von der Hypomimie betroffen sind.

4.3.2 Methode

Den Probanden wurden zunächst ein unter- und ein überschwelliger 5-sekündiger Hitzereiz (angepasst an die individuelle Hitzeschmerzschwelle) appliziert. Um die Schmerzmimik auch unter länger andauernder Stimulation zu untersuchen, folgte eine temporale Summationsprozedur: Kurze, überschwellige Einzelreize wechseln sich mit rund 20-sekündigen Reizserien, bestehend aus zehn sägezahnartig angeordneten, überschwelligen Einzelreizen, ab. Dabei wurde das Gesicht der Probanden videographiert, um mittels FACS eine Offline-Analyse der mimischen Aktivität zu ermöglichen. Auf eine genaue Darstellung der FACS-Analyse wird hier verzichtet, sie ist in Artikel 3 ausführlich beschrieben.

4.3.3 Ergebnisse

Hypothesenkonform zeigte sich bei den MP-Patienten eine generelle Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks im Off (Hypomimie), was sich im On weitgehend normalisierte. Dabei wirkte sich die generelle Reduktion der Schmerzmimik wie erwartet nicht auf alle Gesichtsregionen gleichermaßen aus. Während besonders das höchst schmerzrelevante Zusammenkneifen der Augen (AU6_7) in beiden Phasen bei den MP-Patienten seltener auftrat als bei den Gesunden, fanden sich keine Gruppenunterschiede für das ebenfalls schmerztypische Senken der Augenbrauen (AU4) und – wenn auch nur im On – für die Bewegungen der Oberlippe (AU9_10). Außerdem zeigten die MP-Patienten eine andere Komposition des mimischen Schmerzausdrucks. Während bei den Kontrollprobanden erwartungsgemäß das Zusammenkneifen der Augen (AU6_7) die dominante, relativ am häufigsten gezeigte AU war, war das bei den MP-Patienten sowohl im Off als auch im On das für Schmerz eher untypische Mundöffnen (AU25_26_27).

4 Experimentelle Arbeiten

Abbildung 6 illustriert die Unterschiede der mimischen Schmerzausdrücke zwischen den MP-Patienten und den Kontrollprobanden.

Abbildung 6: Mimische Veränderungen beim Morbus Parkinson



Mimischer Schmerzausdruck eines MP-Patienten im Off (links) und eines gesunden Kontrollprobanden (rechts): Die Abbildung illustriert (1) eine generelle Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks sowie (2) den geöffneten Mund als dominantes Element im mimischen Schmerzausdruck beim MP. Dagegen herrschen die typischen AUs, besonders das Zusammenknäueln der Augen (AU6_7), bei Gesunden vor. Bei dem MP-Patienten auf dem linken Bild fehlt letzteres gänzlich.

4.3.4 Diskussion

Hypothesenkonform fand sich ein (1) im Off generell reduzierter und (2) in beiden Phasen qualitativ veränderter Schmerzausdruck bei den MP-Patienten. Pathophysiologisch geht die schmerzbezogene Hypomimie im Off wohl auf dopaminergen Dysfunktionen der motorischen BG-Schleifen aufgrund der Degeneration der SNg und die damit einhergehende mangelnde Aktivierung der fazialen Nuclei im Hirnstamm zurück. Dafür spricht auch die – verglichen mit der Off-Phase - n - höhere Intensität des Schmerzausdrucks im On, wenn sich die Funktion des nigrostriatalen DA-Systems verbessert hat. Dass sich die eingeschränkte Gesichtsmotorik besonders in der Augenregion, dagegen weniger um die Mundpartie zeigt, mag mit der unterschiedlichen Innervation beider Regionen zusammenhängen. Die peri-orbitalen Muskeln (obere Gesichtshälfte) werden bilateral innerviert und sind damit kaum für willentliche Motorik zugänglich, während die Mundpartie kontralateral innerviert wird und damit eher willentlich kontrollierbar ist. Möglicherweise kompensieren die MP-Patienten ihre mimische Blockade,

5 Übergreifende Diskussion

indem sie den Schmerzausdruck durch willentliche Motorik bilden. Da ein bewusstes Posieren jedoch um die Augenregion schwer möglich ist, bleibt der Schmerzausdruck eher in der unteren Gesichtshälfte erhalten. Wohl auch deshalb wird das willentlich einfach auszuführende Mundöffnen von MP-Patienten in den mimischen Schmerzausdruck integriert (ein genaueres Modell wird in Kapitel 5 elaboriert).

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den beiden Studien

Beide Studien zeigen klar eine Betroffenheit bestimmter Elemente des nozizeptiven Systems bei MP-Patienten. In der Patientengruppe ergab sich eine erhöhte Schmerzsensibilität im psychophysikalisch unteren Bereich der Schmerz Wahrnehmung (erniedrigte Schmerzschwelle) im Off, aber nicht im On, während keine Gruppenunterschiede in den psychophysikalisch höheren Schmerz Wahrnehmungsbereichen auftraten (gleiche Ratings der Reize mit festgelegter Temperatur in Teil 1). Während die EEG-Parameter weder im Off noch im On Auffälligkeiten zeigten, waren die SSRs bei MP-Patienten in beiden Phasen erniedrigt und verzögert sowie die NFR-Amplitude bei unauffälligen Schwellen erhöht. Die Patientengruppe zeigte außerdem eine generelle, quantitative Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks (Hypomimie) im Off, nicht aber im On, die sich besonders in der oberen Gesichtshälfte manifestierte. Außerdem unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Komposition des mimischen Schmerzausdrucks: Das eigentlich untypische Mundöffnen (AU25_26_27) war das dominante Element im mimischen Schmerzausdruck bei den MP-Patienten, während es bei den Kontrollprobanden das Zusammenkneifen der Augen (AU6_7) war. Die qualitativen Veränderungen fanden sich zudem auch im On.

5. Übergreifende Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Dysfunktionen im nozizeptiven System bei MP-Patienten umfassender als in bisherigen Studien zu untersuchen und so ein präziseres pathophysiologisches Modell zu generieren. Dies geschah zunächst durch eine Aufbereitung der vorhandenen Literatur, die sich mit der Neurobiologie der zentralen Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten in Humanexperimenten und am Tiermodell beschäftigt (Artikel 1). Aus der Übersichtsarbeit wurde deutlich, dass MP-Patienten nicht nur häufiger als Vergleichsprobanden unter Schmerzen leiden, sondern dass auch ihre Schmerzverarbeitung in Richtung einer Hyperalgesie nachhaltig gestört zu sein scheint. Dies, so wird angenommen, geht auf Dysfunktionen in den nigrostriatalen Schmerzbahnen mit substantieller Beteiligung der BG (Borsook et al., 2010; Chudler & Dong, 1995) zurück – eine Annahme, die von Tiermodellen

5 Übergreifende Diskussion

gestützt wird, jedoch – wohl aufgrund des Fehlens von umfassenden Untersuchungsstrategien – noch nicht zu einem genaueren pathophysiologischen Modell geführt hat.

Aus der Literaturübersicht wurde sodann ein vorläufiges pathophysiologisches Modell entwickelt, das durch die erste empirische Arbeit überprüft und erweitert werden sollte, indem das nozizeptive System bei MP-Patienten mithilfe eines Multi-Methoden-Ansatzes umfassender als bisher untersucht wurde (Studie 1, Artikel 2). Die Studie ergab trotz Anzeichen von erhöhter Schmerzsensibilität im Off ein weitgehend intaktes afferentes Schmerzsystem bei den MP-Patienten, jedoch Störungen bei der Aktivierung peripherer Effektoren.

Während Studie 1 die psychophysiologischen Indikatoren nozizeptiver Aktivität fokussierte, wurde die Untersuchung in Studie 2 nicht nur auf die behaviorale Schmerzreaktion ausgedehnt sondern mit dem mimischen Schmerzausdruck eine hoch *Schmerz-indikative* Verhaltensweise mit starker kommunikativer Funktion herausgegriffen und auf MP-bedingte Änderungen hin untersucht (Artikel 3). Es fand sich bei den MP-Patienten eine quantitative Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks, die in der oberen Gesichtshälfte stärker als in der unteren ausgeprägt war. Dadurch verschob sich auch die relative Verteilung der einzelnen Elemente des Schmerzausdrucks hin zur Mundpartie: Während das Zusammenkneifen der Augen das häufigste Element im Schmerzausdruck der Gesunden war, fiel bei den MP-Patienten besonders das untypische Öffnen des Mundes auf.

Anhand dieser berichteten Daten soll nun zunächst das aus der Literaturübersicht abgeleitete Modell (Abb. 2/4) präzisiert werden. Anschließend soll studienübergreifend die möglicherweise zugrundeliegende Pathophysiologie diskutiert und genauer modelliert werden. Es schließt sich eine Diskussion der Implikationen der Befunde, insbesondere der gestörten mimischen Schmerzkommunikation, an.

5.1 Theoretische Modellvorstellungen zur Erklärung des Ergebnismuster

Sowohl die Literaturübersicht als auch die beiden empirischen Arbeiten haben klar gezeigt, dass das nozizeptive System bei MP-Patienten Dysfunktionen aufweist. Neben der im Off erniedrigten Schmerzschwelle, die sich im On auf das Niveau von Gesunden hebt, wurden durch die eigenen experimentellen Studien andere Autoren bestätigt (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005; Schestatsky et al., 2007; Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2011). Außerdem fanden sich eine erhöhte NF-Reflexaktivität und eine verminderte sudomotorische Aktivität sowie Veränderungen in der Schmerzmimik. Das spricht trotz verhältnismäßig milder Krankheitsschwere, angezeigt durch die moderate Motorsymptomatik, für MP-bedingte Dysfunktionen im nozizeptiven System in der untersuchten Patientenstichprobe.

5.1.1 Intaktheit des aufsteigenden und absteigenden Schmerzsystems

Die im Off erniedrigte Schmerzschwelle könnte grundsätzlich auf Störungen (1) der aufsteigenden exzitatorischen oder (2) der absteigenden inhibitorischen Bahnen oder (3) auf gestörte Schmerz-integrative Regelkreise über kortikale und subkortikale Areale zurückgehen. Die unauffälligen CHEPs sprechen jedoch für intakte aufsteigende exzitatorische Schmerzbahnen (Schestatsky et al., 2007), die unauffälligen NFR-Schwellen legen intakte absteigende inhibitorische Schmerzbahnen nahe (Mylius et al., 2008a; Mylius et al., 2011; Gerdelat-Mas et al., 2007). Folglich kommen als Erklärung für das Off-On-Pattern der subjektiven Schmerzschwelle am ehesten DA-induzierte Störungen der oben unter (3) genannten nozizeptiven Regelkreise im Off infrage, die sich durch die Steigerung der dopaminergen Aktivität im On auflösen und die Schmerzschwelle ansteigen lassen.

Untermauert wird die Annahme von gestörter nozizeptiver Integration auch durch den fehlenden Zusammenhang zwischen subjektiven Schmerzratings und CHEPs (Korrelationsanalyse) bei MP-Patienten, nicht jedoch bei den gesunden Kontrollprobanden. Im Gegensatz zu der erniedrigten Schmerzschwelle wurde jedoch im On keine Normalisierung des Zusammenhangs zwischen subjektiven Ratings und CHEPs für die MP-Patienten gefunden, was auf eine insuffiziente Wiederherstellung der beteiligten Regelkreise hindeutet.

5.1.2 Afferente vs. efferente Störungen im nozizeptiven System

Während Auffälligkeiten im Schmerzsystem bei MP-Patienten nicht überraschend sind, so ist zumindest das Muster der elektrophysiologischen Parameter in der vorliegenden Arbeit auffällig. Die MP-Patienten zeigen eine unauffällige kortikale Nozizeption (indiziert durch die unauffälligen CHEPs) bei gleichzeitigen Anomalien in den subkortikal-vegetativen (reduzierte SSRs) und spinalen Parametern (erhöhte NFR-Amplitude). Wenn man davon ausgeht, dass für unauffällige kortikale Prozessindikatoren (CHEPs) eine normale Schmerzverarbeitung auf den vorangehenden niedrigeren Levels (spinal, subkortikal-vegetativ) notwendige Voraussetzung ist, kann dieses Muster am ehesten mit Intaktheit der *afferenten* Bahnen bei gleichzeitigen Störungen der *efferenten* Inbetriebnahme der peripheren Effektoren erklärt werden.

Sympathische und motorische Nozifension

Mit der Hautantwort und dem NFR sind zwei physiologische Reaktionen vom MP betroffen, die bei normaler Funktionalität Teil der protektiven Reaktion auf einen Schmerzreiz (Nozifension) sind (Schestatsky et al., 2007; Mylius et al., 2008b). Bezüglich der Hautantworten scheint es zu einer unzureichenden sympathischen Aktivierung der Schweißdrüsen und damit zu einer ungenügenden Reaktion auf den potentiell schädlichen Schmerzreiz zu kommen.

5 Übergreifende Diskussion

Wenn auch konsistent mit einer Hyperalgesie-Annahme, so liegen die Ursachen für die erhöhte NF-Reflexaktivität wohl eher in Störungen der vermittelnden Motorik als direkt in der Nozizeption. Hierfür spricht, dass die NFR-Schwelle in dem untersuchten Patienten-Sample unauffällig war und damit wohl keine spinale Hyperalgesie vorliegt. Außerdem wurden verstärkte, nicht-nozizeptive Reflexe bei MP-Patienten bereits gezeigt (Basso et al., 1996).

Interessant ist hierbei, dass sowohl die verminderte sympathische Aktivität als auch die verstärkte NF-Reflexaktivität nicht nur im Off auftraten, sondern auch nach Medikamenteneinnahme und der damit einhergehenden Verbesserung der dopaminergen Funktion im On bestehen blieben. Dadurch kommt u.a. auch die Beteiligung anderer Transmitter und nicht-synaptischer Prozesse an den Auffälligkeiten infrage. Genauere Ausführungen hier finden sich in Abschnitt 5.3.

Mimische Nozifension

Mit der Mimik scheint auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Komponente des behavioralen Schmerzreaktionssystems vom MP betroffen. Es zeigte sich zum einen ein im Off reduzierter Schmerzausdruck bei MP-Patienten, der sich nach Medikamenteneinnahme quantitativ weitgehend normalisierte. Außerdem fanden sich spezifische, qualitative Veränderungen in der Schmerzmimik, die im Gegensatz zu dem generell gedämpften Schmerzausdruck auch im On bestehen blieben.

Auf den ersten Blick ist es kontraintuitiv, wie ein im Off reduzierter Schmerzausdruck – der ja eigentlich für vermindertes Schmerzempfinden spricht – mit einer de facto erhöhten Schmerzsensibilität einhergehen kann (Hitzeschmerzschwelle). Dieser Widerspruch zwischen den beiden Befunden kann jedoch aufgeklärt werden: Die erhöhte Schmerzsensibilität im Off (erniedrigte Schmerzschwelle) resultiert möglicherweise aus Störungen in den nozizeptiven Schleifen (Borsook et al., 2010; Chudler & Dong, 1995), während die Einschränkungen in der Mimik wohl auf Defizienzen in den motorischen Schleifen des nigrostriatalen DA-Systems zurückgehen (Kunz et al., 2011a).

Auch wenn im Gegensatz zur Sudomotorik und dem NFR der mimische Schmerzausdruck kein klassischer Nozifensor ist, so können ihm zumindest auf indirektem Wege nozifensive Funktionen zugeschrieben werden: Neben seiner Warnfunktion zielt der mimische Schmerzausdruck darauf ab, die Zuwendung und Hilfe von der Umwelt zu erhalten, und folglich den Organismus zu schützen (Hadjistavropoulos et al., 2011; Kunz et al., 2012b). Mit dem veränderten Schmerzausdruck ist neben dem NFR und den SSRs also eine weitere Komponente aus dem nozifensiven Repertoire bei MP-Patienten nicht normal funktionstüchtig.

Unklar bleibt jedoch, wo die Störungen der Efferenzen entspringen, ob beispielsweise zentrale Bahnen oder periphere Anteile des motorischen (NFR, Mimik) und des vegetativen Systems (SSR)

5 Übergreifende Diskussion

könnte, soll nun in das Modell aus Abbildung 7 integriert werden, um den Ursprung der gefundenen Störungen zumindest heuristisch genauer zu lokalisieren.

Dabei sollen nun Schritt für Schritt zunächst die Ergebnisse aus Artikel 2 implementiert werden. Anschließend werden mögliche Bottom-up-Mechanismen, die der gestörten Schmerzmimik zugrunde liegen könnten (Studie 2), in das Modell integriert. Mögliche psychologische Einflüsse, die mutmaßlich zu der veränderten Schmerzmimik beitragen, werden anschließend ausführlich diskutiert, ebenso wie die kommunikativen Folgen der mimischen Veränderungen.

5.2.1 Intaktheit des ascendierenden und descendierenden Schmerzsystems

Wie Abbildung 8 illustriert, erreicht das nozizeptive Signal über A δ -Fasern das medulläre Hinterhorn, wo es polysynaptisch über die α -Motoneurone im Vorderhorn den NFR auslöst. Außerdem steigt das nozizeptive Signal aus dem Hinterhorn über exzitatorische Bahnen (u.a. den spinothalamischen Trakt), die sowohl die BG als auch den Thalamus kreuzen, auf zu höheren Arealen. Von lateralen Kerngebieten des Thalamus erreicht das Signal den somatosensorischen Kortex (S1), wo es die CHEPs auslöst (laterales Schmerzsystem). Außerdem aktiviert das nozizeptive Signal über mediale Kerne des Thalamus, das ACC und die Insel, die wiederum mit S1 verschaltet sind, und so die CHEPs modulieren.

Aufgrund der unauffälligen kortikalen Parameter (CHEPs) geht die vorgeschlagene Modellvorstellung (Abbildung 8) von einer normalen Verarbeitung des nozizeptiven Signals bis hierhin und damit von einem weitgehend intakten ascendierenden exzitatorischen lateralen und medialen Schmerzsystem bei den MP-Patienten aus.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich jedoch mit der reduzierten Schmerzschwelle im Off Anzeichen für erhöhte Schmerzsensibilität im unteren Bereich der Schmerzrange bei MP-Patienten, womit andere Autoren bestätigt wurden (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005; Mylius et al., 2011). Da die ascendierenden Bahnen nicht gestört zu sein scheinen, kommt für die im Off erniedrigte Schmerzschwelle prinzipiell eine insuffiziente Hemmung des medullären Hinterhorns durch die descendierenden Bahnen mit dopaminergen Anteilen infrage. Da jedoch die NFR-Schwelle in beiden Phasen unauffällig war, scheinen sowohl die aus dem Hirnstamm absteigenden inhibitorischen Bahnen als auch deren Ansteuerung über die fronto-striatale Verbindung normal zu funktionieren (Schestatsky et al., 2007; Gerdelat-Mas et al., 2007)(Tiede et al., 2010).

Wie im vorangegangenen Kapitel bereits angedeutet, liegen den erniedrigten Schmerzschwellen im Off am ehesten Störungen in den nozizeptiven Regelkreisen unter Beteiligung der BG zugrunde. Da die Funktionalität der schmerzmodulierenden Bahnen mit Thalamus, ACC, S1 und

5 Übergreifende Diskussion

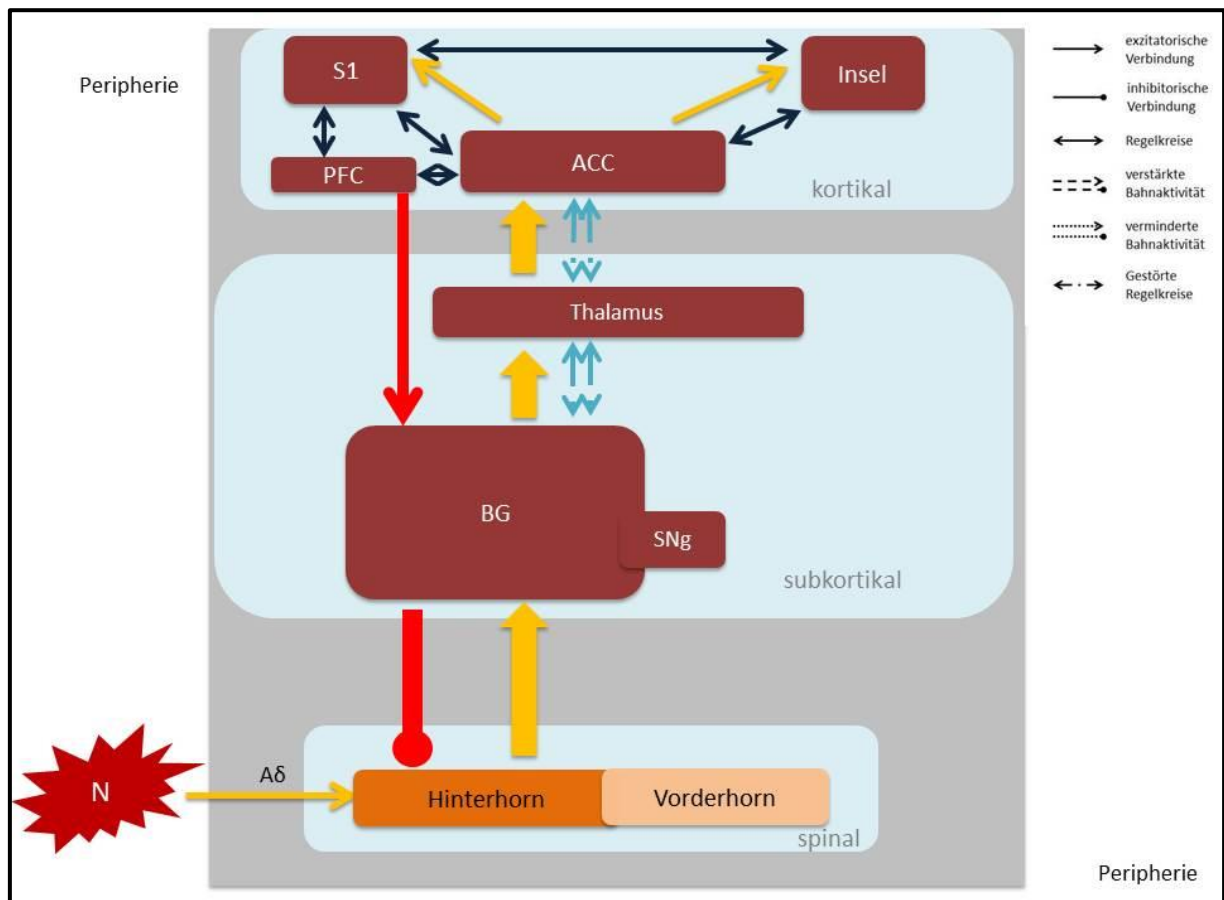
Insel zusammen mit den BG, der SNg und weiterer kortikaler Schaltstellen intakt zu sein scheinen (normale CHEPs) (Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009), liegt die Ursache für die gesenkte Schmerzschwelle wohl in dopaminergen Dysfunktionen in schmerzintegrativen Bahnen unter Beteiligung der BG. Besonders die kortikale Schleife über BG und Thalamus verdient hier Beachtung (Abb. 8, hellblaue Pfeile im Modell) (Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2008; Tinazzi et al., 2009; Borsook et al., 2010).

Auch der fehlende – bei Gesunden etablierte (Granovsky et al., 2008) und in Studie 1 replizierte – Zusammenhang zwischen den CHEPs-Amplituden und den subjektiven Ratings (nozizeptive Integration) bei den Patienten wird wahrscheinlich durch Störungen eben dieser Schleife bedingt. Im Gegensatz zur erniedrigten Hitzeschmerzschwelle (nur im Off) tritt dieses Defizit in beiden Phasen auf, was für eine insuffiziente Wiederherstellung der Funktionalität der spezifischen nozizeptiven Schleife durch die Medikamenteneinnahme spricht.

Unklar ist jedoch, warum es Auffälligkeiten in der Schmerzschwelle gibt, nicht aber in den Ratings der *fixierten* Hitzeschmerzreize (Teil 1 von Studie 1), die ebenfalls ein subjektives Maß darstellen. Offenbar verschiebt sich bei MP-Patienten nicht die gesamte psychophysikalische Schmerzkurve nach oben, wie es bei einer Hyperalgesie typisch wäre. Vielmehr scheint es beim MP zu einer Allodynie zu kommen: Die für eine Schmerzempfindung nötige Reizintensität sinkt im Vergleich zu Gesunden ab, während gemeinhin noxische Reize von den MP-Patienten ähnlich intensiv wie von Gesunden empfunden werden. Es ist jedenfalls denkbar, dass besonders der untere Bereich der Schmerzsensibilität (Schmerzschwelle) anfällig für MP-bedingte Veränderungen ist, und sich höhere Bereiche (Ratings) nicht oder erst später im Lauf der Erkrankung verschieben.

Ebenfalls liegt nahe, dass die nozizeptive Integration (Zusammenhang zwischen CHEPs und Ratings) sehr sensibel für eventuelle Störungen in den dopaminergen Regelkreisen ist, die sich in anderen Parametern (noch) nicht niederschlagen. Folglich normalisiert sich die nozizeptive Integration trotz deutlich gesteigerter (aber ggf. nicht komplett wieder hergestellter) nigrostriataler DA-Funktion im On nicht, während die Verbesserung der DA-Funktion aber ausreicht, um die Hitzeschmerzschwelle wieder nach oben zu verschieben.

Abbildung 8: Weitgehend intakte Komponenten des Schmerzsystems bei Parkinson-Patienten



Nach noxischer Stimulation (N) erreicht das nozizeptive Signal über A δ -Fasern das medulläre Hinterhorn, wo es polysynaptisch über das Vorderhorn den NFR auslöst. Außerdem entspringen im Hinterhorn aufsteigende exzitatorische Bahnen (bes. spinothalamischer Trakt), die u.a. den Thalamus und die BG kreuzen und über das ACC höhere kortikale Regionen erreichen (orange). Gleichzeitig werden über den Kortex aus dem Hirnstamm absteigende inhibitorische Schmerzbahnen mit dopaminergen Anteilen in Betrieb genommen, die das medulläre Hinterhorn bei noxischer Stimulation hemmen (rot). Da sowohl die CHEPs als auch die NFR-Schwelle unauffällig waren, scheint die Nozizeption bis zu diesem Punkt bei den MP-Patienten weitgehend intakt zu sein. Aufgrund der im Off erniedrigten Schmerzschwellen können jedoch leichte Störungen der Schmerz-modulierenden Regelkreise über kortikale Areale, Thalamus und BG (hellblau) nicht ausgeschlossen werden. **S1**: Somatosensorischer Kortex, **PFC**: Präfrontalkortex.

5.2.2 Störungen der efferenten Ansteuerung von Sudomotorik und Biceps femoris

Die gefundenen elektrophysiologischen Auffälligkeiten scheinen am ehesten mit Problemen in der efferenten Ansteuerung peripherer nozifensiven Effektoren, i.e. der Sudomotorik (SSR) und des Biceps femoris (NFR), erklärbar zu sein (vgl. Abschnitt 5.1.2).

Die unter anderem durch noxische Stimuli auslösbare SSR entsteht durch die Aktivierung des medialen Schmerzsystems, das das nozizeptive Signal zu höheren Arealen transmittiert und unter anderem über den spinorethikulären Trakt zu einer Aktivierung des ACC führt. Vom ACC überträgt ein Zweig das Signal zu höheren kortikalen Zentren (z.B. Insel, S1), ein anderer Zweig bringt das Signal vom ACC zum anterioren Hypothalamus. Dieser produziert die SSR über Verbindungen zum

5 Übergreifende Diskussion

Hirnstamm, den vegetativen Ganglien (VG) und den post-ganglionären C-Fasern (Zis et al., 2016; Arunodaya & Taly, 1995; Vetrugno et al., 2003; Pan et al., 2006; Mylius et al., 2008b).

Zur Erklärung der sympathischen Unterfunktion bei den MP-Patienten sollte das PAG fokussiert werden, das dopaminergen Neurone enthält und exzitatorischen Input aus der SNg erhält. Diese erregenden Inputs nehmen beim MP durch die Degeneration der SNg ab (Flores et al., 2004). Da die neuronale Degeneration beim MP mit Läsionen der motorischen Kerne in den dorsalen Laminae XI und X sowie im retikulären Bereich in tiefen medullären Zonen beginnt und im Krankheitsverlauf nach oben fortschreitet, ist es weiter einleuchtend, dass bereits bei MP-Patienten mit vergleichsweise leichter Symptomatik diese vegetativen Auffälligkeiten beobachtbar sind (Braak et al., 2003; Zambreanu et al., 2005; Benarroch, 2006).

Bezugnehmend auf andere Autoren, die reduzierte SSRs auf nicht schmerzhaft stimuli bei MP-Patienten fanden (Wang et al., 1993; Hirashima et al., 1996; Fusina et al., 1999), wären jedoch neben zentralen dopaminergen Dysfunktionen auch Störungen in den peripheren Zweigen des vegetativen Nervensystems (VNS), besonders eine verminderte post-ganglionäre cholinerge Aktivität, als Erklärung für die vegetativen Hypoaktivität möglich. Außerdem wäre die Beteiligung nicht-synaptischer Prozesse, beispielsweise Polyneuropathie-bedingte⁵ Läsionen der peripheren Fasern des sympathischen Nervensystems, denkbar.

Derlei Überlegungen liegen auch deshalb nahe, da die vegetativen Auffälligkeiten in Studie 2 im On bestehen blieben; sie können jedoch aufgrund fehlender spezifischer Tests hier nicht abschließend geklärt werden (Wang et al., 1993; Arunodaya & Taly, 1995; Hirashima et al., 1996; Fusina et al., 1999).

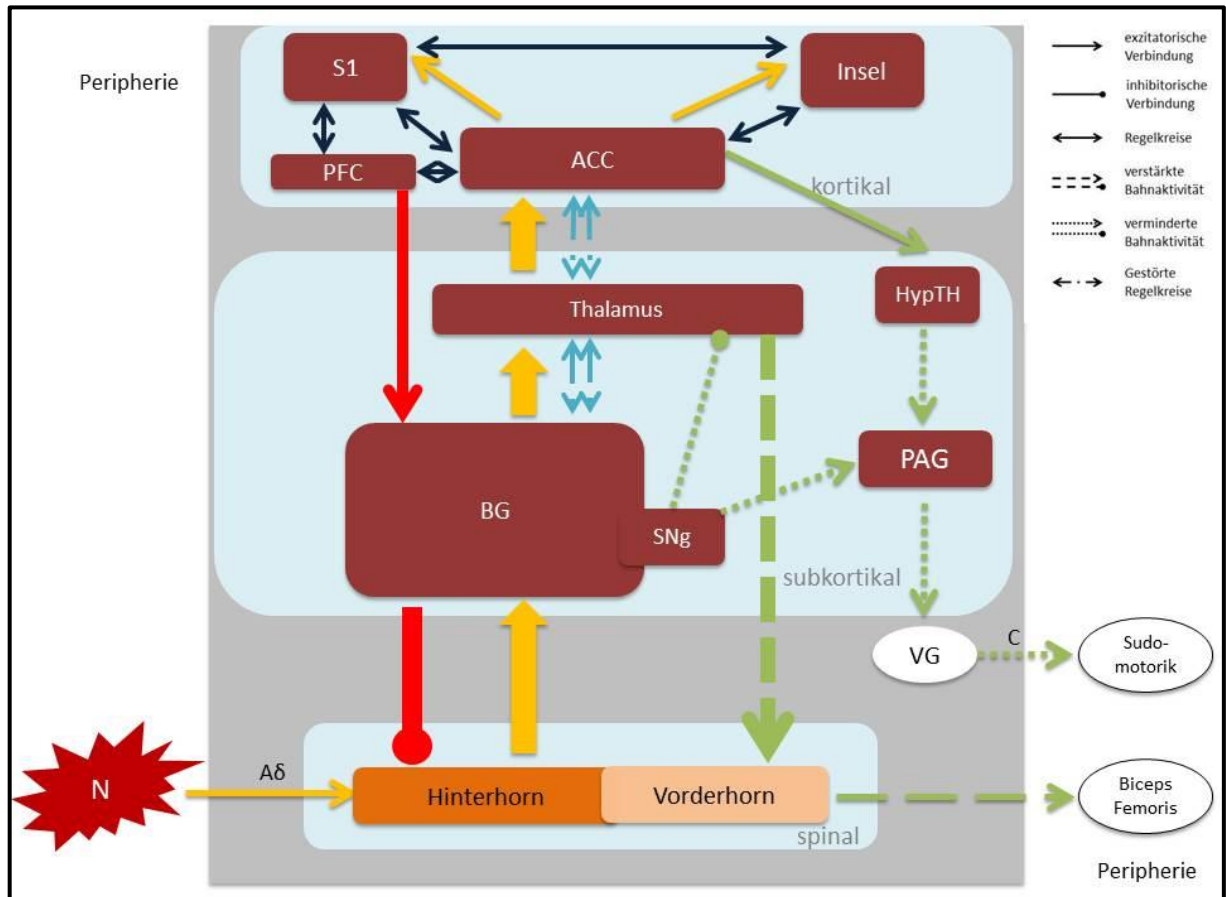
Ähnlich wie beim SSR ist die Ursache der verstärkten NF-Reflexaktivität ebenfalls wohl eher in der efferenten Ansteuerung der Motorik, denn in afferenten nozizeptiven Störungen zu suchen (siehe Abschnitt 5.1.2), da die normale NFR-Schwelle und auch die unauffälligen kortikalen Parameter auf intakte spinale Nozizeption hindeuten. Wahrscheinlich liegen die Ursachen für die erhöhte NF-Reflexaktivität der MP-Patienten in einer defizienten Inhibition der Motorik-fördernden Kerne des Thalamus durch die degenerierende SNg, infolge dessen es zu einer Überaktivierung des medullären Vorderhorns kommt. Passend hierzu wurden vergrößerte nicht-nozizeptive Reflexamplituden bei MP Patienten bereits gezeigt (Basso et al., 1996). Auch hier bleibt jedoch unklar, warum diese Auffälligkeit im On bestehen bleibt, wenn die Funktionalität des nigrostriatalen DA-Systems sich deutlich verbessert haben und die SNg folglich die motorischen

⁵ Zwar waren neurologische Erkrankungen (außer MP) Ausschlusskriterium. Jedoch wurden subklinische und damit in den vorliegenden Studien möglicherweise unentdeckte Polyneuropathien bei MP-Patienten bereits nachgewiesen (Toth et al., 2010).

