

Aus der  
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Campus Benjamin Franklin -  
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Hyperalgesiemechanismen bei Patientinnen mit Endometriose

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von  
Katharina Möller  
aus Hannover

Datum der Promotion: 11.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

## ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Schmerz</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Nozizeptiver Schmerz.....	2
1.1.2 Zentrale Schmerzsensibilisierung .....	4
1.1.3 Kortikale Schmerzverarbeitung.....	6
1.1.5 Neuropathischer Schmerz .....	7
1.1.6 Diagnostik.....	8
<b>1.2 Endometriose</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 Pathophysiologie .....	10
1.2.2 Schmerz als Symptom der Endometriose .....	13
1.2.3 Therapieansätze.....	15
<b>1.3 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>16</b>
<b>2. METHODEN UND MATERIAL</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1. Ethikantrag</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2. Studiencharakter</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3. Aufklärung und Einwilligung</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4. Patienten</b> .....	<b>18</b>
2.4.1 Ein- Ausschlusskriterien: .....	18
2.4.2 Gruppeneinteilung .....	19
<b>2.5. Untersuchungsmethode</b> .....	<b>19</b>
2.5.1 Untersuchungsort .....	20
2.5.2 Untersucher.....	20
2.5.3 Untersuchungsmaterial.....	20
2.5.4 Ablauf und Dauer der Untersuchung.....	22
<b>2.6 Schmerzfragebogen</b> .....	<b>22</b>
<b>2.7 Statistik</b> .....	<b>24</b>
2.7.1 Fallzahlberechnung und deskriptive Parameter .....	24
2.7.2 Transformation der QST-Daten entsprechend einer Verteilungsanalyse .....	24
2.7.3 Transformation der Patientinnendaten relativ zu einer Vergleichsgruppe .....	25
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 Beschreibung der Stichprobe</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2 Fragebogen</b> .....	<b>31</b>

3.2.1 Schmerzqualität.....	31
3.2.2 Psychologische Tests.....	31
<b>3.3 Quantitative Sensorische Testung (QST) .....</b>	<b>33</b>
3.3.1 Untersuchungsergebnisse der Hand.....	34
3.3.2 Ergebnisse des suprapubischen Areal der Patientinnen .....	36
3.3.3 Vergleich von Hand und suprapubischem Areal aller Patientinnen mit Endometriose .....	38
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
4.1 Patientinnen.....	43
4.2 Verlust der nicht-nozizeptiven Sensibilität und thermische Hyperalgesie.....	44
4.3 Lokale und generalisierte Hyperalgesie .....	46
4.4 Psychopathologische Ergebnisse .....	48
4.5 Studienlimitationen .....	50
4.6 Ausblick .....	51
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>53</b>
<b>6. DANKSAGUNG .....</b>	<b>58</b>
<b>7. LEBENSLAUF .....</b>	<b>59</b>
<b>8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>60</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>61</b>
<b>9.1 Auszüge aus dem Schmerzfragebogen der Schmerz-und Endometriose- ambulanz, Charité, Campus Benjamin Franklin .....</b>	<b>61</b>
9.1.1 Fragen nach zyklusabhängigen Schmerzen/ Seite 5 .....	61
9.1.2 Fragen nach zyklusunabhängigen Schmerzen/ Seite 9 .....	62
<b>9.2. Eigener Fragebogen.....</b>	<b>63</b>

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Endometriose ist eine benigne, gynäkologische, inflammatorische Erkrankung der Fortpflanzungsorgane und betrifft ca. 10-20 % aller Frauen im fertilen Alter. In vielen Fällen führt Endometriose zu chronischen Schmerzzuständen, welche zu erheblichen körperlichen, seelischen und sozialen Einschränkungen führen. Die Behandlung besteht zurzeit in der operativen Entfernung der Endometrioseläsionen, einer Hormonsubstitution und in der medikamentösen antiinflammatorischen Schmerzbehandlung.

Aufgrund der Symptomatik und der chronischen Inflammation kann eine „neuropathische“ Schmerzgenese für die chronifizierten, nicht zyklusabhängigen Endometriose-assoziierten Schmerzen (im Gegensatz zu dem „inflammatorischen“, zyklusassoziierten Phasenschmerz) postuliert werden. Das vom DFNS entwickelte QST-Protokoll fügt bekannte Untersuchungsmethoden in standardisierte Abläufe ein und kann objektive Information über den Funktionszustand des somato-sensorischen Systems liefern.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden, ob es sich bei dem Endometriose-assoziierten Schmerz um einen neuropathischen Schmerz handelt und ob Patientinnen mit chronischen Schmerzen konsekutiv Zeichen einer zentralen Sensibilisierung zeigen.

**Methoden:** 31 Patientinnen mit Endometriose haben an der Studie teilgenommen und wurden in zwei Gruppen eingeteilt. 15 Patientinnen mit zyklischen Schmerzen und 16 Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen. An allen Patienten konnte ein vollständiges QST-Protokoll sowohl an der Hand, als auch am suprapubischen Areal erstellt werden. Zusätzlich wurden 15 gesunde Kontrollprobandinnen als Vergleichsgruppe ebenfalls mit QST untersucht. Die Patientinnen beantworteten zusätzlich einen Fragebogen zu Schmerzstärke und -art, sowie Fragen zu Schmerzempfinden, psychischen und sozialen Aktivitäten.

**Ergebnisse:** Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen aufgezeigt werden. Es konnten auch keine eindeutigen zentralen Sensibilisierungsmechanismen bei den Patientinnen mit Endometriose detektiert werden. Es fand sich ein nicht-nozizeptiver Empfindungsverlust ( $WDT < 0,001$ ,  $MDT$

$p < 0,05$ ) im Bereich des suprapubischen Areal, und eine Hyperalgesie (HPT  $p < 0,01$ ) auf Hitze auf den Händen der Patientinnen. Insgesamt zeigte sich eine Tendenz zu der Kombination von Verlust und Gewinn sensorischer Funktionen. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen fand sich eine signifikante Druckschmerzhaftigkeit am suprapubischen Areal (PTT  $p < 0.001$ ). Die psychologischen Tests waren unauffällig und zeigten keine Zeichen depressiver oder anderer Komorbiditäten.

**Schlussfolgerung:** Ob es sich bei dem Endometriose-assoziierten Schmerz um einen neuropathischen Schmerz handelt, konnte mit dem QST-Protokoll nicht beantwortet werden. Die gemessenen Veränderungen könnten jedoch Hinweise auf die zugrunde liegenden Mechanismen geben und sollten in weiteren Studien mit vergleichbaren Voraussetzungen weiter erforscht werden. Hier müsste die Komplexität des Schmerzerlebens und der Erkrankung Endometriose sorgfältig mit einbezogen werden.

## Summary

**Background:** Endometriosis is a benign gynecological disease and is estimated to be present in 5% to 15% of women in reproductive age. In many cases endometriosis leads to chronic pain conditions, which is a severe disease, causing dependency on medical care and loss of life quality. Current therapy consists of hormone substitution, operative removal of the endometriosis lesions and antiinflammatory pain treatment. Many studies consider the possibility of a neuropathic pain condition in endometriosis disease due to pathophysiology, histological findings and non-cyclic chronic pain conditions.

The recently developed QST- protocol applies classic neurological investigation tools in a standardized procedure to gather objective results and to give information about the function and condition of the somato-sensory nervous-system. The objective of this study was to find out, whether the pain due to endometriosis has a neuropathic element and if patients with chronic pain conditions show signs of a central sensitization.

**Methods:** In a pilot study, 31 Patients with endometriosis participated. They were divided in two groups, 15 patients with pain associated with menstrual cycle and 16 patients with persistent pain. All patients were subjected to the complete QST – protocol, both, hand and suprapubic area. Additionally the protocol was taken from 15 healthy controls for comparison. The pain rating scale (NRS), a precise pain description and a number of psychological tests in specially composed questionnaires were also evaluated.

**Results:** There was no significant difference between both groups as measured with the QST - protocol. There was a loss of function in non-nociceptor pain perception (WDT < 0,001, MDT  $p < 0,05$ ) in the suprapubic area and a gain of function in thermal heat pain perception (HPT  $p < 0,01$ ) in the patients` hands. Main findings were a combination of loss and gain of neural functions. Compared to healthy controls, the patients with endometriosis showed a significantly lower pressure pain threshold (PTT  $p < 0.001$ ). There was no hint for a central sensitization either on the hand or at the suprapubic area of all patients. Psychological findings were within normal range and showed no signs of depressive or anxiety disorders.

**Conclusions:** With the QST - protocol a neuropathic origin of endometriosis pain was not clearly detectable. The detected changes could give a hint to underlying mechanisms but should be investigated in further studies under similar conditions. Endometriosis is an extremely complex disease and all different aspects of the individual situation have to be clearly considered and included.

# 1. Einleitung

Endometriose ist eine Erkrankung, die zu chronischen Schmerzen führen kann. Es handelt sich dabei um eine östrogenabhängige, inflammatorische Erkrankung, die Frauen im reproduktiven Alter betrifft. Dabei ist der Schmerz das Leitsymptom der Endometriose. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die Absiedlung und Proliferation von Endometrium-ähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle. Endometriose wird bei schätzungsweise 70-90% aller Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen (Chronic Pelvic Pain=CPP) diagnostiziert [1].

Die Erkrankung geht mit einer Prävalenz von ca. 10-15% aller Frauen im reproduktiven Alter einher. In Deutschland gibt es ca. 2 Mio. betroffenen Frauen. Der überwiegende Teil der betroffenen Patientinnen kann zwar mithilfe von operativen und medikamentösen - v.a. hormonmodulierenden - Therapiemaßnahmen ausreichend behandelt werden, ein nicht unerheblicher Teil Patientinnen, leidet aber unter rezidivierenden oder anhaltenden Unterbauchschmerzen, die zu einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Der Pathomechanismus dieser Schmerzproblematik ist nur teilweise verstanden. Histologische und endokrinologische Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass es aufgrund der rezidivierend-chronischen Inflammation der peritonealen Endometrioseläsionen durch Affektion terminaler Nervenendigungen zu Neuroläsionen und konsekutiv zu einer chronischen Schmerzentwicklung kommen könnte [2-4].

Die symptomatische Behandlung von Endometriose-assoziierten, zyklusabhängigen und chronischen Schmerzen basierte bislang neben der hormonellen Therapie auch auf der Gabe von Analgetika. Hier werden v.a. Antiphlogistika und ggf. Opiate eingesetzt. Bei einem zusätzlich neuropathischen Schmerzcharakter und damit resultierendem sog. „Mixed Pain“ wäre eine Erweiterung der analgetischen Pharmakotherapie um sog. Koanalgetika (z.B. Antikonvulsiva oder Antidepressiva) sinnvoll, insbesondere, wenn die zyklischen Schmerzen in einen chronischen Zustand übergegangen sind [5].

## 1.1 Schmerz

Definition der *International Association for the Study of Pain* (IASP):

*Pain is “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” [6].*

Die internationale Schmerzgesellschaft (IASP) definiert den Schmerz also als ein „unangenehmes Sinnes –oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“.

Schmerz ist eine sehr komplexe Wahrnehmung, die das Resultat von Transduktion (primäre Impulsgeneration in den Nervenendigungen), Transmission (Impulsweiterleitung), Perzeption (supraspinale somatosensorische Zuordnung) und Modulation (assoziative Bewertung, bsp. im Hippocampus oder Cortex) ist. Die Fähigkeit, akut schmerzhafte Reize wahrzunehmen, ist für den Organismus lebensnotwendig und ermöglicht dem Individuum zu reagieren und Schutzmaßnahmen zu ergreifen [7-9]

### 1.1.1 Nozizeptiver Schmerz

In der Peripherie sind vor allem zwei Fasertypen für die Weiterleitung nozizeptiver Reize wichtig und werden daher als „Nozizeptoren“ bezeichnet. Die stark myelinisierten A $\beta$ -Fasern (Leitungsgeschwindigkeit von 100m/s) und A $\delta$ -Fasern (Leitungsgeschwindigkeit von 30m/s) und die schwach-myelinisierten C-Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 1-2m/s. Dabei sind die A $\delta$ -Fasern für die sogenannte erste schnelle, gut lokalisierbare Schmerzantwort verantwortlich, die C-Fasern mit einer deutlich späteren Reizantwort für das sogenannte späte Schmerzempfinden. A $\beta$ -Fasern haben eine niedrigere Reizschwelle und werden schon durch schwache Reize, wie Berührung oder leichten Druck, sensibilisiert. Sie werden als Mechanorezeptoren bezeichnet und gehören nicht zum nozizeptiven System im engeren Sinn, sind aber aufgrund synaptischer Verknüpfung mit Neuronen des Hinterhornes in die nozizeptive Bahn eingeschaltet. Die freien Nervenendigungen aller dieser Fasern können mechanische, thermische und chemische Reize registrieren und in ein Aktionspotenzial umwandeln [10].