5 Übergreifende Diskussion

Anteile des Thalamus wieder stärker hemmen sollte. Abbildung 9 ergänzt Abbildung 8 um die vorangegangenen Überlegungen.

Abbildung 9: Pathophysiologisches Modell aus der Übersichtsarbeit und Studie 1



Mangelnder exzitatorischer Input von der SNg an das PAG führt möglicherweise zu einer mangelnden Exzitation der vegetativen Ganglien (VG) und folglich zu der reduzierten Sudo-motorik (grün). Für die erhöhte NF-Reflexaktivität könnte mangelnde Inhibition der Motorik-fördernden Anteile des Thalamus via SNg verantwortlich sein, was zu einer Hyperaktivierung der Motorneurone im medullären Vorderhorn führt (grün). **HypTH** = Hypothalamus.

5.2.3 Veränderungen des mimischen Schmerzausdrucks

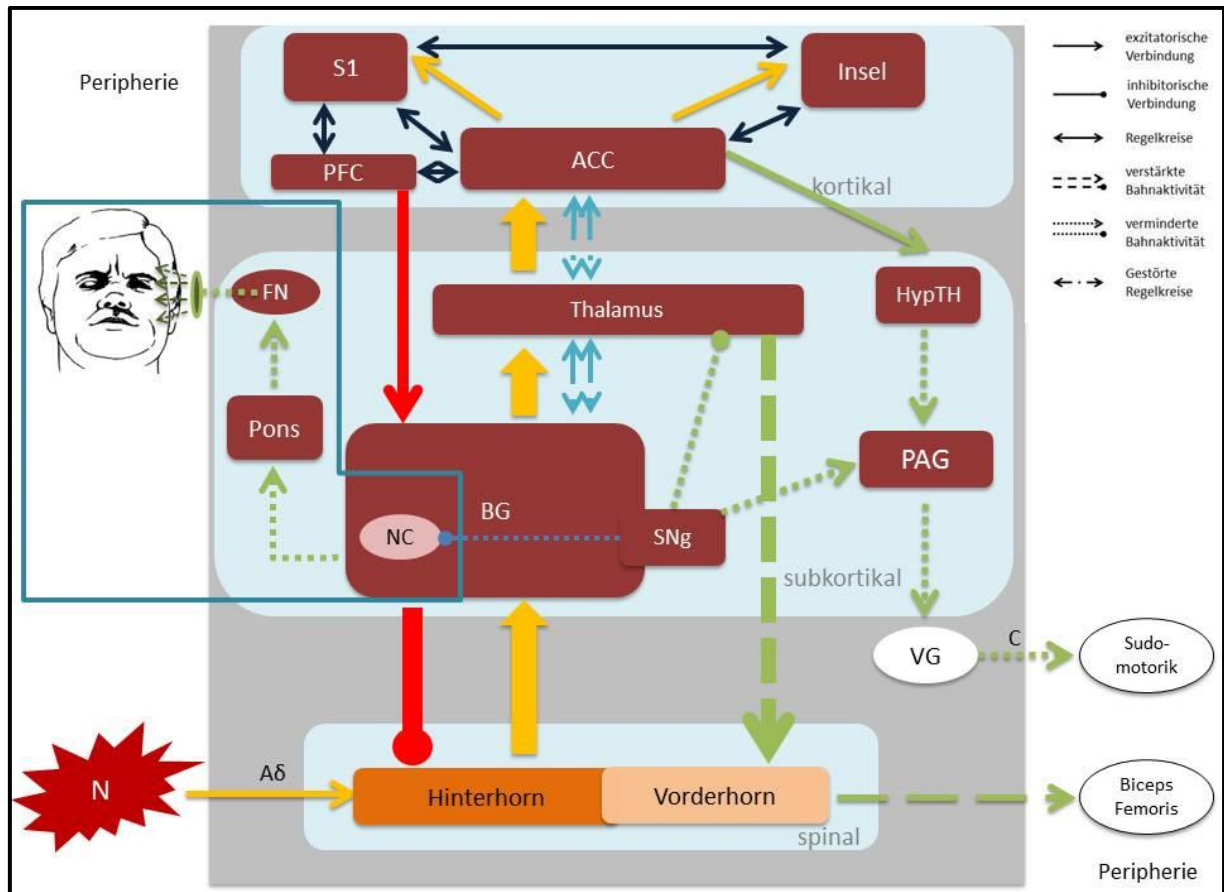
Neben einer generellen Reduktion im Off (quantitative Veränderungen) wurden im mimischen Schmerzausdruck der MP-Patienten auch spezifische, eher qualitative Auffälligkeiten gefunden, die im On bestehen blieben. Während der im Off reduzierte Schmerzausdruck weitgehend physiologisch erklärbar ist (Bottom-up), werden die spezifischen Komponenten wahrscheinlich zusätzlich durch operante Faktoren bedingt (Top-down). Diese Überlegungen werden im Folgenden elaboriert.

5 Übergreifende Diskussion

Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks

Wie den NFR-Störungen liegen wohl auch den mimischen Veränderungen eher motorische denn nozizeptive Ursachen zugrunde, zumal eine erhöhte Schmerzsensibilität sich eigentlich in einem verstärkten mimischen Schmerzausdruck manifestieren sollte. Abbildung 10 ergänzt das bekannte Modell aus Abbildung 9 um die Mimik-Komponente.

Abbildung 10: Gesamtmodell der Pathophysiologie aus den drei Artikeln



Die reduzierte Intensität des mimischen Schmerzausdrucks resultiert möglicherweise aus mangelnder Inhibition des Ncl. Caudatus (NC) (rosa) und der damit verbundenen verminderten Aktivierung (grün) der fazialen Nuclei im Pons und folglich des FN. Mögliche Mechanismen zu den spezifischen Veränderungen in der Schmerzmimik finden sich in Abb. 11, die den blauen Kasten von Abb. 10 ergänzt.

Der reduzierte mimische Schmerzausdruck bei den MP-Patienten wird möglicherweise bedingt durch eine unzureichende Aktivierung der Kerne des FN im Pons (Hirnstamm) über die Basalganglien und der daraus resultierenden mangelnden Aktivierung der Gesichtsmuskulatur. Besondere Beachtung verdient hier der Ncl. Caudatus (NC), dessen Aktivität in einer Studie an Gesunden negativ mit der Stärke des mimischen Schmerzausdrucks korrelierte (Kunz et al., 2011a). Beim MP kommt es durch mangelnde hemmende Inputs aus der degenerierenden SNg zu einem hyperaktiven NC, was mit einer reduzierten mimischen Schmerzantwort im Off einhergeht. Mit Normalisierung der nigrostriatalen DA-Aktivität bei den MP-Patienten nach

5 Übergreifende Diskussion

Medikamenteneinnahme jedoch sinkt die Aktivität des NC bedingt durch einen Anstieg der hemmenden Inputs aus der SNg wieder, was wiederum konsistent ist mit der im Vergleich zum Off erhöhten Schmerzexpression im On.

Eine reine Bottom-up-Erklärung der mimischen Auffälligkeiten stößt jedoch bei den spezifischen Veränderungen an ihre Grenzen; es ist rein physiologisch schwer erklärbar, warum (1) mit dem Öffnen des Mundes (AU25_26_27) eine für Schmerz eher untypische faziale Bewegung dominantes Element im mimischen Schmerzausdruck der MP-Patienten ist und (2) die spezifischen Veränderungen im Gegensatz zur generellen Reduktion im On bestehen bleiben, wenn die MP-Patienten ja rein motorisch wieder zu einem weitgehend normalen Schmerzausdruck in der Lage sein sollten. Im Folgenden sollen daher Mechanismen diskutiert werden, die an den spezifischen Veränderungen beteiligt sein könnten.

Mundöffnen als Kompensation

Möglicherweise integrieren MP-Patienten *willentlich* das Mundöffnen in ihren Schmerzausdruck, um ihr mimisches Defizit zu kompensieren. Dass diese willentliche Kompensation nur in der unteren Gesichtshälfte stattfindet, hat wiederum physiologische Gründe, nämlich unterschiedliche Innervationspfade der oberen und unteren Gesichtshälfte: Die Mundpartie (untere Gesichtshälfte) wird kontralateral innerviert, was mit einer hohen willentlichen Kontrollierbarkeit der dortigen Muskeln einhergeht. Die Muskeln der Peri-Orbital-Region (obere Gesichtshälfte) dagegen sind aufgrund ihrer bilateralen Innervation weniger willentlich kontrollierbar. Folglich kann eine willentliche Kompensation nur in der unteren Gesichtshälfte stattfinden (Rinn, 1984). Dass bei MP-Patienten besonders die Spontanmimik eingeschränkt ist, während ein willentliches „Posieren“ von Gesichtsausdrücken zumindest weitgehend funktioniert, konnte für klassische Emotionen bereits gezeigt werden (Smith et al., 1996; Simons et al., 2003).

Geht man davon aus, dass MP-Patienten in der Tat einen willentlichen Ausdruck („Kompensationsausdruck“) als mimische Reaktion auf Schmerzen formen, um ihr motorisches Defizit im Off zu kompensieren, bleibt unklar, (1) wie es zur Aufnahme des veränderten Ausdrucks ins Verhaltensrepertoire kommt und (2) warum dieser Kompensationsausdruck auch im On gezeigt wird. Nach Medikamenteneinnahme sollte die motorische Funktionalität ja deutlich verbessert und ein normaler mimischer Schmerzausdruck möglich sein. Im Folgenden sollen nun Mechanismen vorgeschlagen werden, die das Modell aus Abbildung 3 aufgreifen, und so versuchen, die Entstehung der spezifischen Veränderungen sowie ihren Fortbestand im On zu erklären.

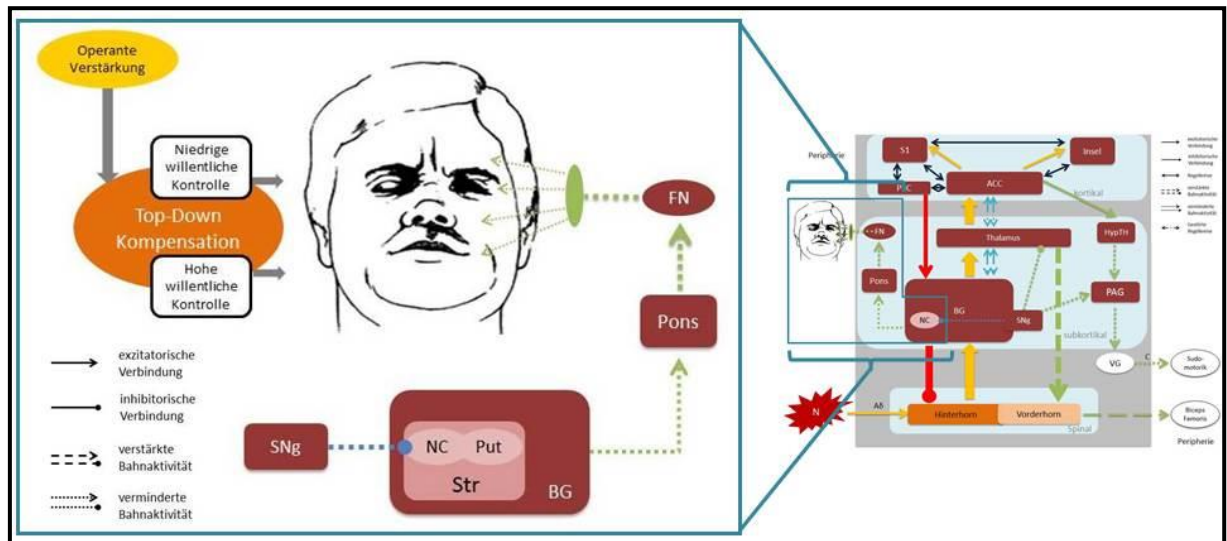
Operante Konditionierung des Kompensationsausdrucks

Die einfachste Erklärung für den auch im On spezifisch veränderten mimischen Schmerzausdruck der MP-Patienten wäre eine insuffiziente Wiederherstellung der motorischen Funktionalität auch nach DA-Medikamenteneinnahme. Dagegen spricht jedoch, dass sich die Funktion der Gesichtsmotorik durch Medikamenteneinnahme de facto deutlich steigert, angezeigt durch die Normalisierung des im Off reduzierten Gesichtsausdrucks im On. Außerdem wäre durch diese Annahme ohnehin nur das Fortbestehen des Kompensationsausdrucks im On erklärbar, nicht jedoch seine originäre Entstehung und Integration ins Verhaltensrepertoire.

Hier ist eine operante Komponente denkbar. Möglicherweise wird der im Off willentlich und im Rahmen der motorischen Möglichkeiten (Funktionalität der Mundpartie) gezeigte qualitativ veränderte Schmerzausdruck von der Umwelt verstärkt, beispielsweise durch Zuwendung und der damit verbundenen Schmerzlinderung. Im Gegenzug können die klassischen Elemente des mimischen Schmerzausdrucks, der wegen motorischer Dysfunktionen ja nicht mehr verfügbar ist und damit nicht mehr gezeigt wird, auch nicht mehr operant bekräftigt werden. Folglich wird er verlernt (Extinktion) bzw. vom Kompensationsausdruck überschrieben, so dass die MP-Patienten den klassischen Ausdruck auch dann nicht mehr einsetzen, wenn sie rein motorisch (Bottom-up) eigentlich wieder in der Lage hierzu wären – nämlich wenn die dopaminergen Funktion im On wiederhergestellt ist.

5 Übergreifende Diskussion

Abbildung 11: Bottom-up- und Top-down-Prozesse hinter den mimischen Veränderungen



Mangelnde Innervation der fazialen Nuclei im Pons bedingt durch einen durch die SNg nicht suffizient gehemmten NC führt zu einer generellen Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks (Hypomimie). Top-down wird diese mimische Bottom-up-Blockade möglicherweise durch willentliche Generierung von „einfacher“ (Schmerz-) Mimik (z.B. Mundöffnen) kompensiert („Kompensationsausdruck“). Dies funktioniert effektiv in der kontralateral innervierten unteren Gesichtshälfte (hohe willentliche Kontrolle), während aufgrund der bilateralen Innervation und der schweren willentlichen Kontrollierbarkeit der Motorik in der oberen Gesichtshälfte die Hypomimie dort weitgehend bestehen bleibt und auch keine neuen Elemente in den Schmerzausdruck implementiert werden können. Möglicherweise bekräftigt die Umwelt den „Kompensationsausdruck“ durch Zuwendung, weswegen er im Verhaltensrepertoire verankert wird und den klassischen Schmerzausdruck überschreibt. **Str** = Striatum, **Put** = Putamen..

5.3 Die Rolle von Dopamin

Die Literaturübersicht aus Artikel 1 hat bereits gezeigt, dass die vereinfachende Grundannahme „Hypersensibilität im Off, Normalisierung im On“ für MP-Patienten in dieser starren Form nicht gültig ist (vgl. Abschnitt 2.1.6). Das gilt auch für die Studien der vorliegenden Arbeit. Das erwartete Muster – Auffälligkeiten im Off, Normalisierung im On – konnte lediglich für die subjektive Schmerzschwelle und die generelle Intensität des mimischen Schmerzausdrucks nachgewiesen werden. In vielen der anderen Parameter fanden sich in beiden Phasen keine oder kaum Auffälligkeiten (CHEPs, NFR), während in anderen Parametern Auffälligkeiten sowohl im Off als auch im On auftraten (SSR, NFR-Amplitude und qualitative Mimik-Veränderungen).

Die vielen unauffälligen nozizeptiven Parameter in der vorliegenden Patientengruppe sind wohl auf deren nur geringe Degeneration der SNg und damit auf ein nur moderat beeinträchtigtes nigrostriatales DA-System zurückzuführen, was auch durch die verhältnismäßig leichte Motor-Symptomatik (mittlerer UPDRS-Score = 18.4/108) angezeigt wird. Möglicherweise ist das nozizeptive System der Stichprobe noch weitgehend intakt, so dass sich Veränderungen nur in einem Absinken des unteren Endes der Schmerzskala manifestieren, angezeigt durch die reduzierte Hitzeschmerzschwelle im Off.

5 Übergreifende Diskussion

Andererseits verwundert es auf den ersten Blick, dass die stark reduzierte sympathische Reaktivität (SSR) sowie die erhöhte NF-Reflexfähigkeit sich im Gegensatz zur subjektiven Schmerzschwelle im On nicht normalisieren, wenn die nigrostriatale DA-Funktion eigentlich wieder hergestellt bzw. substantiell verbessert sein sollte. Spekulativ kommen hierfür drei mögliche Erklärungen infrage: (1) Die Wiederherstellung der dopaminergen Funktion nach Medikamenteneinnahme ist nicht ausreichend. (2) Neben DA spielen möglicherweise auch Dysfunktionen anderer Transmittersysteme, bspw. des serotonergen oder cholinergen, eine Rolle, die durch die DA-Medikation nicht beseitigt werden können. (3) Nicht-synaptische Prozesse, wie Läsionen der zentralen oder peripheren (efferenten) Bahnen, könnten zu den Auffälligkeiten beitragen. Hierfür wäre aber weitere, besonders physiologische, Forschung nötig (Wang et al., 1993; Arunodaya & Taly, 1995; Hirashima et al., 1996; Fusina et al., 1999).

Ähnliches gilt für den mimischen Schmerzausdruck. Zwar normalisiert sich seine Intensität nach Medikamenteneinnahme, jedoch bleiben die qualitativen Änderungen (Dominanz des Mundöffnens/Ausfall der Peri-Orbital-Region) im On bestehen. Als Ursache ist hier wohl ebenfalls nicht nur eine mangelnde Wiederherstellung der Funktionstüchtigkeit des DA-Systems verantwortlich, sondern wahrscheinlich auch eine Lernkomponente als Top-down-Prozess (vgl. Abschnitt 5.2.3).

Man muss jedoch anmerken, dass mit dem Design der vorliegenden Studie der Einfluss von DA möglicherweise suboptimal untersucht worden ist. Zwar bedienen sich beide Studien einer gängigen Off-On-Operationalisierung, nämlich eines Zeitintervalls von einer Stunde, um die Medikamentenwirkung zu gewährleisten; jedoch sind aufgrund der sehr heterogenen Medikation (l-Dopa-Präparate/DA-Agonisten, teilweise unterstützt durch MAO-Hemmer oder Retard-Präparate) Unterschiede zwischen den Patienten sowohl in der Tiefe des Off als auch im Grad der Wiederherstellung der dopaminergen Funktion im On wahrscheinlich. Um dem entgegen zu wirken, wurden die Patienten zumindest vor dem zweiten Testblock gefragt, ob die Symptomlinderung das gewohnte Ausmaß erreicht habe. Nur wenn dies bejaht wurde, was bei allen Patienten der Fall war, wurde der Test fortgesetzt.

5.4 Theoretische und klinische Implikationen

Die vorliegenden grundlagenorientierten Studien zeigen u.a. (1) wie komplex sich die Pathophysiologie der nozizeptiven Dysfunktionen beim MP gestaltet und (2) welche hohen methodischen Standards nötig sind, um die Funktion des Schmerzsystems adäquat abzubilden. Die vorliegende Arbeit leistet insofern ihren Beitrag, dass sie (1) m.W. erstmals ein Ergebnismuster diskutiert, das zur Differenzierung von Störungen der afferenten und efferenten Systeme

5 Übergreifende Diskussion

beitragen kann und (2) erstmals untersucht, ob auch die faziale Schmerzkommunikation von MP-bedingten Störungen betroffen ist.

5.4.1 Implikationen aus Studie 1

Studie 1 zeigt deutlich, dass beim MP Störungen im Schmerzsystem auftreten, die, wie zumindest die Hitzeschmerzschwelle zeigt, teilweise DA-responsiv sind. Interessant ist hierbei, dass es sich streng genommen nicht um eine klassische Hyperalgesie mit einer generellen Verschiebung der psychophysikalischen Schmerzkurve, sondern eher um eine Allodynie handelt. Das zeigen die fehlenden Unterschiede in den Ratings der festgelegten Hitzeschmerzreize in Teil 1 der ersten Studie.

Außerdem wird deutlich, welche große methodische Herausforderung die Lokalisation der Pathophysiologie des nozizeptiven Systems bei MP-Patienten ist, zumal die gemessenen physiologischen Reaktionen stets Indikatoren für afferente *und* efferente Prozesse darstellen, und diese *direkt* nur schwer voneinander abgegrenzt werden können. So ist die Interpretation von Studie 1, die efferente Störungen bei gleichzeitig intakten nozizeptiven Afferenzen postuliert, zwar konsistent mit den vorliegenden Daten, jedoch sind die genutzten Methoden keine spezifischen Tests für diese Annahme. Hierfür wäre weitere Forschung nötig, die die Aktivität efferenter Bahnen direkter misst, beispielsweise über die Nervenleitgeschwindigkeit (vgl. auch Abschnitt 5.6).

5.4.2 Implikationen aus Studie 2

In Abschnitt 3.2 wurde elaboriert, welche komplexe Interaktionskaskade der mimische Schmerzausdruck in Gang setzt. Aufgrund der mimischen Veränderungen, die ihren Ursprung wohl in einer defizienten Gesichtsmotorik haben, wahrscheinlich aber durch verschiedene Top-down-Einflüsse moduliert werden, ist der fehlerfreie Ablauf dieser Kaskade bei MP-Patienten gefährdet – mit möglicherweise weitreichenden kommunikativen Folgen.

Mehr Schmerz, weniger Ausdruck

Zunächst fällt auf, dass eine *erhöhte* Schmerzsensibilität (Schmerzschwelle: Allodynie) bei MP-Patienten einhergeht mit einem *verminderten* mimischen Schmerzausdruck. Obgleich bei MP-Patienten mehr Schmerz auftritt, der normalerweise durch den (verstärkten) mimischen Schmerzausdruck unterstrichen wird (Kunz et al., 2004; Kunz et al., 2012b), findet sich eine quantitativ verringerte mimische Schmerzexpression. Diese Dissoziation ist möglicherweise darin begründet, dass die mimischen Defizite auf Störungen im *motorischen* System zurückgehen, die nozizeptiven Anomalien aber auf Dysfunktionen im *Schmerzsystem* (vgl. Abschnitt 5.1.2).

5 Übergreifende Diskussion

Man könnte nun argumentieren, dass die Dissoziation zwischen Stärke des Schmerzausdrucks und der berichteten Schmerzintensität auch vor dem Hintergrund der Facial Feedback-Hypothese kontraintuitiv ist, nach der die reduzierte Expression ja auch zu einer reduzierten, nicht zu einer erhöhten Schmerzempfindung führen sollte. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass der subjektive Output eines hyperaktiven Schmerzsystems nur durch einen verminderten mimischen Schmerzausdruck auf normales Niveau reduziert werden kann. Ein Vergleich der Schmerzempfindung mit Gesunden ist daher wenig zielführend, um die Wirkung von Facial Feedback bei MP-Patienten nachzuweisen: Eine leichte Hemmung der Schmerzempfindung durch die mangelnde mimische Aktivität bei MP-Patienten könnte beispielsweise überlagert sein von der im Vergleich zu Gesunden erhöhten Schmerzsensibilität. Man müsste vielmehr MP-Patienten mit reduziertem Schmerzausdruck im Vergleich zu MP-Patienten mit normalem Schmerzausdruck in ihrem Schmerzerleben vergleichen, um einen möglichen Einfluss von Facial Feedback zu entdecken. Da die Evidenz für die Facial Feedback-Hypothese im Schmerzkontext aber ohnehin schwach ist (Prkachin, 2005; Kunz et al., 2011b) und folglich eine Rückwirkung des mimischen Ausdrucks auf das Schmerzerleben wohl keine klinische Relevanz hätte, sind diese Überlegungen nur theoretischer Natur.

Dekodierungsprobleme durch die Umwelt

Der reduzierte mimische Schmerzausdruck könnte im sozialen und klinischen Kontext problematisch sein, da die Umwelt den erlebten Schmerz des MP-Patienten besonders im Off unterschätzen könnte, wenn dieser nicht ausreichend mimisch untermalt wird. Ein Unterschätzen des Schmerzes ist aber nicht die einzig denkbare problematische Folge der mimischen Dysfunktionen. Die qualitativen Veränderungen könnten vielmehr dazu führen, dass die Umwelt den mimischen Schmerzausdruck überhaupt nicht mehr als solchen erkennt. Derartige Dekodierungsprobleme könnten zum einen auf die Dominanz des für Schmerz eigentlich untypischen Mundöffnens im Schmerzausdruck der MP-Patienten zurückgehen. Allerdings ist auch der weitgehende Ausfall der Peri-Orbital-Region (AU6_7), die die sensorische Dimension des Schmerzes enkodiert (vgl. Abschnitt 3.2.1), bei weniger starker Betroffenheit der affektiven Dimension (AU4, AU9_10) an sich problematisch (Kunz et al., 2012b). MP-Patienten zeigen folglich ein unausgewogenes Schmerz-Signal, das der Umwelt weniger Information liefert als ein intakter Schmerzausdruck. In Kombination mit dem unüblichen Mundöffnen wird die Dekodierung möglicherweise so erschwert, dass der Schmerzausdruck der MP-Patienten von der Umwelt als solcher kaum mehr erkannt und auch nicht mehr adäquat auf ihn reagiert wird (Zuwendung, Hilfeverhalten, Empathie). Damit fehlt dann möglicherweise die operante Bekräftigung des mimischen Schmerzausdrucks (vgl. Abschnitt 3.2.2), was zu seiner fortschreitenden Löschung aus dem Verhaltensrepertoire beitragen kann.

5 Übergreifende Diskussion

Die Veränderungen des mimischen Schmerzausdrucks beim MP sind dabei auch ein Problem im klinischen Kontext, da eine authentische mimische Schmerzkommunikation essenziell ist, um eine suffiziente Schmerzbehandlung zu erhalten. Damit sind die mimischen Veränderungen besonders kritisch für die MP-Patienten, die an chronischen Schmerzen leiden (Kapesser & Williams, 2002). Erschwerend kommt hier im Gegensatz zu vielen anderen chronischen Schmerzpatienten hinzu, dass bei MP-Patienten möglicherweise neben der Mimik auch andere behaviorale Schmerzkommunikationskanäle, wie Bewegungen, Vokalisation oder auch Verbalisierung, die das mimische Defizit möglicherweise in Ansätzen kompensieren könnten, nicht mehr fehlerfrei funktionieren. So wurden beispielsweise Auffälligkeiten in der Sprachmelodie, der Vokalisation oder der Gestik bei MP-Patienten gefunden (Canter, 1963; Darkins et al., 1988; Helm-Estabrooks et al., 2004; Cleary et al., 2011), was diese Kanäle ebenfalls für eine adäquate Schmerzexpression disqualifiziert.

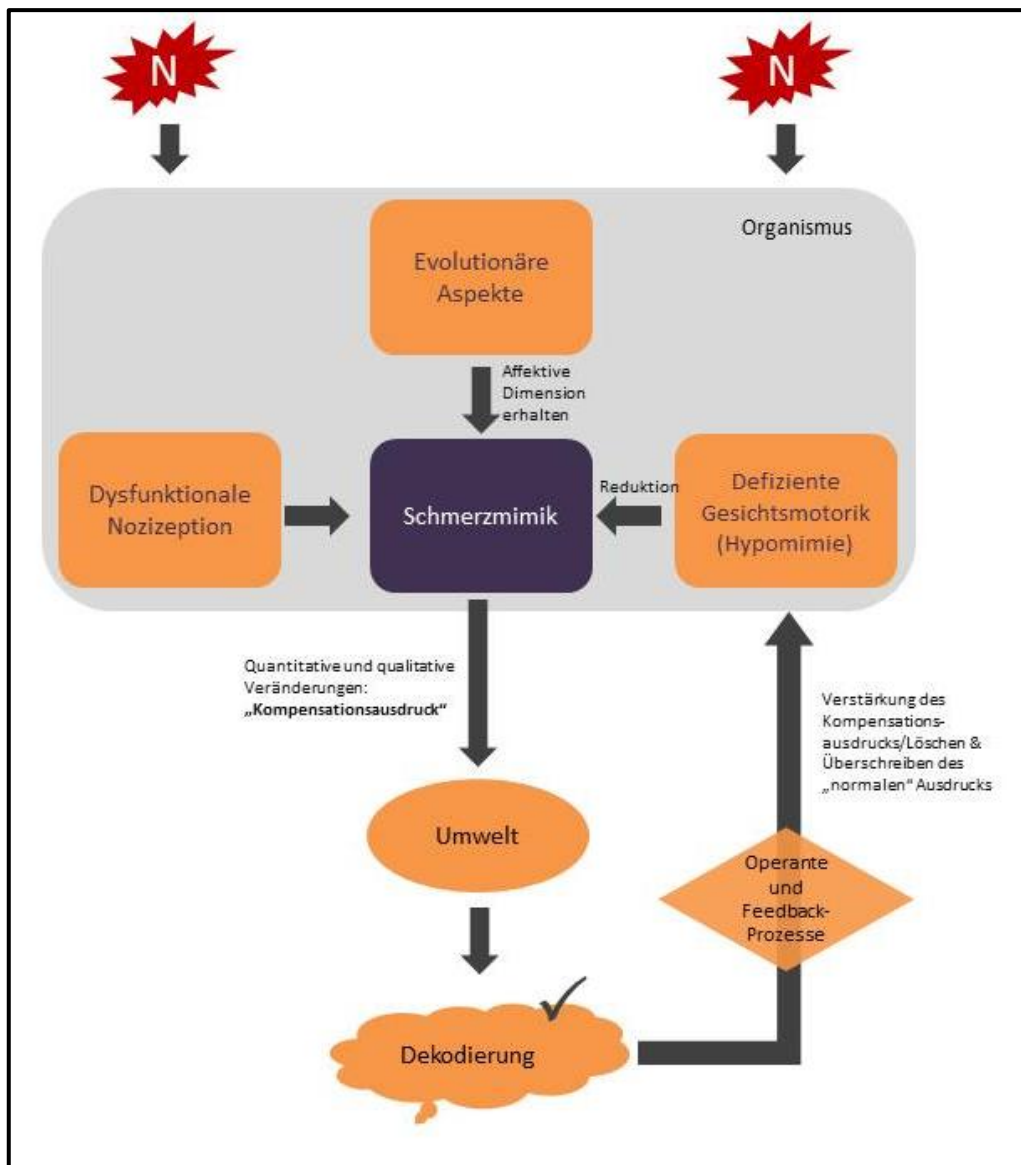
Spezifische Elemente überwinden die mimische Blockade

In Abschnitt 3.2.4 der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese elaboriert, dass der mimische Schmerzausdruck möglicherweise aufgrund seiner evolutionären Relevanz in der Lage sein könnte, die MP-bedingte mimische Blockade zu durchbrechen. Auch wenn der mimische Schmerzausdruck bei den untersuchten Patienten sowohl quantitativ als auch qualitativ stark verändert ist, so sind mit dem Senken der Augenbrauen (AU4) und auch mit dem Anheben der Oberlippe (AU9_10) zwei hoch schmerzrelevante AUs bei MP-Patienten weitgehend erhalten. Damit bezieht sich das mimische Defizit besonders auf Expression der sensorischen Dimension von Schmerz (AU6_7), während die affektive Dimension (AU4, AU9_10) im mimischen Schmerzausdruck der MP-Patienten weitgehend erhalten ist (Kunz et al., 2012b). Dass die affektive Dimension robuster gegen Veränderung ist, ergibt aus evolutionärer Perspektive durchaus Sinn: So zeigen die Patienten trotz mimischer Einschränkungen zumindest die negative Valenz des Schmerzreizes und „Leidverhalten“ im Gesicht und signalisieren so nach wie vor einen negativen inneren Zustand sowie Hilfsbedürftigkeit. Der Verlust der sensorischen Dimension (AU6_7), die eher physikalische Reizeigenschaften abbildet, ist dagegen wohl weniger problematisch, zumal hier zwar auch Schmerzintensitäten enkodiert werden, die mimische Intensität jedoch nur schwach mit der berichteten Schmerzintensität korreliert (Kunz et al., 2004; Kunz et al., 2012b). Außerdem ist es für das Auslösen von Hilfeverhalten und Zuwendung möglicherweise nicht unbedingt nötig, Informationen über die *genaue* Schmerzintensität zu liefern.