Die Nozizeptoren sind unter normalen Bedingungen in einem Ruhezustand, und werden erst durch das Überschreiten eines bestimmten Schwellenwertes aktiviert. Im Falle eines anhaltenden Gewebsschadens oder einer Entzündung werden Mechanismen in Gang gesetzt, die die Sensibilität erhöhen, indem die Depolarisationsschwelle sinkt. Nozizeptoren können von einer Vielzahl von extrinsischen und intrinsischen Molekülen aus Immunzellen, Gewebszellen und Blutzellen aktiviert, inhibiert, modifiziert und sensibilisiert werden. Aufgrund eines Gewebeschadens, z.B. nach einem Trauma oder einer Infektion, kommt es zur Freisetzung von Zellprodukten wie z.B. Kalium und ATP, und zur Synthese von Prostaglandinen. Kinine werden aus verletzten Gefäßen angeschwemmt und enzymatisch in den Schmerzmediator Bradykinin umgewandelt. Zusätzlich wandern Entzündungszellen wie Leukozyten und Makrophagen an den Ort des Geschehens, wo sie Cytokine wie z.B. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und zusätzlich sensibilisierende Entzündungsmediatoren wie Histamin, Nerve Growth Factor (NGF) und Prostaglandin E<sub>2</sub> freisetzen. All diese Substanzen tragen zur Entstehung eines entzündlichen Milieus in unmittelbarer Umgebung der peripheren Nozizeptoren bei [11]. Die Transduktion von noxischen Impulsen folgt über die Erregung der Membranen der Nozizeptoren entweder direkt durch eine Aktivierung von Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Ionenkanälen, oder indirekt durch Herabsetzung der Reizschwelle der Zellmembran. Zusammen mit einer zusätzlichen Rekrutierung von sog. schlafenden Nozizeptoren resultieren die beschriebenen Veränderungen in einer Hyperalgesie. Dieser Prozess der Hyperaktivität der Nozizeptoren oder peripheren Sensibilisierung dauert an, solange der Schaden im Gewebe persistiert. Mit dem Ende der thermalen oder mechanischen Reize oder dem Absinken der Konzentration chemischer Mediatoren erhöhen sich die Reizschwellen und es wird wieder der Ausgangszustand erreicht. Schmerz wird durch lokale Reizung der Nozizeptoren durch Verletzung, Sauerstoffmangel oder Infektionen ausgelöst und geht mit Gewebsschäden einher [9, 12]. Nozizeptorschmerz kann einen eher „pochenden“, „ziehenden“ oder „bohrenden“ Charakter haben, je nach Lokalisation. Große rezeptive Felder der viszeralen Afferenzen mit überlappender Innervation führen zusätzlich zu einer schlechten Lokalisierbarkeit viszeraler Schmerzen, die oft als „diffus“, „krampfartig“ oder „dumpf“ beschrieben werden [13].

Die Anzahl der nachgeschalteten Neurone auf spinaler Ebene ist kleiner als die der Afferenzen aus der Peripherie. Durch Konvergenz der rezeptiven Felder auf Rückenmarksebene kann der Schmerz in andere Organe und Körperregionen

ausstrahlen. Dies ist für die Entstehung des sog. übertragenen Schmerzes verantwortlich. Gleichzeitig konvergieren Afferenzen aus verschiedenen Organen, was zu einer überlappenden Sensitivierung auf viszerale Schmerzreize führt. Zusätzlich ziehen vegetative sympathische und parasympathische Nerven zusammen mit viszeralen Afferenzen durch das Spinalganglion und können zu Sensitivierung der Afferenzen führen [14].

Die freien Nozizeptorenden können nicht nur Signale empfangen, sondern bei fortgesetzter Stimulation Neuropeptide und andere Mediatoren freisetzen. Dazu gehören Substanz P, Calcitonin Gene Related Peptide und Stickstoffoxid (NO). Dies führt zu einer verstärkten Reizantwort durch positive Rückkoppelung. Die Folge kann eine neurogene Entzündung im Gewebe sein, die dann selber Auslöser von Schmerzempfinden wird [8].

### 1.1.2 Zentrale Schmerzsensibilisierung

Die nozizeptiven Nervenfasern enden im Hinterhorn des Rückenmarks, in den Zonen I bis V, wo die aus der Peripherie eintreffenden elektrischen Impulse empfangen und durch synaptische Übertragung auf ein zweites sensorisches Neuron übergeleitet werden (Transmission). Dies kann entweder ein „nozizeptiv-spezifisches“-, ein „wide dynamic range“ - oder ein Interneuron sein. Beide können Impulse der A $\delta$ - und C-Fasern oder auch zusätzlich von A $\beta$ -Fasern empfangen. Interneurone können Impulse entweder exzitatorisch oder inhibitorisch modulieren. Eine länger andauernde Stimulation der nozizeptiven Bahnen kann im Rückenmark postsynaptisch zu einer gesteigerten Erregbarkeit des gesamten nozizeptiven Systems resultieren. Die nozizeptive Stimulation aus der Peripherie wird als Information, codiert durch Stärke, Dauer und Lokalisation, an die Synapsen der Hinterhornneurone weitergeleitet [15, 16]. In der frühen Phase der zentralen Sensibilisierung findet eine synaptische Hyperaktivität statt. Nach intensiver Stimulation sezernieren die aktivierten C- und A $\delta$ -Fasern eine Vielzahl von Neurotransmittern, die zu einer schnelleren und vermehrten Weiterleitung von Informationen führen (Faszilitation). Zusätzlich werden durch vermehrte Transmitterausschüttung intrazelluläre Befehle zur Hochregulierung von postsynaptischen Rezeptoren aktiviert. Durch die erhöhte Rezeptordichte verändern sich Erregungsschwellen der postsynaptischen Membranen und es resultiert eine erhöhte Erregbarkeit. Grundsätzlich ist diese Phase reversibel.

Bei der späten Phase der zentralen Sensibilisierung finden sich Veränderungen bei der Transkription von Rezeptoren und eine irreversible Umwandlung von Neuronen der nozizeptiven Bahn zu multifunktionalen Neuronen, welche sowohl auf noxische als auch auf harmlose Reize reagieren. Diese Modifizierung der synaptischen Rezeptorregulation und die veränderte NMDA-Rezeptor-Funktion führen zu gesteigerter Erregbarkeit postsynaptischer Neuronen (spinale Hyperalgesie). Diese heterosynaptische Bahnung trägt dazu bei, dass normale Reize, wie Berührung oder leichter Druck, die durch A $\beta$ -Fasern geleitet werden, als schmerzhaft wahrgenommen werden. Darüber hinaus kann es zu spontanen Entladungen nachgeschalteter sensitivierter Neurone kommen [17].

Darüber hinaus kommt es zu einem Untergang inhibitorischer Neurone auf Rückenmarksebene, der für eine Hypersensitivierung verantwortlich ist. Durch verminderte Synthese von inhibitorischen Transmittern und Verlust inhibitorischer Neurone resultiert eine verstärkte Erregbarkeit nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Reize.

Zentrale Sensibilisierung ist demnach eine Form der Speicherung von Informationen. Die neuroplastischen Vorgänge an der ersten Synapse im nozizeptiven System gleichen denen des Lernvorgangs in hippokampalen Arealen, LTP (Long Term Potentiation) und sind Grundlage der Entstehung von erhöhter Schmerz Wahrnehmung und persistierender Schmerzen [18, 19].

Nach Eintreffen der schmerzhaften Impulse im somato-sensorischen Kortex werden sie in Verbindung mit zahlreichen assoziativen Bahnen aus dem präfrontalen Kortex als eigentliches Schmerzerlebnis wahrgenommen (Perzeption) [20].

Das gesamte somatosensorische System zeichnet sich durch die Fähigkeit zur Plastizität und Modifizierbarkeit aus. Die Entstehung chronischer Schmerzen wird als Ergebnis dieser peripheren und zentralen Reorganisation angesehen, wobei sowohl ein primär nozizeptiver Schmerz als auch ein neuropathischer Schmerz für eine Chronifizierung verantwortlich sein können [21].

### 1.1.3 Kortikale Schmerzverarbeitung

Das sensorische System leitet die Empfindung des Schmerzes über die anatomischen Strukturen durch biochemische und physiologische Vorgänge zum Gehirn. Eingebunden in den Vorgang sind Komponenten, die für die Aktion und Reaktion des Organismus und des Individuums verantwortlich sind. Roland Melzack spricht von drei Dimensionen des Schmerzes:

- die sensorisch-differenzierende Dimension ist für die schnelle Reaktion auf einen Schmerzreiz verantwortlich. Schmerz bedeutet Gefahr und der Körper wird in die Lage versetzt, sich zu wehren. Z.B. durch Wegziehen der Extremität, Blutdruckanstieg, Pulsanstieg, Freisetzen von Stressmediatoren etc.
- die affektiv-emotionale Dimension modifiziert die Abwehrreaktion und findet auf spinaler Ebene und in subcortikalen Arealen statt. Das Individuum erlebt den Schmerz als ein unangenehmes Gefühl und Lernprozesse für zukünftige Handlungsstränge zum Schutz vor Gefahr werden in Gang gesetzt.
- die kognitiv-evaluierende Dimension findet auf kortikaler Ebene statt und hilft, den Schmerz zu bewerten. Dadurch wird die Kontrolle über das Schmerzerleben gewonnen und eine Planung und ein adäquates Verarbeitungskonzept können erstellt werden [13].

Schmerz muss als komplexes Phänomen betrachtet werden, welches somatische und psychische (emotionale und kognitive) sowie soziale und spirituelle Faktoren einbezieht, die wiederum soziokulturell geprägt sind. Zur Annäherung an ein umfassendes Gesamtverständnis wurden unterschiedliche Schmerzmodelle entwickelt. Das biopsychosoziale Modell von Waters und Kollegen zeigt beispielhaft, über die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen Schmerz und biopsychosozialen Faktoren hinaus auch dessen wechselseitige Beeinflussung, die sowohl eine Verstärkung als auch eine Verringerung der Schmerzempfindung bewirken können [22]. Es ist geeignet das Schmerzgeschehen zu beschreiben und zu analysieren. Die Komplexität des Schmerzgeschehens erschwert die Analyse des Gesamtphänomens, bietet jedoch vielfältige Ansatzpunkte für Interventionen.

### 1.1.4 Chronischer Schmerz

Die IASP definiert chronischen Schmerz als solchen, der nach Abschluss des Heilungsvorganges fortbesteht [23]. Ab welchem Zeitpunkt von einer Chronifizierung gesprochen werden kann, ist Gegenstand vieler Diskussionen. Die IASP beschreibt in ihrer aktuellen Klassifikation des chronischen Schmerzes eine Vielzahl von Erkrankungen, deren Chronizität nicht nach dem zeitlichen Verlauf, sondern nach der Art der Erkrankung definiert ist. So ist z.B. ein postzosterischer Schmerz bereits nach 3 Monaten chronisch, ein Rückenschmerz erst nach 6 Monaten [24]. In der Diskussion um den chronischen Beckenschmerz (CPP), ist die zeitliche Definition jedenfalls nicht eindeutig. Denn diesem können mehrere Krankheitsbilder aus unterschiedlichen Organen zugrunde liegen. Das bedeutet auch, dass sich mehrere Fachrichtungen mit dem CCP auseinandersetzen. In der Regel können diese Definitionen sich nur nach dem klinischen Bild richten, da der zugrunde liegende Mechanismus nicht erfassbar ist. Jede Fachrichtung hat seine eigene Definition. Es wird meist in Anlehnung an die IASP von einer Chronizität bei Schmerz der länger als 6 Monate anhält ausgegangen. So ergänzt die europäische Fachgesellschaft der Urologen (EAU guidelines) seine Definition um die Möglichkeit zentraler Sensibilisierungsmechanismen und eine fehlende akute Schmerzgenese um den Schmerz unabhängig von der Dauer als chronisch zu bezeichnen [25]. Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nimmt in seine Definition eine psychische Komponente und ob eine ärztliche Intervention oder medikamentöse Behandlung nötig ist mit auf [26].

### 1.1.5 Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz wird aktuell definiert als „Schmerz, der durch eine Läsion oder Erkrankung des somato-sensorischen Systems entsteht“, ohne dass eine periphere Aktivierung der Nozizeptoren dem Schmerzempfinden vorausgehen muss [27].

Läsionen des somatosensorischen Systems können metabolische (z.B. diabetische Polyneuropathien), toxische (z.B. Chemotherapie) oder traumatische (z.B. Amputationen) Ursachen haben. Die Läsionen führen zu einem veränderten Entladungsmuster, ektoper Impulsgeneration und konsekutiven neuroplastischen Veränderungen, die als Dysästhesien wahrgenommen werden [28]. Die Variabilität der

neuronalen Schädigungen ist groß und äußert sich klinisch meist in mehreren Phänomenen gleichzeitig [29]. Sensorische Phänomene können bedingt Aufschluss über die Schädigung oder den Zustand der Nervenbahnen geben. Das klinische Bild kann von einer Übererregbarkeit (gain of function) über einen Empfindungsverlust (loss of function) bis zu einer veränderten Reizwahrnehmung reichen. Eine Reihe unterschiedlicher Symptome sind bei genauer klinischer Analyse bei neuropathischen Schmerzen zu differenzieren. Sie können in Anlehnung an die zugrundeliegenden Mechanismen in verschiedenen Kombinationen prinzipiell bei allen neuropathischen Schmerzsyndromen, unabhängig von der Ätiologie, vorkommen. Folgende Begriffe beschreiben neuropathische sensorische Phänomene [6]:

- Hypästhesie: verminderte Empfindung
- Pallhypästhesie: verminderte Vibrationsempfindung
- Thermhypästhesie: verminderte Empfindung von thermalen Reizen
- Allodynie: Schmerz infolge eines nichtschmerzhaften Reizes
- Dysästhesie: eine unangenehme schmerzhaft empfundene Empfindung
- Hyperalgesie: vermehrte Schmerzwahrnehmung
- Neuralgie: Schmerz im Ausbreitungsgebiet eines Nervendermatoms
- Parästhesie: eine Missempfindung

Der neuropathische Schmerz kann z.B. als „brennend“, „stechend“ oder „einschießend“ beschrieben werden. Typische Phänomene sind Kribbelparästhesien (Patienten schildern beispielsweise ein Gefühl von Ameisenlaufen). Die Schmerzen können evoziert werden oder spontan auftreten, ohne dass ein vorheriger Reiz Auslöser war. Leichte Berührungen können als schmerzhaft empfunden und normale Reize zu Schmerzauslösern werden. Deafferenzierungsschmerzen treten nach Unterbrechung ganzer Nervenbahnen auf, wie z.B. nach Amputation oder Querschnittslähmungen [30].

### 1.1.6 Diagnostik

Die Schmerzintensität wird durch visuelle (VAS) oder numerische (NRS) Analogskalen ermittelt. Dabei kann die Intensität auf einer Skala von 0 = („kein Schmerz“) bis 10= („maximal vorstellbarer Schmerz“) angegeben werden. Eine genaue Beschreibung der Schmerzqualität kann Hinweise auf die Schmerzgenese geben. Eine diagnostische Hilfe zur Erfassung von neuropathischen Schmerzen sind spezielle Schmerzfragebögen

[31, 32]. Sie erlauben eine genauere Erhebung der Symptomatik anhand konkreter Fragen zu Schmerzcharakter und Plus- bzw. Minussymptomatik. Ein Punktescore erleichtert die klinische Einschätzung bei der Frage, ob eine neuropathische Schmerzkomponente vorhanden ist.

An einer Objektivierung des Funktionszustandes des somatosensorischen Systems wird intensiv gearbeitet. Objektivierbare Messmethoden wie Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), sensorisch evozierte Potentiale (SEP) und Nervenbiopsien können Aufschluss über Zustand und Lokalisation der Nervenbahnen geben. Die gründliche klinisch-neurologische Untersuchung ist weiterhin Grundlage der Diagnostik des sensorischen Systems [30, 33]. Als erweiterte Messmethoden können zurzeit Laser-evozierte Potentiale (LEP), die Quantitative Sensorische Testung (QST) und die Hautbiopsie angesehen werden [34-36]. LEP verändern sich je nach Funktionszustand der A $\delta$ -oder A $\beta$ -Fasern. Studien zeigen, dass abgeschwächte LEP oft mit Läsionen der A $\delta$ -Fasern einhergehen. Hyperalgesie bzw. Allodynie in Verbindung mit normalen LEP können Hinweise auf sensitivierte A $\delta$ -Fasern oder zentrale Sensibilisierungsmechanismen geben [37].

Alle drei Methoden müssen jedoch immer im Kontext mit anderen Ergebnissen interpretiert werden.

## **1.2 Endometriose**

Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, die mit einer Prävalenz von 10-20% bei Frauen im reproduktiven Alter auftritt [38]. Bei der Endometriose handelt es sich um eine benigne chronisch-entzündliche Erkrankung, die durch Absiedlung von ektopem Endometrium-ähnlichen Gewebe außerhalb der Uterushöhle charakterisiert ist. Die Streuherde können sich überall im kleinen Becken absiedeln, insbesondere am Peritoneum und den von ihm überzogenen Organen wie Ovarien, Blase und Darm. In seltenen Fällen können sich die Endometrioseläsionen bis zum Diaphragma und Mediastinum ausbreiten [2, 39, 40]. In der deutschsprachigen Literatur wird die Endometriose nach der Lokalisation der Läsionen eingeteilt. Bei einer Endometriosis genitalis interna befindet sich der Endometrioseherd in der tief sitzenden Uterusmuskulatur und wird auch als Adenomyosis uteri bezeichnet. Läsionen auf den

inneren Genitalorganen (Tube, Ovar, SUL, Blasenperitoneum, Fossa ovarica, Douglasraum, etc.) wird als Endometriosis genitalis externa bezeichnet. Von der Endometriosis extragenitalis wird gesprochen, wenn sich Läsionen außerhalb der Geschlechtsorgane befinden z. B. an der Blase, am Dün- oder Dickdarm, am Zwerchfell oder am Nabel [41]. Eine Sonderform ist die tief-infiltrierende Endometriose (DIE), die tief infiltrierend im Septum rektovaginale einwächst und in benachbarte Strukturen wie Darm, Vagina oder Ureter einwachsen kann [42].

Die Diagnosestellung und Einteilung der Endometriose nach Ausdehnungsgrad und Histologie kann laparoskopisch erhoben werden und ist zurzeit Goldstandard. Die Stadieneinteilung der Endometriosis genitalis externa erfolgt nach der American Society of Reproductive Medicine (ASRM), in die Grade I-IV [43]. Die Morphologie der oberflächlichen Läsionen ist vielfältig und erschwert die Diagnose zusätzlich, weshalb eine histologische Bestätigung Teil der Diagnostik sein sollte [44].

Die Leitsymptome sind zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe und Infertilität [38, 45]. Bei vielen Patientinnen bleibt die Erkrankung zeitlebens ohne gravierende Symptome, bei mindestens 50% der Patientinnen geht sie jedoch mit starken körperlichen Einschränkungen einher [40, 46]. Über die beschriebenen Leitsymptome hinaus kann es zu Schmerzen bei der Blasenentleerung (Dysurie), bei der Defäkation (Dyschezie) und beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) kommen. Auch unspezifische gastrointestinale oder urologische Beschwerden, sowie fatigue-ähnliche Symptome, die mit starken Einschränkungen der Leistungsfähigkeit einhergehen, sind Teil der Krankheitssymptomatik.

Ein Großteil der Patientinnen wird erst klinisch erfasst, wenn sie sich mit Kinderwunsch und erfolgloser Familienplanung in die Praxis begeben. Schmerzen während der Menstruation und diffuse zyklusabhängige Schmerzsymptomatik werden in der Regel gar nicht ärztlich betreut. Der größte Teil der Patientinnen therapiert sich mit NSAID-Medikation und Hausmitteln selbst, bevor sie ärztlichen Rat suchen.

### 1.2.1 Pathophysiologie

Bei den Endometrioseherden handelt es sich um Konglomerate aus endometrioiden Epithel- und Stromazellen sowie aus glatten Muskelzellen. Sie werden versorgt mit Blut – und Lymphgefäßen und Nervenfasern [47, 48]. Es ist Gegenstand vieler

Forschungsarbeiten, warum es zu einer Manifestation des Gewebes kommen kann. Zwei Theorien standen lange im Mittelpunkt der Forschung: Die Implantationstheorie und die Metaplasietheorie.

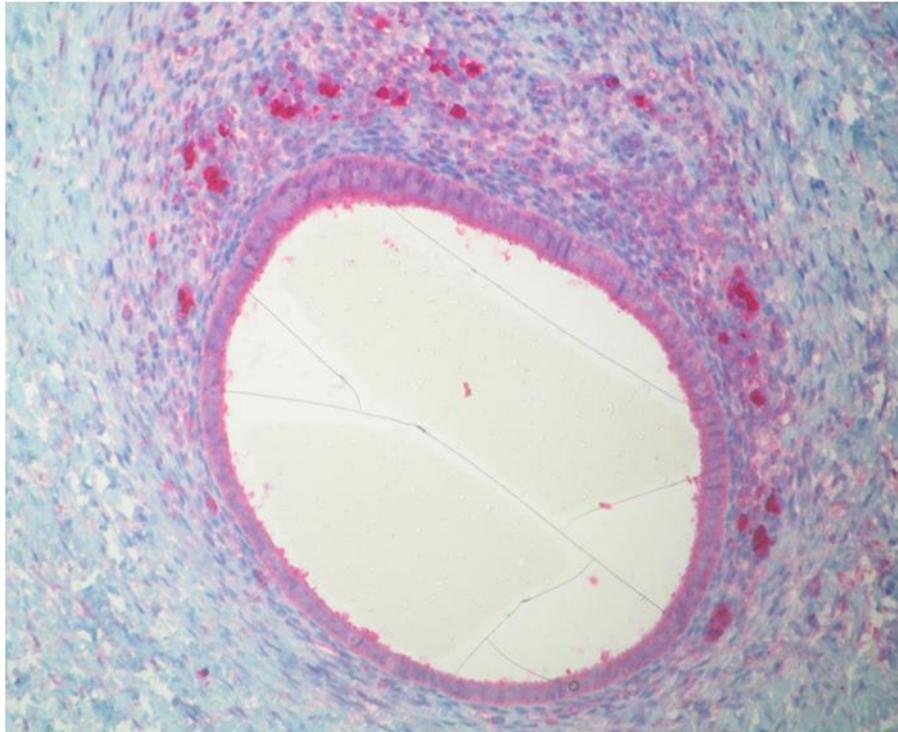
Die Implantationstheorie, schon in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts von dem Gynäkologen J.A. Sampson beschrieben, ging von einer retrograden Menstruation durch die Tuben aus, bei der basale Endometriosezellen in den Bauchraum gelangen und sich auf den Organen im Peritoneum absiedeln [49, 50]. Diese sogenannte retrograde Menstruation kann bei fast allen Frauen von der Menarche bis zur Menopause vorkommen. Warum einige Patientinnen erkranken und andere nicht, ist unklar. Eine neue Erklärung bietet das Tissue-Injury and Repair Konzept (TIAR). Dem zufolge kommt es innerhalb des Stromas, der Archimetra, zu endokrin gesteuerter Peristaltik und damit zu Mikrotraumen, die Absprengungen von basalen Stromazellen bewirken. Dadurch kommt es in einem zweiten Schritt zu einer retrograden Transplantation über die Tuben in den Bauchraum [51]. Abgesprengte Stromazellen können auch tief in die Uterusmuskulatur infiltrieren und damit eine Adenomyosis uteri auslösen [52]. Beide Formen der Endometriose entstehen jedoch aus dem gleichen pathophysiologischen Mechanismus heraus: der Absprengung von basalen Zellen.

Die Metaplasietheorie diskutiert die kanzerogenen Eigenschaften von Endometriosezellen [53]. Sie könnte eine Erklärung sein, dass Endometriose an Stellen entstehen kann, die nicht mit dem peritonealen Raum kommunizieren. Bei der Sonderform der tief infiltrierenden Endometriose wurden Vorgänge wie Destruktion und Infiltration des Gewebes beobachtet, die sonst nur bei Tumoren zu finden sind. Die starke Angiogenese der Endometrioseläsionen durch die Expression von VEGF (vascular endothelial growth factor), die eine tumorspezifische Eigenschaft ist, bestärkt diese Theorie [54, 55]. Auch das Vorkommen von Endometrioseläsionen in zufällig entnommenen Lymphknoten sowie der Nachweis von Endometrioseläsionen in Sentinel-Lymphknoten gibt einen Hinweis auf eine lymphogene Streuung und damit tumorösen Eigenschaften der Erkrankung [56].

Endometrioseläsionen, die aus endometrioidem Epithel mit umliegenden Stromazellen sowie Muskelzellen bestehen, sind sehr aktiv. Sie unterliegen, wie das eutopie Endometrium auch, einer hormonellen Regulation und proliferieren dementsprechend mit dem monatlichen Zyklus. Sie sezernieren Neurotransmitter und Zytokine. Dadurch

kommt es zu einer Aktivierung von Makrophagen, die wiederum ihrerseits mit der Produktion von Interleukin-6, TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  den ständigen Entzündungsprozess unterhalten [40]. Eine veränderte immunologische Disposition bei den Patientinnen scheint das Überleben der Endometrioseläsionen zu sichern. So wurde in Untersuchungen eine verminderte Anzahl von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) gefunden, die normalerweise für den Abbau des Gewebes sorgen könnten. Der Anstieg der an dem inflammatorischen Prozess beteiligten Faktoren sorgt für ein Aufrechterhalten der Herde und verhindert durch antiapoptotische und angiogenetische Prozesse eine Beseitigung und den Untergang der Zellen [38, 55, 57].

Bei der Suche nach weiteren Ursachen der extremen Schmerzsymptomatik haben Arbeitsgruppen Nervenfasern in den Endometrioseläsionen untersucht. Interessanterweise exprimieren Endometriosezellen Wachstumsfaktoren für Nervenfasern wie Nerve Growth Factor (NGF), Trk-A und Neutropin-3 (NT-3), die dadurch das Einwachsen von Nervenfasern induzieren. Auch Östradiol, in hoher Konzentration in den Läsionen vorhanden, aktiviert Nozizeptoren und aktiviert das Einwachsen von Nervenfasern [2, 40, 58]. In zahlreichen Studien wurden in den ektopen Läsionen sympathische und sensorische Nervenfasern gefunden. Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen sind diese Nervenfasern in hoher Dichte nachweisbar [4, 59, 60]. Ob diese Nervenfasern aber „funktionieren“, ist bisher nicht bewiesen. Durch die Expression eines Markers für die Nervenregeneration (GAP-43) gibt es jedoch Hinweise auf ein ortsständiges Nervenwachstum und damit einen möglichen Zusammenhang zwischen den Schmerzsymptomen und der Endometriose. Mechsner et. al fanden eine Korrelation zwischen der Anzahl der vorhandenen Nervenfasern und der Schmerzsymptomatik bei Patientinnen mit Endometriose [58, 61]



**Abb.1:** Immunhistochemische Färbung einer peritonealen Endometrioselesion mit starker Nerve-Growth-Factor-Expression in Epithel- und Stromazellen. (400fach-Vergrößerung)

(Aus Sylvia Mechsner et al. "Growth-associated protein 43-positive sensory nerve fibers accompanied by immature vessels are located in or near peritoneal endometriotic lesions" *Fertility and Sterility* - September 2007 (Vol. 88, Issue 3, Pages 581-587))

### 1.2.2 Schmerz als Symptom der Endometriose

Der Unterbauchschmerz, der mit der Endometriose einhergeht, ist das am meisten belastende Symptom für die betroffenen Patientinnen und, wie oben beschrieben, ist die Symptomatik vielfältig und als Leitsymptom ist er nur ein Teil der klinischen Manifestation. Die Reproduktionsorgane liegen in enger Nachbarschaft zu anderen Organen im kleinen Becken. Die Interaktion, bzw. das Verstärken von nozizeptiven Signalen wird von Karen Berkley mit dem Begriff der viszero-viszeralen Interaktion beschrieben [62, 63]. Die Information über den Funktionszustand der inneren Organe kann durch die oben genannte Vernetzung rezeptiver Felder beeinflusst werden. Jede Entzündung eines Beckenorgans, aber auch Obstipation und die Menstruation kann einen diffusen Schmerz auslösen. Physiologische Abläufe in einem Organ werden durch pathophysiologische Vorgänge an anderen Stellen, wie z.B. Endometrioseabsiedlungen, über die Konvergenz auf spinaler Ebene als nozizeptive Information gespeichert. Der Schmerz kann sich bei einer Menstruation verstärken, ohne dass es

sich dabei um eine Dysmenorrhoe handeln muss. Der Schmerz kann auch in regelmäßigen Intervallen auftreten, ohne dass es sich dabei um eine menstruationsbedingte Ursache handelt. Diese Schmerzsymptomatik ist nicht mit einem „normalen“ zyklischen, menstruationsabhängigen Schmerz zu verwechseln. Ca. 50-60% der Frauen mit Endometriose geben zusätzlich zu einer Dysmenorrhoe Unterbauchschmerzen an, 70% der Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen haben Endometriose [40, 64].

Der Übergang in ein chronisches Schmerzstadium ist unabhängig von der Dauer der Erkrankung, der Menge und Lokalisation der Endometrioseläsionen sowie der Anzahl der operativen Eingriffe. Manche Patientinnen erreichen trotz eines Stadiums IV nach ASRM nie eine Chronifizierung der Schmerzsymptomatik und sind mit einer hormonellen Therapie gut eingestellt, andere dagegen haben schon nach kurzer Zeit einen chronischen Unterbauchschmerz ohne einen entsprechenden laparoskopischen Befund. Auffällig ist, dass die Schwere der klinischen Symptome und die Schmerzstärke nicht unbedingt mit der Größe und dem Stadium der Läsionen korrelieren [40].