Daher ist es zumindest evolutionär erklärbar, dass diese ungenaue Information über physikalische Eigenschaften schon früh vom MP betroffen ist, während das Signal der Hilfsbedürftigkeit

(affektive Dimension) stabiler gegen Veränderungen ist und möglicherweise auch noch in späteren Krankheitsphasen bei verstärkter Hypomimie funktioniert. Abbildung 12 integriert die vorangegangenen Überlegungen in Abbildung 3.

Abbildung 12: Mimische Kommunikationskaskade bei Parkinson-Patienten



Die Abbildung illustriert ein mögliches Prozessmodell, das die mimischen Auffälligkeiten der MP-Patienten erklären könnte. Die defiziente Gesichtsmotorik dämpft den mimischen Schmerzausdruck bei MP-Patienten und führt zu qualitativen und quantitativen Veränderungen. Möglicherweise tragen evolutionäre Faktoren dazu bei, dass bestimmte Elemente des Schmerzausdrucks robust gegenüber Veränderungen sind. Operante Faktoren führen zur Bildung eines Kompensationsausdrucks, der durch wiederholte Bekräftigung den normalen Schmerzausdruck überschreibt, so dass dieser auch im On nicht mehr gezeigt wird.

Praktische Maßnahmen für Patienten und Beobachter

Eine Reihe von Maßnahmen sowohl auf Seite der (sozialen und klinisch behandelnden) Umwelt als auch auf Seite des MP-Patienten ist denkbar, um die dysfunktionale mimische Schmerzexpression zu kompensieren. Zum einen wäre ein Beobachtertraining möglich, das die Angehörigen und Behandler des MP-Patienten für die Veränderungen des mimischen Schmerzausdrucks sensibilisiert. Außerdem wäre es ratsam, Schmerzdiagnostik bei MP-Patienten möglichst im On durchzuführen, wenn die Mimik zumindest quantitativ weitgehend normal funktioniert. Da viele MP-Schmerzen DA-responsiv sind und eine Diagnostik daher im Off obligatorisch ist, sollte sich der Kliniker zumindest immer bewusst sein, dass hier möglicherweise mimische Einschränkungen bestehen und der Schmerzbericht daher mimisch nicht adäquat unterstrichen werden kann. MP-Patienten wiederum könnten geschult werden, willentlich klassische Elemente des mimischen Schmerzausdrucks zu posieren, um so wieder ein „normaleres“ mimisches Signal zu senden. Außerdem könnte man sie dazu anhalten, auf andere Kommunikationskanäle umzusteigen; da beim MP oft auch Körperbewegungen und die Vokalisation verändert und daher als Kommunikationsmittel ungeeignet sind (Canter, 1963; Darkins et al., 1988; Helm-Estabrooks et al., 2004; Cleary et al., 2011), und – besonders in späteren MP-Phasen mit dementiellen Symptomen (Aarsland et al., 2005) – auch der verbale Schmerzbericht nicht mehr zuverlässig ist, wäre beispielsweise „Wehklagen“ eine Alternative.

5.5 Limitationen

Auch wenn die dieser Dissertation zugrunde liegenden Studien nach hohen methodischen Standards und nach bestem Wissen durchgeführt wurden, so enthalten sie dennoch einige – m.E. vertretbare – methodische Schwächen.

Als erstes ist hier das Geschlechterverhältnis bei den Patienten zu nennen. Auch wenn MP 60% häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt (Zetusky et al., 1985), ist das Geschlechterverhältnis von 20:3 im vorliegenden Sample doch atypisch. Da es durchaus Hinweise auf Geschlechtsunterschiede in der Schmerzverarbeitung gibt, wäre ein repräsentatives Geschlechterverhältnis optimal, um die Ergebnisse für beide Geschlechter zu generalisieren. Da Frauen jedoch als tendenziell schmerzsensitiver gelten als Männer (Lautenbacher & Rollman, 1993; Fillingim, 2000; Mylius et al., 2009), würde ein größerer Anteil von Frauen in der Stichprobe die Unterschiede eher vergrößern denn verkleinern. Für die Mimik-Daten ist das artifizielle Geschlechterverhältnis weniger kritisch, da zumindest generelle Intensitätsunterschiede beim Schmerzausdruck zwischen den Geschlechtern nicht nachgewiesen werden konnten (Kunz et al., 2006).

5 Übergreifende Diskussion

Ein weiterer Kritikpunkt ist möglicherweise das fixe Intervall von einer Stunde nach Medikamenteneinnahme als On-Kriterium und die subjektive Angabe der MP-Patienten, ob die eventuell persistierenden Symptome „normales Ausmaß“ hatten. Gerade wegen der sehr heterogenen Medikation kann, wie erwähnt, ein unterschiedlicher Grad an wiederhergestellter DA-Funktion bei den Patienten nicht ausgeschlossen werden. Optimal wäre ein weiteres UPDRS-Scoring gewesen, das eine motorische Symptomlinderung mit einem festen Kriterium (z.B. $\geq 30\%$ (Brefel-Courbon et al., 2005) oder $\geq 50\%$ (Gerdelat-Mas et al., 2007) Symptomreduktion beim UPDRS), für das Erreichen des On fordert. Als Rechtfertigung für das zeitliche Kriterium sei darauf verwiesen, dass es sich hierbei um ein Prozedere handelt, das in vergleichbaren Studien ebenfalls realisiert wurde (Brefel-Courbon et al., 2005; Schestatsky et al., 2007; Granovsky et al., 2013).

Schließlich wurde die Abfolge der Phasen nicht randomisiert, sondern alle Patienten wurden zunächst im Off, dann im On getestet. Das geschah ebenfalls aus logistischen Gründen: Die Patienten verzichteten auf ihre Morgenmedikation (Off) und konnten nach der ersten Testung und ihrer Medikamenteneinnahme im On nochmals untersucht werden. Bei der Reihenfolge On → Off hätte die Testung an zwei Tagen stattfinden müssen, was aufgrund der damit verbundenen Belastung für die Patienten vermieden werden sollte. Zudem wurde auch die Kontrollgruppe zweimal untersucht, um Sequenzeffekte zu kontrollieren.

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Befunde der vorliegenden Dissertation bestätigen nozizeptive Dysfunktionen bei MP-Patienten. Das Ergebnismuster aus Studie 1 (Artikel 2) deutet auf ein weitgehend intaktes afferentes Schmerzsystem bei MP-Patienten hin, während die efferente Aktivierung peripherer sympathischer und motorischer Nozifensoren gestört ist. Neben diesen Anomalien in den physiologischen und subjektiven Schmerzantworten war auch das behaviorale Schmerzreaktionssystem bei der untersuchten MP-Stichprobe von der Erkrankung betroffen: In der vorliegenden Arbeit erstmals untersucht, zeigte der mimische Schmerzausdruck bei den MP-Patienten qualitative und quantitative Veränderungen.

Weitere Forschung ist jedoch nötig, um das vorliegende Ergebnismuster und seine hier diskutierte Interpretation zu bestätigen und die nozizeptiven Auffälligkeiten und die Schmerzproblematik beim MP weiter aufzuklären. So kann der verwendete Multi-Methoden-Ansatz lediglich heuristische Hinweise auf die Lokalisation der nozizeptiven Pathophysiologie liefern, da mit der Elektrophysiologie (CHEPs, SSRs, NFR) nur nozizeptive Prozessindikatoren gemessen werden, die von verschiedenen Faktoren und neurophysiologischen Strukturen moduliert werden können. Eine Kombination von elektrophysiologischen Multi-Methoden-Ansätzen mit bildgebenden Verfahren, die die Aktivität spezifischer Strukturen zeigen können, wäre hier eine mögliche

5 Übergreifende Diskussion

Erweiterung. Analog kann die verwendete Methodik auch nicht spezifisch zwischen Afferenzen und Efferenzen unterscheiden; die Differenzierung zwischen beiden Prozessen findet vielmehr heuristisch statt. Für eine zuverlässigere Überprüfung der efferenten und afferenten Funktionalität wäre daher zusätzlich die Untersuchung peripherer (efferenter) Bahnen ratsam, beispielsweise durch Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit.

Ogleich die vorliegende Arbeit bzgl. der mimischen Schmerzexpression bei MP-Patienten m.W. Pionierarbeit leistet, sind dennoch die Mechanismen, die den Veränderungen des Schmerzausdrucks zugrunde liegen, weiter unklar. Das gilt besonders für die spezifischen Veränderungen und die Entstehung eines „Kompensationsausdrucks“, über die nur spekuliert werden kann. Außerdem untersucht die vorliegende Studie die mimische Schmerzexpression isoliert von einem Empfänger des Signals und daher wenig ökologisch valide. Vielmehr sollte die Umwelt als Interaktionspartner in die Studie miteinbezogen werden, um tatsächlich bidirektionale *Schmerzkommunikation* statt bloßer unidirektionaler *Expression* zu beforschen.

Schließlich sollten die hier verwendeten Methoden auch auf MP-Patienten in schwereren Krankheitsstadien angewendet werden, um die Entwicklung der nozizeptiven Auffälligkeiten und der mimischen Schmerzexpression über den Krankheitsverlauf aufzuklären – im Idealfall durch Längsschnittstudien.

6. Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Zaccai, J., Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20,1255–1263.
- Arunodaya, G., Taly, A. (1995). Sympathetic skin response: a decade later. *Journal of the Neurological Sciences* 129,81–89.
- Basso, M., Powers, A., Evinger, C., 16(22). (1996). An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus raphe magnus. *Journal of Neuroscience* 16,7308–7317.
- Baum, C., Schneider, R., Keogh, E., Lautenbacher, S. (2013). Different Stages in Attentional Processing of Facial Expressions of Pain: A Dot-Probe Task Modification. *The Journal of Pain* 14,223–232.
- Benarroch, E. (2006). Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci* 27,130–133.
- Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 62,63–88.
- Block, A., Kremer, E., Gaylor, M. (1980). Behavioral treatment of chronic pain: The spouse as a discriminative cue for pain behavior. *Pain* 9,243–252.
- Bologna, M., Fabbrini, G., Marsili, L., Defazio, G., Thompson, P., Berardelli, A. (2013). Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84,681–685.
- Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E., Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia - insights gained through human functional imaging. *Mol Pain* 6,27.
- Botvinick, M., Jha, A., Bylsma, L., Fabian, S., Solomon, P., Prkachin, K. (2005). Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage* 25,312–319.
- Braak, H., Tredici, K., Rüb, U., Vos, R. de, Jansen Steur, E., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24,197–211.
- Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quelven, I., Chollet, F., Montastruc, J., Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 20,1557–1563.
- Canter, G. (1963). Speech Characteristics of Patients with Parkinson's Disease: I. Intensity, Pitch, and Duration. *J Speech Hear Disord* 28,221-229.

- Chaudhuri, K., Martinez-Martin, P., Schapira, A., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A.J., Olanow, C.W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* 21,916–923.
- Chudler, E.-H., Dong, W.-K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 60(1),3-38.
- Cleary, R., Poliakoff, E., Galpin, A., Dick, J., Holler, J. (2011). An investigation of co-speech gesture production during action description in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 17,753–756.
- Craig, K. (1987). Age-related aspects of pain: pain in children. *Pain* 30,226.
- Darkins, A., Fromkin, V., Benson, D. (1988). A characterization of the prosodic loss in Parkinson's disease. *Brain and Language* 34,315–327.
- Davis, J., Senghas, A., Ochsner, K. (2009). How does facial feedback modulate emotional experience? *Journal of Research in Personality* 43,822–829.
- Dittmar, O., Baum, C., Schneider, R., Lautenbacher, S. (2015). Effects of context and individual predispositions on hypervigilance to pain-cues: an ERP study. *JPR* 507-521.
- Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., Sprecher, E., Melamed, E., Yarnitsky, D. (2004). Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 62,2171–2175.
- Ekman, P., Friesen, W. (1969). The Repertoire of Nonverbal Behavior: Categories, Origins, Usage, and Coding. *Semiotica* 1.1,49–98.
- Ekman, P., Friesen, W. V. (1978). The Facial Action Coding System (FACS): A technique for the measurement of facial action. Palo Alto: CA: Consulting Psychologists Press.
- Fillingim, R. (2000). Sex, gender, and pain: Women and men really are different. *Current Review of Pain* 4,24–30.
- Flor, H., Knost, B., Birbaumer, N. (2002). The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. *Pain* 95,111–118.

- Flores, J., El Banoua, F., Galán-Rodríguez, B., Fernandez-Espejo, E. (2004). Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* 110,205–214.
- Folstein, M., Folstein, S., McHugh, P. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research* 12,189–198.
- Fordyce, W. (1982). A behavioural perspective on chronic pain. *British Journal of Clinical Psychology* 21,313–320.
- Fusina, S., Conte, S., Bertolasi, L., Fincati, E., Nardelli, E., Bongiovanni, L. (1999). Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 110,358–366.
- Gerdelat-Mas, A., Simonetta-Moreau, M., Thalamas, C., Ory-Magne, F., Slaoui, T., Rascol, O., Brefel-Courbon, C. (2007). Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78,1140–1142.
- Granovsky, Y., Granot, M., Nir, R.-R., Yarnitsky, D. (2008). Objective Correlate of Subjective Pain Perception by Contact Heat-Evoked Potentials. *The Journal of Pain* 9,53–63.
- Granovsky, Y., Schlesinger, I., Fadel, S., Erikh, I., Sprecher, E., Yarnitsky, D. (2013). Asymmetric pain processing in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20,1375–1382.
- Hadjistavropoulos, T., Craig, K., Duck, S., Cano, A., Goubert, L., Jackson, P., Mogil, J., Rainville, P., Sullivan, M., C. Williams, A. de, Vervoort, T., Fitzgerald, T. (2011). A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychological Bulletin* 137,910–939.
- Helm-Estabrooks, N., Ratner, N., Lundgren, K. (2004). Parkinson's Disease: Speech and Voice Disorders and Their Treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. *Semin Speech Lang* 25,169–180.
- Hirashima, F., Yokota, T., Hayashi, M. (1996). Sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 93,127–132.
- Jacobs, D., Shuren, J., Bowers, D., Heilman, K. (1995). Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology* 45,1696–1702.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79,368–376.

- Jolliffe, C., Nicholas, M. (2004). Verbally reinforcing pain reports: an experimental test of the operant model of chronic pain. *Pain* 107,167–175.
- Jost, W., Odin, P., Trender-Gerhard, I., Storch, A. (2009). Validierung des NMSQuest in deutscher Sprache. *Akt Neurol* 36,460.
- Kappesser, J., Williams, A. de (2002). Pain and negative emotions in the face: judgements by health care professionals. *Pain* 99,197–206.
- Karmann, A., Lautenbacher, S., Bauer, F., Kunz, M. (2014). The Influence of Communicative Relations on Facial Responses to Pain: Does It Matter Who Is Watching? *Pain Research and Management* 19,15–22.
- Keefe, F., Fillingim, R., Williams, D. (1991). Behavioral Assessment of Pain: Nonverbal Measures in Animals and Humans. *ILAR Journal* 33,3–13.
- Kleck, R., Vaughan, R., Cartwright-Smith, J., Vaughan, K., Colby, C., Lanzetta, J. (1976). Effects of being observed on expressive, subjective, and physiological responses to painful stimuli. *Journal of Personality and Social Psychology* 34,1211–1218.
- Kunz, M., Chen, J.-I., Lautenbacher, S., Vachon-Presseau, E., Rainville, P. (2011a). Cerebral Regulation of Facial Expressions of Pain. *Journal of Neuroscience* 31,8730–8738.
- Kunz, M., Faltermeier, N., Lautenbacher, S. (2012a). Impact of visual learning on facial expressions of physical distress: A study on voluntary and evoked expressions of pain in congenitally blind and sighted individuals. *Biological Psychology* 89,467–476.
- Kunz, M., Gruber, A., Lautenbacher, S. (2006). Sex Differences in Facial Encoding of Pain. *The Journal of Pain* 7,915–928.
- Kunz, M., Lautenbacher, S. (2014). The faces of pain: A cluster analysis of individual differences in facial activity patterns of pain. *EJP* 18,813–823.
- Kunz, M., Lautenbacher, S., LeBlanc, N., Rainville, P. (2012b). Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain* 153,350–358.
- Kunz, M., Mylius, V., Schepelmann, K., Lautenbacher, S. (2004). On the relationship between self-report and facial expression of pain. *The Journal of Pain* 5,368–376.
- Kunz, M., Mylius, V., Schepelmann, K., Lautenbacher, S. (2008). Impact of age on the facial expression of pain. *Journal of Psychosomatic Research* 64,311–318.

- Kunz, M., Rainville, P., Lautenbacher, S. (2011b). Operant Conditioning of Facial Displays of Pain. *Psychosomatic Medicine* 73,422–431.
- Lanzetta, J., Cartwright-Smith, J., Eleck, R. (1976). Effects of nonverbal dissimulation on emotional experience and autonomic arousal. *Journal of Personality and Social Psychology* 33,354–370.
- Lautenbacher, S., Huber, C., Kunz, M., Parthum, A., Weber, P., Griessinger, N., Sittl, R. (2009). Hypervigilance as Predictor of Postoperative Acute Pain: Its Predictive Potency Compared With Experimental Pain Sensitivity, Cortisol Reactivity, and Affective State. *The Clinical Journal of Pain* 25,92–100.
- Lautenbacher, S., Niewelt, B., Kunz, M. (2013). Decoding Pain from the Facial Display of Patients with Dementia: A Comparison of Professional and Nonprofessional Observers. *Pain Med* 14,469–477.
- Lautenbacher, S., Rollman, G. (1993). Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain* 53,255–264.
- Lim, S.-Y., Farrell, M., Gibson, S., Helme, R., Lang, A., Evans, A. (2008). Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 23,1689–1695.
- Lousberg, R., Vuurman, E., Lamers, T., van Breukelen, G., Jongen, E., Rijnen, H., Maessen, C., Hermens, H. (2005). Pain Report and Pain-Related Evoked Potentials Operantly Conditioned. *The Clinical Journal of Pain* 21,262–271.
- Marsili, L., Agostino, R., Bologna, M., Belvisi, D., Palma, A., Fabbrini, G., Berardelli, A. (2014). Bradykinesia of posed smiling and voluntary movement of the lower face in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 20,370–375.
- Mylius, V., Brebbermann, J., Dohmann, H., Engau, I., Oertel, W., Möller, J. (2011). Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26,2220–2225.
- Mylius, V., Engau, I., Teepker, M., Stiasny-Kolster, K., Schepelmann, K., Oertel, W., Lautenbacher, S., Moller, J. (2008a). Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80,24–28.
- Mylius, V., Kunz, M., Hennighausen, E., Lautenbacher, S., Schepelmann, K. (2008b). Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neuroscience Letters* 446,129–132.

- Mylius, V., Kunz, M., Schepelmann, K., Lautenbacher, S. (2009). Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosensory & Motor Research* 22,207–211.
- O'Bryant, S. (2008). Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores. *Arch Neurol* 65,1091-1095.
- Pan, S.-L., Wang, Y.-H., Hou, W.-H., Wang, C.-M., Huang, T.-S. (2006). Reduced Sympathetic Skin Response in the Isolated Spinal Cord of Subjects With Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 87,1201–1206.
- Priebe, J., Kunz, M., Morcinek, C., Rieckmann, P., Lautenbacher, S. (2016). Electrophysiological assessment of nociception in patients with Parkinson's disease: A multi-methods approach. *Journal of the Neurological Sciences* 368,59–69.
- Priebe, J., Kunz, M., Morcinek, C., Rieckmann, P., Lautenbacher, S. (2015a). Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain? *Journal of the Neurological Sciences* 359,226–235.
- Priebe, J., Messingschlager, M., Lautenbacher, S. (2015b). Gaze behaviour when monitoring pain faces: An eye-tracking study. *Eur J Pain* 19,817–825.
- Priebe, J., Rieckmann, P., Lautenbacher, S. (2012). Zentrale Schmerzverarbeitung bei Morbus Parkinson. *Schmerz* 26,647–654.
- Prkachin, K. (1992). The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities. *Pain* 51,297–306.
- Prkachin, K. (2005). Effects of deliberate control on verbal and facial expressions of pain. *Pain* 114,328–338.
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A., van Hilten, B. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17,867–876.
- Rinn, W. (1984). The neuropsychology of facial expression: A review of the neurological and psychological mechanisms for producing facial expressions. *Psychological Bulletin* 95,52–77.
- Salomons, T., Coan, J., Hunt, S., Backonja, M.-M., Davidson, R. (2008). Voluntary Facial Displays of Pain Increase Suffering in Response to Nociceptive Stimulation. *The Journal of Pain* 9,443–448.

- Schestatsky, P., Kumru, H., Valls-Sole, J., Valldeoriola, F., Marti, M., Tolosa, E., Chaves, M. (2007). Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 69,2162–2169.
- Serino, S., Matic, A., Giakoumis, D., Lopez, G., Cipresso, P. (2016). Communications in Computer and Information Science (Vol. 604). Cham: Springer International Publishing.
- Simons, G., Ellgring, H., Smith Pasqualini, M. (2003). Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease. *Cognition & Emotion* 17,759–778.
- Skljarevski, V., Ramadan, N. (2002). The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *Pain* 96,3–8.
- Smith, M., Smith, M., Ellgring, H. (1996). Spontaneous and posed facial expression in Parkinson's Disease. *J Inter Neuropsych Soc* 2,383–391.
- Strack, F., Martin, L., Stepper, S. (1988). Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: A nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology* 54,768–777.
- Tiede, W., Magerl, W., Baumgärtner, U., Durrer, B., Ehlert, U., Treede, R. D. (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* 148(1),36-42.
- Tinazzi, M., Del Vesco, C., Defazio, G., Fincati, E., Smania, N., Moretto, G., Fiaschi, A., Le Pera, D., Valeriani, M. (2008). Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: A study with CO2 laser evoked potentials. *Pain* 136,117–124.
- Tinazzi, M., Recchia, S., Simonetto, S., Defazio, G., Tamburin, S., Moretto, G., Fiaschi, A., Miliucci, R., Valeriani, M. (2009). Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: Evidence for an abnormal nociceptive processing. *Journal of the Neurological Sciences* 276,153–158.
- Toth, C., Breithaupt, K., Ge, S., Duan, Y., Terris, J. M., Thiessen, A., ... & Suchowersky, O. (2010). Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Annals of neurology*, 68(1),28-36.
- Vela, L., Lyons, K., Singer, C., Lieberman, A. (2007). Pain–pressure threshold in patients with Parkinson's disease with and without dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders* 13,189–192.

- Vervoort, T., Caes, L., Trost, Z., Sullivan, M., Vangronsveld, K., Goubert, L. (2011). Social modulation of facial pain display in high-catastrophizing children: An observational study in schoolchildren and their parents. *Pain* 152,1591–1599.
- Vervoort, T., Goubert, L., Eccleston, C., Verhoeven, K., Clercq, A. de, Buysse, A., Crombez, G. (2008). The effects of parental presence upon the facial expression of pain: The moderating role of child pain catastrophizing. *Pain* 138,277–285.
- Vetrugno, R., Liguori, R., Cortelli, P., Montagna, P. (2003). Sympathetic skin response. *Clinical Autonomic Research* 13,256–270.
- Vlaeyen, J., Hanssen, M., Goubert, L., Vervoort, T., Peters, M., van Breukelen, G., Sullivan, M., Morley, S. (2009). Threat of pain influences social context effects on verbal pain report and facial expression. *Behaviour Research and Therapy* 47,774–782.
- Wang, S., Fuh, J., Shan, D., Liao, K., Lin, K., Tsai, C., Wu, Z.A. (1993). Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 8,151–157.
- Willer, J. de (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3,69–80.
- Willer, J.-C. (1985). Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Research* 331,105–114.
- Williams, A. de (2002). Facial expression of pain, empathy, evolution, and social learning. *Behav. Brain Sci.* 25,439-488.
- Zambreanu, L., Wise, R., Brooks, J., Iannetti, G., Tracey, I. (2005). A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 114,397–407.
- Zetuský, W., Jankovic, J., Pirozzolo, F. (1985). The heterogeneity of Parkinson's disease: Clinical and prognostic implications. *Neurology* 35,522-526.
- Zis, P., Sokolov, E., Chaudhury, K.R. An overview of pain in Parkinson's disease, in: A. Battaglia (Ed.). *An Introduction to Pain and Its Relation to Nervous System Disorders*, Wiley Blackwell, Oxford, 2016.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die Promotionsordnung der Fakultät Humanwissenschaften der Otto-Friedrich-Universität Bamberg vom 15.03.2010 (geändert durch Satzungen vom 08.04.2011 und 21.08.2014 und 07.04.2016) bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich bin durch die auf den relevanten Manuskripten (s. Anhang) benannten Koautoren bei der Durchführung und Auswertung der Studien unterstützt worden.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich nicht an einer anderen Hochschule bereits einen Doktorgrad erworben oder zu erwerben versucht habe.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Bamberg, den 27.07.2016

Unterschrift: Janosch A. Priebe

7. Anhang

7.1 Artikel 1

Priebe, J.A., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2012). Zentrale Schmerzverarbeitung bei Morbus Parkinson – Epidemiologie, Physiologie und experimentelle Befunde zur Schmerzverarbeitung. *Der Schmerz* 26, 647-654.

[an dieser Stelle veröffentlicht mit der Erlaubnis von Springer/ published here with permission of Springer]

Übersichten

Schmerz 2012
DOI 10.1007/s00482-012-1222-9
© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
reserved 2012

J.A. Priebe¹ · P. Rieckmann² · S. Lautenbacher¹

¹ Physiologische Psychologie, Institut für Psychologie, Otto-Friedrich-Universität Bamberg, Bamberg

² Neurologische Klinik, Klinikum Bamberg, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg

Zentrale Schmerzverarbeitung bei Morbus Parkinson

Epidemiologie, Physiologie und experimentelle Befunde zur Schmerzverarbeitung

Epidemiologie des Schmerzes beim M. Parkinson

Das vergessene Symptom?

Die wohl bekanntesten Symptome des M. Parkinson (MP) betreffen das motorische System: Tremor (Zittern), Rigor (Muskelsteifheit) und Akinese (Bewegungsarmut), bedingt durch eine Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra (SN).

Schmerz wird dabei oft vernachlässigt – zu Unrecht, wie die Prävalenzstatistiken zeigen. Demnach leidet rund die Hälfte der MP-Patienten an Schmerzen [5, 11, 14]. Manche Schätzungen gehen von einer Schmerzprävalenz von 70–90% bei MP-Patienten aus [3, 10].

Die Schmerzen, die beim MP auftreten, lassen sich grob in 2 Typen unterteilen [25]: Schmerzen, die eine direkte Konsequenz der MP-Pathophysiologie sind, also zentrale Schmerzen, und Schmerzen, die als sekundäre Symptome der motorischen Störungen auftreten, beispielsweise muskuloskeletale Schmerzen.

Das im Vergleich zu Gesunden gehäufte Auftreten muskuloskeletaler Beschwerden bei MP-Kranken wird insbesondere mit der Bewegungsarmut (Akinese) sowie der Muskelsteifheit (Rigor) und der daraus resultierenden häufig ungünstigen Körperhaltung in Verbindung gebracht. Auch der typische Parkinson-Tremor ist durch die permanente Muskelaktivität häufig mit Schmerz assoziiert. Dystonien können über körperliche Fehlhaltungen mit unphysiologischer Gelenkbelastung zu starken Schmerzen führen [11].

Der vorliegende Übersichtsartikel stellt jedoch den zentralen Schmerz in den Fokus, was trotz der vergleichsweise geringen Prävalenz angemessen erscheint: Ein besseres Verständnis des zentralen Schmerzes beim MP kann nämlich zu einem besseren Verständnis des Schmerzsystems, insbesondere der nozizeptiven Bedeutung der Basalganglien und von Dopamin (DA), beitragen.

Um eine möglichst vollständige Übersicht über die relevante Literatur zu dieser Thematik zu gewinnen, wurden in der Datenbank PubMed einschlägige Artikel zu den Themen „Schmerz bei MP“ und „Schmerz und DA“ recherchiert. Die Literaturverzeichnisse der gefundenen Artikel dienten als weitere Anhaltspunkte für einschlägige Literatur.

Neuroanatomische Grundlagen

Basalganglien und Schmerz

Für die motorischen Symptome beim MP werden eine Degeneration der dopaminergen Neurone in der SN und eine resultierende Unterfunktion des nigrostriatalen dopaminergen Systems mit der Konsequenz einer verminderten DA-Ausschüttung in den Basalganglien (Striatum, Nucleus subthalamicus und Globus pallidum) verantwortlich gemacht.

Neben ihrer zentralen Bedeutung für die Motorik werden die Basalganglien seit den 1980er-Jahren zunehmend mit der Nozizeption in Verbindung gebracht. Sie erhalten u. a. nozizeptive Afferenzen aus dem somatosensorischen Kortex (SI, SII) und dem Präfrontalkortex, dem anterio-

ren zingulären Kortex (ACC), der Amygdala, dem Thalamus und den Raphé-Kernen. Efferente an der Nozizeption beteiligte Bahnen verlaufen von den Basalganglien u. a. ins ACC, den präfrontalen Kortex, die Amygdala und den Thalamus. Durch diese nozizeptiven Afferenzen und Efferenzen, die die Basalganglien innervieren, entstehen neuronale Regelkreise mit den Basalganglien als wichtige Schaltstelle [4, 7, 21, 24]. Schließlich projizieren die Basalganglien auch ins Mittelhirn, wo teilweise dopaminerge ins Rückenmark absteigende Bahnen entspringen, die Schmerz hemmen [10, 24].

Experimentelle Evidenz für die Rolle der Basalganglien und des Transmitters Dopamin bei Schmerz

Erhärtet wird die These der zentralen Bedeutung der Basalganglien für die Nozizeption durch zahlreiche tierexperimentelle Studien, die sich in 2 Gruppen einteilen lassen: Einerseits finden sich Arbeiten, in denen das Tier nozizeptiv gereizt und die Reaktion der Basalganglien bzw. der mit diesen eng assoziierten SN als abhängige Variable (AV) beobachtet wird. Andererseits gibt es Studien, in denen die Aktivität der Basalganglien durch Läsion, Stimulation oder Hemmung – meist über die SN – manipuliert und die daraus folgende Änderung der Nozizeption als AV untersucht wird [4, 7, 26].

Gao et al. [12] führten in den 1990er-Jahren Experimente durch, in denen Ratten einer intensiven schmerzhaften Elektrostimulation am Schwanz unterzogen

Übersichten

wurden. Die Forschergruppe fand eine positive Korrelation zwischen der Stimulusintensität und der Endladungsfrequenz der dopaminergen Neurone in der Pars compacta der SN.

Das nigrostriatale DA-System scheint dabei einen schmerzhemmenden Effekt zu haben, der wegfällt, wenn es, wie beim MP, zu einer dopaminergen Unterfunktion kommt. Lin [20] führte diesbezüglich schon Anfang der 1980er-Jahre ein Experiment mit Ratten durch. Die Forschergruppe konnte zeigen, dass eine Erhöhung der DA-Funktion durch elektrische Stimulation der SN oder Applikation von Apomorphin (DA-Agonist) ins Striatum zu einem Anstieg der Schmerzschwelle führt. Das Apomorphin verlor jedoch seine analgetische Wirkung, wenn vor der Applikation der DA-Rezeptorblocker Haloperidol verabreicht wurde. Analog zu diesen Ergebnissen fand die Gruppe ein deutliches Absinken der nozizeptiven Schwelle, wenn die SN der Versuchstiere zerstört wurde.

Tassorelli et al. [26] bestätigten diese Ergebnisse und konnten zeigen, dass nach Applikation des Neurotoxins 6-Hydroxy-DA unilateral in das nigrostriatale DA-System nicht nur Parkinson-Symptome auf der relativ zur Läsion kontralateralen Körperseite auftraten. Sie fanden darüber hinaus im Formalintest (experimenteller Entzündungsschmerz) eine Hyperalgesie auf der motorisch nicht betroffenen Körperseite, die sich im Vergleich zur Kontrollgruppe durch vermehrtes Zucken und Schütteln der mit Formalin behandelten Pfote zeigte. Das Schmerzverhalten auf der motorisch beeinträchtigten, zur Läsion kontralateralen Seite unterschied sich dagegen nicht von der Kontrollgruppe.

Aus einer Studie an dezerebrierten Katzen ergaben sich Hinweise darauf, dass die Inhibition von Zellen der Lamina V im medullären Hinterhorn durch die vom Hirnstamm absteigenden hemmenden Schmerzbahnen zumindest einen Teil der dopaminergen Schmerzhemmung erklären. In der Studie wurden den Katzen Schmerzreize (Kneifen in die Pfote) appliziert und die Aktivierung der Zellen der Lamina V beobachtet, wo nozizeptive Informationen auch quantitativ encodiert werden. Wenn zusätzlich zur noxischen Reizung die SN elektrisch stimuliert wurde, zeigte sich bei den Katzen eine vermin-

derte Aktivierung der Zellen in der Lamina V. Die Aktivität der SN wirkt scheinbar hemmend auf die Neurone im Rückenmark, die anatomisch eine frühe Etappe der Schmerzleitung darstellen. Schon zu diesem frühen Zeitpunkt der Übertragung wird die nozizeptive Information offenbar dopaminerg moduliert [2].

Pertovaara et al. [23] konnten zeigen, dass der hemmende Einfluss des DA-Systems in den berichteten Studien schmerzspezifisch ist und sich nicht generell auf die Somatosensorik bezieht: Sie fanden in Positronenemissionstomographie (PET)-Studien bei menschlichen Versuchspersonen eine positive Korrelation zwischen der Binding-Kapazität der D₂- und D₃-Rezeptoren im Striatum und der Höhe der Schmerzschwelle. Dagegen korrelierte die Binding-Kapazität nicht mit der sensorischen Diskriminationsfähigkeit. Hagelberg et al. [15] bestätigten die Korrelation zwischen der D₂-Binding-Kapazität und der Schmerzschwelle für Hitze- und Kältereize.

Für die wichtige Rolle von DA im Schmerzsystem spricht auch eine Studie von Jääskeläinen et al. [17]. Die Gruppe zeigte beispielsweise eine verminderte DA-Aktivität in der Projektion von der SN zum Striatum bei Patienten mit Zungenbrennen (Burning-mouth-Syndrom), wobei der Befund im Putamen deutlicher auftrat als im Caudatum. Da Patienten mit Burning-mouth-Syndrom keine motorischen Symptome zeigen, sondern „nur“ Schmerzsymptome, sehen die Autoren das Ergebnis als Beleg für eine rein nozizeptive, von der Motorik unabhängige Projektion von der SN ins Striatum.

Das Striatum scheint hierbei besonders für die endogene Schmerzhemmung von Bedeutung zu sein. In einer Studie war die verminderte endogene Schmerzhemmung bei gesunden Probanden fortgeschrittenen Alters mit einer reduzierten striatalen Antwort auf nozizeptive Reizung assoziiert [9].

Die Bedeutung anderer Dopaminsysteme

Andere Tierstudien zeigen jedoch, dass nicht nur das in der SN entspringende nigrostriatale DA-System, sondern auch das mesolimbische und mesokortikale DA-System mit Ursprung im ventralen teg-

mental Areal (VTA) eine bedeutende Rolle in der Nozizeption spielt.

So führt beispielsweise die Injektion von DA in das eng mit dem mesolimbischen DA-System assoziierte ACC bei Ratten zu geringerer Nozizeption – angezeigt durch autotomes Verhalten (Selbstverstümmelungsverhalten) – nach schmerzhaftem Hitzereiz und anschließender Denervation einer Pfote [18].

In der ebenfalls eng mit dem mesolimbischen DA-System assoziierten rostralen agranulären Inselregion [rechter agranulärer insulärer Kortex (RAIC)] führte die Applikation eines D₂-Rezeptoragonisten ebenso wie die Blockade des D₁-Rezeptors durch einen Antagonisten zu einem verminderten autotomen Verhalten nach nozizeptiver Reizung und Denervation. Das legt einen modulierenden Einfluss des DA-Rezeptortyps bezüglich der Nozizeption im insulären Kortex nahe [8].

Im Nucleus accumbens beeinflusste die Art des Schmerzreizes den nozizeptiven Einfluss von DA. So führte in einer Studie an Ratten die Applikation eines DA-Agonisten in den Nucleus accumbens zu Analgesie für tonischen Schmerz (Formalintest), während die gleichen Agonisten bei phasischem Schmerz (Tail-flick-Test) keine Wirkung hatten oder sogar zu Hyperalgesie führten [1].

Auch das VTA als Ursprungsgebiet des mesolimbischen DA-Systems reagiert auf nozizeptive Reizung und scheint bei länger dauernder Schmerzstimulation eine Rolle zu spielen. Dopaminerge Neurone im VTA reduzieren ihre Feuerrate bei akuter Schmerzstimulation zunächst, um die Aktivität zu steigern, je länger die nozizeptive Reizung anhält. Der Anstieg der Feuerrate bei anhaltender Stimulation ist mit einer Hemmung tonischer Schmerzreize assoziiert [30].

Fazit

Die berichteten Studien legen nahe, dass DA eine bedeutende Rolle in der Nozizeption spielt. Wie sich der DA-Einfluss aber genau manifestiert und welche DA-Systeme wie in die Nozizeption involviert sind, kann anhand der Literatur nicht abschließend geklärt werden. Wahrscheinlich spielen sowohl das in der SN entspringende nigrostriatale DA-System als auch das

mesolimbische und mesokortikale DA-System mit Ursprung im VTA eine Rolle.

Dabei scheint DA im nigrostriatalen System weitgehend schmerzhemmend zu wirken: Die Stimulation der SN führt zu einem Anstieg der Schmerzschwelle (Hypoalgesie), ihre Zerstörung zu einem Absinken (Hyperalgesie).

Im mesolimbischen und mesokortikalen DA-System ist die DA-Wirkung dagegen u. a. vom angesprochenen Rezeptortyp (D_1/D_2) und der verwendeten Schmerzart (tonisch vs. phasisch) abhängig. Das VTA scheint beispielsweise mit der Hemmung tonischer Schmerzen assoziiert zu sein.

Die Degeneration wichtiger DA-produzierender Strukturen im Mittelhirn und der daraus resultierende DA-Mangel beim MP könnten nicht nur im nigrostriatalen, sondern auch im schmerzrelevanten mesolimbischen und mesokortikalen DA-System zu Dysfunktionen führen. Folglich sollte auch ein eventueller Einfluss dieser Systeme bei der Genese des Parkinson-Schmerzes berücksichtigt werden.

Pathophysiologie der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit M. Parkinson

Generelle Befunde

Es gibt unseres Wissens nach eine Reihe einschlägiger Studien, die sich mit der Untersuchung der Pathophysiologie der Schmerzwahrnehmung bei MP-Patienten beschäftigen. Sie haben meist gemein, dass Patienten hinsichtlich ihrer Schmerzschwelle oder der Schwelle des nozifensiven RIII-Reflexes mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Außerdem wurden die Patienten sowohl „Off“ (ohne Medikation, motorische Symptomatik vorhanden) als auch „On“ (mit Medikation, motorische Symptomatik vorübergehend kompensiert) hinsichtlich ihrer Schmerzverarbeitung untersucht. In **Tab. 1** sind die im Folgenden vorgestellten Studien zusammengefasst, die möglichen Schlussfolgerungen aus den einzelnen Arbeiten sind dargestellt.

Eine Gruppe um Gerdelat-Mas [14] untersuchte die RIII-Reflexschwelle, ausgelöst durch Elektroreize, bei MP-Patienten, die mit dem DA-Vorläuferstoff L-Di-

Zusammenfassung · Abstract

Schmerz 2012 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00482-012-1222-9

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2012

J.A. Priebe · P. Rieckmann · S. Lautenbacher

Zentrale Schmerzverarbeitung bei Morbus Parkinson. Epidemiologie, Physiologie und experimentelle Befunde zur Schmerzverarbeitung

Zusammenfassung

Der Morbus Parkinson (MP) geht mit einer Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra (SN) und einer daraus resultierenden Minderfunktion der nigrostriatalen Verbindungen mit den Basalganglien im Zentrum einher. Neben den motorischen Symptomen lassen sich bei einer beträchtlichen Anzahl an Parkinson-Patienten verschiedene Typen von Schmerz, beispielsweise dystoniebedingte muskuloskeletale Schmerzen oder zentrale Schmerzen, sowie Auffälligkeiten in der Schmerzverarbeitung beobachten, die sich möglicherweise in einer erhöhten Schmerzsensibilität manifestieren. Die genauen Ursachen hierfür sind jedoch unklar.

Der vorliegende Artikel gibt daher einen Überblick über einschlägige Studien, die die Anomalien in der Schmerzverarbeitung beim MP größtenteils mittels elektrophysiologi-

scher [Elektroenzephalogramm (EEG), sympathische Hautreaktion (SSR)] und psychophysikalischer Methoden [quantitative sensorische Testung (QST), RIII-Reflexschwelle] untersuchen.

Auf Grundlage der Literatursichtung werden im Dopaminmangel begründete Dysfunktionen der endogenen Schmerzhemmung unter Beteiligung der Basalganglien, besonders des Striatums, aber auch mesolimbischer Areale als wichtige pathophysiologische Mechanismen der Auffälligkeiten in der Schmerzverarbeitung beim MP postuliert.

Schlüsselwörter

Morbus Parkinson · Dopamin · Pathologische Schmerzverarbeitung · Schmerzschwelle · Elektrophysiologie

Central pain processing and Parkinson's disease. Epidemiology, physiology, and experimental results issuing pain processing

Abstract

Parkinson's disease (PD) is caused by degeneration of the dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN) and a resulting dysfunction of the nigrostriatal pathways including the basal ganglia. Beside motor symptoms, different types of pain (e.g., dystonic musculoskeletal pain or central pain) occur in a considerable number of patients. In addition, abnormalities in pain processing have been observed in PD patients, which may present as increased pain sensitivity. The pathophysiological mechanisms involved in disturbed pain processing of PD, however, are still poorly understood.

The present article gives an overview of the relevant experimental studies, investigating the abnormalities of pain processing in

PD by means of electrophysiological [electroencephalography (EEG), sympathetic skin response (SSR)] and psychophysical methods [quantitative sensory testing (QST), RIII reflex threshold].

Based on a review of the literature, it is postulated that dysfunction in endogenous pain inhibition caused by dopaminergic deficiency in the basal ganglia, especially in the striatum, but also in mesolimbic areas is a main pathophysiological mechanism involved in nociceptive abnormalities in PD.

Keywords

Parkinson's disease · Dopamine · Pain processing, pathological · Pain threshold · Electrophysiology

hydroxyphenylalanin (L-DOPA) behandelt wurden, im „On“ und „Off“ und verglich sie mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls 2-mal untersucht, wobei die Kontrollprobanden vor der zweiten Messung ebenfalls vergleichbare L-DOPA-Dosen einnahmen.

Während die MP-Patienten im „Off“ eine signifikant niedrigere Reflexschwelle als die gesunden Kontrollen zeigten, führte die Einnahme von L-DOPA bei den Patienten relativ zum „Off“ zu einem signifikanten Anstieg der Reflexschwelle. Da die Medikamenteneinnahme bei den Kontrollprobanden keine Auswirkungen auf die Höhe der Schwelle hatte, unterschied-

Übersichten

Tab. 1 Übersicht über einschlägige Studien zur Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten

Autoren	Probanden	Methoden	Bedingungen	Befunde	Schlussfolgerungen
Brefel-Courbon et al. [5]	Patienten: idiopathischer MP, schmerzfrei (n=9) KG: Gesunde (n=9)	Schmerzschwelle: „cold pressor test“	„Off“ vs. „On“ (auch Gesunde erhalten L-DOPA)	„Off“: - Patienten mit erniedrigter Schmerzschwelle „On“: - Schmerzschwelle bei Patienten auf Niveau von Gesunden - Bei Gesunden kein Einfluss von L-DOPA auf die Schmerzschwelle	- DA als wichtiger Transmitter im Schmerzsystem - Kein linearer Zusammenhang zwischen DA-Spiegel und Schmerzschwelle
Djaldetti et al. [10]	Patienten: Hemi-MP (n=36), Fluktuationen (n=15) KG: Gesunde (n=28)	Wahrnehmungsschwelle Schmerzschwelle: Temperaturreize, mechanische Reize	„Off“ vs. „On“ Bei Hemi-MP-Patienten: - Mit vs. ohne Schmerz - MAS vs. LAS	Wahrnehmungsschwelle: - Keine Unterschiede zwischen Gruppen Schmerzschwelle: - Bei Hemi-MP-Patienten verglichen mit KG erniedrigte Schmerzschwelle auf beiden Körperseiten - Schmerzschwelle bei Hemi-MP-Patienten auf MAS stärker erniedrigt als auf LAS - „Mit Schmerz“ vs. „ohne Schmerz“: kein Unterschied bei Hemi-MP-Patienten - Keine Unterschiede zwischen „On“ und „Off“ bei Fluktuationspatienten	- Kein generelles sensorisches Defizit bei MP-Patienten - Basalganglien als wichtige Komponente des Schmerzsystems - Kein Einfluss von Schmerz als Symptom
Mylus et al. [22]	Patienten: MP mit Schmerz (n=8), MP ohne Schmerz (n=7) KG: Gesunde (n=18)	Schmerzschwelle: Temperaturreize Elektroreize RIII-Reflexschwelle: Elektroreize CPM-Prozedur (Test für DNIC)	Untersuchung nur im „Off“ Bei Patienten: - Mit vs. ohne Schmerzen	- Schmerzschwelle für Hitze- und Elektroreize bei Patienten erniedrigt - RIII-Reflexschwelle bei Patienten erniedrigt - Kein Unterschied zwischen Patienten mit Schmerz und ohne Schmerzen - CPM normal	- Erniedrigte subjektive Schmerzschwelle - Veränderte spinale Nozizeption (RIII-Reflex) - Schmerzsymptome bei MP ohne Einfluss auf Schmerzverarbeitung - Absteigende inhibitorische Schmerzbahnen funktionell intakt (zumindest DNIC-Teil)
Gerdelat-Mas et al. [14]	Patienten: idiopathischer MP, schmerzfrei (n=13) KG: Gesunde (n=10)	RIII-Reflexschwelle: Elektroreize	„On“ vs. „Off“ (auch Gesunde erhalten L-DOPA)	„Off“: - Patienten mit erniedrigter Reflexschwelle „On“: - Reflexschwelle bei Patienten auf Niveau von Gesunden - Bei Gesunden kein Einfluss von L-DOPA auf die Reflexschwelle	- Veränderte spinale Nozizeption - DA-Modulation der spinalen Nozizeption - Kein linearer Zusammenhang zwischen DA-Spiegel und Reflexschwelle
Tinazzi et al. [28]	Patienten: Hemi-MP-Patienten, schmerzfrei (n=18) KG: Gesunde (n=18)	Schmerzschwelle (Laserhitze reize) Schmerzratings (Laserhitze reize) LEP	„On“ vs. „Off“ Bei Hemi-MP-Patienten: MAS vs. LAS	„Off“/„On“: - Patienten mit erniedrigter Schmerzschwelle - Dissoziation: Patienten mit erhöhten Schmerzratings auf ein und denselben Reiz bei gleichzeitig erniedrigter Amplitude des N2-P2-Komplexes - Keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen bei N2-P2-Latenz - Kein Einfluss von „Off/On“ oder Stimulationsseite (MAS/LAS)	- Dissoziation zwischen Hyperalgesie und erniedrigten LEP-Amplituden erinnert an neuropathischen Schmerz - N2-P2-Amplitude als Korrelat für die Aktivität des endogenen Schmerzsystems? - Probleme bei der intrakortikalen Schmerzhemmung?
Tinazzi et al. [29]	Patienten: Hemi-MP-Patienten, schmerzfrei, L-DOPA-Medikation (n=11), Hemi-MP-Patienten, schmerzfrei, ohne Medikation (n=6) KG: Gesunde (n=11)	Schmerzschwelle (Laserhitze reize) Schmerzratings (Laserhitze reize) LEP	Bei Hemi-MP-Patienten: - MAS vs. LAS	L-DOPA-Patienten: - Erniedrigte Schmerzschwelle auf beiden Körperseiten - Dissoziation: erhöhte Schmerzratings auf ein und denselben Reiz (MAS und LAS) bei gleichzeitig erniedrigter Amplitude des N2-P2-Komplexes Unbehandelte Patienten: - Erniedrigte Schmerzschwelle auf MAS - Dissoziation: erhöhte Schmerzratings auf ein und denselben Reiz (nur MAS) bei gleichzeitig erniedrigter Amplitude des N2-P2-Komplexes	

den sich die Schwellenwerte im „On“ zwischen den Gruppen nicht mehr [14].

Dass die L-DOPA-Einnahme bei Gesunden zu keiner Veränderung in der Schmerzschwelle führte, ist nur auf den ersten Blick unplausibel. Zwar legen die

berichteten Tierstudien einen positiven Zusammenhang zwischen dem DA-Spiegel und der Höhe der Schmerzschwelle nahe [20], es ist aber anzunehmen, dass dieser Zusammenhang bereichsspezifisch ist. Möglicherweise korrelieren der

DA-Spiegel und die Schmerzschwelle nur bis zu einem bestimmten Level. Der DA-Spiegel bei Gesunden scheint über diesem Wert zu liegen, sodass ein weiterer DA-Anstieg durch die Gabe von L-DOPA keine messbaren Auswirkungen auf die

Tab. 1 Übersicht über einschlägige Studien zur Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten

Autoren	Probanden	Methoden	Bedingungen	Befunde	Schlussfolgerungen
Schestasky et al. [25]	Patienten: MP-Patienten, schmerzfrei (n=9), MP-Patienten, zentraler Schmerz (n=9) KG: Gesunde (n=9)	Wahrnehmungsschwelle (Wärme) Schmerzschwelle (Laser) LEP SSR	- „Off“ vs. „On“ - Mit vs. ohne Schmerz - MAS vs. LAS	Wahrnehmungsschwelle: - Keine Unterschiede zwischen Gruppen - Schmerzschwelle/LEP/SSR: „Off“: - Keinerlei Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und schmerzfreien MP-Patienten - Erniedrigte Schmerzschwelle für Patienten mit zentralen Schmerzen LEP: - Erhöhte N2-P2-Amplitude bei MP-Patienten mit Schmerz SSR: - Verringerte Habituation der Amplitude bei MP-Patienten mit Schmerz „On“: - LEP-Amplituden und Schmerzschwelle in allen 3 Gruppen gleich - Gesteigerte Habituation der SSR-Amplitude bei MP-Patienten mit Schmerz verglichen mit „Off“ - Habituation nach wie vor signifikant geringer als in Kontrollgruppe und bei schmerzfreien MP-Patienten	- Zusammenhang zwischen Hyperalgesie und DA-Aktivität - Zentraler Schmerz trotz funktionell intakten spinothalamischen Trakts - Hyperreaktivität des ANS auf noxische Reize, die nicht rein dopaminerg vermittelt ist - Schmerz als MP-Symptom moduliert Schmerzverarbeitung

Schmerzschwelle hat. Außerdem ist anzuzweifeln, dass das intakte DA-System bei den Kontrollprobanden genauso stark auf die nominal gleiche L-DOPA-Dosis reagiert wie das stark herunterregulierte DA-System von MP-Patienten.

Ähnliche Ergebnisse berichten Brefel-Courbon et al. [5]. In ihrer Studie zeigten Patienten im „Off“ relativ zur gesunden Kontrollgruppe ebenfalls eine erniedrigte Schmerzschwelle auf einen Kältereiz. Der Unterschied war im „On“ jedoch nicht mehr nachzuweisen, wobei die L-DOPA-Applikation bei Gesunden erneut keinen Einfluss auf die Schmerzschwelle hatte. Mit einem PET-Scan zeigten die Autoren darüber hinaus, dass sich Patienten im „On“ während der Schmerzstimulation bezüglich der Aktivierung der Schmerzmatrix nicht von Gesunden unterschieden. Im „Off“ dagegen waren bei MP-Kranken wichtige Komponenten der Schmerzbahn während der Schmerzstimulation stärker aktiviert als in der Kontrollgruppe, u. a. der präfrontale Kortex, die zur Stimulation ipsilaterale Insula und das kontralaterale anteriore Cingulum.

Die Autoren erwähnen in ihrem Artikel nicht, ob die gesteigerte Aktivierung jener Areale Ursache oder Folge der gestörten Schmerzverarbeitung ist. Sie sprechen lediglich von einer „anor-

malen schmerzinduzierten Aktivierung“ schmerzrelevanter Hirnregionen [5].

Auf kortikaler Ebene untersuchten Schestasky et al. [25] die Schmerzverarbeitung von MP-Patienten mithilfe von laserevozierten Potenzialen (LEP). Schmerzreize lösen im Elektroenzephalogramm eine Negativierung mit anschließender Positivierung aus (N2-P2-Komplex). Besonders die P2-Komponente korreliert dabei mit der Intensität des applizierten Schmerzreizes [13]. Da MP-Patienten, wie die bisherigen Studien zeigen, auf den gleichen Schmerzreiz intensiver reagieren als Gesunde, könnte man annehmen, dass die positive Halbwellen bei MP-Patienten – zumindest im „Off“ – eine größere Amplitude aufweist als bei den Kontrollen.

Schestasky et al. [25] fanden neben höheren Ratings in der Tat eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Amplitude des N2-P2-Komplexes bei den MP-Patienten im „Off“. Im „On“ sanken die Schmerzratings und die Amplituden des N2-P2-Komplexes bei den Patienten zwar ab, allerdings unterschieden sich die Werte weiterhin signifikant von den Kontrollprobanden.

Eine Gruppe um Tinazzi [28], die Hemi-Parkinson-Patienten untersuchte, fand erwartungsgemäß eine (marginal) signifikant herabgesetzte Schmerz-

schwelle bei den Patienten. Bezüglich der evozierten Hirnpotentiale liefert sie aber gerade *nicht* das erwartete Ergebnis. Die N2-P2-Amplituden, die durch für alle Patienten deutlich schmerzhafte Reize ausgelöst wurden, waren bei den Patienten im „Off“ relativ zur Kontrollgruppe deutlich reduziert. Daran änderte sich auch nichts, wenn die MP-Patienten unter Medikation im „On“ waren. Keine Gruppenunterschiede fand die Forschergruppe dagegen bei der Latenz für die beiden Halbwellen. In einer weiteren Studie replizierte die Forschergruppe das Ergebnis weitgehend [29].

Diese Dissoziation zwischen Schmerzrating und LEP-Amplitude ist nicht völlig unverständlich. Es wurde bereits hinlänglich gezeigt, dass schmerzevozierte Potenziale neben der Intensität des noxischen Stimulus u. a. auch von Aufmerksamkeitsfaktoren und kortikalem Arousal moduliert werden [16], weshalb Dissoziationen zwischen Schmerzratings und LEP-Amplituden schon mehrfach berichtet wurden [31]. So könnte bei MP-Patienten eine generell herunterregulierte Aktivität bestimmter Kortexteareale, möglicherweise bedingt durch frontale Dysfunktionen [6, 33], für generell erniedrigte Potenzialamplituden sorgen.

Übersichten

Mögliche Erklärungen für die veränderte Schmerzverarbeitung bei Parkinson-Patienten

Die berichteten Studien liefern Hinweise auf eine veränderte, pathologische Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten. Natürlich liegen die Degeneration der SN und die damit verbundene Störung der Basalganglienschleifen, aber auch Dysfunktionen in anderen DA-Systemen (mesolimbisch/mesokortikal) als Ursachen nahe. Integrative pathophysiologische Modellvorstellungen, die das Verständnis der genauen Pathomechanismen ermöglichen, sind allerdings noch nicht entwickelt worden.

Die bisher erwähnten Befunde geben jedenfalls nur wenig spezifische Antworten auf die Frage, wie die Basalganglien bzw. der Transmitter DA Einfluss auf die Schmerzverarbeitung nehmen und die nozizeptive Pathophysiologie des MP bedingen. Grundsätzlich sind 3 mögliche Varianten in Betracht zu ziehen: Zum einen könnten die aufsteigenden Schmerzbahnen, die teilweise durch die Basalganglien laufen, gestört sein, zum anderen wäre auch eine Anomalität in den absteigenden schmerzhemmenden Bahnen denkbar. Schließlich sind auch Störungen der zahlreichen nozizeptiven zerebralen Regelkreise mit wichtigen Verschaltungen in den Basalganglien, die der Modulation des nozizeptiven Inputs dienen, möglich.

Es gibt nur wenige Studien, die die genauen anatomischen und physiologischen Grundlagen der schmerzfördernden und -verursachenden Wirkung des MP zu identifizieren versuchen. Mylius et al. [22] gingen der Frage nach, ob die Dysfunktion der Schmerzverarbeitung bei den Patienten in einer Defizienz der aus dem Hirnstamm absteigenden hemmenden Schmerzbahnen besteht. Um die Aktivität dieser Bahnen zu untersuchen, bedienten sich die Autoren des Conditioned-pain-modulation(CPM)-Paradigmas. Bei dieser Prozedur führt die Applikation eines schmerzhaften tonischen Reizes („conditioning stimulus“) zu einem Absinken der Schmerzsensibilität für einen phasischen Schmerzreiz („test stimulus“; „Schmerz hemmt Schmerz“), sofern die beiden Schmerzreize nicht aus demselben rezeptiven Feld stammen. Vermittelt

wird dieser Prozess durch das Diffuse-noxious-inhibitory-controls(DNIC)-System, ein seit den 1970er-Jahren bekannter Teil der hemmenden Schmerzbahnen mit Ursprung im serotonergen Nucleus reticularis dorsalis [19, 32].

Bei der CPM-Prozedur in der Studie von Mylius et al. [22] führte der schmerzhafte konditionierende Reiz bei den MP-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden zu einer vergleichbaren Erhöhung der Schmerzschwelle für den Testreiz, was für die funktionelle Intaktheit des DNIC-Systems bei MP-Patienten spricht. Da das DNIC-System aber nur eine Komponente des absteigenden Schmerzhemmsystems ist, beweist dieser Befund nicht die normale Funktion aller deszendierenden endogen hemmenden Bahnen.

In der o. g. Studie von Schestasky et al. [25] wurde neben den evozierten Potenzialen als kortikale Indikatoren der Nozizeption mit der sympathischen Hautreaktion (SSR) auch ein subkortikales Maß des autonomen Nervensystems (ANS) gemessen. Hierbei zeigte sich bei den MP-Patienten mit zentralen Schmerzen eine verminderte Habituation der Hautreaktion im Vergleich zu Gesunden und schmerzfreien MP-Patienten.

Aufgrund der prinzipiellen Auslösbarkeit von LEP und SSR schließen Schestasky et al. [25] auf die grundsätzliche Intaktheit des spinothalamischen Trakts bzw. der sympathischen Regelkreise. Dabei sehen die Autoren die erhöhten LEP-Amplituden von Patienten bei erniedrigter Schmerzschwelle sowie die verminderte SSR-Habituation als Indikator für eine erhöhte Empfindlichkeit des Schmerzsystems bzw. für eine „autonome Hyperreaktivität“. Als mögliche Ursachen hierfür führen Schestasky et al. [25] Störungen der absteigenden Schmerzhemmung, Sensitivierungsstörungen der aufsteigenden Bahnen oder gar eine erhöhte Aufmerksamkeit für den schmerzstimulierten Körperteil an [22].

Fazit

Der vorangegangene Überblick lässt einige Schlussfolgerungen bezüglich der Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten zu. In jedem Fall sind Dysfunktionen des Schmerzsystems zu beobachten.

Das legen erniedrigte subjektive Schmerzschwellen und nozizeptive Reflexschwellen, Anomalien in den schmerzevozierten Hirnpotenzialen, eine verminderte subkortikal vermittelte Habituation des ANS und eine überhöhte Aktivierung der Schmerzmatrix nahe. Dass viele Auffälligkeiten nur im Off-Zustand auftraten und sich nach L-DOPA-Medikation normalisierten, spricht für eine entscheidende Bedeutung des Neurotransmitters DA im Schmerzsystem.

Aufgrund der noch schwachen Evidenz sind folgende Schlussfolgerungen noch nicht zwingend: Die prinzipielle Auslösbarkeit von schmerzevozierten Hirnpotenzialen spricht für die grundsätzliche Funktionstüchtigkeit der aufsteigenden, größtenteils exzitatorischen Schmerzbahnen [25, 28, 29]. Dass die Potenzialamplituden manchmal erhöht [25] und manchmal erniedrigt [28, 29] waren, muss, wie erwähnt, nicht unbedingt nozizeptive Ursachen haben, sondern könnte Unterschiede im generellen Arousal oder in Aufmerksamkeitsfaktoren bei MP-Patienten widerspiegeln.

Außerdem wäre denkbar, dass die kortikalen Auffälligkeiten bei MP-Patienten aus einer bereits auf spinaler Ebene gestörten Schmerzverarbeitung (RIII-Reflexbefunde) resultieren. Die spinal verursachte Störung des nozizeptiven Signals wird auf dem Weg zum Kortex möglicherweise nicht mehr kompensiert. Auffällige Hirnpotenziale trotz intakter kortikaler Verarbeitung des spinal gestörten Schmerzsignals könnten die Folge sein.