Die Schmerzen, die mit der Endometriose einhergehen, sind die zentrale Herausforderung für den behandelnden Therapeuten. Zusätzlich zu den klassischen Symptomen wie Dysmenorrhoe, Unterbauchschmerzen und Dyspareunie, die leicht zuzuordnen sind, gibt es einen großen Symptomenkomplex, der nicht sofort an Endometriose denken lässt und die Diagnosestellung im Mittel um 8-10 Jahre verzögert. Eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten wird gar nicht erst weiter auf eine mögliche Erkrankung mit Endometriose hin untersucht. Durch die vielen Fachrichtungen, die mit Symptomen des CPP beschäftigen (Urologie, Gynäkologie, Neurologie, Orthopädie, Innere Medizin, Chirurgie), entstehen diagnostische Lücken.

Neuere Arbeiten beschreiben die unterschiedlichen Arten von Schmerzen bei der Endometriose und betonen die immer stärkere Fokussierung auf eine neuropathische Komponente. Zyklusunabhängige Beschwerden und chronische Schmerzsymptome finden sich bei Patientinnen mit Endometriose ebenso wie Hyperalgesie und Allodynie [65].

Studien mit Patientinnen mit Endometriose und chronischem Unterbauchschmerz zeigen höhere Inzidenzen von Komorbiditäten. Die Patientinnen sind häufiger von

weiteren Krankheiten, die durch eine Schmerzsymptomatik geprägt sind, wie Fibromyalgiesyndrom, Migräne oder Reizdarmsyndrom (IBS), betroffen. Sie sind zusätzlich in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Viele Aktivitäten, die zu einem Leben in unserer Gesellschaft dazugehören, wie Sport und Freizeitaktivitäten sind durch chronische Schmerzen nur eingeschränkt möglich. Dazu sind die betroffenen Frauen auch in ihrem Sexualleben durch Dyspareunie und Infertilität deutlich vermehrten psychosozialen Belastungen ausgesetzt. Dies betrifft nicht nur die persönliche Lebensqualität der einzelnen Patienten, sondern hat darüber hinaus eine volkswirtschaftliche Bedeutung. Angesichts der eingangs genannten Prävalenz der Erkrankung Endometriose von bis zu 20% summieren sich Kosten für das Gesundheitssystem. Dazu kommt, dass die Fehltage am Arbeitsplatz aufgrund der Schmerzen eine ebenfalls wirtschaftliche Bedeutung besitzen. [66-69]. In zahlreichen Studien wird zunehmend dieser Aspekt in den Fokus gerückt. Eine Arbeit um Adrian Levy und seiner Arbeitsgruppe hat 2009 in Kanada durchschnittliche jährliche Kosten von 1200 US-Dollar pro Patientin mit laparoskopisch gesicherter Endometriose errechnet. Dazu kommen noch sekundären Kosten wie Fehltage am Arbeitsplatz und Einbuße der Produktivität durch anstehende Behandlungen oder Schmerzen, die mit zusätzlich ca 78% angegeben werden. [70]. Diese Zahlen aus einer Studie sollen hier nur ungefähre Kosten dieser Erkrankung aufzeigen und werden sicherlich eine Spanne nach oben und unten beinhalten. Aufgrund dieser genannten Aspekte sind weitergehende Untersuchungen zum Verständnis der Schmerzentstehung und -behandlung dringend notwendig.

### 1.2.3 Therapieansätze

Die Behandlung von Schmerzen bei der Endometriose ist aufgrund der Komplexität der Erkrankung und ihrer Entstehung sehr schwierig. Die Erkrankung verläuft nicht nur häufig chronisch, sondern hat eine hohe Rezidivneigung. Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Die Behandlung ist langwierig und muss unter Umständen bis zur Menopause durchgeführt werden. Bei bis zu 50% der Frauen geht die Erkrankung nach der Menopause in ein chronisches Schmerzstadium über. Manche Patientinnen profitieren von einer operativen Entfernung der Endometrioseherde langfristig, bei manchen Patientinnen erreicht man jedoch nur für kurze Zeit eine Reduktion der Schmerzen [3, 71, 72]. Mit steigender Anzahl der Eingriffe erhöht sich die Gefahr der

postoperativen Adhäsionen mit nachfolgender Verstärkung der Schmerzsymptomatik [73]. Aufgrund der hohen Rezidivrate sind oftmals Mehrfachoperationen nötig.

Die hormonelle Therapie mit Ovulationshemmern und GnRH-Analoga (zur Verminderung der Geschlechtshormoninkretion) ist ein weiterer Bestandteil der Therapie. Durch die Unterdrückung der ovariellen Funktion werden die Schmerzen bei einem Teil der Patientinnen erfolgreich behandelt.

Die Gabe von Analgetika ist ein rein symptomatisches Behandlungskonzept. Ob nicht-steroidale Analgetika (NSAID) jedoch eine effektive Wirksamkeit gegen Endometriose-assoziierten Schmerz haben, ist nicht hinreichend belegt. Selbst Fachgesellschaften verweisen in ihren jeweiligen Leitlinien auf individuelle Therapiestrategien, ohne die Anwendung von NSAID explizit zu empfehlen. NSAID sind jedoch in der Praxis der Behandlung der Endometriose ein fester Bestandteil der Schmerztherapie [74].

Da die bestehenden Therapieoptionen nicht ausreichend erfolgreich sind, besteht dringender Forschungsbedarf hinsichtlich der Entwicklung weiterer Behandlungsmöglichkeiten. Inwieweit eine neuronale Dysfunktion jedoch Anteil an der Schmerzsymptomatik hat, ist auf histopathologischer Ebene nicht zu erfassen. Das Vorhandensein von Nervenfasern im Stroma der Endometrioseherde, die extreme Schmerzsymptomatik der Patientinnen und die überdurchschnittliche Chronifizierung des Endometriose-assoziierten Schmerzes könnten auf eine neuropathische Komponente und eine zentrale Sensibilisierung hinweisen [65, 75].

### **1.3 Ziel der Untersuchung**

Aufgrund der unter 1.3 beschriebenen histopathologischen Veränderungen und der Phänotypologie des Endometriose-assoziierten Schmerzes kann angenommen werden, dass es infolge der chronischen Inflammation zu einer chronisch-neuronalen Läsion kommt. Es könnte also neben der allgemein angenommenen entzündlichen, nozizeptiven Schmerzkomponente auch ein neuropathischer Schmerzcharakter vorliegen, insbesondere, wenn die zunächst zyklischen Unterbauchschmerzen in zyklusunabhängige, chronische Schmerzen übergehen und diese gegenüber hormonellen Therapien und konventionellen Analgetika resistent werden [62]. Wenige klinische Studien haben sich bislang mit Hyperalgesiemechanismen des Endometriose-

assoziierten Schmerzes befasst. Tierexperimentelle Laborversuche (z.B. von Karen Berkley et al. [76]) sind nur eingeschränkt auf den Menschen zu extrapolieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, neuropathische Schmerzcharakteristika zu objektivieren und zu überprüfen, ob zentrale Sensibilisierungsmechanismen mit der Chronifizierung des Endometriose-assoziierten Schmerzes assoziiert sind.

Konsequenz sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

- I. Bei Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen bestehen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ausgeprägtere periphere und zentrale Hyperalgesiephänomene.
- II. Bei Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen sind die Hyperalgesiephänomene gegenüber Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen stärker ausgeprägt.

## **2. Methoden und Material**

### **2.1. Ethikantrag**

Der Ethikantrag mit der Nummer EA4/062/09 wurde der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und wurde von dort genehmigt.

### **2.2. Studiencharakter**

Es handelte sich um eine nicht interventionelle Kohortenkontrollstudie.

### **2.3. Aufklärung und Einwilligung**

Die Probandinnen erhielten vor Beginn der Untersuchung eine ausführliche schriftliche Information (s. Anhang) über den wissenschaftlichen Hintergrund und die möglichen Vor- und Nachteile der Untersuchung. Vor dem Beginn der Untersuchung wurde nach dem Ausschluss offener Fragen eine schriftliche Einwilligung von den Probandinnen und der Untersucherin unterschrieben.

### **2.4. Patienten**

Eingeschlossen wurden Patientinnen der Endometriosesprechstunde der gynäkologischen Hochschulambulanz des Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Patientinnen wurden durch einen Aushang über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie informiert. Außerdem wurden die Patientinnen während der Sprechstunde durch die Ärztinnen zur Teilnahme an der Studie aufgefordert.

#### **2.4.1 Ein- Ausschlusskriterien:**

##### Einschluss:

- Schriftliche Einwilligung in die Untersuchung
- Laparoskopisch und histologisch gesicherte Endometriose nach den Kriterien der ACOG
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- Patientinnen mit einem chronischen (>20Tage/Monat) oder phasenweisen (<10Tage/Monat) Unterbauchschmerz

### Ausschluss:

- Pat. mit Suchtverhalten (CAGE-Score >1)
- Pat. mit klinisch relevanten Einschränkungen der hepato-renalen Funktion
- Pat. mit psychiatrischen Erkrankungen

### 2.4.2 Gruppeneinteilung

Für die Studie wurden drei Gruppen gebildet:

- Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen): Patientinnen mit einem chronischen Schmerz im Bereich des Unterbauches, der an mindestens 20 Tagen und mehr im Monat vorhanden ist.
- Gruppe 2 (zyklusabhängige Schmerzen): Patientinnen mit einem zyklusabhängigen Menstruationsschmerz an weniger als 10 Tagen im Monat.
- Gruppe 3 (Kontrollen): Gesunde Frauen ohne behandlungsbedürftige Menstruationsbeschwerden und ohne Diagnose Endometriose oder sonstige gynäkologische Erkrankung.

## 2.5. Untersuchungsmethode

Zur Untersuchung wurde das standardisierte Untersuchungsprotokoll für die Quantitative Sensorische Testung (QST) der Deutschen Forschungsgesellschaft für Neuropathischen Schmerz (DFNS) benutzt, das ausführlich an anderer Stelle beschrieben ist [36, 77]. Zusammengefasst handelt es sich hierbei um eine validierte Testbatterie, bei der unterschiedliche Reize in einer vorgegebenen Reihenfolge auf die Haut des Patienten appliziert und in einem Protokoll erfasst werden. Ziel ist es, den Zustand und die Funktion der primär afferenten Nervenfasern sowie des gesamten somatosensorischen Systems zu erfassen [35]. Das standardisierte QST-Protokoll umfasst sieben Tests, die insgesamt 13 Parameter erheben. Folgende Tests werden durchgeführt (mit standardisierten Abkürzungen):

- Kälte- und Wärmewahrnehmungsschwelle (CDT, WDT)
- Kälte – und Wärme-Unterschiedsschwelle (TSL)
- Paradoxe Hitzeempfindung (PHS)
- Kälte- und Wärmeschmerzschwelle (CPT,WPT)
- Taktile Detektionsschwelle (MDT)
- Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

- Dynamische mechanische Allodynie
- Schmerzsensitivität für Nadelstiche (MPS)
- Wind-up Ratio (WUR)
- Vibrationsschwelle (VDT)

### 2.5.1 Untersuchungsort

#### 1. bei Patientinnen mit Endometriose

QST wurde sowohl auf dem Handrücken als auch auf der ipsilateralen Bauchdecke vorgenommen. Die Patientinnen wurden gebeten, den Punkt auf ihrem Unterleib zu benennen, an dem sie während der Unterleibsschmerzen (zyklusunabhängig oder zyklusabhängig) die größte Schmerzintensität verspüren.

Die QST- Untersuchung wurde zuerst auf dem Handrücken als gesundes Kontrollorgan durchgeführt und gleich im Anschluss auf der Bauchdecke in Höhe des Bauchnabels.

#### 2. bei den Kontrollgruppen

Hier wurde mit QST ebenfalls der Handrücken und die Bauchdecke distal des Umbilicus (ca. 10 cm) untersucht.

### 2.5.2 Untersucher

Alle Untersuchungen wurden von einem Untersucher (K. M.) vorgenommen, der in der Untersuchung vom Institut für Neurophysiologie, Mannheim strukturiert geschult und zertifiziert wurde [78].

### 2.5.3 Untersuchungsmaterial

Thermische Empfindungs- und Schmerzschwellen, sowie die paradoxe Hitzeempfindung

Die thermalen Tests wurden mit dem TSA 2001-II (Medoc, Israel) erhoben. Die Ausgangstemperatur betrug 32°C und die Kontaktfläche der Thermode 12,5 cm<sup>2</sup>. Die Kälte- und Wärmewahrnehmungsschwelle (CDT, WDT), die Unterschiedsschwelle (TSL), mit der die paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) erfasst wurden und Kälte- und

Hitzeschmerzschwelle (CPT, HPT) wurden in Temperaturschritten von 1°C/s aufgenommen.

### Mechanische Empfindungsschwellen

Die mechanische Empfindung (MDT) wurde mit einem standardisierten von- Frey-Filament mit abgerundeten Spitzen von 0,5 mm Durchmesser (Optihair 2-Set, Marstock Nervtest, Germany) erhoben. Dabei handelt es sich um abgestufte Kräfte von 0,25 mN bis 512 mN. Es wurden in auf- und absteigender Reihenfolge (5 mal) jeweils die Schwellen der Empfindung ermittelt. Der endgültige Schwellenwert ergab sich aus dem errechneten Mittelwert dieser fünf Stimuli.

### Mechanische Schmerzschwellen

Für die mechanischen Schmerzschwellen (MPT) wurden Pin-Prick-Nadeln mit einer Kraft von 8 mN bis 512 mN und einem Nadelspitzen-Durchmesser von 0,2 mm benutzt. Der Stimulus wurde von 8 mN an langsam erhöht, bis das Gefühl von Stechen detektiert wurde. Der Mittelwert aus jeweils fünf auf- und absteigenden Intensitäten wurde als Schmerzschwellenwert ermittelt.