Aus der Studie von Mylius et al. [22] lässt sich ableiten, dass mit DNIC zumindest ein wichtiger Teil der aus dem Hirnstamm absteigenden inhibitorischen Bahnen intakt ist. Pathophysiologien anderer Komponenten der deszendierenden inhibitorischen Schmerzbahnen können aber nicht ausgeschlossen werden.

Da folglich die Funktionstüchtigkeit der ascendierenden und deszendierenden Schmerzbahnen nicht nennenswert in Zweifel gezogen werden konnte, wird zunehmend diskutiert, dass die nozizeptiven Anomalien bei MP-Patienten nicht auf Störungen in den auf- oder absteigenden Schmerzbahnen zurückzuführen sind. Es werden vielmehr Dysfunktionen in den (sub-)kortikalen nozizeptiven

ven Schleifen unter der Beteiligung des nigrostriatalen DA-Systems angenommen. Hierzu gehören zerebrale Regelkreise, die über Basalganglien, Thalamus und Kortex laufen, oder die internen Regelkreise in den Basalganglien mit Input aus dem Thalamus, der Amygdala, dem ACC und dem somatosensorischen Kortex [25]. Außerdem liegt die verminderte Aktivität des Striatums als gewichtige Mitursache für den MP-Schmerz nahe [9]. Auch wenn die Evidenz hierfür noch schwach ist, könnte beispielsweise die frontostriatale Verbindung gestört sein, was zu Problemen bei der Top-down-Ansteuerung der inhibitorischen Schmerzbahnen führen könnte [27].

Außerdem sollte ein eventueller Einfluss der ebenfalls im Mittelhirn entspringenden mesolimbischen und mesokortikalen DA-Systeme beim MP-Schmerz berücksichtigt werden.

Grenzen der Schlussfolgerungen und mögliche künftige Forschungsansätze

Die berichteten Ergebnisse waren nicht immer konsistent. So traten in manchen Studien nur dann Auffälligkeiten in der Schmerzverarbeitung bei den Patienten auf, wenn die Patienten ohnehin an zentralen Schmerzen litten. Schmerzfreie MP-Patienten lieferten in diesen Studien hingegen mit Gesunden vergleichbare Ergebnisse [10, 25].

Auch die Fokussierung der Pathophysiologie der Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten auf die degenerierenden SN und den Transmitter DA erscheint unzureichend. Die Beteiligung des ANS sollte neben zentralnervösen Prozessen in Betracht gezogen werden.

Nicht zuletzt das Fehlen von umfassenderen Untersuchungsstrategien, die sich nicht nur auf eine Ebene des (zentralen) Nervensystems konzentrieren, erschwert weiter reichende Schlussfolgerungen. Aber auch der Einfluss nicht-dopaminerg Kerngebiete und Transmittersysteme, beispielsweise des noradrenergen Locus caeruleus oder der serotonergen Raphé-Kerne, sollte untersucht werden, um die gestörte Schmerzverarbeitung bei MP-Patienten weiter aufzuklären.

Korrespondenzadresse

J.A. Priebe

Physiologische Psychologie,
Institut für Psychologie,
Otto-Friedrich-Universität Bamberg
Markusplatz 3, 96045 Bamberg
janosch.priebe@uni-bamberg.de

Danksagung. Das Projekt „Schmerz und Morbus Parkinson – Nozizeption, Schmerzverarbeitung und Schmerzkommunikation bei Parkinson-Patienten“ wird von der Deutschen Stiftung Neurologie (DSN) gefördert.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

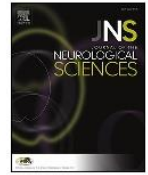
Literatur

- Altier N, Stewart J (1999) The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci* 65:2269–2287
- Barnes C, Fung S, Adams W (1979) Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors. Elsevier, New York, S 207–215
- Beiske A, Loge J, Rønningen A, Svensson E (2009) Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 141:173–177
- Borsook D, Upadhyay J, Chudler E, Becerra L (2010) A key role of the basal ganglia in pain and analgesia – insights gained through human functional imaging. *Mol Pain* 6:27
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C et al (2005) Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 20:1557–1563
- Chen KJ, Lin RT, Liu CK et al (2006) Relationship between event-related potentials and frontal-subcortical dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 12:453–458
- Chudler E, Dong W (1995) The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 60:3–38
- Coffeen U, Ortega-Legaspi J, Gortari P et al (2010) Inflammatory nociception diminishes dopamine release and increases dopamine D2 receptor mRNA in the rat's insular cortex. *Mol Pain* 6:75
- Cole L, Farrell M, Gibson S, Egan G (2010) Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging* 31:494–503
- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z et al (2004) Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 62:2171–2175
- Ford B (2010) Pain in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 25:98–103
- Gao HR, Shi TF, Yang CX et al (2010) The effect of dopamine on pain-related neurons in the parafascicular nucleus of rats. *J Neural Transm* 117:585–591
- García-Larrea L, Peyron R, Laurent B, Mauguère F (1997) Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *NeuroReport* 8:3785–3789
- Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C et al (2007) Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1140–1142
- Hagelberg N, Martikainen I, Mansikka H et al (2002) Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 99:272–279
- Iannetti G, Hughes N, Lee M, Mouraux A (2008) Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol* 100:815–828
- Jääskeläinen S, Rinne J, Forssell H et al (2001) Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. *Pain* 90:257–260
- Kornhuber J, Quack G, Danysz W et al (1995) Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 34:713–721
- LeBars D, Dickinson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory control (DNIC). Effect on dorsal horn convergent neurones in rats. *Pain* 6:283–304
- Lin M (1981) Activation of striatal dopamine receptors induces pain inhibition in rats. *J Neural Transm* 51:213–222
- McHaffie M, Stanford T, Stein B et al (2005) Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci* 28:401–407
- Myllyus V, Engau I, Teepker M et al (2009) Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:24–28
- Pertovaara A, Martikainen I, Hagelberg N et al (2004) Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain. *Eur J Neurosci* 20:1587–1592
- Redgrave P, Cozart V (2007) Brainstem interactions with the basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord* 13:301–305
- Schestasky P, Kumru H, Valls-Solé J et al (2007) Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 69:2162–2169
- Tassorelli C, Armentero MT, Greco R et al (2007) Behavioral responses and Fos activation following painful stimuli in a rodent model of Parkinson's disease. *Brain Res* 1176:53–61
- Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U et al (2010) Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* 148:36–42
- Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G et al (2008) Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain* 136:117–124
- Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S et al (2009) Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: Evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci* 276:153–158
- Ungless M, Magill P, Bolam J (2004) Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science* 303:2040–2042
- Wu Q, Garcia-Larrea L, Mertens P et al (1999) Hyperalgesia with reduced laser evoked potentials in neuropathic pain. *Pain* 80:209–214
- Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D et al (2010) Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain* 14:339
- Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldib NS et al (2006) An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 28:1127–1144

7.2 Artikel 2

**Priebe, J.A., Kunz., M, Morcinek, C., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2016).
Electrophysiological assessment of nociception in patients with Parkinson's disease:
A multi-methods approach. *Journal of the Neurological Sciences* 368, 59-69.**

[an dieser Stelle veröffentlicht mit der Erlaubnis von Elsevier/ published here with permission of Elsevier]



Electrophysiological assessment of nociception in patients with Parkinson's disease: A multi-methods approach



Janosch A. Priebe^{a,*}, Miriam Kunz^b, Christian Morcinek^c, Peter Rieckmann^c, Stefan Lautenbacher^a

^a University of Bamberg, Department of Physiological Psychology, Bamberg, Germany

^b University Medical Center Groningen, Department of General Practice, Section Gerontology, Groningen, The Netherlands

^c Neurological Clinic, Academic Hospital, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 January 2016

Received in revised form 20 June 2016

Accepted 27 June 2016

Available online 28 June 2016

Keywords:

Parkinson's disease

Pain

Nociception

Electrophysiology

Multi-methods approach

Nigrostriatal dopamine system

Basal ganglia

Vegetative-nervous system

ABSTRACT

Objective: Nociceptive abnormalities indicating increased pain sensitivity have been reported in patients with Parkinson's disease (PD). The disturbances are mostly responsive to dopaminergic (DA) treatment; yet, there are conflicting results. The objective of the present study was to investigate pain processing and nociception in PD patients in a more comprehensive manner than previous studies. For this purpose, a multi-methods approach was used in order to monitor different levels of the central nervous system (spinal, subcortical-vegetative, cortical).

Methods: The heat-pain threshold, contact-heat evoked brain potentials (CHEPs) and sympathetic skin responses (SSR), nociceptive flexion responses (NFR) and subjective pain ratings were measured in 23 idiopathic PD patients both in the Off-phase (without DA medication) and On-phase (after DA medication intake) as well as in 23 healthy controls.

Results: Compared to controls, PD patients showed decreased heat-pain thresholds only in the Off and tentatively increased NFR amplitudes in both phases. We found no between-group differences for the CHEPs, the NFR threshold/latency or the pain ratings. Yet, SSR amplitudes/frequencies were decreased and latencies were increased in PD patients in both phases. Correlations between CHEPs amplitudes and pain ratings were found only in controls.

Discussion: Increased pain sensitivity (heat-pain threshold) in the Off which normalizes in the On argues for DA induced dysfunctions of the nigrostriatal pain loops with the basal ganglia as main circuit in our PD sample. Dysfunctions of the subcortical-vegetative parameters despite of inconspicuous cortical nociception suggest disturbances of the central or peripheral innervation of sympathetic branches with coincidentally intact ascending pathways in the PD group.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Chronic pain symptoms are common in PD which can roughly be classified in pain due to motor symptoms (musculoskeletal or dystonic pain), as well as central pain which may be caused by PD-induced dysfunctions in the nociceptive system [12,16,18,30,31,39]. Furthermore, evidence suggests abnormal processing of experimentally induced pain, indicating increased pain sensitivity in PD patients, which in turn may augment the occurrence of chronic pain. More precisely, diminished pain or nociceptive flexion reflex (NFR) thresholds and abnormalities in electrophysiological pain measures like alterations in the evoked brain potentials and sympathetic skin responses (SSR) were found in PD patients [7,12,20,30,31,39–41,47].

Since these abnormalities especially occur in the Off-phase (no sufficient dopaminergic (DA) release or substitute by medication) and often –

but not always – improve or even disappear in the On-phase (after DA medication intake), PD specific DA deficiencies in the nociceptive basal ganglia loops also including the thalamus, the cingulate cortex (ACC), the amygdala and the somatosensory cortex have been discussed as the pathophysiological mechanism underlying the nociceptive abnormalities in PD [5,7,12,39]. Additionally, there is growing evidence that central vegetative centers are involved in the nociceptive disturbances [39].

Yet, the reported studies revealed inconsistencies. One group, for example, found nociceptive abnormalities only in PD patients with central pain but not in pain-free PD patients [39]. In other studies, the nociceptive abnormalities were not responsive to DA treatment [12,40,41].

One reason for the ambiguous results might be a lack of studies using multiple methods, which cover different nociceptive levels of the central nervous system (CNS) (i.e. spinal, subcortical-vegetative, cortical, subjective). So far, most studies focused on a single psychophysiological parameter of the nociceptive system, like the NFR (spinal level) [18,31], pain-evoked brain potentials (cortical) [40,41] or subjective ratings [12,27,43].

Using a multi methods approach enables to test different components of the afferent pain pathways concurrently. Additionally, such

* Corresponding author at: Physiological Psychology, University of Bamberg, Marktplatz 3, 96045 Bamberg, Germany.

E-mail address: janosch.priebe@uni-bamberg.de (J.A. Priebe).

an approach may provide clues to differentiate between abnormalities of the afferent and efferent components of the nociceptive system.

One study with PD patients with central pain using a two-methods approach by combining laser-evoked brain potentials (LEP) with the sympathetic skin responses (SSR) found increased LEPs and a lack of habituation of the SSR in PD patients in the Off, while these abnormalities attenuated in the On. The authors discuss afferent sensitization (increased LEPs) and abnormalities of vegetative nociceptive processing in brainstem areas accounting for these results [39].

Another reason for inconsistent results might be the different disease stadiums of the patients participating in the studies. Between-level differences in the PD-induced nociceptive abnormalities may especially be detected in patients with comparably mild symptoms while in later disease stadiums the pathophysiology of PD has spread throughout all nociceptive levels [30].

In the present study, we aimed to investigate nociception in PD patients while covering three physiological levels of the CNS (cortical, subcortical-vegetative and – in addition to Schestasky and colleagues [39] – spinal) by using a multi-methods approach. This enables us to monitor the nociceptive signal on its way to the cortex and back to the peripheral effectors. Therefore, brain (cortical) and sympathetic skin potentials (subcortical-vegetative) in response to phasic heat-pain and the NFR (spinal) in response to electrical sural nerve stimulation as well as pain ratings (subjective) were collected in PD patients both in the Off and On and in matched controls and analyzed for differences (1) between PD patients and controls and (2) between the Off- and On-phase. Nociceptive coherence across the central neuroaxis was examined using correlation analyses between the single levels. Additionally we tested if more severe PD symptoms/longer disease durations were accompanied by stronger nociceptive responses [30].

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Twenty-three patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) (ICD-10: G20) (3 female, mean age = 67.1, SD = ±9.9, mean disease duration = 8.1 years, SD = ±5.7 years) and 23 age and sex matched controls (3 female, mean age = 68.2, SD = ±7.8 years) participated in the study. PD patients were outpatients addressed via regional self-help groups. Inclusion criteria for patients were (1) diagnosis of idiopathic PD (disease duration 1–25 years), which affected both body sides to a similar degree (no hemi-PD), (2) therapy with DA medication (levodopa and/or DA agonists) and (3) significant relief of PD symptoms one hour after DA medication intake without strong fluctuations, based on self-report. PD patients were excluded from the study if they suffered from (1) other neurological and psychiatric diseases (especially depression – self-report about psychiatric history), (2) somatosensory disorders which may affect pain perception (for example diabetic neuropathy or polyneuropathy excluded by sensory testing of epicritic and protopathic modalities), (3) further severe physical disorders (for example acute cardiovascular diseases), (4) severe pain which was not related to PD¹ or (5) indications of dementia (mini mental status examination (MMSE) < 24). The control group was recruited via advertisements in local newspapers. Control subjects had to meet the same criteria as the PD patients – except the diagnosis of PD. Moreover, healthy subjects who suffer from acute pain on the test day were not included.

The study was a cooperation of the Department of Neurology, Sozialstiftung Bamberg, and the Department of Physiological Psychology, University of Bamberg. The Department of Neurology was in charge of the medical, especially neurological diagnostics while the pain testing was conducted in the Department of Physiological Psychology.

¹ Pain was considered to be related to PD if it could not be attributed to another known somatic pathology.

All sessions took place in the morning, PD patients were asked to discontinue their dopaminergic medication for the 14–15 h leading up to the investigation. If treated with prolonged released medications, participants did not take these medications for the 24 h prior to the investigation in order to at least reduce retarded pharmacological activity. Likewise, other PD medications, like COMT or MAO inhibitors or NMDA receptor blockers, were also discontinued for 24 h.

On the test day between 8 and 9 am, PD patients in the Off were examined by experienced neurologists (PR or CM, who are chief or senior physicians) in the Department of Neurology, Sozialstiftung Bamberg, for inclusion and exclusion criteria as well as for the severity of the PD. For this purpose the 3rd scale (motor examination) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was used. Afterwards, the actual experiment was conducted in the Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, starting between 9 and 10 am. The study protocol was approved by the ethics committee of the University of Erlangen. All participants gave their written informed consent. For their participation all participants received 60 Euros and travel expenses.

2.2. General procedure

The procedure with a time schedule of the study is illustrated in Fig. 1. The experimental session comprised two identical blocks. Each block consisted of 3 parts. First, heat stimuli, which were intended to evoke brain and skin potentials, were applied while EEG and SSR were recorded. Second, NFR threshold was determined and subsequently participants were stimulated with supra-NFR threshold stimuli while EMG of the biceps femoris was recorded. Third, the heat-pain threshold was determined. After threshold-determination facial pain expressions in response to heat-pain were recorded in a test of 15 min (data not reported here, see [37]).

After the first block, a break of one hour was taken, in which no pain measurements were conducted, neither in the PD patients nor in the controls. At the beginning of the break, PD patients took their individual DA medication. During the break, PD patients completed a set of questionnaires (cognitive functioning, non-motor PD symptoms in the last 4 weeks, see below).

Prior to the second experimental block, patients were asked to rate their motor performance. The On-phase was assumed to be reached during the first hour after medication intake, which is good practice in comparable studies investigating pain processing in PD patients both in the Off and On [7,18,20,39]. In addition, PD patients were asked to estimate whether the severity of the potentially persisting PD-symptoms after medication intake was of the usual degree. After the break, PD patients and controls completed the second experimental block. For simplifying the terminology, "Off" always refers to the first test block in PD patients and in controls, while "On" refers to the second block both in PD patients and in controls throughout the paper, although the latter did of course not receive any medication. Duration of the experimental session was about 5 h (2 h for each block and 1 h break). Participants were carefully familiarized with the methods. For the measurements participants were comfortably seated on a chair.

2.3. Stimulators

Heat stimuli were generated and applied by a contact-heat evoked potential sensory and pain evaluation system (CHEPS, Medoc, Israel) with a round 27 mm-diameter surface stimulator.

Electrical stimuli, which were intended to elicit the nociceptive flexion reflex (NFR), were generated by a bipolar constant current stimulator (Digitimer DS5, Hertfordshire, AL7 3BE, England) and applied via two round 5 mm diameter surface electrodes.

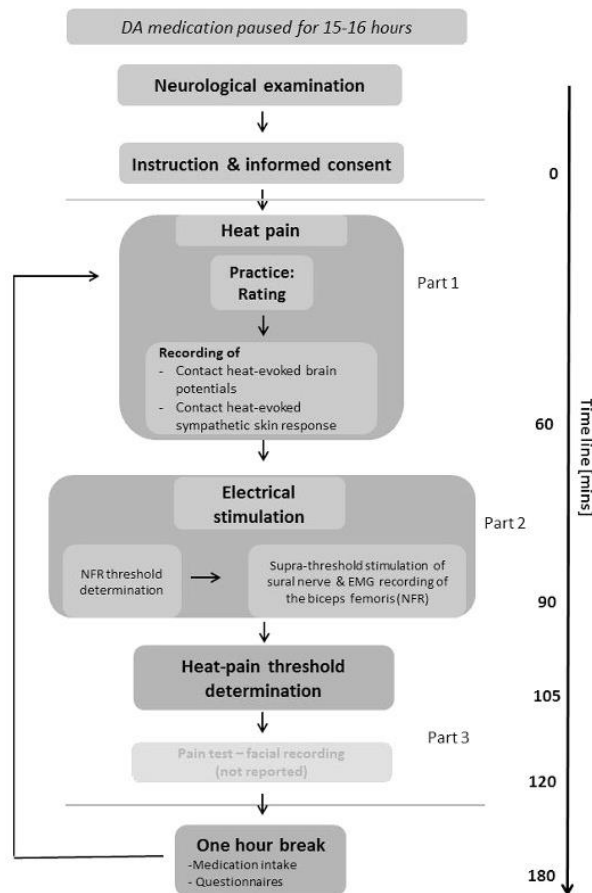


Fig. 1. Schematic illustration of the experimental protocol.

2.4. Heat-stimulation and pain-evoked brain and skin potentials

2.4.1. Stimuli

In order to elicit contact-heat-evoked brain potentials (CHEPs) and skin potentials (SSR), participants were exposed to 20 phasic heat stimuli, ten of which had a fixed temperature of 51 °C or alternatively 45 °C (baseline temperature of 35 °C, plateau duration of 10 ms, rate of rise/fall of 70 °C/40 °C per second). The sequence of the 45 °C and 51 °C stimuli was randomized once and then set for all participants. All stimuli were applied to participants' volar site of the left forearm² in an about 7 × 7 cm² area located 2–4 cm beneath the cubital joint. The thermode was held by an experimenter to allow for flexible placement and slightly moved after each stimulus to prevent receptor fatigue and cortical habituation [19]. Participants were instructed to rate the painfulness of each stimulus using a 11 points numeric rating scale (NRS) ranging from 0 ("not painful at all") to 10 ("highest imaginable pain") after they had felt the stimulus.

2.4.2. EEG and SSR recording

EEG-recording was accomplished by a DC Brain Amp amplifier (Brain Products GmbH, Germany) with a sampling rate of 1024 Hz and a recording bandwidth from 0.1 Hz to 300 Hz. For electrode

² The stimulation side was held constant across participants since slight between-side differences regarding the NFR may even occur in our non-hemi PD patients. The left side was chosen because of the right hemispheric dominance of pain perception in the brain [28].

placement, a commercial cap realizing the international 10–20 system was used. Cz served as reference. The impedances of all electrodes were kept below 5 kΩ. Furthermore, tin electrodes were placed on the mastoids for offline re-referencing the data in order to regain Cz. In addition, an electro-oculogram (EOG) was recorded.

Sympathetic skin responses were assessed by use of the SUEmpathy100 (SUESS Medizintechnik, Germany). The differential surface electrodes were fixed at the palm of the right hand with the reference electrode fixed on the proximal third of the right forearm. The bio-signal was sampled at a rate of 512 Hz.

2.4.3. EEG parametrization

EEG data from Cz were analyzed offline (Brain Vision analyzer, Brain Products, Germany) in order to determine N2 and P2 amplitudes and latencies as well as N2P2 peak-to-peak amplitudes following the protocol described by Granovsky and colleagues [19].

The ten potentials evoked by the 45 °C stimuli were averaged in the Off and On, so was done with the ten potentials evoked by the 51 °C stimuli. The averaged signals were used to determine two components: N2 was defined as the most negative peak in a time window from 200 to 500 ms, P2 was defined as the most positive peak in a time window from 400 to 650 ms. Thereby, we used more liberal criteria (wider time windows) for peak detection than Granovsky and colleagues [19] did in their study on healthy individuals (N2: 300–500 ms, P2: 400–600 ms). We did so because latencies of the CHEPs might be changed in the PD patients (increased due to the potentially down-regulated cortical system or decreased due to increased pain sensitivity) and in the aged participants (increased due to age-related deceleration of the neuronal transmission).

For further analysis, the peak-to-peak N2P2 amplitude, i.e. the absolute difference between the voltage of the N2 and the P2, was calculated. Consequently four N2P2-complex amplitude scores resulted for each subject, one for the 45 °C and one for the 51 °C stimulus both in the Off and On. Additionally, N2 and P2 amplitudes and latencies both for the 45 °C and for the 51 °C stimulus both in the Off and On were kept for further analysis.

2.4.4. SSR parametrization

Following the protocol described elsewhere [11], SSR data were analyzed in order to determine the peak-to-peak amplitude of the first negative peak (N1) and the subsequent positive peak (P2), i.e. the N1P2-complex amplitude. For non-responses in the SSRs zero values were subscribed and kept as such in the analyses. Additionally, the response latency, which is defined as time from trial onset to the onset of the negative deflection, was determined for the trials in which a response occurred. Then, the amplitudes and the latencies were averaged for the 45 °C-trials in the Off and On, so was done for the 51 °C-trials. Four N1P2-complex amplitude and latency values resulted for each subject, one for the 45 °C and one for the 51 °C stimulus both in the Off and On. Since the SSR might not occur in every trial due to habituation processes, which might differ between groups, the frequency of responses was parameterized per subject both for the 45 °C and for the 51 °C stimulus in the Off and On.

2.5. Electrical stimulation and NFR

2.5.1. NFR threshold determination and EMG recording

Trains of five rectangular pulses with 1 ms duration each at a frequency of 250 Hz served as stimuli for NFR threshold determination and NFR supra-threshold stimulation. For the purpose of eliciting the NFR, the sural nerve of the left leg² was stimulated in its retromalleolar pathway. For NFR threshold determination the up-down staircase method was used (6 turning points, EMG amplitude at least 50 μV, time window 70–200 ms after stimulus onset; see [31–33] for a detailed description).

After NFR threshold determination participants were exposed to 10 supra-threshold stimuli (threshold + 3 mA, ISI = 20 s) which should reliably elicit the NFR. Comparable to the first part of the session (heat-

pain), participants were instructed to rate the painfulness of each stimulus using the already familiar 11 points NRS ranging from 0 (“not painful at all”) to 10 (“highest imaginable pain”).

For quantifying the NFR activity of the left biceps femoris in response to the electrical stimulation, two surface recording electrodes were used, one of which was placed over the short head of the biceps femoris and one of which was placed over the tendon of the biceps femoris at the head of the fibula. EMG recording was accomplished by the device SIGMA PIPro/Type Databox DB 36 (Sigma Medizintechnik, Gelenau, Germany). The EMG signal was sampled at a rate of 512 Hz.

2.5.2. EMG parametrization

EMG data analysis (conducted with Brain Vision analyzer, Brain Products, Germany) referred both to the amplitude and latency of the NFR. Raw data were filtered offline with a high pass filter of 20 Hz and a low pass filter of 250 Hz as well as a 50 Hz notch filter. Next, signal segments of 300 ms duration starting with stimulus onset were marked. Afterwards, the signal was rectified and integrated. Segments were visually inspected for artifacts and NFR-like events, which occurred outside the time window of 70–200 ms after stimulus onset, and, if necessary, excluded from further analysis. Remaining segments were averaged (at least 5 valid NFR responses were required for calculating mean values). The most negative data point within the 70–200 ms time window in the averaged signal was defined as the NFR amplitude.

2.6. Heat-pain threshold determination³

Participants' heat-pain threshold was determined using the method of limits. Thereby, the thermode temperature increased from a baseline of 35 °C at a rate of 0.7 °C/s until the participants felt a first pain sensation and responded by pressing a button. Overall, there were 8 trials and pain thresholds were determined as the average of the last 5 trials. Please see [37] for a more detailed description.

2.7. Self-report of pain

PD patients rated their highest, lowest and average PD-related pain intensity during the last 4 weeks and their current pain intensity each by using the already familiar 11 points NRS (0 = “no pain”, 10 = “highest pain imaginable”) which results in a sum score between 0 and 40. In order to support PD patients to differentiate between PD related pain and pain stemming from further pathologies, they were instructed to consider only those pain symptoms which may be some kind of “unexplainable”, i.e. which cannot be attributed to another known somatic pathology and which may improve after dopaminergic medication.

2.8. Neurological examination and questionnaires

PD patients' motor symptoms were quantified by experienced neurologists (PR and CM) using the third scale of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS). Additionally, the Mini-Mental Status Examination (MMSE) [15] and the German version of the Non-Motor Symptoms Questionnaire for PD patients (NMSQuest) (self-report) were applied [9,23].

2.9. Statistical analysis

2.9.1. Biosignals and rating data

EEG data (N2P2-complex amplitudes, N2 and P2 amplitudes as well as N2 and P2 latencies) and SSR data (N1P2-complex amplitudes, latencies and response frequencies) as well as the pain ratings of the heat

stimuli were subjected to separate split-plot ANOVAs with the between-factor group (PD vs. controls) and the within-factors phase (Off vs. On) and stimulus intensity (45 °C vs. 51 °C). NFR data (threshold, amplitude and latency) as well as the pain ratings of the electrical stimuli were subjected to separate split-plot ANOVAs with the between-factor group (PD vs. controls) and the within-factor phase (Off vs. On). The expected pattern (between-group differences in the Off, not in the On) should manifest itself in an interaction of group and phase.

If sphericity could not be assumed in ANOVAs a Greenhouse-Geisser adjustment dfs was accomplished. Post-hoc tests were generally two-tailed. If we had a specific hypothesis about the direction of an effect, one-tailed tests were computed, which are clearly denoted.

2.9.2. Heat-pain threshold

Since the pain thresholds were not normally distributed (Kolmogorov-Smirnov-test: p 's < 0.01) non-parametric tests (Mann-Whitney-U-tests and Wilcoxon-Rank-tests) were used for between-group (PD vs. controls) and within-group (PD Off vs. PD On) comparisons.

2.9.3. Correlations among and between physiological and psychological variables

We considered deficient nociceptive coherence in PD patients especially in the Off which should manifest itself in missing/smaller correlations between the responses of the different nociceptive levels. Therefore, two correlation analyses were run separately for both groups in the Off and On. In the first analysis, the most prominent physiological parameters of the different levels of the nociceptive system, i.e. the NFR amplitude, the SSR N1P2-complex amplitude and the EEG N2P2-complex amplitude, were correlated. In the second analysis, the physiological parameters were correlated with the psychological parameters.

For the correlation analysis, EEG and SSR responses as well as the heat-pain ratings were combined across stimulus intensities (45 °C and 51 °C stimuli) both for the Off and On in order to get more general measures for nociception. Correlations were tested for between-group differences using the Fisher-Z-test. Thereby, only those correlations were tested which differed significantly from zero in at least one group (PD/controls).

2.9.4. Correlations between clinical variables and nociceptive parameters

For testing if more severe PD symptoms and a longer disease duration are related to higher nociceptive responses, the UPDRS score and disease duration were correlated with the EEG N2P2-complex amplitude, the SSR N1P2-complex amplitude, the heat-pain ratings, the NFR threshold, the NFR amplitude, the NFR pain ratings and the heat-pain threshold in PD patients.

Significance level was set $\alpha = 5\%$. Statistical Package for the Social Sciences version 20 (IBMSPSS, Chicago, IL, USA) was used for all analyses.

3. Results

3.1. Sample characteristics

Table 1 provides an overview over the sample characteristics. Mean age of the 23 PD patients (3 female) was 67.1 years ($SD = 9.90$), mean age of the 23 controls was 68.2 years ($SD = 7.78$). The difference regarding age between the groups was not significant ($t < 1$). Additionally, groups did not differ in height and weight (all t 's < 1). Mean disease duration of PD patients was 8.1 years ($SD = 5.65$). In the PD patients, the mean UPDRS score was 18.4 ($SD = 9.06$) and the mean NMSQuest score was 8.8 ($SD = 4.47$), which both are in line with the assumption of rather mild symptoms [9].

Five PD patients took dopaminergic agonists alone, one took levodopa supplements alone and 17 took a combination of both. In addition, 9 patients were treated with MAO inhibitors and 2 with COMT inhibitors, while 5 PD patients were treated with NMDA receptor blockers. Sixteen of the 23 PD patients reported clinical pain which was related to PD

³ The heat-pain threshold data have already been published in a paper issuing part 3 of the experimental blocks (see Fig. 1) [37]. In this study, the heat-pain thresholds were used in order to tailor pain stimuli which were supposed to elicit the facial expression of pain to the individual pain sensitivity.

Table 1

Means (*M*) and standard deviations (*SD*) of the sample characteristics for PD patients and controls. UPDRS = 3rd scale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMSQuest = Non-motor symptoms Questionnaire Score, MMSE = Mini-mental status examination score.

	PD patients (<i>n</i> = 23, 3 female)		Controls (<i>n</i> = 23, 3 female)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Age (years)	67.09	9.90	68.21	7.78
Height (cm)	174.17	8.81	175.17	6.90
Weight (kg)	83.09	13.76	80.22	8.21
Disease duration (years)	8.09	5.65		
NRS pain rating (0–40)	9.17	6.98		
UPDRS (Off) (0–108)	18.39	9.06		
NMSQuest (0–30)	8.82	4.47		
MMSE (0–30)	28.96	1.19		

(musculoskeletal pain alone: 13, central pain alone: 1, musculoskeletal and central pain: 2) [16] while seven did not report pain. The clinical pain occurring in patients was rather moderate (~9/40 scores on the NRS, see Table 1) and always responsive to dopaminergic treatment.

3.2. Non-responders and drop-outs

Unfortunately we lost some data regarding the NFR: First, 4 four PD patients and one control subject showed no NFR in response to the electrical stimulation both in the Off and On. Second, 3 PD patients and one control subject were NFR responders in the Off but not in the On. Consequently, NFR threshold and rating data could be collected in 16 PD patients and 21 controls in both phases. Furthermore, unfortunately we lost the EMG data of 6 controls and 2 PD patients during the supra-threshold stimulation due to technical problems (deficient adherence of electrodes, disturbed signal), and – after normal threshold determination – due to non-responding to supra-threshold stimulation. Consequently, the NFR amplitudes and latencies of 15 controls and 14 PD patients in both phases could be determined.

3.3. Impact of PD on the specific nociceptive levels⁴

Figs. 2 and 3 provide an overview over the descriptive statistics underlying the upcoming analyses.

The expected pattern with between-group differences in the Off which attenuate or disappear in the On (interaction group*phase) was only found for the heat-pain thresholds. Compared to the controls, PD patients showed significantly reduced heat-pain thresholds in the Off ($U = 1.80, p = 0.036$, one-tailed); in the On heat-pain thresholds of PD patients substantially increased ($U = 2.44, p = 0.008$, one-tailed) to a level which did not significantly differ from the controls ($U = 1.46; p = 0.073$, one-tailed). For all other parameters (EEG, SSR, NFR and rating data) the interaction group*phase tested by means of ANOVAs missed significance (all p 's > 0.05).

Yet, we found a main effect of group for the SSR parameters with overall lower N1P2 amplitudes ($F(1,44) = 13.556; p = 0.001; \eta^2 = 0.470$), lower SSR frequencies ($F(1,44) = 4.354; p = 0.043; \eta^2 = 0.090$) and longer SSR latencies ($F(1,44) = 8.375; p = 0.007; \eta^2 = 0.207$) in PD patients compared to controls. Additionally, PD patients showed marginally higher NFR amplitudes than controls in both phases ($F(1,27) = 3.075; p = 0.091; \eta^2 = 0.102$), while no between-group differences were found for the NFR threshold or NFR latency, neither for the EEG parameters nor the rating data (all p 's > 0.10).

Thus, PD patients showed an overall reduced subcortical-vegetative activity (less frequent and weaker SSRs) and – as the median effect size

⁴ In the running text we focus on the main results, namely the main effect of group and the interaction group * phase. All other effects are illustrated in the Tables A1 and A2 in the appendix section.

[$\eta^2 = 0.102$] indicates – a clear tendency of increased spinal activity (increased NFR amplitudes) in response to pain in both phases, while the cortical (EEG) and subjective parameters (ratings) were not affected by PD neither in the Off nor in the On.

3.3.1. Correlations among and between physiological and psychological variables

Correlation analyses were run separately for both groups in order to test for relationships between the parameters representing the different levels of the nociceptive system. For this purpose, correlations were calculated among the physiological parameters and between the physiological and psychological parameters. When looking at Table 2a it becomes obvious that the pattern of significant correlation differed between the two groups; thus, significant correlations in the controls did not reach significance for the PD patients and vice versa.

In both phases, we found a significant correlation between the EEG N2P2-complex amplitude and the heat-pain ratings only in controls (Off: CG: $r = 0.427, p = 0.042$; PD: $r = -0.026, p = 0.907$; On: CG: $r = 0.636, p = 0.001$; PD: $r = 0.296, p = 0.171$), with significant between-group differences in both phases (Off: $Z = 1.54, p = 0.031$; On: $Z = 1.42, p = 0.039$; one-tailed). Nevertheless this correlation marginally significantly increased for PD patients in the On relative to the Off ($Z = 1.05, p = 0.074$; one-tailed).

Moreover, in the Off significant correlations between the EEG N2P2-complex amplitude and the SSR N1P2-complex amplitude ($r = 0.454, p = 0.030$) alternatively the NFR amplitude occurred only in controls ($r = 0.771, p < 0.001$), but not in the PD patients ($r = 0.024, p = 0.915; r = 0.074, p = 0.762$) with significant between-group differences ($Z = 1.46, p = 0.037; Z = 3.00, p = 0.005$; one-tailed). In contrast, none of these correlations were found to be significant in the On neither in PD patients nor in the controls (p 's > 0.05).

3.4. Correlations between clinical variables and nociceptive parameters

Table 2b indicates widely missing significant correlations between UPDRS score/disease duration and the nociceptive parameters in the PD patients. Merely the correlation between the UPDRS score and the EEG N2P2 complex amplitude (Off) ($r = 0.441, p = 0.035$) and the UPDRS-score and the NFR threshold (On) ($r = 0.535, p = 0.033$) reached significance.

4. Summary

Taken together, our analyses revealed the following results. (1) The expected pattern, namely between-group differences indicating higher nociceptive responses in PD patients only in the Off, not in the On, was found only for the heat-pain threshold while it was missed for all other parameters. (2) Compared to controls, PD patients showed lower SSR amplitudes/frequencies and longer SSR latencies as well as a clear tendency of increased NFR amplitudes in both phases. (3) No between-group differences were found regarding the EEG parameters or rating data neither in the Off nor in the On. (4a) In contrast to the controls, no substantial correlations between the EEG N2P2-complex amplitudes and the heat-pain ratings were found in PD patients. (4b) Correlations of the nociceptive parameters and the disease duration/UPDRS score were largely non-significant.

5. Discussion

The objective of the present study was to investigate pain processing and nociception in PD patients with mild symptoms on the spinal, subcortical-vegetative and cortical level using a multi-methods approach. While we found increased pain sensitivity in the lower end of the pain range (heat-pain threshold) only in the Off (not in the On), diminished activity of the vegetative parameters occurred in both phases. In contrast only minor dysfunctions could be detected on the cortical or spinal

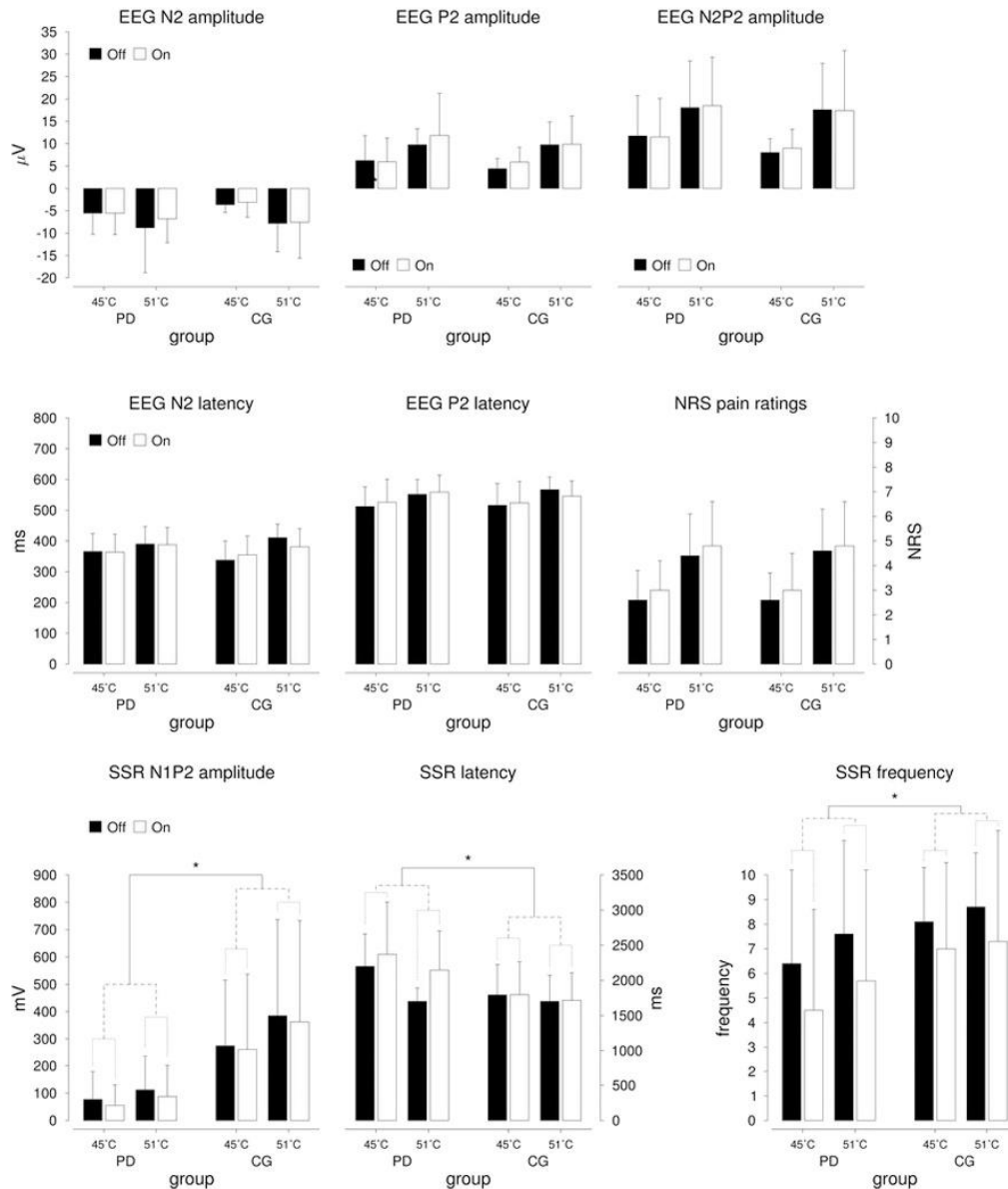


Fig. 2. Means and standard deviations of the EEG (first and second row) and SSR measurements (third row). "+" = $p < 0.1$; "*" = $p < 0.05$. Referring to our hypotheses, only the main effects of group and the interactions of group and phase are plotted for the reason of clarity.

level, namely disturbances of the nociceptive integration (cortical: missing relationship between N2P2-complex amplitude and pain ratings) and a trend towards increased NFR activity (spinal) in PD patients in both phases. Interestingly, there were hardly any substantial relationships between disease duration or motor symptom severity (UPDRS) and the experimental parameters.

5.1. Intact excitatory ascending pain pathways in PD patients

The occurrence of heat-evoked brain potentials, SSRs and NFRs in our study indicates intact peripheral A δ -fibers and central ascending nociceptive pathways (spinothalamic tract) in PD patients, which has already been shown by other research groups [18,39–41]. Yet, in contrast to our data, the previous studies reported either

increased (in PD patients with central pain) [39] or decreased [40, 41] amplitudes of the pain-evoked brain potentials indicating disturbances of the cortical processing of nociceptive input [39–41]. In our study the lack of abnormalities in the pain-evoked brain potentials might result from preserved functionality of the pain-signaling and pain-modulating pathways, including thalamus, ACC, somatosensory cortex and insula [40,41] along with the basal ganglia, the substantia nigra and further cortical circuits [5,10] in our PD sample due to their relatively mild symptoms. In line with this, as the correlation analysis indicates, more severe motor symptoms and an advanced stage of PD were accompanied by stronger nociceptive cortical responses in our study.

Yet, our data also provide indication for abnormal processing of nociceptive input in PD patients at higher CNS levels. The well-established

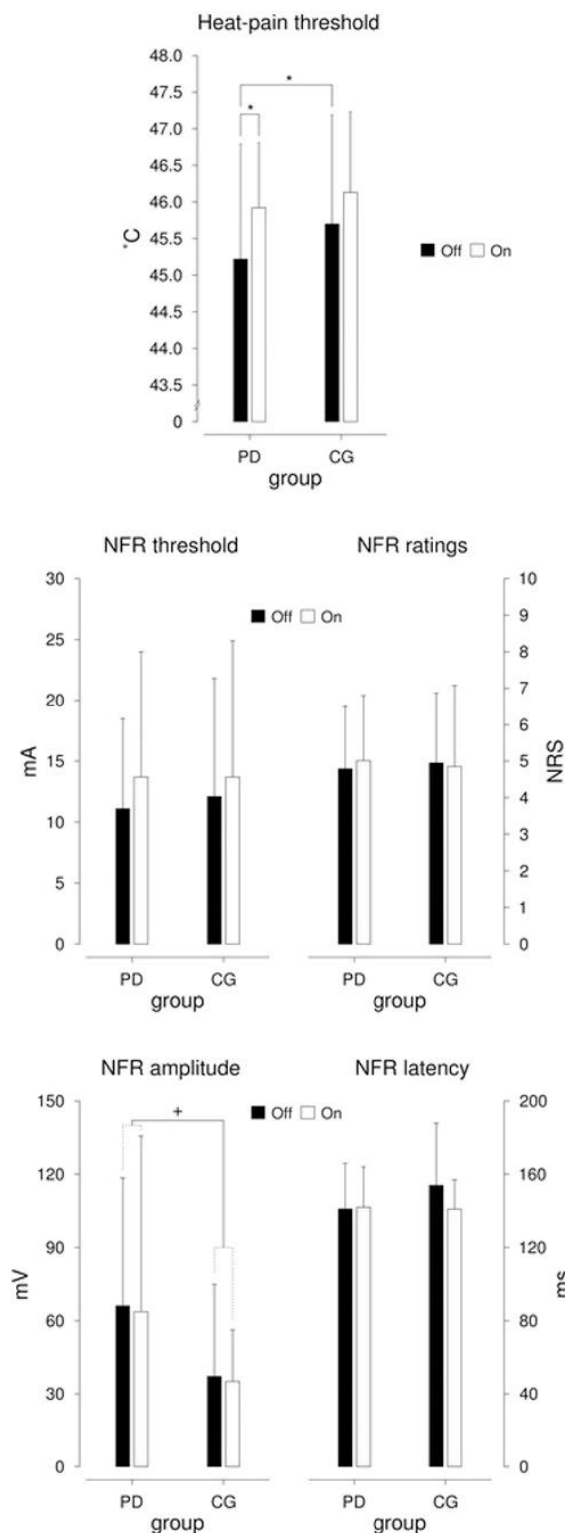


Fig. 3. Means and standard deviations of the heat-pain threshold, the NFR threshold, the pain rating auf the NFR eliciting stimulus the NFR amplitude and the NFR latency. "+ = $p < 0.1$; "*" = $p < 0.05$.

relationship between the amplitude of the pain-evoked brain potentials and the pain ratings of the eliciting stimulus (for example [19]), which was replicated in our control group, did not occur in PD patients. This missing relationship may derive from DA induced disturbances of the pain-integrative pathways including the basal ganglia, especially the cortico-basal ganglia-thalamic-cortical loop with input from the ACC and the insula [5,39–41].

5.2. Efferent vs. afferent disturbances on the subcortical-vegetative and spinal level

Whereas the activation of various indicators of afferent nociceptive processes could be reliably achieved in the present study, the degree of activation differed (normal CHEPs vs. reduced SSRs and a tendency towards increased NFR amplitudes). We claim that the efferent pathways triggering the SSR and the NFR which both can be seen as nocifensive actions [32] should be focused on in order to explain this pattern.

5.2.1. Reduction of the sympathetic skin response (SSR)

The SSR in response to pain is mainly driven by the excitation of the medial pain system. Peripheral and central A δ -fibers (spinothalamic tract) transmit the signal to higher areas which leads – both via spinoreticular projections and medial thalamic nuclei – to an activation of the anterior cingulate cortex (ACC). While one afferent branch carries the signal to higher cortical areas, like the insula and the somatosensory cortex (brain potentials), an efferent branch leads from the ACC to the anterior hypothalamus which produces the SSR via further relay centers like the brainstem, vegetative ganglions and the postganglionic C-fibers [3,32,35,44].

In our PD sample the efferent pathways might be disturbed due to PD related degenerations of vegetative nuclei in the brainstem. Especially, the periaqueductal grey (PAG), which contains some dopaminergic neurons and receives input from the substantia nigra, should be focused on [14]. Since the neural degeneration in PD begins in lower medullar areas and in the course of the disease moves upwards through the brainstem to cortical areas, it is understandable that vegetative abnormalities occur already early in the course of disease, like in our PD sample [4,6,48]. Additionally, referring to authors who found a reduced SSR activity in response to non-painful stimuli in PD patients, disturbances of the peripheral branches of the vegetative nervous system, especially a reduced postganglionic sympathetic cholinergic activation, should be considered also in our PD sample [1,17,22,45].

5.2.2. Tendency towards increased spinal pain reactivity (NFR)

In our study, we observed between-group differences neither in the NFR threshold nor the NFR latency. Yet, there was a tendency of increased motor activity in response to painful stimulation in PD patients (increased NFR amplitudes).

The widely unaltered NFR parameters can be explained by intact afferent A δ -pathways carrying the nociceptive input to the dorsal horn and intact spinal NFR circuits. Yet, we have to point out that a reduced NFR threshold in PD patients has already been shown which was responsive to DA treatment [18]. PD related insufficiency of descending dopaminergic pain-inhibiting input to the dorsal horn [5,10,36], might account for the finding reported by Gerdelat-Mas and colleagues [18]. The lack of clear differences between PD patients and controls on the spinal level in our study might be explained by the mild symptomatology in our PD sample, in which the DA induced pain inhibition might widely be preserved.

Yet, the slightly increased NFR amplitudes provide at least an indication of spinal disturbances of nociception. On a speculative level, the latter might result from disturbances of the efferent pathway including top-down NFR control which descends from the thalamus via brainstem areas [29] with a decrease of descending inhibitory motor inputs from the substantia nigra to the thalamus and brainstem [2,29].

Table 2a

Correlations among the electrophysiological parameters of the different levels of the nociceptive system and correlations between the pain ratings and the corresponding electrophysiological parameters for PD patients and controls both in the Off and On. Correlations which differ significantly from a zero-correlation are marked: *** = $p < 0.05$, **** = $p < 0.01$. Additionally, the columns "between test" illustrate the results of the Fisher-Z-tests which test correlations for between-group differences.

	Parameters		Off				On			
			Group		Between-test		Group		Between-test	
			PD	CG	Z	p	PD	CG	Z	p
Electrophysiological parameters	EEG N2P2	SSR N1P2	0.024	0.454*	1.46	0.037	-0.080	0.154	-	-
	EEG N2P2	NFR amplitude	0.074	0.771**	3.00	0.005	-0.229	0.045	-	-
	SSR N1P2	NFR amplitude	0.645**	0.065	2.22	0.007	0.377	0.273	-	-
Pain ratings and electrophysiological parameters	Heat-pain rating	EEG N2P2	-0.026	0.427*	1.54	0.031	0.296	0.636**	1.42	0.039
	Heat-pain rating	SSR N1P2	-0.024	0.297	-	-	-0.283	0.221	-	-
	NFR pain rating	SSR N1P2	-0.024	0.297	-	-	-0.283	0.221	-	-
	NFR pain rating	NFR amplitude	-0.352	0.267	-	-	-0.290	0.000	-	-

5.3. Pain hypersensitivity in PD patients and further data collected in the sample [37]

At least the reduced heat-pain thresholds in PD patients in the Off normalizing in the On argue for increased pain sensitivity due to DA-dysfunctions in our PD sample which has been shown by other authors [40,41,46]. Since the descending pain inhibition seemed to be intact in our patients (normal NFR threshold) (see also [31]), disturbances of nociceptive basal ganglia loops including the thalamus, the cingulate cortex (ACC), the amygdala and the somatosensory cortex in the Off which are restored after DA medication intake may underlie this pattern [39].

It is further interesting that another study on the same PD sample investigating the facial expression of pain [37] revealed an overall reduced facial expression in response to pain in the Off, not in the On. Thus, the facial data which actually underpin alterations in pain sensitivity [24, 25], seemingly contradict the assumption of increased pain sensitivity which was actually reflected by the heat-pain threshold data. Thus, even if there might be more pain to be expressed in PD patients, the motor problems prevent its expression which may lead to an underestimation of PD patients' pain in the Off by observers. In the On this contradiction dissolves with the decrease in pain sensitivity and the increase in facial responses to pain [37].

5.4. The role of the phase (Off vs. On)

Since most of our parameters have shown no substantial abnormalities neither in the Off nor in the On (CHEPs, ratings, NFR) conclusions about the impact of medication on nociception in our PD sample are difficult to draw. Only the heat-pain threshold revealed the expected pattern namely higher sensitivity in PD patients in the Off which

Table 2b

Correlations between disease duration/the UPDRS score and the electrophysiological and subjective parameters of the nociceptive system for PD patients in both phases. Correlations which differ significantly from a zero-correlation are marked: *** = $p < 0.05$, **** = $p < 0.01$.

		Off	On
Disease duration	EEG N2P2	0.091	0.140
	SSR N1P2	-0.405	-0.384
	Heat-pain rating	0.305	0.393
	NFR threshold	-0.040	0.288
	NFR amplitude	0.079	0.300
	NFR pain rating	0.100	0.296
	Heat-pain threshold	-0.023	-0.105
UPDRS	EEG N2P2	0.441*	0.362
	SSR N1P2	-0.085	-0.142
	Heat-pain rating	0.108	0.161
	NFR threshold	0.280	0.535*
	NFR amplitude	0.175	0.047
	NFR pain rating	-0.247	-0.078
	Heat-pain threshold	0.169	-0.061

attenuated in the On. This might be due to an improvement of nigrostriatal DA activity in the On [7].

Yet, the substantially down-regulated SSR occurred both in the Off and the On-phase in our study. Three explanations might account for this finding. First, the functionality of the nigrostriatal DA system, especially the loops, cannot be sufficiently reestablished so that the activation of the PAG via basal ganglia is not sufficient to elicit normal SSR. Second, peripheral dysfunctions of the VNS, especially a reduction in the cholinergic activation of the postganglionic sympathetic fibers, may contribute to the weak sympathetic activity in PD patients [1,17, 22,45]. Third, other transmitter systems, especially the serotonergic raphe nuclei and the noradrenergic locus coeruleus, might be affected in PD due to degenerations in brainstem areas and may consequently be involved in nociceptive abnormalities especially on the vegetative level in PD [8,21,38,39]. Yet, missing differences in nociceptive parameters between the Off and On in PD patients have already been reported [12,40].

5.5. Limitations

First, we have to point out that in spite of testing three levels of the CNS there was a confounding with changes in the physical modality of the stimulus (spinal: electrical; subcortical-vegetative and cortical: heat). The most self-evident way might be to elicit the responses of all investigated levels without varying the physical features which enables to monitor all levels at the same time. Yet, we aimed to choose the optimal stimulus configuration for eliciting the particular physiological response. Second, only 3 female patients participated in our study although the sex ratio of PD prevalence is 1.6 with men predominating [49]. Since sex has been shown to affect nociception (for example [13, 26,33]) future studies should include more female patients. Third, although the On-phase should be reached one hour after medication intake by all PD patients, the degree of nigrostriatal DA functioning at this time point might differ between patients due to different types of medication. Fourth, a randomization of the sequence of the phases was omitted (all PD patients were first tested in the Off and then in the On). Yet, in order to control for possible order effects, the control group was also tested two times. Additionally, we spared by that an extra session for the patients. Fifth, although sensory testing of epicritic and protopathic modalities revealed no abnormal findings, slightest forms of subclinical polyneuropathy, as described by Toth and colleagues (2010) [42], cannot be completely ruled out in our PD sample which may in turn contribute to the alterations in nociception [34].

6. Conclusions

The aim of the present study was to investigate nociception in patients with mild PD on different levels of the nervous system. Partially in line with previous studies, a clear indication of PD associated hyperalgesia was only given by the reduced heat-pain threshold in the Off, which normalized in the On. The latter pattern might be due to

DA induced disturbances of nociceptive basal ganglia loops in the Off which dissolved after DA-medication intake.

Furthermore, while the CHEPs parameters of the cortical nociception were widely inconspicuous, substantially decreased subcortical-vegetative activity (decreased and slower SSRs) and at least tentatively increased spinal activity (increased NFR activity) in response to pain were found in PD patients in both phases. Since the afferent nociceptive pathways seem to be intact (undisturbed signals reach the cortex), central or peripheral dysfunctions of the efferent nocifensive system may account for this result pattern. Since these abnormalities persisted in the On, the impact of other transmitters, like serotonin, noradrenaline and acetylcholine as well as non-synaptic mechanisms, like central or peripheral lesions of the efferent pathways, on PD-related nociceptive dysfunctions should be clarified in future studies.

Acknowledgements

We are very grateful to the willingness of all PD patients to participate in our study. The study was supported by a grant of the Deutsche Stiftung Neurologie (DSN). There is no conflict of interest. We thank Werner Klemczak for the technical support.

Appendix A. Appendix

For completeness, we elaborate the effects of the ANOVAs here, which were not focussed by our hypotheses (see Section 3.3).

EEG, SSR, heat-pain ratings

Main effect of phase

The significant main effects of phase for the heat-pain ratings refer to higher pain ratings in the On compared to the Off in both groups. For the SSR frequencies, the main effect of phase indicates a reduced amount of SSRs in the On relative to the Off both in PD patients and controls. Thus, the pattern of the heat-pain ratings (Off < On) suggest sensitization while the SSR-frequency pattern (Off > On) rather argues for habituation in the On compared to the Off. Since the phase effect occurred in both groups (main effect) it rather seems to result from repeated testing than from a pharmacological impact.

Main effect of stimulus intensity

The main effect of stimulus intensity, which was found for all parameters, resulted from generally higher EEG N2P2-complex, N2 and P2 amplitudes and longer N2 and P2 latencies in response to the 51 °C stimulus compared to the 45 °C stimulus. Furthermore, higher SSR N1P2-complex amplitudes and SSR frequencies as well as shorter SSR latencies and higher heat-pain ratings were found for the 51 °C stimulus compared to the 45 °C stimulus. Thus, the stronger stimuli led differentially to stronger responses according to all parameters.

Interactions of group and stimulus intensity

For post-hoc testing the (marginally) significant two-way interaction group * stimulus intensity for the SSR parameters (N1P2-complex amplitude, latency and frequency), data were combined across phases (Off/On) for each parameter.

For the SSR N1P2 complex amplitudes, the two-way-interaction group * stimulus intensity results from bigger between group differences (PD < CG) for the 45 °C stimulus compared to the 51 °C stimulus

Table A1

Statistics of the ANOVAs regarding the EEG, SSR and heat-pain rating data. G = (Effect of) group, P = phase, I = (stimulus) Intensity, G * P = interaction group * phase [...]. Bold numbers and letters mark significant effects ($p < 0.05$), cursive numbers and letters mark marginally significant effects ($p < 0.10$). When F -values were below 1 (significance is impossible), only $F < 1$ is reported.

EEG/ratings	Effect	F	p	η^2	Heat-pain ratings	Effect	F	p	η^2	
N2P2 amplitude	G	<1			G	<1				
	P	0.067	0.797	0.002	P	7.152	0.010	0.140		
	I	40.755	<0.001	0.481	I	189.629	<0.001	0.812		
	G * P	<1			G * P	<1				
	G * I	<1			G * I	<1				
	P * I	<1			P * I	<1				
	G * P * I	<1			G * P * I	<1				
	N2 amplitude	G	<1			N2 latency	G	<1		
		P	1.089	0.302	0.024		P	<1		
		I	10.674	0.002	0.195		I	21.566	<0.001	0.334
		G * P	<1				G * P	<1		
		G * I	1.128	0.294	0.025		G * I	2.662	0.110	0.058
		P * I	<1				P * I	4.586	0.038	0.096
	P2 amplitude	G * P * I	<1			G * P * I	4.920	0.032	0.103	
		G	<1			P2 latency	G	<1		
P		2.687	0.108	0.058	P		<1			
I		68.879	<0.001	0.610	I		17.385	<0.001	0.288	
G * P		<1			G * P		<1			
G * I		<1			G * I		<1			
P * I	<1			P * I	<1					
SSR	N1P2 amplitude	G * P * I	3.494	0.068	0.074	Latency	G * P * I	<1		
		G	13.556	0.001	0.470		G	8.375	0.007	0.207
		P	1.072	0.306	0.024		P	2.761	0.106	0.079
		I	23.716	<0.001	0.350		I	14.658	0.001	0.314
		G * P	<1				G * P	2.284	0.141	0.067
		G * I	6.066	0.018	0.121		G * I	3.458	0.072	0.098
	SSR frequency	P * I	<1			P * I	<1			
		G * P * I	<1			G * P * I	<1			
		G	4.354	0.043	0.090					
		P	8.283	0.006	0.158					
		I	13.616	0.001	0.236					
		G * P	<1							
		G * I	3.036	0.088	0.065					
		P * I	<1							
		G * P * I	<1							

(Cohen's $d = 1.11$ vs. Cohens $d = 0.21$). For the SSR frequencies, the interaction group*stimulus intensity, resulted from lower SSR frequencies in PD patients compared to controls for the 45 °C stimulus, $t(44) = 2.50$, $p = 0.016$, not for the 51 °C stimulus, $t(44) = 1.57$, $p = 0.125$, and higher SSR frequencies for the 51 °C stimulus compared to the 45 °C stimulus in PD patients, $t(22) = 3.81$, $p = 0.001$, not in controls, $t(22) = 1.39$, $p = 0.179$. Last, compared to controls, the SSR latencies in PD patients were longer for the 51 °C but not for the 45 °C stimulus, $t(42) = 2.11$, $p = 0.041$. Additionally, latencies were shorter for the 51 °C stimulus compared to the 45 °C stimulus only in PD patients, $t(20) = 3.93$, $p = 0.001$, not in controls, $t(22) = 1.37$, $p = 0.186$.

Interaction of group, phase and stimulus intensity

Indeed, there was a three-way interaction group * phase * stimulus intensity for the EEG P2 amplitudes and the EEG N2 latencies which might be driven by the expected pattern (between-group differences in the Off, not in the On) mediated by the stimulus intensity. Yet, these interactions result from higher P2 amplitudes in the On relative to the Off only in controls for the 45 °C stimulus, $t(22) = 2.12$, $p = 0.045$, alternatively from a marginally significant drop of the N2 latency for the 51 °C stimulus in the On relative to the Off only in the control group, $t(21) = 1.89$, $p = 0.072$. All other comparisons were non-significant (p 's > 0.10).

NFR

Although the marginally significant interaction group * phase for the NFR latency is consistent with our hypothesis, the pattern differed from the expected one: The interaction resulted from a marginally significant drop of the NFR latency in the On compared to the Off in controls ($t(14) = 1.85$, $p = 0.085$), while there was no Off—On difference in PD patients $t < 1$.

Table A2

Statistics of the ANOVAs regarding the NFR data. G = (Effect of) group, P = phase, G*P = interaction group*phase. Bold numbers and letters mark significant effects ($p < 0.05$), curvilinear numbers and letters mark marginally significant effects ($p < 0.10$). When F -values were below 1 (significance is impossible), only $F < 1$ is reported.