### Schmerzintensität für Nadelstiche und Allodynie

Für das Erfassen der Schmerzintensität (MPS und DMA) wurde wieder das gleiche Pin-Prick-Set benutzt. Der Patient stuft die Schmerzhaftigkeit des Stimulus auf einer numerischen Skala von 0-100 (0 bedeutet „kein Schmerz“ und 100 bedeutet „maximal vorstellbarer Schmerz“) ein. Um die Allodynie zu erfassen, werden zwischen die Pin-Prick-Stimuli Druckreize mit einem Wattebausch (ca. 3 mN), einem elastisch eingespannten Q-Tip (ca. 100mN) und einem Pinsel (Somadic, Schweden, ca. 200 mN bis 400 mN) eingestreut.

### Vibration

Das Vibrationsempfinden (VDT) wurde mit einer Vibrationsgabel 128 mit Dämpfer zur Erzeugung von 2 mal 64 Hz in 8/8 ermittelt. Dabei wurde die in Schwingung versetzte Gabel den Patientinnen auf den Processus ulnaris, bzw. die Spina iliaca anterior superior gesetzt und die Patientinnen sollten den Zeitpunkt der letzten spürbaren Vibration nennen.

## Druckschmerz

Die Druckschmerzschwelle (PPT) wurde über dem Thenarmuskel der Hand und über der Bauchdecke mit einem Druckalgometer (*FDN 200 Wagner Instruments, USA*, Durchmesser des Stempels 1,1 cm) erhoben. Mit zunehmendem Druck (ca. 5 kg/sec) wurde dreimal die Schmerzschwelle ermittelt.

### 2.5.4 Ablauf und Dauer der Untersuchung

Die Untersuchung wurde in einer Sitzung am liegenden Patienten durchgeführt. Die Untersuchung fand in einem ruhigen abgesonderten Raum statt. Zuerst wurde die gesunde Kontrollregion (Handrücken) mit QST untersucht. Danach wurde die Testregion (suprapubisch) untersucht. Die Dauer der Untersuchung betrug pro Areal ca. 30 min.

Zusätzlich mussten die Patientinnen, wie im Protokoll vorgesehen, zum Untersuchungszeitpunkt auf einer Visuellen Analogskala (VAS: 0 = kein Schmerz bis 10 = maximal vorstellbarer Schmerz) ihre aktuelle Schmerzintensität angeben.

## **2.6 Schmerzfragebogen**

Alle Patientinnen der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) und der Gruppe 2 (zyklische Schmerzen) füllten während ihrer Behandlung in der Endometriosesprechstunde der Charité, Campus Benjamin Franklin, einen Endometriose-Schmerzfragebogen aus. Der Fragebogen ist nicht validiert und wurde vom Benjamin-Franklin-Schmerz-Zentrum, zusammen mit der Endometriosesprechstunde 2008 entwickelt. Der Fragebogen erfasst Endometriose-, Therapie-, und Komorbiditätsvariablen. Dazu zählen Fragen zur allgemeinen Krankheitsgeschichte, Fragen zu zyklusabhängigen und zyklusunabhängigen Unterbauchschmerzen und Fragen zur praktischen und emotionalen Lebensführung. Er umfasst außerdem die psychologischen Tests STAI (State and Trait Anxiety Inventory), die SES (Schmerzempfindungsskala), PDI (Pain Disability Index) und die Allgemeine Depressionsskala. Für die vorliegende Studie wurden Fragen zu den Schmerzcharakteristika bei zyklusunabhängigen und bei zyklusabhängigen Schmerzen ausgewertet (s. Anhang).

Der STAI gliedert sich auf in die Beschreibung der momentanen Angst (State-Anxiety=Zustandsangst) und der allgemeinen Angst (Trait-Anxiety=Angst als Eigenschaft). Der Test beinhaltet 2 mal 20 Fragen, die mit einer vierstufigen Skala von „gar nicht“ (1 Punkt) bis zu „sehr stark“ (4 Punkte) beantwortet werden soll. Daraus ergibt sich eine Punktzahl von 20 – 80 Punkten je Test [79].

Die Schmerzempfindungsskala (SES) dient zur Einschätzung der subjektiv empfundenen Schmerzen. Der Fragebogen besteht aus 24 Fragen, die nach den zwei Dimensionen affektive Schmerzempfindung und sensorische Schmerzempfindung fragen. Er enthält Punktwerte auf einer Skala von 24-96 [80].

Der Pain Disability Index beschreibt die Einschränkung der täglichen körperlichen Aktivitäten durch Schmerzen und wurde ausschließlich für Patienten mit Schmerzen entwickelt. Insgesamt werden 7 Bereiche des täglichen Lebens mit einer 11-stufigen Ratingskala erfasst. Die Punktwerte reichen von 0 – 77 [81].

Der Allgemeine Depressionsscore erfragt das Vorhandensein und die Dauer einer depressiven Stimmung. Ab Punktwerten von >23 von insgesamt 60 Punkten wird von einer möglichen depressiven Komponente gesprochen [82].

Die Probandinnen füllten den Fragebogen ohne Hilfe des Untersuchers aus. Es wurden nur vollständig ausgefüllte Tests ausgewertet, da nur solche einen verlässlichen Punktwert ergeben und damit aussagekräftig sind.

Zusätzlich wurde vom Untersucher ein Fragebogen erstellt, der Fragen zur Diagnose Endometriose, Anzahl der Operationen, aktuellen Hormoneinnahme, durchschnittlichen Schmerzmittelbedarf, durchschnittlichen Schmerzdauer (zyklisch oder azyklisch) und durchschnittlichen Schmerzstärke enthält (s. Anhang).

Die Einteilung der Stadien von I-IV nach der American Society of Reproductive Medicine wurde aus den Akten der Patientinnen in der Endometrioseambulanz der Charité, Campus Benjamin Franklin entnommen, soweit eine Einteilung erfolgte.

## 2.7 Statistik

### 2.7.1 Fallzahlberechnung und deskriptive Parameter

Bei einer klinisch als signifikant eingeschätzten Z-Score-Differenz von 2 (zweiseitig auf einer Scala von 0 bis 5), einem alpha-Fehler von 0,05 und einer Power von 0,90 wurde von einer notwendigen Fallzahl von je 15 Patientinnen ausgegangen (Fallzahlschätzung für den Vergleich von Häufigkeiten zweier unverbundener Stichproben mit Hilfe des Programms G\*POWER 2).

Die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen der deskriptiven Daten wurden, sofern normalverteilt, bei Vergleichen zwischen den Gruppen mit dem T-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Für intraindividuelle Vergleiche wurde der T-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Eine nichtparametrische Verteilung wurde mit dem Mann-Whitey-U-Test, bzw. Wilcoxon-Test berechnet. (Programm: SPSS). Die Auswertung der Schmerzcharakter und der Hormoneinnahme erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel, Version 2007. Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Berlin.

### 2.7.2 Transformation der QST-Daten entsprechend einer Verteilungsanalyse

Entsprechend der grundlegenden Gesetzmäßigkeiten der Psychophysik folgen subjektive Schätzungen Exponentialfunktionen (vgl. Stevens Power Law; Stevens 1957). Verteilungsanalysen, d.h. Prüfung auf Abweichung von der Nullhypothese der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test, bzw. Wilk-Shapiro-Test für Stichproben von  $< 50$ , sind bei der vorliegenden Stichprobengröße von  $= 15$  nicht ausreichend sensitiv. Solche Verteilungsanalysen liegen aber für das verwandte QST-Testprotokoll in der Literatur für eine Stichprobengröße von  $n=180$  vor [36, 83]. Diese zeigen die erwartete exponentielle Verteilung für die Mehrzahl der Parameter (CDT, WDT, TSL, PPT, MPT, MPS, WUR, MDT). Dieser Befund wurde daher als valide zugrunde gelegt und die Daten dieser QST-Daten logarithmisch als  $\log_{10}$  (Rohwert) transformiert. Die so transformierten Werte weisen in der Populationsstichprobe eine normale, bzw. hochsignifikant normalere Verteilung auf als die Rohdaten (sekundäre Normalverteilung). Die Verteilungsparameter wurden daher auf der Basis dieser Log-

Werte bestimmt (log-Normalverteilung; Mittelwert entspricht dabei dem geometrischen Mittelwert der Rohdaten).

Für mehrere weitere Parameter sind diese Transformationen nicht durchführbar, da diese Daten nicht mit Maßeinheiten mit natürlichem Nullpunkt vorliegen (z.B. Hitze- und Kälteschmerzschwelle in C°), bzw. ein Teil der Daten außerhalb des messbaren Bereichs liegt (z.B. Vibrationsschwelle). Diese QST- Daten wurden nicht arithmetisch transformiert oder gemittelt. Für diese QST- Parameter (CPT, HPT, VDT) wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Für zwei weitere Parameter (dynamisch mechanische Allodynie, DMA, und paradoxe Hitzeempfindungen PHS) liegen beim Gesunden in der Regel keine positiven Befunde vor [84].

### 2.7.3 Transformation der Patientinnendaten relativ zu einer Vergleichsgruppe

Um die Daten der einzelnen Patientinnensubgruppen mit der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen, wurde jede einzelne Parametereinschätzung eingeordnet in den Vergleichsraum gesunder, dem Alter angepasster Probandinnen (Kontrollen).

Die Verteilung der Vergleichsdaten gesunder Probandinnen wurde transformiert in eine Standardnormalverteilung (Z-transformiert) nach folgender Formel:

$$\text{Z-Wert Kontrollproband (individuell)} = (\text{individueller QST-Wert Kontrollproband} - \text{Mittelwert Kontrollproband}) / \text{Standardabweichung der Kontrollprobanden}$$

Dabei ergibt sich zwingend eine Verteilung mit Mittelwert = 0 und Standardabweichung = 1 (i.e. einer Standardnormalverteilung).

Die Patientinnendaten des QST wurden gleichermaßen transformiert in eine Verteilung basierend auf den Verteilungsparametern der Kontrollgruppe (Z-transformiert) nach folgender Formel:

$$\text{Z-Wert Patientin(individuell)} = (\text{individueller QST-Wert Patientin} - \text{Mittelwert Kontrollproband}) / \text{Standardabweichung der Kontrollprobanden}$$

Diese individuellen Z-Werte der Patientinnen wurden dann arithmetisch gemittelt, graphisch dargestellt und sind als „QST-Profil“ (Profil der Z-Werte aller QST-Parameter) bezeichnet [77, 83].

Das Vorzeichen der QST-Parameter wurde so gewählt, dass positive Abweichungen einen Zugewinn an Empfindlichkeit repräsentieren (z.B. Hyperästhesie, Hyperthermie), negative einen Verlust (z.B. Hypästhesie, Hypoalgesie). Entsprechend der Verteilung der Daten sind Mittelwert und Standardabweichung berechnet aus den log-transformierten Daten (für CDT, WDT, TSL, PPT, MPT, MPS, WUR, MDT) und aus den Rohdaten (CPT, HPT, VDT). Für zwei weitere Parameter (dynamisch mechanische Allodynie, DMA, und paradoxe Hitzeempfindungen, PHS), für die beim Gesunden in der Regel keine positiven Befunde vorliegen (Messwert bei  $\gg$  90% der Probanden = 0), können keine Z-Transformationen durchgeführt werden, da die Verteilung a priori nicht normalverteilt ist, bzw. auch nicht durch Transformation sekundär in eine Normalverteilung überführt werden kann. Diese werden daher als Rohdaten zusätzlich zum QST-Z-Profil dargestellt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Unterstützung des DFNS (Deutsche Forschungsgesellschaft für neuropathischen Schmerz).

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt nahmen 48 Probandinnen an der Untersuchung teil. Dabei nahmen in der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) 16 Patientinnen, in der Gruppe 2 (zyklusabhängige Schmerzen) 15 Patientinnen und in der gesunden Kontrollgruppe (Gruppe 3) 15 Probandinnen teil. Bei zwei Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen konnten die Daten aufgrund mangelnder Kooperation während der Untersuchung nicht in die Studie aufgenommen werden. Die biographischen Parameter der in die Studie eingeschlossenen Probandinnen wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Sowohl die gesunden Probandinnen als auch die Patientinnen mit Endometriose waren prämenopausal. Das QST-Protokoll konnte bei allen teilnehmenden Frauen vollständig durchgeführt werden.

Das Alter der Patientinnen der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) lag zwischen 22 und 51 Jahren (MW  $35,7 \pm 9,0$ ), in der Gruppe 2 (zyklusabhängige Schmerzen) von 22 bis 47 Jahren (MW  $34,6 \pm 7,9$ ) und in der Kontrollgruppe von 24 bis 50 Jahren (MW  $36,5 \pm 8,7$ ). Die Hormonsubstitution war in beiden Gruppen mit Endometriose gleich verteilt. In der Gruppe mit zyklusunabhängigen Schmerzen nahmen 11 von 16 Patientinnen eine hormonelle Medikation ein, in der Gruppe mit zyklusabhängigen Schmerzen waren es 9 von 15 Patientinnen. Lediglich die durchschnittliche Anzahl der Operationen war in der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) höher. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch gaben die Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen eine höhere durchschnittliche tägliche Schmerzintensität an. Die Daten mit Mittelwerten und Standardabweichungen zu den Stichproben sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1.** Allgemeine Daten: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Probandinnen, unterteilt in Gruppe 1 (Patientinnen mit zyklusunabhängigem Schmerz), Gruppe 2 (Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen) und Gruppe 3 (gesunde Kontrollen). Statistischer Test: Mann-Whitney-Test.

VAS: Visuelle Analogskala der Schmerzstärke (0-10), \* n=15, \*\* n=4

Patientinnen	Gruppe 1(n=16) MW (SD)	Gruppe 2(n=15) MW (SD)	p.	Gruppe 3(n=15) MW (SD)
Alter (Jahre)	35,7 (9,0)	34,6 (7,9)	.135	36,5 (8,7)
Endometriose	Ja	Ja		Nein
Operationen (Anzahl)	2,8 (2,97)	1,6 (1,65)	.733	Keine
Durchschnittliche zyklusabhängige Schmerzstärke (VAS= 0-10)	-	4,0 (2,53)	-	-
Durchschnittliche Dauerschmerzstärke (VAS= 0-10)	5,5 (1,8)	-	-	-
Hormoneinnahme	62,5 %	60,0 %	.886	-
Schmerzstärke zum Zeitpunkt der Untersuchung (VAS=0-10)	3,06 (2,35)*	0,4 (0,73)**	-	-

Alle Patientinnen waren während der Untersuchung gesund und hatten keinerlei körperliche Einschränkungen. 15 von 16 Patientinnen der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) gaben zum Zeitpunkt der Untersuchung Schmerzen auf der visuellen Analogskala (VAS) an. In der Gruppe 2 (zyklusabhängige Schmerzen) hatten vier Patientinnen leichte Schmerzen während der Untersuchung. Insgesamt hatten die Patientinnen der Gruppe 1 stärkere Schmerzen zum Untersuchungszeitpunkt als die Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen (Gruppe 2).