	Effect	F	p	η^2
NFR threshold	G	<1		
	P	<1		
	G * P	<1		
NFR amplitude	G	3.075	0.091	0.102
	P	<1		
	G * P	<1		
NFR latency	G	<1		
	P	2.138	0.155	0.073
	G * P	3.187	0.085	0.106
NFR ratings	G	<1		
	P	<1		
	G * P	1.330	0.257	0.037

References

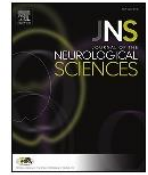
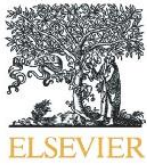
- [1] G. Arunodaya, A. Taly, Sympathetic skin response: a decade later, *J. Neurol. Sci.* 129 (2) (1995) 81–89.
- [2] M. Basso, A. Powers, C. Evinger, An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease, I. Superior colliculus, *J. Neurosci.* 16 (22) (1996) 7308–7317.
- [3] P. Zis, E. Sokolov, K.R. Chaudhuri, An overview of pain in Parkinson's disease, in: A. Battaglia (Ed.), *An Introduction to Pain and Its Relation to Nervous System Disorders*, Wiley Blackwell, Oxford, 2016.
- [4] E. Benarroch, Pain-autonomic interactions, *Neurol. Sci.* 27 (S2) (2006) s130.
- [5] D. Borsook, J. Upadhyay, E. Chudler, L. Becerra, A key role of the basal ganglia in pain and analgesia - insights gained through human functional imaging, *Mol. Pain* 6 (1) (2010) 27.
- [6] Braak H, Tredici K, Rüb U, Vos R de, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease, *Neurobiol. Aging* 2003;24(2):197–211.
- [7] C. Brefel-Courbon, P. Payoux, C. Thalamas, F. Ory, I. Quelven, F. Chollet, J. Montastruc, O. Rascol, Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study, *Mov. Disord.* 20 (12) (2005) 1557–1563.
- [8] B. Buzas, M. Max, Pain in Parkinson disease, *Neurology* 62 (12) (2004) 2156–2157.
- [9] K. Chaudhuri, P. Martinez-Martin, A. Schapira, F. Stocchi, K. Sethi, P. Odin, R. Brown, W. Koller, P. Barone, G. MacPhee, L. Kelly, M. Rabey, D. MacMahon, S. Thomas, W. Ondo, D. Rye, A. Forbes, S. Tluk, V. Dhawan, A. Bowron, A.J. Williams, C.W. Olanow, International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study, *Mov. Disord.* 21 (7) (2006) 916–923.
- [10] E. Chudler, W. Dong, The role of the basal ganglia in nociception and pain, *Pain* 60 (1) (1995) 3–38.
- [11] O. Dittmar, C. Baum, R. Schneider, S. Lautenbacher, Effects of context and individual predispositions on hypervigilance to pain-cues: an ERP study, *JPR* 8 (2015) 507–521.
- [12] R. Djalteiti, A. Shifrin, Z. Rogowski, E. Sprecher, E. Melamed, D. Yarnitsky, Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease, *Neurology* 62 (12) (2004) 2171–2175.
- [13] R. Fillingim, Sex, gender, and pain: women and men really are different, *Curr Rev Pain* 4 (1) (2000) 24–30.
- [14] J. Flores, F. El Banoua, B. Galán-Rodríguez, E. Fernandez-Espejo, Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors, *Pain* 110 (1–2) (2004) 205–214.
- [15] M. Folstein, S. Folstein, P. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiatr. Res.* 12 (3) (1975) 189–198.
- [16] B. Ford, Pain in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 25 (1) (2010) 98–103.
- [17] S. Fusina, S. Conte, L. Bertolasi, E. Fincati, E. Nardelli, L. Bongiovanni, Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease, *Clin. Neurophysiol.* 110 (2) (1999) 358–366.
- [18] A. Gerdelat-Mas, M. Simonetta-Moreau, C. Thalamas, F. Ory-Magne, T. Slaoui, O. Rascol, C. Brefel-Courbon, Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a Rill reflex study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78 (10) (2007) 1140–1142.
- [19] Y. Granovsky, M. Granot, R. Nir, D. Yarnitsky, Objective correlate of subjective pain perception by contact heat-evoked potentials, *J. Pain* 9 (1) (2008) 53–63.
- [20] Y. Granovsky, I. Schlesinger, S. Fadel, I. Erikk, E. Sprecher, D. Yarnitsky, Asymmetric pain processing in Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.* 20 (10) (2013) 1375–1382.
- [21] G. Halliday, P. Blumbers, R. Cotton, W. Blessing, L. Geffen, Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease, *Brain Res.* 510 (1) (1990) 104–107.
- [22] F. Hirashima, T. Yokota, M. Hayashi, Sympathetic skin response in Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 93 (2–3) (1996) 127–132.
- [23] W. Jost, P. Odin, I. Trendler-Gerhard, A. Storch, Validierung des NMSQuest in deutscher Sprache, *Akt Neurol* 36 (S 02) (2009).
- [24] M. Kunz, S. Lautenbacher, N. LeBlanc, P. Rainville, Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain* 153 (2) (2012) 350–358.
- [25] M. Kunz, V. Mylius, K. Schepelmann, S. Lautenbacher, On the relationship between self-report and facial expression of pain, *J. Pain* 5 (7) (2004) 368–376.
- [26] S. Lautenbacher, G. Rollman, Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method, *Pain* 53 (3) (1993) 255–264.
- [27] S. Lim, M. Farrell, S. Gibson, R. Helme, A. Lang, A. Evans, Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 23 (12) (2008) 1689–1695.
- [28] M. Lugo, G. Istúriz, C. Lara, N. García, A. Eblen-Zajjur, Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus, *Somatosensory & Motor Research* 19 (3) (2009) 207–212.
- [29] J. Miller, F. Boureau, D. Albe-Fessard, Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man, *Brain Res.* 179 (1) (1979) 61–68.
- [30] V. Mylius, J. Brebbermann, H. Dohmann, I. Engau, W. Oertel, J. Möller, Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 26 (12) (2011) 2220–2225.
- [31] V. Mylius, I. Engau, M. Teepker, K. Stiasny-Kolster, K. Schepelmann, W. Oertel, S. Lautenbacher, J. Moller, Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80 (1) (2009) 24–28.
- [32] V. Mylius, M. Kunz, E. Hennighausen, S. Lautenbacher, K. Schepelmann, Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses, *Neurosci. Lett.* 446 (2–3) (2008) 129–132.
- [33] V. Mylius, M. Kunz, K. Schepelmann, S. Lautenbacher, Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception, *Somatosens Mot Res* 22 (3) (2005) 207–211.
- [34] M. Nolano, V. Provitera, A. Estraneo, M. Selim, G. Caporaso, A. Stancanelli, A. Saitalamacchia, B. Lanzillo, L. Santoro, Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation, *Brain* 131 (7) (2008) 1903–1911.
- [35] S. Pan, Y. Wang, W. Hou, C. Wang, T. Huang, Reduced sympathetic skin response in the isolated spinal cord of subjects with spinal cord injury, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 87 (9) (2006) 1201–1206.
- [36] A. Pertovaara, I. Martikainen, N. Hagelberg, H. Mansikka, K. Nagren, J. Hietala, H. Scheinin, Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain, *Eur. J. Neurosci.* 20 (6) (2004) 1587–1592.
- [37] J. Priebe, M. Kunz, C. Morcinek, P. Rieckmann, S. Lautenbacher, Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain? *J. Neurol. Sci.* 359 (1–2) (2015) 226–235.

- [38] B. Scatton, F. Javoy-Agid, L. Rouquier, B. Dubois, Y. Agid, Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease, *Brain Res.* 275 (2) (1983) 321–328.
- [39] P. Schestasky, H. Kumru, J. Valls-Solé, F. Valdeoriola, E. Martí M-J Tolosa, Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson's disease, *Neurology* 69 (60) (2007) 2162–2169.
- [40] M. Tinazzi, C. Del Vesco, G. Defazio, E. Fincati, N. Smania, G. Moretto, A. Fiaschi, D. Le Pera, M. Valeriani, Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser evoked potentials, *Pain* 136 (1–2) (2008) 117–124.
- [41] M. Tinazzi, S. Recchia, S. Simonetto, G. Defazio, S. Tamburin, G. Moretto, A. Fiaschi, R. Miliucci, M. Valeriani, Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing, *J. Neurol. Sci.* 276 (1–2) (2009) 153–158.
- [42] C. Toth, K. Breithaupt, S. Ge, Y. Duan, J. Terris, A. Thiessen, S. Wiebe, D. Zochodne, O. Suchowersky, Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease, *Ann. Neurol.* 68 (1) (2010) 28–36.
- [43] L. Vela, K. Lyons, C. Singer, A. Lieberman, Pain–pressure threshold in patients with Parkinson's disease with and without dyskinesia, *Parkinsonism Relat. Disord.* 13 (3) (2007) 189–192.
- [44] R. Vetrugno, R. Liguori, P. Cortelli, P. Montagna, Sympathetic skin response, *Clin. Auton. Res.* 13 (4) (2003) 256–270.
- [45] S. Wang, J. Fuh, D. Shan, K. Liao, K. Lin, C. Tsai, Z.A. Wu, Sympathetic skin response and R-R interval variation in parkinson's disease, *Mov. Disord.* 8 (2) (1993) 151–157.
- [46] Q. Wu, L. Garcia-Larrea, P. Mertens, A. Beschet, M. Sindoub, F. Mauguere, Hyperalgesia with reduced laser evoked potentials in neuropathic pain, *Pain* 80 (1–2) (1999) 209–214.
- [47] S. Zambito Marsala, M. Tinazzi, R. Vitaliani, S. Recchia, F. Fabris, C. Marchini, A. Fiaschi, G. Moretto, B. Giometto, A. Macerollo, G. Defazio, Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease, *J. Neurol.* 258 (4) (2011) 627–633.
- [48] L. Zambreau, R. Wise, J. Brooks, G. Iannetti, I. Tracey, A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging, *Pain* 114 (3) (2005) 397–407.
- [49] W. Zetuský, J. Jankovic, F. Pirozzolo, The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications, *Neurology* 35 (4) (1985) 522–526.

7.3 Artikel 3

Priebe, J.A., Kunz, M., Morcinek, C., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2015). Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain? *Journal of the Neurological Sciences* 359, 226-235.

[an dieser Stelle veröffentlicht mit der Erlaubnis von Elsevier/ published here with permission of Elsevier]



Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain?



Janosch A. Priebe^{a,*}, Miriam Kunz^a, Christian Morcinek^b, Peter Rieckmann^b, Stefan Lautenbacher^a

^a University of Bamberg, Department of Physiological Psychology, Bamberg, Germany

^b Department of Neurology, Academic Hospital, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 February 2015

Received in revised form 8 October 2015

Accepted 30 October 2015

Available online 31 October 2015

Keywords:

Parkinson's disease

Pain

Non-verbal pain communication

Hypomimia

Facial expression of pain

Nigrostriatal dopamine system

Caudate nucleus

ABSTRACT

Hypomimia which refers to a reduced degree in facial expressiveness is a common sign in Parkinson's disease (PD). The objective of our study was to investigate how hypomimia affects PD patients' facial expression of pain. The facial expressions of 23 idiopathic PD patients in the Off-phase (without dopaminergic medication) and On-phase (after dopaminergic medication intake) and 23 matched controls in response to phasic heat-pain and a temporal summation procedure were recorded and analyzed for overall and specific alterations using the Facial Action Coding System (FACS).

We found reduced overall facial activity in response to pain in PD patients in the Off which was less pronounced in the On. Especially the highly pain-relevant eye-narrowing occurred less frequently in PD patients than in controls in both phases while frequencies of other pain-relevant movements, like upper lip raise (in the On) and contraction of the eyebrows (in both phases), did not differ between groups. Moreover, opening of the mouth (which is often not considered as pain-relevant) was the most frequently displayed movement in PD patients, whereas eye-narrowing was the most frequent movement in controls.

Not only overall quantitative changes in the degree of facial pain expressiveness occurred in PD patients but also qualitative changes were found. The latter refer to a strongly affected encoding of the sensory dimension of pain (eye-narrowing) while the encoding of the affective dimension of pain (contradiction of the eyebrows) was preserved. This imbalanced pain signal might affect pain communication and pain assessment.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

A considerable percentage (50%–90%) of patients with Parkinson's disease (PD) suffer from pain which can be classified in pain related to motor problems or central pain [2,7,44,19,10]. The latter might be due to the PD-specific dopaminergic deficiencies and especially occurs in the Off-phase [15,7,17,41,35]. Adequate pain communication is crucial for PD patients when presenting with pain to inform their social environment, trigger empathy and receive sufficient pain treatment [6,45,25].

An important tool to communicate pain is the facial expression [20, 38]. Evidence suggests that characteristic facial movements (e.g. eye-narrowing, movements of eyebrows and the upper lip) are involved in the expression of pain [28,26,36]. Since hypomimia which refers to a reduced level of facial expressiveness is a common sign in PD [23], the facial expression of pain might be altered in PD patients, as it has already been shown for classical emotions [22,42,43].

The alterations in the facial expression of pain in PD might derive from PD induced disturbances in the activation of the extrapyramidal motor system. Due to a loss of the dopaminergic neurons in the substantia nigra, the motor basal ganglia loops get imbalanced which leads to attenuated activation of the facial nuclei in the brainstem [4,3, 40]. In line with this, the basal ganglia have also been shown to be involved in the regulation of the facial expression of pain in healthy participants [27].

Next to (more quantitative) changes in the degree of facial expression of pain, it is possible that PD might also lead to (more qualitative) changes with regard to the types of facial movements being displayed. We consider that hypomimia in PD might not be obvious in all facial muscles to the same extent. There might be facial areas in which the motor control is preserved while other areas are affected. Therefore, PD patients might still be in control of certain elements of the facial language in response to pain while other elements are no longer accessible.

Furthermore, it is almost compelling to test whether the facial expression of pain normalizes in the On along with the motor symptoms. It is conceivable that PD patients have adjusted to not using the facial expression for pain communication like patients in other non-use syndromes and still show less facial expression of pain despite reestablished motor functions.

* Corresponding author at: Physiological Psychology, University of Bamberg, Markusplatz 3, 96045 Bamberg, Germany.

E-mail address: janosch.priebe@uni-bamberg.de (J.A. Priebe).

The aim of the present study was to comprehensively explore the facial expression of pain in PD patients. Therefore, facial expressions of PD patients and matched controls in response to phasic heat-pain were recorded in the Off and On and were analyzed using the Facial Action Coding System (FACS). The FACS is seen as the gold standard when analyzing and quantifying facial expressions and has already been successfully used in emotional PD research (for example [43]). In addition to phasic heat stimuli we used a temporal summation procedure in order to study the facial expression of pain under short-term and long-term stimulus conditions.

We hypothesize that (i) the pain-specific facial activity is reduced in PD patients compared to controls, especially in the Off. Moreover, (ii) specific elements of the facial language in response to pain might also be altered in PD patients (e.g. specific facial actions might be more or less affected by hypomimia).

2. Methods

2.1. Subjects

Twenty-three patients with idiopathic Parkinson syndrome (ICD-10: G20) (3 female, mean age = 67.1, $SD = \pm 9.9$, mean disease duration = 8.1 years, $SD = \pm 5.7$ years) and 23 age and sex matched controls (3 female, mean age = 68.2, $SD = \pm 7.8$ years) participated in the study. PD patients were outpatients addressed via regional self-help groups. Inclusion criteria for patients were (1) diagnosis of idiopathic PD (disease duration 1–25 years), which affected both body sides to a similar degree (no hemi-PD), (2) therapy with dopaminergic medication (levodopa and/or DA agonists) and (3) significant relief of PD symptoms one hour after DA medication intake, based on self-report. PD patients were excluded from the study if they suffered from (1) other neurological and psychiatric diseases, especially depression (PD patients were interviewed and psychiatric history was examined) and/or (2) further severe physical disorders (for example acute cardiovascular diseases) and/or (3) severe pain which was not related to PD and/or (4) indications of dementia (mini-mental status examination (MMSE) <24). The control group was recruited via advertisements in local newspapers. Control subjects had to meet the same criteria like the PD patients – except the diagnosis of PD. Moreover, healthy subjects with a history of chronic or central pain, as well as acute pain on the test day were not included.

The study was a cooperation of the Department of Neurology, Sozialstiftung Bamberg, and the Department of Physiological Psychology, University of Bamberg. The Department of Neurology was in charge of the medical, especially neurological diagnostics while the pain testing was conducted in the Department of Physiological Psychology.

All sessions took place in the morning, PD patients were asked to discontinue their dopaminergic medication for the 14–15 h leading up to the investigation. If treated with prolonged released medications, participants did not take these medications for the 24 h prior to the investigation in order to at least reduce retarded pharmacological activity. Likewise, other PD medications, like COMT or MAO inhibitors, DA reuptake inhibitors or NMDA receptor blockers were also discontinued for 24 h.

On the test day between 8 and 9 am, PD patients in the Off were examined by experienced neurologists (PR or CM, who are chief or senior physicians) in the Department of Neurology, Sozialstiftung Bamberg, for inclusion and exclusion criteria as well as for the severity of the PD. For this purpose the 3rd scale (motor examination) of the Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS) was used. Afterwards, the actual experiment was conducted in the Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, starting between 9 and 10 am. The study protocol was approved by the ethics committee of the University of Erlangen. All participants gave their written informed consent. For their participation all participants received 60 Euros and travel expenses.

2.2. Apparatus and stimuli

Heat stimuli were generated and applied by a contact-heat evoked potential stimulator (CHEPS, Medoc, Israel) with a round 27 mm-diameter surface thermode, which contains a heating-thermofoil covered by thermoconductive plastic. Additionally, a pair of thermocouples is embedded in the lamination which provides an estimation of the skin temperature at the stimulated area.

Facial recording during heat stimulation was accomplished by a video camera (Sony handycam, 2 megapixels resolution). For coding of the facial data a Software designed for the analysis of observational data (ObserverXT; Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands) was used.

2.3. General procedure

In order to test the facial expression of pain both in the Off and On, the experimental session consisted of two identical blocks. Each block consisted of the determination of the heat-pain threshold and the subsequent pain test in which facial expressions of pain were supposed to be evoked and recorded. After the first block, all participants took a one-hour break during which no pain measurements were accomplished. At the beginning of the break, PD patients took their individual dopaminergic medication and also completed a set of questionnaires (cognitive functioning, non-motor PD symptoms in the last 4 weeks, see below).

Prior to the second experimental block patients were asked to rate their motor performance. The On-phase was reached during the first hour after medication intake, which is good practice in comparable studies investigating pain processing in PD patients both in the Off and On [41,17,7,18,41]. In addition, PD patients were asked to estimate whether the severity of the potentially persisting PD symptoms after the medication intake was of the common degree. After the break, PD patients and controls completed the second experimental block. For simplifying the terminology, "Off" always refers to the first test block in PD patients and in controls, while "On" refers to the second block both in PD patients and in controls throughout the paper (in the latter group of course without pharmacological treatment). Duration of the experimental session was about 2.5 h (45 min for each block and 1 h break). Participants were carefully familiarized with the methods. For the measurements participants were comfortably seated in a chair.

2.4. Threshold determination

Participants' heat-pain threshold was determined using the method of limits. Site of stimulation was the volar site of the left forearm, 2–4 cm beneath the cubital joint, where the contact thermode was held by an experimenter. For assessment of the heat-pain threshold, the thermode temperature increased from a baseline of 35 °C at a rate of 0.7 °C/s until the participants felt a first pain sensation and responded by pressing a button. Each time they pressed the button, the temperature returned to baseline temperature, which was held constant until the next trial. Overall, there were 8 trials and pain thresholds were determined as the average of the last 5 trials.

The determination of the heat-pain threshold served two purposes. First, we were interested in differences in the pain sensitivity between PD patients and controls both in the Off and On. Second, this allowed us to tailor supra-threshold painful stimulation to the individual pain sensitivity. By doing so, we can exclude that potential differences in facial expressions of pain between both groups are simply due to differences in the perceived pain intensity between groups. Additionally, since the individual pain sensitivity is considered in each participant, a too intensive pain stimulation is prevented which minimizes the risk for tissue damage.

2.5. Supra-threshold stimulation and assessment of the facial expression of pain

After threshold determination, facial expressions during painful stimulation were assessed. We did this by applying (i) phasic heat-pain as well as (ii) a temporal summation protocol to study the facial expression of pain under short-term and long-term stimulus conditions. Stimulations were always applied to the volar site of the left forearm while the thermode was held by an experimenter and baseline temperature set to 35 °C.

(i) Phasic heat-pain: participants were exposed to 2 phasic heat stimuli (plateau duration of 5 s, rate of rise/fall: 10 °C/s). First a sub-threshold non-painful heat stimulus (−3 °C below pain threshold) was applied in order to familiarize subjects to the stimulation. After an inter-stimulus interval (ISI) of one minute, a supra-threshold painful heat stimulus (+3 °C above pain threshold) was administered. Both stimuli were announced by an experimenter 10 s before onset. After the offset of the stimulus the participants were asked to rate the painfulness of their sensation using an 11-points numerical pain rating scale (NRS) (0 = “no pain at all” – 10 = “highest pain imaginable”).

(ii) One minute after the second phasic heat stimulus the temporal summation procedure started. Temporal summation was tested by comparing sensations evoked by single pulses of heat stimulation to sensations evoked by a series of 10 pulses (only the last pulse was rated), which were applied with a repetition frequency of 0.5 Hz. The series of 10 pulses was always delivered 60 s after the single pulse. Temperature of stimuli in the summation procedure was 3 °C above the individual pain threshold (rate of rise/fall 10 °C/s). The stimuli were saw-tooth shaped. The three runs of single pulses and pulse series were separated by intervals of 60 s.

Like the phasic stimuli, both the single pulses and the series of pulses were announced by an experimenter 10 s before onset. After the offset of the stimuli/stimulus series the participants were asked to rate the painfulness of their sensation using an 11-points numerical pain rating scale (NRS) (0 = “no pain at all” – 10 = “highest pain imaginable”). Regarding the series of 10 pulses, participants were instructed only to rate the painfulness of the 10th pulse. The difference between the rating of the 10th pulse in the series and the single pulse indicates the temporal summation of pain which was averaged over the three summation trials. Since the rating of the single pulse was always subtracted from the rating of the 10th pulse of the series, positive summation scores indicate a temporal summation of subjective pain.

2.6. FACS coding

During heat stimulation, the face of the participants was videotaped. The camera was located approximately 2.0 m in front of the participant. In order to enable offline analyzing of the videos and ensuring that the stimulus onset was clearly marked for the FACS coder, a LED visible to the camera, but not to the participant, was lit when either the target temperature was reached (supra-threshold phasic heat stimulus) or alternatively when the temperature deviated from the baseline (summation paradigm). When the stimulus series were presented, only the first of the ten ensuing pulses was marked by the LED.

For the purpose of ensuring that the face always is upright and in a frontal view during stimulation, subjects were asked to look at a neutral picture on the wall in front of them throughout the recording session. Subjects were also instructed not to talk during thermal stimulation. We quantified facial responses using the Facial Action Coding System (FACS, Ekman and Friesen, 1978), a fine-grained anatomically based system that is considered the gold standard when analyzing facial expressions. The FACS distinguishes 44 different Action Units (AUs) produced by a single muscle or a combination of muscles. The intensity (5-point scale) and frequency of the AUs were rated offline. One experimenter (JAP), trained by a certified FACS coder (MK), qualified by passing an examination given by the developers of the system,

accomplished the coding (interrater reliability with MK calculated using the Ekman–Friesen formula was 0.84 which indicates a good accordance of the two coders).

Facial activity during the plateau of the phasic heat stimulus and during the application of the series of stimuli in the summation procedure was coded. Since we aimed to investigate the facial expression of pain in PD patients in response to a wide range of pain stimulus configurations we were not interested in differences between phasic pain and temporal summation. Thus, we combined facial responses across painful stimulation (phasic heat-pain and temporal summation). In order to subject only pain-indicative AUs to further analyses, we selected those AUs that occurred in at least 10% of the painful segments recorded (Table 3) in the control group (Off and On) which is seen as the non-pathological reference.¹ Intensity scores of the pain-indicative AUs were kept for further analyses.

2.7. Neurological examination, questionnaires and self-report of pain

PD patients' motor symptoms were quantified by experienced neurologists (PR and CM) using the third scale of the Unified Parkinson disease Rating Scale (UPDRS). Additionally, the Mini-Mental Status Examination (MMSE) [16] and the German version of the Non-Motor Symptoms Questionnaire for PD patients (NMSQuest) (self-report) were applied [9,24]. Additionally, PD patients rated their present clinical pain experience and their pain experience during the last weeks.

2.7.1. 3rd scale of the unified Parkinson disease rating scale (UPDRS): motor examination

The 3rd section of the UPDRS is a common tool to quantify motor symptoms in PD patients. Typical motor symptoms like rigidity, hypomimia, abnormalities regarding speech or tremor are rated on a scale between 0 and 108. Higher scores indicate increased symptom load [39].

2.7.2. Non-motor symptoms questionnaire (NMSQuest)

In order ensure the representativeness of our PD sample regarding non-motor symptoms as well, the NMSQuest was completed by the patients. The NMSQuest consists of 30 questions dealing with non-motor symptoms which might occur in PD, like sexual dysfunctions, psychiatric symptoms or sleeping problems. Each question is answered with “yes” or “no”. One point is scored for each positive response (“yes”) resulting in a score ranging from 0 to 30 [9,24].

2.7.3. Self-rating of pain

Participants gave information about their PD related pain. In order to support PD patients to differentiate between PD related pain and pain stemming from further pathologies, they were instructed to consider only those pain symptoms which fit the following two criteria: First, pain symptoms which may be some kind of “unexplainable”, i.e. which cannot be attributed to another known somatic pathology. Second, pain which has been noticed by the patient to improve after dopaminergic medication. PD patients had to rate their highest and lowest pain intensity during the last 4 weeks and their current pain intensity using the already familiar 11 points NRS (0 = “no pain”, 10 = “highest pain imaginable”).

¹ Since we intended to study the facial responses to summated pain for the first time we were not able to apply the well-established protocol of our lab for selecting the pain-relevant AUs [27]. This protocol was developed for phasic heat stimuli and combines a 5% criterion with an effect size criterion of the difference between AU frequencies in response to non-painful and AU frequencies in response to painful stimulation. Since the effect size criterion cannot be realized in our study, we chose a 10% criterion which also leads to a quite similar sample of AUs in our healthy controls as the ones in earlier studies (see below).

2.8. Statistical analysis

2.8.1. Heat-pain thresholds, rating data and sample characteristics

Since the pain thresholds as well as the rating data were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov-test: all p 's < .01) non-parametric tests (Mann–Whitney-U-tests and Wilcoxon-rank-tests) were used for between-group (PD vs. controls) and within-group (PD Off vs. PD On) comparisons. In addition, between-subject t -tests were used to test potential between-group differences in the sample characteristics.

2.8.2. Facial activity

According to our hypotheses, facial data were analyzed regarding (1) an overall quantitative reduction in the facial expression of pain and (2) more qualitative, changes in the facial expression of pain augmenting or diminishing only certain AUs in PD patients relative to the healthy controls. The latter was investigated via testing differences in the frequencies and the distribution of the single pain-indicative AUs.

- (1) Overall (quantitative) changes in the degree of facial expression of pain

For the purpose of generating a measurement for the overall facial expression of pain we formed pain-indicative composite scores. This was done by first multiplying mean intensity and frequency values for each AU reaching the 10% criterion. Then, these product terms were averaged to form a composite score. Composite scores were computed for the controls as well as for the PD patients separately in the Off and On. Since the facial data were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov-test: all p 's < .001) Mann–Whitney-U-tests and a Wilcoxon-rank-test were used for between-group (PD vs. controls) and within-group comparisons (PD Off vs. PD On).

- (2) AU specific (qualitative) changes in the facial expression of pain
- (a) In order to test if all pain-indicative AUs are equally affected by hypomimia in PD patients, Mann–Whitney-U-tests were computed comparing the frequencies of each AU reaching the 10% criterion between PD patients and controls both in the Off and On.
- (b) We further aimed to investigate differences in the makeup of the single facial actions indicating pain between PD patients

and controls, i.e. if the percentages of the pain-indicative AUs were comparable in both groups. For this purpose, the frequency distribution of the pain-indicative AUs was compared between groups both in the Off and On. χ^2 -tests were computed in which the distribution of AU frequencies in controls in the Off (On) served as expected distribution while the distribution of AU frequencies in PD patients in the Off (On) served as observed distribution. This was done because we considered the distribution of AU frequencies in the controls as “normal, non-pathological”. Since the total frequencies of shown AUs might differ between PD patients and controls due to overall hypomimia, the relative frequencies (see F1 in Fig. 1 for the formula) of the relevant AUs were used in this analysis.

(c) Additionally, we were interested which AUs are dominant (relatively most prevalent) in the facial response to pain in each group and each condition. Therefore χ^2 -tests were used which test deviations of the observed AU frequency distribution from the equal distribution of AU frequencies for both groups in each condition (PD Off, PD On, CG Off, CG On).

In the case of a significant χ^2 -test which is an omnibus test checking for overall differences in distributions the standardized residuals (see F2 and F3 in Fig. 1 for the formulas) were used for identifying which AUs contribute most to the deviation of the observed from the expected distribution (post-hoc test).

For all tests, significance level was set to $\alpha = 5\%$. Generally, we used two-tailed tests. If we had directed hypotheses we used one-tailed tests which are clearly denoted. Statistical Package for the Social Sciences version 20 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all analyses.

3. Results

3.1. Sample characteristics

Table 1 provides an overview over the sample characteristics. Mean age of the 23 PD patients (3 female) was 67.1 years ($SD = 9.90$), mean age of the 23 controls was 68.2 years ($SD = 7.78$). The difference regarding age between the groups was not significant ($t < 1$). Additionally, groups did not differ in height and weight (all t 's < 1). Mean disease

F1: Relative frequency	$\%F_{AU} = \frac{F_{AU}}{F_{total}}$	$\%F_{AU}$ = relative frequency of the specific AU F_{AU} = absolute frequency of the specific AU F_{total} = total number of AUs
F2: Standardized residuals (between-group test)	$stand.res._{AU} = \frac{\%F_{AU_obs} - \%F_{AU_exp}}{(\%F_{AU_exp})^2}$	$stand.res._{AU}$ = standardized residual for the specific AU $\%F_{AU_obs}$ = observed (PD patients) relative frequency of the specific AU $\%F_{AU_exp}$ = expected (controls) relative frequency of the specific AU
F3: Standardized residuals (within-group test)	$stand.res._{AU} = \frac{F_{AU_obs} - F_{AU_exp}}{(F_{AU_exp})^2}$	$stand.res._{AU}$ = standardized residual for the specific AU F_{AU_obs} = observed (PD patients/controls) absolute frequency of the specific AU F_{AU_exp} = expected (equal distribution) absolute frequency of the specific AU

Fig. 1. Overview over the formulas for the calculation of the relative frequencies and the standardized residuals for the distribution analyses.

Table 1
Sample characteristics.

	PD patients (n = 23, 3 female)		Controls (n = 23, 3 female)	
	M	SD	M	SD
Age (years)	67.1	9.90	68.2	7.78
Height (cm)	174.2	8.81	175.2	6.90
Weight (kg)	83.1	13.76	80.2	8.21
Disease duration (years)	8.1	5.65		
NRS pain rating (0–40)	9.17	6.98		
UPDRS (Off) (0–108)	18.4	9.06		
NMSQUEST (0–30)	8.82	4.47		
MMSE (0–30)	29.00	1.19		

Means (M) and standard deviations (SD) of the sample characteristics for PD patients and controls. UPDRS = 3rd scale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMSQuest = non-motor symptoms questionnaire score, MMSE = mini-mental status examination score.

duration of PD patients was 8.1 years ($SD = 5.65$) indicating a PD sample in rather earlier disease stages. In the PD patients, the mean UPDRS score was 18.4 ($SD = 9.06$) and the mean NMSQuest score was 8.82 ($SD = 4.47$), which both are in line with the assumption of rather weak symptoms [34,9].

Five PD patients took dopaminergic agonists alone, one took levodopa supplements alone and 17 took a combination of both. In addition, 6 patients were treated with dopamine reuptake inhibitors, 3 with MAO inhibitors and 2 with COMT inhibitors, while 5 PD patients were treated with NMDA receptor blockers. Sixteen of the patients reported clinical pain which was related to PD (musculoskeletal or central) while seven did not report pain. The clinical pain occurring in patients was always responsive to dopaminergic treatment.

3.2. Heat-pain thresholds, pain ratings and temporal summation score

Table 2 provides an overview over the heat-pain thresholds, the ratings of the two phasic heat stimuli (sub- and supra-threshold) and the summation scores for both groups in the Off and On.

We found heat-pain thresholds to be significantly reduced in PD patients compared to controls only in the Off, $U = 1.80$, $p = .036$ (one-tailed), but not in the On, $U = 1.46$; $p = .073$ (one-tailed) using Mann–Whitney-U-tests. In addition, the Wilcoxon-Rank test revealed a significant increase of the heat-pain threshold in PD patients in the On relative to the Off, $U = 2.44$, $p = .008$ (one-tailed).

No differences were found for the pain ratings between groups or phases (all p 's $> .1$). While the positive summation scores suggest temporal summation of pain in both groups, no differences were found between PD patients and controls in neither of the phases. In addition, PD patients' summation score did not differ between the Off and On, all p 's $> .1$.

Table 2
Heat-pain thresholds and ratings.

	PD patients				Controls			
	Off		On		Off		On	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Heat-pain threshold (°C)	45.22	1.57	45.70	1.49	45.92	0.89	46.13	1.10
Sub-threshold phasic heat stimulus (0–10)	2.52	1.50	2.22	1.38	2.01	0.26	1.24	1.59
Supra-threshold phasic heat stimulus (0–10)	7.48	1.50	7.30	1.78	7.13	1.96	7.26	1.86
Summation score (0–10)	1.12	1.12	1.23	1.46	1.13	0.86	1.41	1.33

Means (M) and standard deviations (SD) of the heat-pain thresholds, the pain ratings of the sub- and supra-threshold phasic heat stimulus as well as the summation scores for both groups in the Off and On.