Da die Patientinnen ihre medikamentöse Therapie für die Untersuchung nicht absetzen sollten, wurde zusätzlich ein möglicher Einfluss der Hormonsubstitution auf die Schmerzempfindung durch Vergleich der MW von Patientinnen mit und ohne

Hormonsubstitution (Tab.2) ausgewertet. Die Hormoneinnahme hatte keinen Einfluss auf die Schmerzstärke.

**Tabelle 2:** Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der durchschnittlichen Schmerzstärke in Abhängigkeit der hormonellen Therapie aller untersuchten Patientinnen (n=30).

Hormonelle Therapie	Anzahl Patientinnen	MW (SD)	p.
Ja	n= 19	4,68 (2,19)	0.887
Nein	n= 11	4,82 (2,89)	

Da der Zusammenhang zwischen dem Stadium der Endometriose nach der American Society of Reproductive Medicine (ASRM), Schmerzstärke und stattgehabten Operationen Gegenstand vieler Diskussionen ist, wurden die Daten für die vorliegende Studie ebenfalls dargestellt. In Tabelle 3 ist die durchschnittliche Schmerzstärke, die Stadieneinteilung nach ASRM, soweit vorhanden, und die Anzahl der Operationen getrennt nach untersuchten Gruppen (zyklusunabhängige vs. zyklusabhängige Schmerzen) gegenübergestellt. Die Daten sind nach durchschnittlicher Schmerzstärke sortiert, es zeigt sich kein Zusammenhang zu der Anzahl der Operationen oder der Stadien. Aufgrund der geringen Daten zu den Stadien der untersuchten Patientinnen wurde auf eine Korrelation verzichtet und eine rein deskriptive Tabelle erstellt.

**Tabelle 3:** Durchschnittliche Schmerzstärke (VAS) der Patientinnen, Stadieneinteilung nach der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) und Anzahl der Operationen. Bei einigen Patientinnen lagen keine Angaben zur Stadieneinteilung vor.

Gruppe 1= Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen, Gruppe 2= Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen.

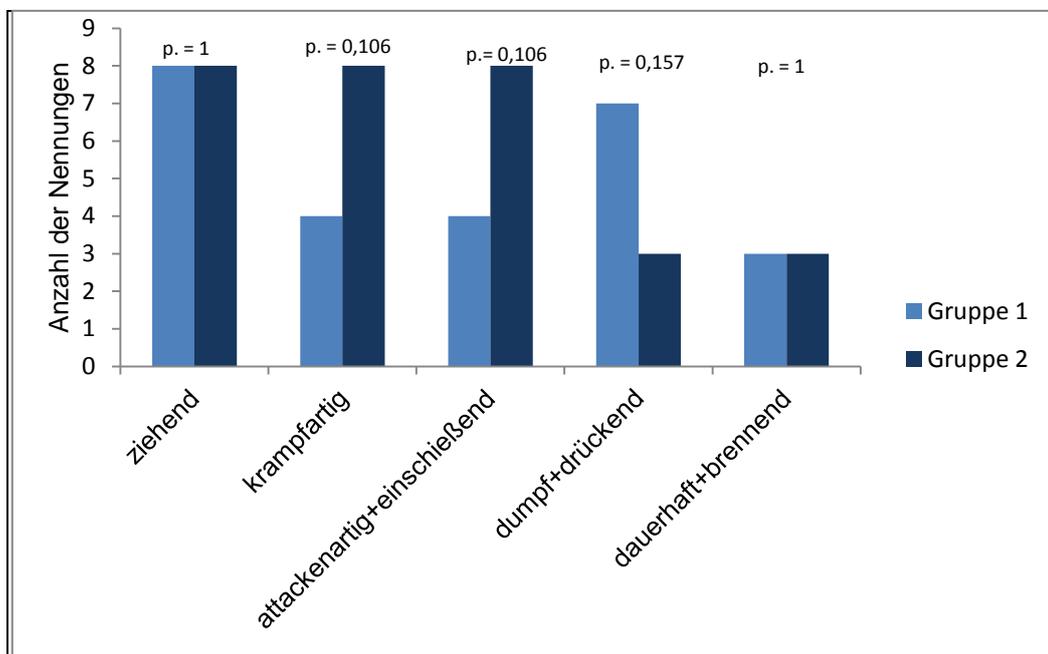
(VAS=Visuelle Analog Skala 1=kein Schmerz-10=stärkster vorstellbarer Schmerz, fehlend = keine Stadieneinteilung erfolgt)

	Ø Schmerzstärke (VAS)	Stadium ASRM	Anzahl OP
<b>Gruppe 1</b>	2	IV	3
	3	IV	2
	4	II	5
	4	IV	1
	5	fehlend	1
	5	fehlend	2
	5	II	1
	5	II	2
	5	II	1
	6	I	1
	6	fehlend	1
	7	I-II	1
	7	III	6
	8	fehlend	0
	8	II-III	1
	8	IV	5
<b>Gruppe 2</b>	0	fehlend	0
	1	III-IV	2
	2	fehlend	1
	2	fehlend	1
	2	fehlend	1
	3	I	2
	4	fehlend	2
	4	III	1
	4	I	0
	5	II	1
	5	fehlend	1
	5	fehlend	1
	6	III	1
	7	II	7
	10	I-II	1

## 3.2 Fragebogen

### 3.2.1 Schmerzqualität

Die im Fragebogen der Endometriose- und Schmerzambulanz erfragten Schmerzqualitäten sind getrennt nach Patientinnen mit zyklusunabhängigen und zyklusabhängigen Schmerzen in Abbildung 1 dargestellt. Die Schmerzqualitäten „ziehend“, „krampfartig“ und „attackenartig“ waren die meistgenannten Schmerzcharaktere. Insgesamt waren alle Qualitäten vertreten. Es gab keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patientinnen mit chronischen Schmerzen machten mehr Angaben zu den einzelnen Schmerzcharakteristika.



**Abb. 2:** Häufigkeit der angegebenen Schmerzqualitäten von Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen (hellblau = Gruppe 1, n=16) und zyklusabhängigen Schmerzen (dunkelblau = Gruppe 2, n=15). Mehrfachnennungen waren in dem Fragebogen möglich, weshalb sich eine abweichende Gesamtanzahl der Nennungen ergibt. Es gab keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden befragten Gruppen ( $\chi^2$ - Test für unverbundene Stichproben)

### 3.2.2 Psychologische Tests

Nicht alle Tests wurden vollständig beantwortet. Daraus ergibt sich eine von der Stichprobenzahl der Gruppe abweichende Zahl der ausgewerteten Tests. Die Summenwerte der psychologischen Tests State and Trait-Anxiety Index (STAI),

Schmerzempfindungsskala (SES), Pain Disability-Index (PDI) und Allgemeiner Depressionsscore (ADS), wurden addiert und in der Tabelle 4 mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zusammengestellt.

Die Mittelwerte der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) und Gruppe 2 (zyklusabhängige Schmerzen) waren für keinen der schmerzpsychologischen Tests signifikant verschieden. Im STAI Trait-Anxiety, also in der Beschreibung des allgemeinen Angstgefühls und in der sensorischen Dimension des SES hatten Patientinnen der Gruppe 1 jeweils leicht (nicht statistisch signifikanten) erhöhte Punktwerte.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der psychologischen Tests STAI, ADS, PDI, SES, des Endometriose-fragebogens, Campus Benjamin Franklin, für die untersuchten Patientinnen mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD).

STAI= State and Trait-Anxiety Index; SES= Schmerzempfindungsskala; PDI= Pain Disability-Index, ADS= Allgemeiner Depressionsscore, In den Klammern ist der mögliche Punktscore (min-max) dargestellt. Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen), Gruppe 2 (zyklusabhängige Schmerzen), Statistischer Test: Mann-Whitney-Test.

Test		Gruppe 1 MW (SD)		Gruppe 2 MW (SD)	p.
STAI-state (Punktzahl 20-80)	n=12	48,25 (11,05)	n=12	45,83 (11,35)	.580
STAI-trait (Punktzahl 20-80)	n=12	48,92 (11,07)	n=12	43,0 (9,34)	.173
SES – affektiv (Punktzahl 14-56)	n=11	31,9 (11,25)	n=12	29,7 (9,09)	.486
SES - sensorisch (Punktzahl 10-40)	n=11	21,0 (9,3)	n=12	16,5 (6,7)	.172
PDI (Punktzahl 0-70)	n=11	30,55 (14,4)	n=13	28,62 (18,95)	.387
ADS (Punktzahl 0-60)	n=11	22,72 (12,97)	n=13	20,67 (10,97)	.661

### 3.3 Quantitative Sensorische Testung (QST)

Bei allen Patientinnen konnte ein vollständiges QST-Profil erstellt werden. Die Untersuchung dauerte pro Probandin, wie im Protokoll beschrieben, etwa eine Stunde. Alle Patientinnen gaben als punctum maximum einen Bereich zwischen dem unteren Beckenkamm und dem Bauchnabel an. Für die Untersuchung an der Hand wurde der ipsilaterale Handrücken ausgewählt.

Zwei Patientinnen der Gruppe 1 (zyklusunabhängiger Schmerz) gaben ihren maximalen Schmerzpunkt auf der medianen Linie zwischen Bauchnabel und Symphyse an. Hier wurde die linke Handrückenseite für die Untersuchung ausgewählt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen QST-Daten für die drei untersuchten Gruppen sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5:** Mittelwerte und Standardabweichung der Rohdaten, bzw. log-transformierten Daten der QST-Parameter der Gruppen. Die Transformation erfolgte in eine Standardnormalverteilung (s. Kap. 2.7.2.)

$\Delta T^{\circ}C$  = Differenz zur Basistemperatur  $32^{\circ}C$  CDT=Kälteempfindungsschwelle; WDT=Wärmeempfindungsschwelle; TSL=Unterschiedsschwelle; CPT= Kälteschmerzschwelle; HPS=Hitzeschmerzschwelle; PPT=Druckschmerzschwelle; MPT=mechanische Schmerzschwelle; MPS=mechanische Schmerzempfindung; WUR=Wind-Up-Ratio; MDT= mechanische Empfindungsschwelle; VDT=Vibrationsempfinden. Gruppe 1= Pat. mit zyklusunabhängigen Schmerzen, Gruppe 2= Pat. mit zyklusabhängigen Schmerzen, Gruppe 3= gesunde Kontrollen.

		Gruppe 1(n=16)	Gruppe 2(n=15)	Gruppe3(n=15)
		MW ( $\pm$ SD)	MW ( $\pm$ SD)	MW( $\pm$ SD)
Untersuchungspunkte				
<b>CDT (<math>\Delta T^{\circ}C</math>)</b>	Hand	1,21 (log <sub>10</sub> : 0,08 $\pm$ 0,16)	1,41 (log <sub>10</sub> : 0,15 $\pm$ 0,25)	0,93 (log <sub>10</sub> : -0,03 $\pm$ 0,17)
	suprapubisch	3,09 (log <sub>10</sub> : 0,49 $\pm$ 0,25)	2,37 (log <sub>10</sub> : 0,37 $\pm$ 0,25)	1,99 (log <sub>10</sub> : 0,30 $\pm$ 0,28)
<b>WDT (<math>\Delta T^{\circ}C</math>)</b>	Hand	1,48 (log <sub>10</sub> : 0,17 $\pm$ 0,12)	1,55 (log <sub>10</sub> : 0,19 $\pm$ 0,17)	1,28 (log <sub>10</sub> : 0,11 $\pm$ 0,25)
	suprapubisch	4,65 (log <sub>10</sub> : 0,67 $\pm$ 0,25)	3,32 (log <sub>10</sub> : 0,52 $\pm$ 0,14)	2,41 (log <sub>10</sub> :0,38 $\pm$ 0,14)
<b>TSL (<math>\Delta T^{\circ}C</math>)</b>	Hand	2,09 (log <sub>10</sub> : 0,32 $\pm$ 0,17)	2,41 (log <sub>10</sub> : 0,38 $\pm$ 0,13)	1,70 (log <sub>10</sub> : 0,23 $\pm$ 0,29)
	suprapubisch	6,83 (log <sub>10</sub> : 0,83 $\pm$ 0,27)	5,41 (log <sub>10</sub> : 0,73 $\pm$ 0,20)	3,92 (log <sub>10</sub> : 0,59 $\pm$ 0,18)
<b>CPT (<math>^{\circ}C</math>)</b>	Hand	12,69 ( $\pm$ 10,9)	13,76 ( $\pm$ 8,16)	8,11 ( $\pm$ 8,50)
	suprapubisch	15,45 ( $\pm$ 9,45)	20,83 ( $\pm$ 6,06)	12,32 ( $\pm$ 10,73)
<b>HPT (<math>^{\circ}C</math>)</b>	Hand	43,01 ( $\pm$ 3,34)	42,13 ( $\pm$ 4,26)	45,47 ( $\pm$ 2,90)
	suprapubisch	45,48 ( $\pm$ 2,75)	42,74 ( $\pm$ 4,15)	44,54 ( $\pm$ 3,60)
<b>PPT (kPa)</b>	Hand	506,09 (log <sub>10</sub> : 2,70 $\pm$ 0,08)	469,33 (log <sub>10</sub> : 2,67 $\pm$ 0,08)	581,11 (log <sub>10</sub> : 2,76 $\pm$ 0,11)
	suprapubisch	100,00 (log <sub>10</sub> : 2,00 $\pm$ 0,00)	126,52 (log <sub>10</sub> : 2,10 $\pm$ 0,22)	415,56 (log <sub>10</sub> : 2,62 $\pm$ 0,12)

<b>MPT (mN)</b>	Hand	92,43 (log <sub>10</sub> : 1,97 ±0,46)	56,22 (log <sub>10</sub> : 1,75 ±0,43)	86,42 (log <sub>10</sub> : 1,94±0,24)
	suprapubisch	29,73 (log <sub>10</sub> : 1,47 ±0,58)	52,71 (log <sub>10</sub> : 1,72 ±0,35)	39,69 (log <sub>10</sub> : 1,60±0,45)
<b>MPS (NRS 0-100)</b>	Hand	1,03 (log <sub>10</sub> : 0,01 ±0,43)	1,20 (log <sub>10</sub> : 0,08 ±0,53)	0,67 (log <sub>10</sub> : -0,18± 0,31)
	suprapubisch	1,25 (log <sub>10</sub> : 0,08 ±0,67)	1,33 (log <sub>10</sub> : 0,13 ±0,56)	1,10 (log <sub>10</sub> : 0,04± 0,40)
<b>WUR (Ratio)</b>	Hand	4,30 (log <sub>10</sub> : 0,63±0,26)	4,36 (log <sub>10</sub> : 0,64 ± 0,32)	4,16 (log <sub>10</sub> : 0,62±0,39)
	suprapubisch	4,35 (log <sub>10</sub> : 0,64 ±0,38)	4,72 (log <sub>10</sub> : 0,67 ± 0,32)	4,52 (log <sub>10</sub> : 0,65±0,33)
<b>MDT (mN)</b>	Hand	0,93 (log <sub>10</sub> : -0,03 ±0,43)	1,44 (log <sub>10</sub> : 0,16 ±0,39)	1,03 (log <sub>10</sub> : 0,01±0,25)
	suprapubisch	3,56 (log <sub>10</sub> : 0,55 ±0,72)	4,01 (log <sub>10</sub> : 0,60 ± 0,62)	1,53 (log <sub>10</sub> : 0,18±0,36)
<b>VDT (8/8)</b>	Hand	7,45 (±0,36)	7,43 (± 0,56)	7,22 (± 0,53)
	suprapubisch	6,69 (±0,09)	5,67 (± 1,08)	6,13 (± 0,88)

### 3.3.1 Untersuchungsergebnisse der Hand

Die Ergebnisse der einzelnen erhobenen Parameter am Handrücken der Patientinnen beider Endometriose-Gruppen waren in ihrem QST-Profil vergleichbar. Die thermalen Empfindungsschwellen lagen bei den Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen etwas über der Gruppe mit zyklusunabhängigen Schmerzen, waren jedoch statistisch nicht signifikant verschieden. Dabei war Kälteempfindungsschwelle (CDT) der Gruppe 2 jedoch mit  $p < 0,05$  statistisch signifikant gegenüber der gesunden Kontrollgruppe erhöht, d.h. sie waren eher unempfindlich gegenüber dem Kältereiz.

Die Hitzeschmerzschwelle (HPT) war im Vergleich zu den gesunden Kontrollen bei beiden Gruppen ( $p < 0,05$ ) erniedrigt, wobei die Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen (Gruppe 2) empfindlicher waren als die Patientinnen der Gruppe 1, auch wenn keine statistische Signifikanz untereinander aufgezeigt werden konnte.

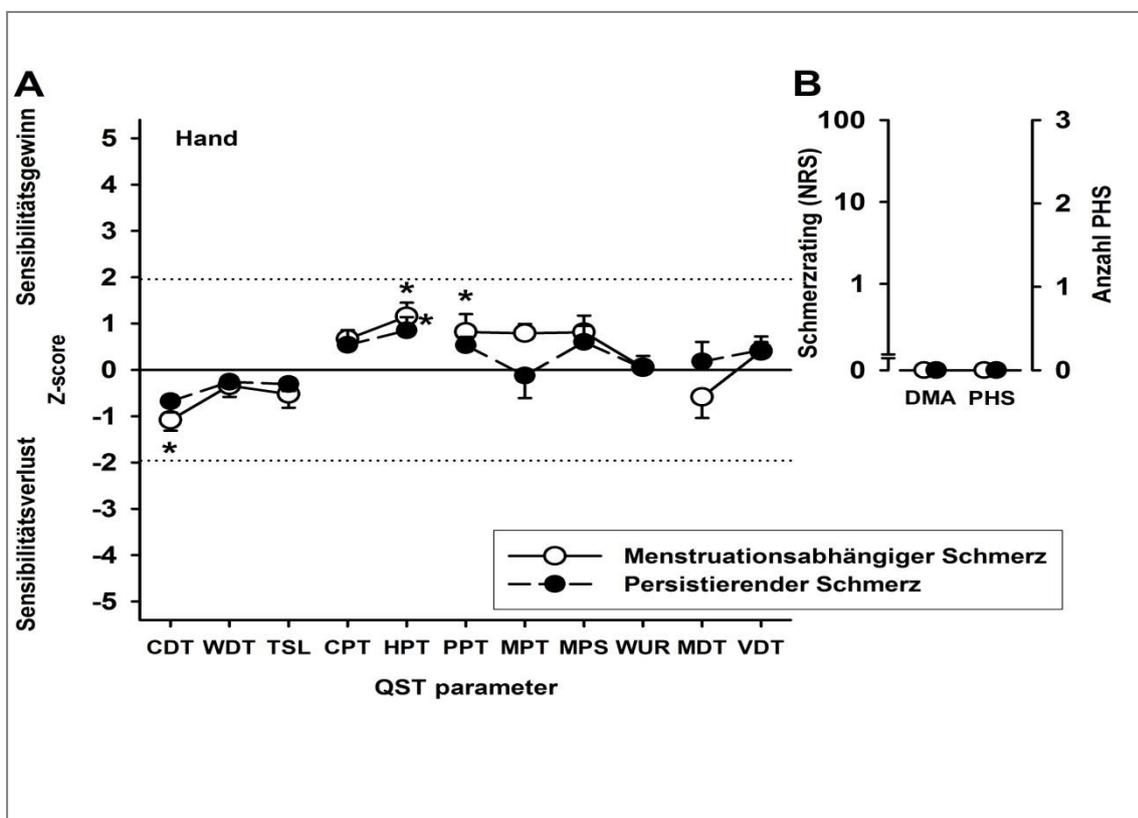
Auch bei der Druckschmerzschwelle (PPT) zeigte sich eine Hyperalgesie, die bei den Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen stärker ausgeprägt war als bei der Gruppe mit zyklusunabhängigen Schmerzen und die mit  $p < 0,05$  signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt war.

Bei der mechanischen Schmerzschwelle MPT (PinPrick) zeigten die Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen eine erhöhte Empfindlichkeit und damit eine stärkere Schmerzempfindung als die Patientinnen mit zyklusunabhängigem Schmerz. Zwischen

den beiden untersuchten Gruppen gab es jedoch keine Unterschiede, die statistisch signifikant gewesen wären.

Die mechanische Schmerzempfindung MPS, die Vibrationsschwelle und das Wind-Up-Ratio (WUR) waren bei beiden Gruppen ohne Abweichung vom Durchschnitt und lag bei einem Z-score von 0. Es gab keine Allodynie und keine paradoxen Hitzeempfindungen bei der Untersuchung des Handrückens bei beiden Gruppen.

Die Abbildung 3 stellt als QST-Profil die Ergebnisse der untersuchten Handrücken beider Gruppen graphisch dar.



**Abb 3:** QST-Profil der Hand von Patientinnen mit zyklusunabhängigen (Gruppe 1, schwarzer Kreis) und mit zyklusabhängigen Schmerzen (Gruppe 2, weißer Kreis). Im Bereich des Z-Scores von +2 bis -2 befindet sich das 95%-Konfidenzintervall der gesunden Kontrollgruppe (Gruppe 3). \* =  $P < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$ . Die Ergebnisse der Gruppen lagen im Bereich des 95% Konfidenzintervalls der gesunden Kontrollgruppe.

(CDT=Kälteempfindungsschwelle; WDT=Wärmeempfindungsschwelle; TSL=Unterschiedsschwelle; CPT= Kälteschmerzschwelle; HPS=Hitzeschmerzschwelle; PPT=Druckschmerzschwelle; MPT=mechanische Schmerzschwelle; MPS= mechanische Schmerzempfindung; WUR=Wind-Up-Ratio; MDT= mechanische Empfindungsschwelle; VDT= Vibrationsempfinden, PHS=paradoxe Hitzeempfindung, DMA= mechanische Allodynie)

Bei der Empfindungsschwelle MDT fand sich bei den Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen eine leichte Hypästhesie, bei den Patientinnen mit zyklusunabhängigem Unterbauchschmerz war keine erkennbare Änderung zu den gesunden Kontrollen vorhanden.

Insgesamt zeigt das QST-Profil für die Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen erhöhte Reizschwellen mit Empfindungsverlust für thermale Reize und Berührungsreize (Thermhypästhesie, Hypästhesie). Das bedeutet einen Funktionsverlust im sensorischen Bereich. Dazu einen Funktionsgewinn im nozizeptiven Bereich mit einer erniedrigten Hitze- und Druckschmerzschwelle. Das bedeutet, dass die Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen eher die Tendenz zu einer Veränderung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe im Sinne einer Modulation der Empfindungs- bzw. Schmerzschwellen als Patientinnen mit chronischen Schmerzen. Diese unterschieden sich außer bei der Hitzeschmerzschwelle (HPT) nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.3.2 Ergebnisse des suprapubischen Areal der Patientinnen

Die thermalen Empfindungsschwellen CDT, WDT und TSL beider Gruppen waren im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht. Bei den Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen waren die Schwellen höher als bei den Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen was für einen größeren Empfindungsverlust im suprapubischen Areal der Gruppe 1 (zyklusunabhängige Schmerzen) spricht. Bei den Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen war die Wärmeempfindung WDT mit einem  $p < 0,001$  und die Unterschiedsschwelle TSL mit  $p < 0,01$  signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen. Bei der Gruppe mit zyklischen Schmerzen war die Wärmeempfindung WDT gegenüber den gesunden Kontrollen  $p < 0,05$  signifikant. Insgesamt zeigte sich hier bei beiden Gruppen ein Funktionsverlust des untersuchten Areals, das bedeutet ein deutlicher Verlust der nicht-nozizeptiven Sensibilität.

Die thermalen Schmerzschwellen zeigten bei den Patientinnen der Gruppe 1 (zyklusunabhängiger Schmerz) Unterschiede im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Die Kälteschmerzempfindung (CPT) zeigte einen abgrenzbaren, aber innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2, war jedoch bei den Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ). Bei der Hitzeschmerzempfindung

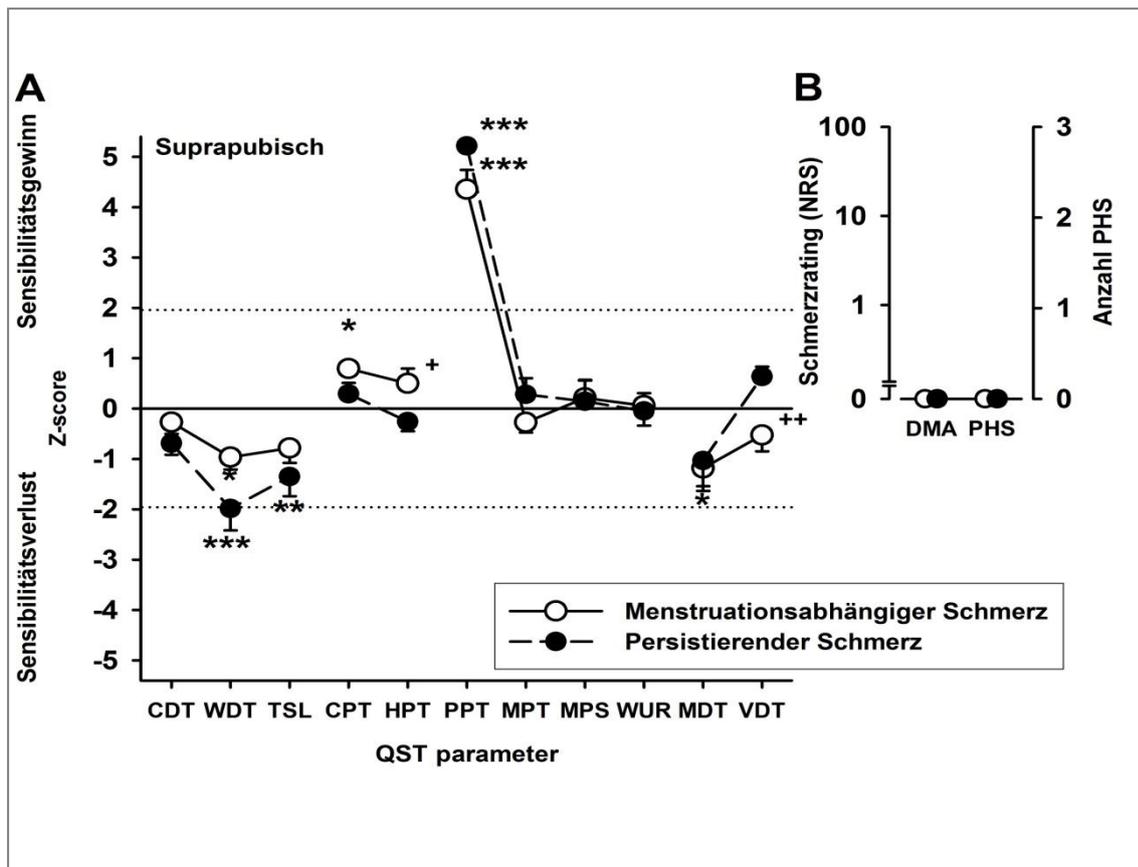
(HPT) fand sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dieser war als einziger Parameter innerhalb der beiden Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich. Während die Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen eine erniedrigte Schwelle für Hitze aufwiesen, zeigte sich bei den Patientinnen mit chronischen Schmerzen ein Funktionsverlust. Diesen Unterschied gab es innerhalb der Untersuchungsparameter nur noch bei der Vibrationsempfindung. Innerhalb der beiden Gruppen war hier ein signifikanter Unterschied mit  $p < 0,01$  auffällig. Die Patientinnen der Gruppe 2 waren insgesamt weniger unempfindlich für thermale Empfindungen und empfindlicher für thermale Schmerzreize.