3.3. Facial activity

Table 3 provides an overview over the absolute frequencies and percentages of AUs, which were considered for further analysis: AU1_2 (raised eyebrows), AU4 (furrowed brows), AU6_7 (narrowed eyes), AU9_10 (wrinkled nose and raise of the upper lip), AU14 (dimpler), AU17 (chin raiser), AU18 (lip pucker) and AU25_26_27 (opened mouth). All met the inclusion criterion of $>10\%$ occurrence frequency in both groups. We have to point out, that AU43 (eye closure) reached the 10% criterion in PD patients while it did not in the control group. Since we consider the AU frequencies of the control group as "normal" reference, AU43 was dropped.

3.3.1. Overall (quantitative) changes in the degree of facial expression of pain

The Mann–Whitney-U-test revealed a significantly reduced composite score in PD patients relative to the controls in the Off, $U = 2.441$, $p = .008$ (one-tailed), while there was no significant between-group difference in the On, $U = 1.389$, $p = .079$ (one-tailed). Additionally, we found a significant increase of the composite score in PD patients in the On relative to the Off, $U = 1.908$, $p = .028$ (one-tailed). Fig. 2 illustrates the results of this analysis.

3.3.2. AU specific (qualitative) changes in the facial expression of pain

When comparing single AUs between groups, we found reduced frequencies both in the Off and On for AU6_7 ($U = 1.684$, $p = .046$; $U = 2.084$, $p = .019$), AU17 ($U = 3.652$, $p < .001$; $U = 2.677$, $p = .004$) and AU18 ($U = 1.646$, $p = .05$; $U = 2.630$, $p = .005$) in PD patients compared to controls (one-tailed Mann–Whitney-U-tests). In addition, AU9_10 ($U = 2.097$, $p = .018$) was reduced only in the Off and AU1_2 ($U = 1.708$, $p = .044$) was reduced only in the On in PD patients compared to controls. Fig. 3 illustrates the results of this analysis.

The relative frequencies of the relevant AUs were compared between groups by means of χ^2 -tests (Table 3) to determine group-specific changes in the AU distribution.

The χ^2 -test revealed significant between-group differences in the Off, $\chi^2(7) = 62.54$; $p < .001$, and On, $\chi^2(7) = 40.55$, $p < .001$. Table 3 provides an overview over the expected and observed frequencies as well as the standardized residuals. Both in the Off and On, the massively increased relative frequency of AU25_26_27 in PD patients provides the biggest contribution to the between-group deviations, stand. res. (Off) = 7.41 and stand. res. (On) = 5.90. This means that despite of a totally reduced facial expression of pain, the PD patients exhibited relatively much more mouth opening than the healthy control subjects.

The within-group and within-condition χ^2 -tests (to investigate which AU is the most dominant facial response in each group and each condition in contrast to the assumption that all AUs occur always with equal frequencies) revealed significant deviations from the equal distributions of the AU frequencies in both groups in each of the 2 conditions, i.e. controls in the Off, $\chi^2(7) = 43.22$, $p < .001$, controls in the On, $\chi^2(7) = 57.91$, $p < .001$, PD patients in the Off, $\chi^2(7) = 48.93$, $p < .001$ and PD patients in the On, $\chi^2(7) = 89.93$, $p < .001$. In PD patients AU25_26_27 (mouth opening) occurred clearly more frequently than expected both in the Off and On, stand. res. (Off) = 4.85 and stand. res. (On) = 7.55, while AU6_7 (narrowed eyes) was the most outstanding AU in controls in both phases, stand. res. = 3.93 (Off) and stand. res. = 5.74 (On). In contrast, the frequency of AU25_26_27 was significantly lower than expected in controls, stand. res. (Off) = -3.33 and stand. res. (On) = -1.22. Table 3 provides an overview over the standardized residuals. Furthermore, Fig. 4 illustrates the results of the distribution analyses.

4. Summary

In summary, PD patients and controls showed the same pain-indicative facial movements in response to pain (except closed eyes

Table 3
Pain-specific action units (AUs).

	CG Off			CG On			PD Off			PD On			Stand. res. between		Stand. res. within			
	F	%segments	%F	F	%segments	%F	F	%segments	%F	F	%segments	%F	Off	On	CG Off	CG On	PD Off	PD On
AU1_2 (raised eyebrows)	40	24.84	10.13	32	19.88	6.18	10	6.21	5.81	12	7.45	5.04	-1.36	-0.46	-1.34	-4.07	-2.48	-3.26
AU4 (furrowed brows)	58	36.02	14.68	64	39.75	12.36	19	11.80	11.05	28	17.39	11.76	-0.95	-0.17	1.22	-0.10	-0.54	-0.33
AU6_7 (narrowed eyes)	77	47.83	19.49	111	68.94	21.43	31	19.25	18.02	42	26.09	17.65	-0.33	-0.82	3.93	5.74	2.05	2.23
AU9_10 (wrinkled nose and raise of the upperlip)	61	37.89	15.44	76	47.20	14.67	20	12.42	11.63	27	16.77	11.34	-0.97	-0.87	1.65	1.39	-0.32	-0.51
AU14 (dimpler)	59	36.65	14.94	72	44.72	13.90	28	17.39	16.28	30	18.63	12.61	0.35	-0.35	1.37	0.89	1.40	0.04
AU17 (chin raiser)	45	27.95	11.39	50	31.06	9.65	8	4.97	4.65	13	8.07	5.46	0.35	-0.35	-0.63	-1.84	-2.91	-3.08
AU18 (lip pucker)	29	18.01	7.34	58	36.02	11.20	12	7.45	6.98	15	9.32	6.30	-2.00	-1.35	-2.90	-0.84	-2.05	-2.71
AU25_26_27 (opened mouth)	26	16.15	6.8	55	34.16	10.62	44	27.33	25.58	71	44.10	29.83	7.41	5.90	-3.33	-1.22	4.85	7.55
AU_43 (eye closure)	10	6.21		16	9.94		41	25.47		38	23.60							

Illustration of the absolute frequencies (*F*) of the pain-specific AUs, percentages of the stimulation segments recorded in which the AUs occurred (%*segments*) and relative frequencies (%*F*) of the AUs for the control group (CG) in the Off and On as well as for the PD patients (PD) in the Off and On. The table only contains those AUs that reached the 10% criterion (bold numbers in column "%segments") in any of the conditions (CG Off, CG On, PD Off, PD On). Since AU43 reached the 10% criterion only in PD patients, it was not considered for further analysis (blackened cells). Furthermore the standardized residuals both for the between-group (stand. res. between) and the within-group (stand. res. within) frequency distribution analyses are illustrated. Shaded numbers label the AUs with the biggest deviation from the expected value.

which was pain-indicative only in PD patients) both in the Off and On. Yet, the overall frequency and intensity, with which these facial movements were displayed, was reduced in PD patients (general hypomimia) relative to the controls in the Off, a finding which was less pronounced in the On. Interestingly, the pain-indicative facial movements were not affected by hypomimia to the same extent

(qualitative changes). While the occurrence of furrowed brows (AU4) and the movements of the upper lip (AU9_10) was hardly reduced, narrowed eyes (AU6_7) – which was the most prominent facial movement in the controls – occurred substantially less frequently in PD patients both in the Off and On (see Fig. 3). Instead, mouth opening (AU25_26_27), which was the only facial action occurring

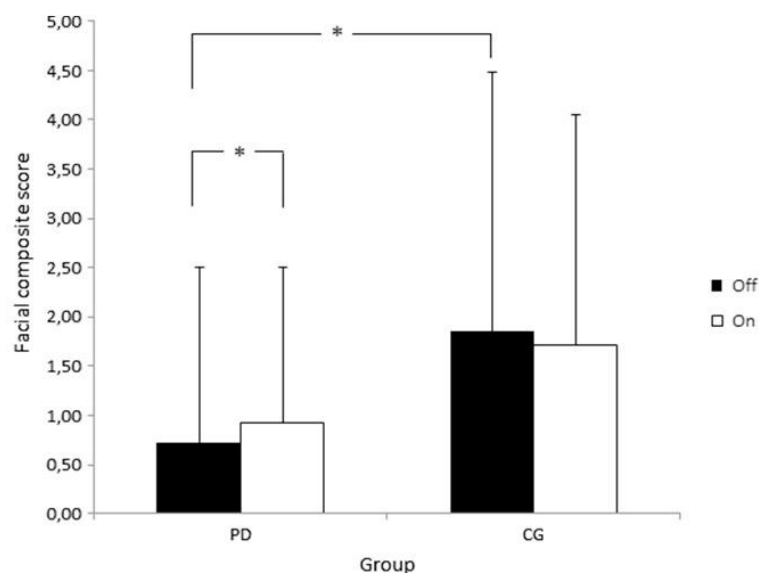


Fig. 2. Means and standard deviations (*SD*) of the facial composite scores for PD patients (PD) and the control group (CG) both in the Off and On. As the asterisks mark, we found significant differences between PD patients and controls in the Off but not in the On (tested using the Mann–Whitney–U-test) and significant differences between the Off and On in PD patients but not in controls (tested using the Wilcoxon–rank-test). *** indicates significant differences ($p < .05$).

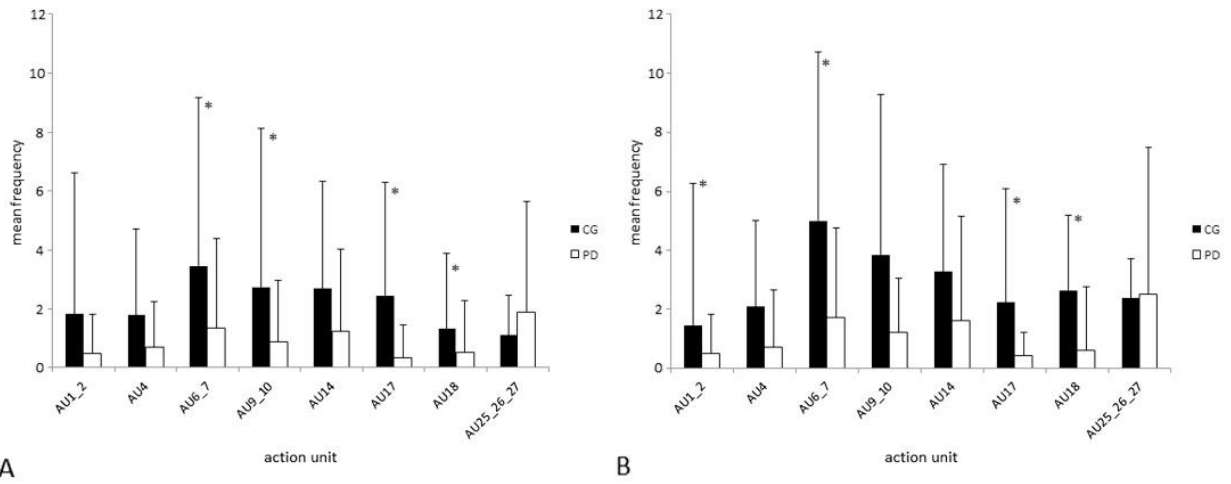


Fig. 3. Means and standard deviations (SD) of the frequencies of each relevant AU for PD patients and controls in the Off (A) and On (B). In both phases, AU6_7, AU17 and AU18 occurred substantially more frequently in controls than in PD patients. While AU9_10 occurred significantly more frequently in controls only in the Off but not in the On, AU1_2 was observed significantly more frequently in controls only on the On but not in the Off. *** indicates significant between-group differences ($p < .05$) in the Mann-Whitney-U-test.

(descriptively) more frequently in PD patients compared to the controls, was the dominant facial movement in PD patients in both phases. Fig. 5 gives some examples of photographs of the facial expressions of pain both of PD patients and controls.

5. Discussion

The aim of our study was to investigate alterations in the facial expression of pain in PD. Furthermore, some psychophysical measures were taken. The main findings were: (1a) compared to

controls, PD patients showed increased pain sensitivity (indicated by lower pain thresholds) in the Off but not in the On. (1b) Reported pain elicited by the supra-threshold heat stimuli, which were tailored to the individual pain threshold, did neither differ between groups nor between phases. (2) Regarding the facial expression of pain in PD patients we found (a) an overall reduction in the Off which was less prominent in the On, (b) reduced occurrence of narrowed eyes (AU6_7) compared to the controls and (2c) mouth opening (AU25_26_27) as the dominant element of the facial expression of pain in both phases.

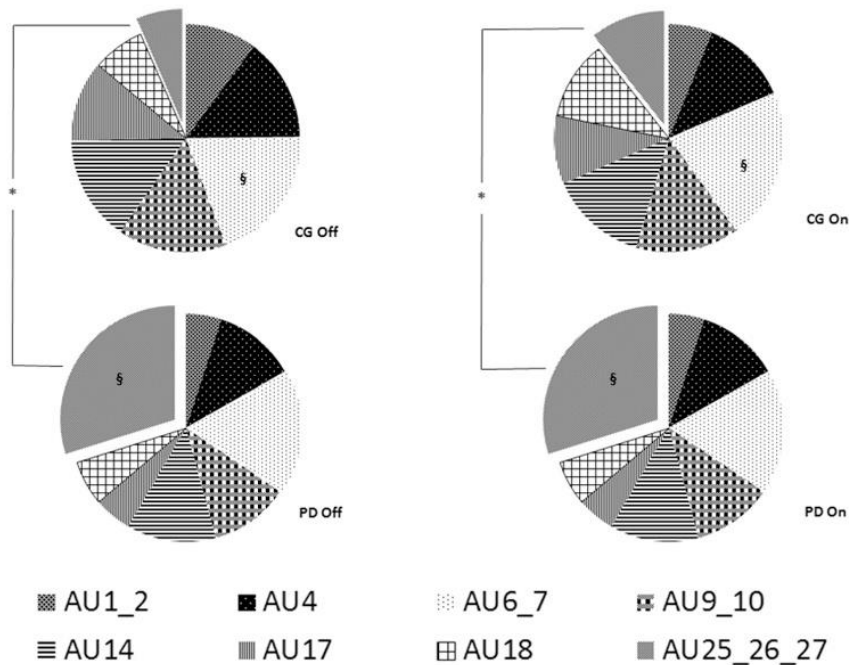


Fig. 4. Frequency distribution of pain-relevant AUs for controls (CG) and PD patients (PD) in the Off and On. AU25_26_27 provides the biggest contribution to the between-group deviations from similar distributions of AUs in both groups (marked with “*”). Furthermore, as “\$” marks, AU25_26_27 provided the biggest contribution to the deviations from the equal distribution of AU frequencies in PD patients in both phases, while AU6_7 was the relatively most pronounced AU in controls both in the Off and On.



Fig. 5. Examples of facial expressions of pain in PD patients in the Off (upper row) and controls (lower row). Opened mouth (AU25_26_27) was the most prominent action in the overall reduced facial expression of pain in PD patients.

5.1. Pain sensitivity in PD

Increased pain sensitivity in PD patients in the Off, which returns to the range of controls in the On, is in accordance to previous findings. Disturbances in the nociceptive basal ganglia loops due to DA deficiencies which diminish after medication intake are considered to account for these findings [7,13,33]. Thus, replicating this well-established effect argues for the representativeness of our sample and conditions regarding nociception in PD.

5.2. Facial expression

5.2.1. General reduction of the facial expression of pain in PD patients

Our data provide evidence that the general hypomimia in PD [23], which has been shown for classical emotions [22,42,43], also affects the facial expression of pain. The overall reduction of facial activity in PD patients in the Off, which attenuates in the On, might be related to disturbances of the basal ganglia loops which normalize slightly after medication intake. Especially the caudate nucleus as an important component of the nigrostriatal DA system might play an important role. In an imaging study with healthy participants Kunz and colleagues (2011) report a negative correlation between facial expression of pain and the frontostriatal activity including the caudate nucleus. In PD the balance of excitatory and inhibitory inputs within the nigrostriatal DA system gets disturbed which includes a reduction of inhibitory inputs from the substantia nigra to the caudate nucleus, which in consequence becomes hyperactive [3]. Again, this structure is negatively correlated with the facial expression of pain.

One might argue that the slightly lower intensity of the noxious stimulation due to its definition relative to the pain threshold in PD patients compared to the controls may account for the reduced facial activity in

PD patients. Yet, the pain ratings indicate that the subjective pain elicited was comparable in both groups. Additionally, it seems like a contradiction in itself that the decreased pain thresholds of PD patients in the Off, suggesting increased pain sensitivity, go along with a reduction of facial activity, suggesting rather decreased pain sensitivity. Yet, since the pathophysiological basis of both increased pain sensitivity and reduced facial expression of pain in PD may be located in the nigrostriatal DA system, the findings can be integrated. Dysfunctions in the nigrostriatal DA system may lead (1) to increased pain sensitivity via disturbances in the nociceptive loops [5] and (2) to a reduced facial expression of pain via hyperactivity of the motor-inhibiting frontostriatal connection [27]. However, it is at least conceivable that in addition to dysfunctions in the nigrostriatal motor loops – including the frontostriatal connection – also abnormalities in the activation of the nociceptive system affect the facial expression of pain in PD.

5.2.2. Specific changes in the facial expression of pain in PD

Next to the overall reduction in the facial expressions, our data provide evidence for specific changes in the facial expression of pain in PD. The facial movements that are considered to be highly pain-relevant – narrowed eyes, furrowed brows and movements of the upper lip [29,36] – were affected to different extents. Especially narrowed eyes (AU6_7), which is considered as the most frequent and inter-individually most stable element of the facial expression of pain [29] and which was also the most prominent AU displayed by controls in our study, occurred less frequently in PD patients. In contrast, mouth opening (AU25_26_27) was the dominant facial movement in PD patients in both phases.

It is interesting that the functionality of the lower face (AU25_26_27) seems to be preserved while the upper face (AU6_7) is more affected by hypomimia. On a speculative level, differences in the innervation of facial

muscles in different areas of the face may explain the difference. The muscles of the peri-orbital region (upper face) are innervated bilaterally while the muscles of the mouth area (lower face) are innervated contralaterally. Contra-laterally innervated muscles are assumed to be more accessible to voluntary control than bilaterally innervated muscles [40,12]. The ability of PD patients to voluntarily pose facial expressions has already been shown [43,42], which suggests better motor control of the lower face. It may well be that if the situation demands to voluntarily form a facial expression of pain, the blockade of hypomimia may be easier overcome than if the facial response is more of a reflex.

It is further interesting that alterations in the facial expression of pain could already be observed in PD stadiums in which the motor symptoms are still weak (mean UPDRS = 18.4/108) but lead already to communicative problems.

5.3. Consequences of the altered facial expression of pain in PD

One might argue that we evaluated facial expressions in response to intensive phasic/short-term experimental pain stimuli, which create pain, which differs from rather long-lasting and ongoing pain. Yet, we are convinced that our study simulated common clinical situations in which pain does not occur spontaneously but is evoked also in (chronic) pain patients for example by active or passive movements (see for example [37]).

Since the adequate facial communication of pain is essential for triggering empathy and care behavior [6,8,45] and important to receive sufficient pain treatment [25,38], an altered facial expression of pain is critical in PD patients suffering from pain. Due to these alterations, the adequate recognition of PD patients' facial expression of pain by observers is challenged.

First, the overall reduction in the facial expression of pain in the Off might lead to an underestimation of perceived pain in PD patients. Second, the facial expression of pain has been shown to be a multi-dimensional response system encoding both the sensory (narrowed eyes) and the affective (furrowed brows, movement of the upper lip) dimension of pain [30]. It is interesting that especially the facial movements related to the sensory dimension (narrowed eyes) are reduced in PD, while the affective dimension (especially furrowed brows) is preserved resulting in an imbalanced pain signal, which would let the patients still appear to be suffering but would not allow for expressing pain intensity differences. This imbalance and, additionally, the dominance of the opened mouth in PD patients' facial expression of pain may also lead to mistakes in identifying the facial expression of pain by relatives or caregivers. It might be misinterpreted as an expression of other emotions. Mouth opening is, for example, a typical element of the facial expression of surprise (rather positive) [14], which not necessarily demands immediate action.

To address these problems appropriately (1) caregivers should be trained to correctly interpret the facial expression of pain in PD patients and (2) PD patients could be shown alternative behavior in order to communicate pain, like moaning.

Furthermore, the altered facial expression of pain in PD might be especially challenging for PD patients who also suffer from dementia which occurs in 30% of PD patients [1]. Since the verbal expression of pain is limited due to cognitive and linguistic impairments in PD patients with dementia, observational diagnostic tools become especially important in this PD subgroup [21,31]. Since the facial expression is obviously compromised in PD patients and the other two behavioral domains of pain indication, i.e. body movements and vocalization may also be affected by PD, pain diagnostics in PD patients with dementia should be carried out with great expertise.

As a further complication of pain diagnosis, PD-related facial asymmetry, which especially occurs in hemi-PD patients (excluded from our study) [11,32], may further enhance the difficulty of the correct recognition of the facial expression of pain in PD patients.

5.4. Limitations

Our study has some limitations. First, our sample covers PD patients with comparably weak symptoms. We selected this sample because we aimed to investigate specific alterations in the facial expression of pain in PD which might be overlain by massive overall hypomimia in PD patients with severe symptoms. Future studies should also target patients with more pronounced symptoms. Second, although the sex ratio of PD prevalence is 1.6 with men predominating [46], only 3 female patients participated in our study. Since sex might affect facial pain communication future studies should include more female patients. Yet, a previous study from our lab showed at least no sex differences regarding the overall facial expression of pain [28]. Third, although the fixed interval of one hour after medication intake should have ensured reaching the On in every PD patient in our study, different amounts of restoration of the function of the nigrostriatal DA system due to different types of medications should be considered by analyzing subgroups with different medication. Fourth, we did not consider the spontaneous blinking rate (AU45) although it might be a biomarker for the central DA tone in PD patients. Since we were interested in the pain-specific facial activity, we went without FACS-coding blinks, also for economic reasons because coding blinks would have increased the expenditure of time for FACS coding substantially. Fifth, one might be critical that assessing the questionnaires in the transition from the Off to the On is disadvantageous. Yet, since the questionnaires deal with fact-orientated trait-like information the results should be independent from the phase. Sixth, we omitted a randomization of the sequence of the phases (all PD patients were first tested in the Off and then in the On), which would have controlled for effects deriving from the order of the conditions instead from the medication intake. However, we spared by that an extra session for the patients. Furthermore, in order to control for possible sequence effects, the control group was also tested two times.

6. Conclusions

The aim of our study was to explore alterations in the facial expression of pain in PD patients. We found a general reduction of the facial activity in the Off (hypomimia) which was less pronounced in the On (compared to controls). In addition, PD patients showed qualitative changes in the facial expression of pain. Especially the movements of the upper face area (narrowed eyes) were affected in PD patients while the functionality of the lower face was rather preserved. The latter manifests itself in the high prevalence of opening the mouth in the facial expression of pain in PD patients in both phases. Making caregivers aware of these changes might help to prevent poor pain recognition in PD patients.

Acknowledgments

We are very grateful to the willingness of all PD patients to participate in our study. The study was supported by a grant from the Deutsche Stiftung Neurologie (DSN). There is no conflict of interest. Participants who are pictured in the photographs in Fig. 5 gave their written consent for publishing the particular photograph.

References

- [1] D. Aarsland, J. Zaccai, C. Brayne, A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 20 (10) (2005) 1255–1263.
- [2] A. Beiske, J. Loge, A. Rønningen, E. Svensson, Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics, *Pain* 141 (1–2) (2009) 173–177.
- [3] F. Blandini, G. Nappi, C. Tassorelli, E. Martignoni, Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease, *Prog. Neurobiol.* 62 (1) (2000) 63–88.
- [4] M. Bologna, G. Fabbrini, L. Marsili, G. Defazio, P. Thompson, A. Berardelli, Facial bradykinesia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 84 (6) (2013) 681–685.

- [5] D. Borsook, J. Upadhyay, E. Chudler, L. Becerra, A key role of the basal ganglia in pain and analgesia – insights gained through human functional imaging, *Mol Pain* 6 (1) (2010) 27.
- [6] M. Botvinick, A. Jha, L. Bylsma, S. Fabian, P. Solomon, K. Prkachin, Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain, *NeuroImage* 25 (1) (2005) 312–319.
- [7] C. Brefel-Courbon, P. Payoux, C. Thalamas, F. Ory, I. Quelven, F. Chollet, J. Montastruc, O. Rascol, Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study, *Mov. Disord.* 20 (12) (2005) 1557–1563.
- [8] L. Carr, M. Iacoboni, M. Dubeau, J. Mazziotta, G. Lenzi, Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100 (9) (2003) 5497–5502.
- [9] K. Chaudhuri, P. Martinez-Martin, A. Schapira, F. Stocchi, K. Sethi, P. Odin, R. Brown, W. Koller, P. Barone, G. MacPhee, L. Kelly, M. Rabey, D. (MacMahon, S. Thomas, W. Ondo, D. Rye, A. Forbes, S. Tluk, V. Dhawan, A. Bowron, A.J. Williams, C.W. Olanow, International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study, *Mov. Disord.* 21 (7) (2006) 916–923.
- [10] Y. Chen, C. Mao, S. Li, F. Wang, J. Chen, H. Zhang, L. Li, S. Guo, Y. Yang, C. Liu, Quantitative and fiber-selective evaluation of pain and sensory dysfunction in patients with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (4) (2015) 361–365.
- [11] U. Clark, S. Neargarder, A. Cronin-Golomb, Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease, *Neuropsychologia* 46 (9) (2008) 2300–2309.
- [12] U. Dimberg, M. Thunberg, S. Grunedal, Facial reactions to emotional stimuli: automatically controlled emotional responses, *Cogn. & Emotion* 16 (4) (2002) 449–471.
- [13] R. Djaldetti, A. Shifrin, Z. Rogowski, E. Sprecher, E. Melamed, D. Yarnitsky, Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease, *Neurology* 62 (12) (2004) 2171–2175.
- [14] P. Ekman, W. Friesen, R. Simons, Is the startle reaction an emotion? *J. Pers. Soc. Psychol.* 49 (5) (1985) 1416–1426.
- [15] A. Fil, R. Cano-de-la-Cuerda, E. Muñoz-Hellín, L. Vela, M. Ramiro-González, C. Fernández-de-las-Peñas, Pain in Parkinson disease: a review of the literature, *Parkinsonism Relat. Disord.* 19 (3) (2013) 285–294.
- [16] M. Folstein, S. Folstein, P. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiatr. Res.* 12 (3) (1975) 189–198.
- [17] A. Gerdelat-Mas, M. Simonetta-Moreau, C. Thalamas, F. Ory-Magne, T. Slaoui, O. Rascol, C. Brefel-Courbon, Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78 (10) (2007) 1140–1142.
- [18] Y. Granovsky, I. Schlesinger, S. Fadel, I. Erikh, E. Sprecher, D. Yarnitsky, Asymmetric pain processing in Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.* 20 (10) (2013) 1375–1382.
- [19] A. Ha, J. Jankovic, Pain in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 27 (4) (2012) 485–491.
- [20] T. Hadjistavropoulos, K. Craig, S. Duck, A. Cano, L. Goubert, P. Jackson, J. Mogil, P. Rainville, M. Sullivan, A.C. Williams, T. Vervoort, T. Fitzgerald, A biopsychosocial formulation of pain communication, *Psychol. Bull.* 137 (6) (2011) 910–939.
- [21] B. Husebo, M. Kunz, W. Achterberg, F. Lobbezoo, J. Kappesser, C. Tudose, L. Strand, S. Lautenbacher, Pain assessment and treatment challenges in patients with Dementia¹, *Z. Neuropsychol.* 23 (4) (2012) 237–246.
- [22] D. Jacobs, J. Shuren, D. Bowers, K. Heilman, Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease, *Neurology* 45 (9) (1995) 1696–1702.
- [23] J. Jankovic, Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79 (4) (2008) 368–376.
- [24] W. Jost, P. Odin, I. Trender-Gerhard, A. Storch, Validierung des NMSQuest in deutscher sprache, *Akt. Neurol.* 36 (2009) (S 02).
- [25] J. Kappesser, A. Williams, Pain and negative emotions in the face: judgements by health care professionals, *Pain* 99 (1–2) (2002) 197–206.
- [26] M. Kunz, C. Chatelle, S. Lautenbacher, P. Rainville, The relation between catastrophizing and facial responsiveness to pain, *Pain* 140 (1) (2008) 127–134.
- [27] M. Kunz, J. Chen, S. Lautenbacher, E. Vachon-Preseau, P. Rainville, Cerebral regulation of facial expressions of pain, *J. Neurosci.* 31 (24) (2011) 8730–8738.
- [28] M. Kunz, A. GRUBER, S. Lautenbacher, Sex differences in facial encoding of pain, *J. Pain* 7 (12) (2006) 915–928.
- [29] M. Kunz, S. Lautenbacher, The faces of pain: a cluster analysis of individual differences in facial activity patterns of pain, *Eur. J. Pain* (2013) (Heftnummer fehlt!).
- [30] M. Kunz, S. Lautenbacher, N. LeBlanc, P. Rainville, Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain* 153 (2) (2012) 350–358.
- [31] S. Lautenbacher, B. Niewelt, M. Kunz, Decoding pain from the facial display of patients with dementia: a comparison of professional and nonprofessional observers, *Pain Med.* 14 (4) (2013) 469–477.
- [32] C. Lee, M. Schulzer, E. Mak, J. Hammerstad, S. Calne, D. Calne, Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis, *Neurology* 45 (3) (1995) 435–439.
- [33] V. Mylius, I. Engau, M. Teepker, K. Stiasny-Kolster, K. Schepelmann, W. Oertel, S. Lautenbacher, J. Moller, Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80 (1) (2008) 24–28.
- [34] S. Parashos, S. Luo, K. Biglan, I. Bodis-Wollner, B. He, G. Liang, G. Ross, B. Tilley, L. Shulman, Measuring disease progression in early Parkinson disease, *JAMA Neurol.* 71 (6) (2014) 710.
- [35] J. Park, C. Lim, H. Seo, C. Park, M. Zhuo, B. Kaang, K. Lee, Pain perception in acute model mice of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), *Mol. Pain* 11 (1) (2015) 235.
- [36] K. Prkachin, The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities, *Pain* 51 (3) (1992) 297–306.
- [37] K. Prkachin, S. Berzins, S. Mercer, Encoding and decoding of pain expressions: a judgement study, *Pain* 58 (2) (1994) 253–259.
- [38] K. Prkachin, N. Currie, K. Craig, Judging nonverbal expressions of pain, *Can. J. Behav. Sci./Revue canadienne des sciences du comportement* 15 (4) (1983) 409–421.
- [39] C. Ramaker, J. Marinus, A. Stiggelbout, B. van Hilten, Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 17 (5) (2002) 867–876.
- [40] W. Rinn, The neuropsychology of facial expression: a review of the neurological and psychological mechanisms for producing facial expressions, *Psychol. Bull.* 95 (1) (1984) 52–77.
- [41] P. Schestatsky, H. Kumru, J. Valls-Sole, F. Valldeoriola, M. Martí, E. Tolosa, M. Chaves, Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease, *Neurology* 69 (23) (2007) 2162–2169.
- [42] G. Simons, H. Ellgring, P.M. Smith, Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease, *Cogn. & Emotion* 17 (5) (2003) 759–778.
- [43] M. Smith, M. Smith, H. Ellgring, Spontaneous and posed facial expression in Parkinson's disease, *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2 (05) (1996) 383–391.
- [44] F. Stanley, M. Karen, C. Lucien, G.R. Stephen, B. Ford, Pain in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 25 (S1) (2010) S98.
- [45] A.d. Williams, Facial expression of pain, empathy, evolution, and social learning, *Behav. Brain Sci.* 25 (04) (2002).
- [46] W. Zetuský, J. Jankovic, F. Pirozzolo, The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications, *Neurology* 35 (4) (1985) 522–526.