Es zeigte sich eine deutliche Hyperalgesie gegen stumpfen Druck. Die Druckschmerzschwelle war bei beiden Gruppen erniedrigt und lag weit außerhalb des Bereiches der gesunden Kontrollen. Da die Patientinnen bereits kleinste Drücke nicht tolerierten, der Druckalgometer jedoch mit 200kP auf der untersten Skala noch außerhalb des zu messenden Bereiches lag, wurde der Wert korrigiert und diese Zahl als Minimum angenommen. Die Ergebnisse beider untersuchter Gruppen unterschieden sich mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  von den gesunden Kontrollen.

Bei der mechanischen Schmerzschwelle MPT, lag das Ergebnis der Gruppe mit zyklusunabhängigen Schmerzen ganz leicht im Bereich des Funktionsgewinns, bei der Gruppe mit zyklusabhängigen Schmerzen leicht im Bereich des Funktionsverlusts. Der Unterschied innerhalb der Gruppen war nicht signifikant. Die Wind-Up-Ratio, WUR, zeigte auch am suprapubischen Areal keine von der gesunden Kontrollgruppe abweichenden Ergebnisse und lag bei einem Z-score von 0. Damit sind die Parameter, die auf eine zentrale Sensibilisierung hinweisen könnten, im suprapubischen Bereich unauffällig.

Die Schwelle für Berührung war in beiden Gruppen erhöht und in der Gruppe der Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen mit einem  $p < 0,05$  signifikant unterschiedlich zu den gesunden Kontrollen. Es gab keine Allodynie und keine paradoxen Hitzeempfindungen bei der Untersuchung des suprapubischen Areals beider untersuchten Gruppen.

In der Abbildung 4 sind die Ergebnisse der Untersuchung des suprapubischen Areals beider untersuchten Gruppen graphisch als QST-Profil dargestellt.



**Abb 4:** QST-Profil vom suprapubischen Areal von Patientinnen mit zyklusunabhängigen (persistierenden) Schmerzen (Gruppe 1, schwarzer Kreis) und Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen (Gruppe 2, weißer Kreis). Im Bereich des Z-Scores von +2 bis -2 befindet sich das 95%-Konfidenzintervall der gesunden Kontrollgruppe. Signifikanz zu den gesunden Kontrollen: \* =  $p < 0,05$  \*\* =  $p < 0,01$  \*\*\* =  $p < 0,001$ . Die erhobenen Daten der Gruppen 1 und 2 liegen innerhalb des Konfidenzintervalls der gesunden Kontrollgruppe (Gruppe 3). + = Signifikanz zwischen den Gruppen 1 und 2 ( $+ = p < 0,05$ ,  $++ = p < 0,005$ ).

(CDT=Kälteempfindungsschwelle; WDT=Wärmeempfindungsschwelle; TSL=Unterschiedsschwelle; CPT= Kälteschmerzschwelle; HPS=Hitzeschmerzschwelle; PPT=Druckschmerzschwelle; MPT=mechanische Schmerzschwelle; MPS= mechanische Schmerzempfindung; WUR=Wind-Up-Ratio; MDT= mechanische Empfindungsschwelle; VDT= Vibrationsempfinden, PHS=paradoxe Hitzeempfindung, DMA= mechanische Allodynie)

### 3.3.3 Vergleich von Hand und suprapubischem Areal aller Patientinnen mit Endometriose

Um das Vorhandensein lokaler und allgemeiner Veränderungen der Schmerzempfindung aller Patientinnen mit Endometriose herauszuarbeiten, wurde die Region Hand mit dem suprapubischen Areal aller Patientinnen mit Endometriose verglichen. Daraus ergaben sich folgende Ergebnisse. Tabelle 5 zeigt die Rohdaten bzw. log-transformierten Daten der QST-Parameter aller Patientinnen mit Endometriose

(Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammen). Gegenübergestellt sind die Werte der Hände und des suprapubischen Areals.

**Tabelle 6:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohdaten bzw der log-transformierten Daten (in Klammern), der QST-Parameter der jeweiligen Körperregion (Hand und suprapubisch) **aller** untersuchten Patientinnen n= 31 (Gruppe 1 und 2).

$\Delta T^{\circ}C$  = Differenz zur Basistemperatur  $32^{\circ}C$ ; CDT=Kälteempfindungsschwelle; WDT=Wärmeempfindungsschwelle; TSL=Unterschiedsschwelle; CPT= Kälteschmerzschwelle; HPS=Hitzeschmerzschwelle; PPT=Druckschmerzschwelle; MPT=mechanische Schmerzschwelle; MPS= mechanische Schmerzempfindung; WUR = Wind-Up-Ratio; MDT= mechanische Empfindungsschwelle; VDT= Vibrationsempfinden.

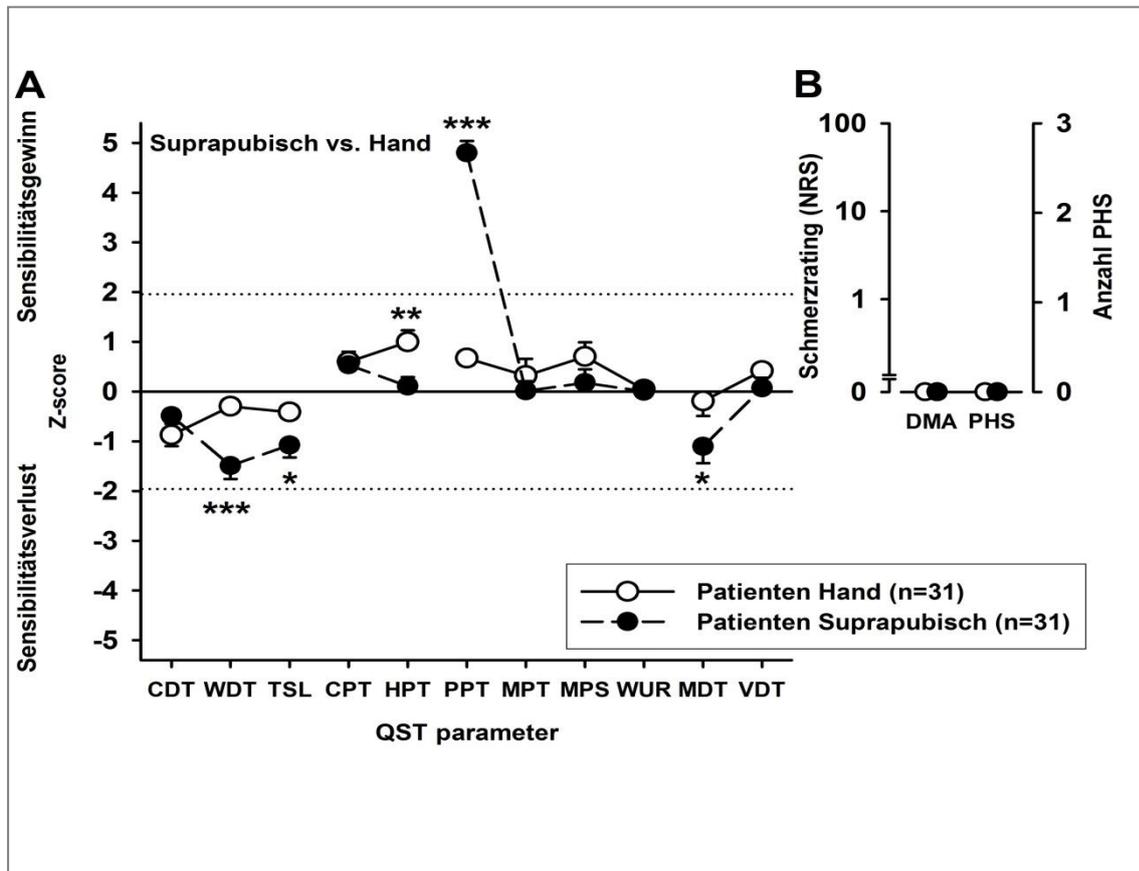
QST-Parameter	Hand	suprapubisch
<b>CDT (<math>\Delta T^{\circ}C</math>)</b>	1,30 (log <sub>10</sub> :0,12±0,21)	2,72 (log <sub>10</sub> :0,43±0,25)
<b>WDT (<math>\Delta T^{\circ}C</math>)</b>	1,51 (log <sub>10</sub> :0,18±0,14)	3,95 (log <sub>10</sub> : 0,60±0,21)
<b>TSL (<math>\Delta T^{\circ}C</math>)</b>	2,24 (log <sub>10</sub> :0,35±0,15)	6,10 (log <sub>10</sub> : 0,78±0,24)
<b>CPT (<math>^{\circ}C</math>)</b>	13,2 ±9,53	18,05±8,33
<b>HPT (<math>^{\circ}C</math>)</b>	42,58±3,77	44,15±3,71
<b>PPT (kPa)</b>	487,96 (log <sub>10</sub> :2,69±0,08)	112,05(log <sub>10</sub> :2,05±0,16)
<b>MPT (mN)</b>	72,69 (log <sub>10</sub> :1,86±0,45)	39,22 (log <sub>10</sub> :1,59±0,49)
<b>MPS (NRS 0-100)</b>	1,11 (log <sub>10</sub> :0,44±0,50)	1,29 (log <sub>10</sub> :1,11±0,61)
<b>WUR (Ratio)</b>	4,32 (log <sub>10</sub> :0,64±0,27)	4,52 (log <sub>10</sub> :0,66±0,35)
<b>MDT (mN)</b>	1,15 (log <sub>10</sub> :0,06±0,41)	3,77 (log <sub>10</sub> :0,58±0,66)
<b>VDT (8/8)</b>	7,44±0,46	6,20±1,02

Die Darstellung zeigt eine Summation der einzelnen lokalen Ergebnisse und eine Gegenüberstellung beider Areale. Die Unterschiede zu der gesunden Kontrollgruppe sind nicht anders als in den beiden vorangegangenen Darstellungen der einzelnen Körperregionen und damit gibt es keine erneuten nennenswerten signifikanten Unterschiede.

Gegenüber der Kälteempfindung war der Handrücken etwas unempfindlicher als das suprapubische Areal. Die Kälteschmerzschwelle zeigte im QST-Profil keinen Unterschied. Beide Kälteparameter unterschieden sich nicht stark zwischen den beiden Körperarealen.

Die Wärmeempfindungsschwelle und die Unterschiedsschwelle waren suprapubisch im Vergleich zur Hand erhöht. Dagegen war die Hitzeschmerzschwelle am Handrücken stärker ausgeprägt als am suprapubischen Areal. Die Druckschmerzschwelle war deutlich unterschiedlich zwischen Hand und Bauchdecke.

Die mechanischen Schmerzschwellen, lagen bei beiden Körperregionen nicht weit auseinander und waren nicht signifikant unterschiedlich von der gesunden Kontrollgruppe.



**Abb: 5:** QST-Profil vom Areal auf dem Handrücken (weißer Kreis) und dem suprapubischen Areal (schwarzer Kreis) von allen Patientinnen mit Endometriose (Gruppe 1 u. 2) zusammen. Im Bereich des z-Scores von +2 bis -2 befindet sich der 95%-Konfidenzintervall der gesunden Kontrollgruppe (Gruppe 3). \* =  $P < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$ . Die Ergebnisse liegen im Bereich der gesunden Kontrollgruppe. Der PTT liegt signifikant außerhalb des 95% Konfidenzintervalls.

(CDT=Kälteempfindungsschwelle; WDT=Wärmeempfindungsschwelle; TSL=Unterschiedsschwelle; CPT= Kälteschmerzschwelle; HPS=Hitzeschmerzschwelle; PPT=Druckschmerzschwelle; MPT=mechanische Schmerzschwelle; MPS= mechanische Schmerzempfindung; WUR=Wind-Up-Ratio; MDT= mechanische Empfindungsschwelle; VDT= Vibrationsempfinden ,PHS=paradoxe Hitzeempfindung, DMA= mechanische Allodynie)

Das Wind- Up-Ratio war absolut unauffällig. Die Ergebnisse beider Körperregionen waren hier nahezu übereinstimmend.

Die mechanische Empfindungsschwelle zeigte bei dem suprapubischen Areal aller Patientinnen einen Funktionsverlust gegenüber der Hand der gleichen Patientinnen.

Insgesamt zeigte sich sowohl bei den Händen als auch bei dem suprapubischen Areal eher die Tendenz zur sensorischen und thermalen Hypästhesie und eine Tendenz zur thermalen Hyperalgesie und Druckhyperalgesie. Die Graphik in der Abb. 5 stellt die Ergebnisse der Hände und des suprapubischen Areals aller Patientinnen mit Endometriose im QST-Profil dar.

## 4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu überprüfen, ob Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen periphere und/oder zentrale Hyperalgesiemechanismen aufweisen. Da in zahlreichen Studien zu Schmerz und Endometriose zunehmend über eine Neudefinition des Endometriose-assoziierten Schmerzes diskutiert wird, lag den Untersuchungen die Vorstellung zugrunde, eine möglich Beteiligung des zentralen Nervensystems mit klinischen diagnostischen Instrumenten nachzuweisen. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung sind:

- Kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen und Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen
- Verluste der nicht-nozizeptiven Sensibilität im suprapubischen Areal beider Gruppen (loss of function)
- Ein Trend zur thermalen Hyperalgesie an der Hand beider untersuchten Gruppen (gain of function)
- Kein Hinweis auf zentrale Sensibilisierung (WUR, MPS, MPT) weder an der Hand noch am suprapubischen Areal.
- Hyperalgesie gegenüber stumpfem Druck im suprapubischen Areal bei beiden untersuchten Gruppen.

Die Hypothese, dass Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen, eine Schmerzkomponente mit plastischen Veränderungen des zentralen Nervensystems im Sinne einer zentralen Sensibilisierung haben, konnte mit der quantitativ sensorischen Testung (QST) nicht nachgewiesen werden. Auch die zweite Hypothese, dass Patientinnen mit zyklusunabhängigen, chronischen Schmerzen stärker ausgeprägte Hyperalgesiemechanismen aufweisen, es also einen signifikanten Unterschied im QST-Profil zwischen Patientinnen mit zyklusunabhängigen und zyklusabhängigen Schmerzen geben würde, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigten sich allerdings Tendenzen und Abweichungen im Reizschwellenmuster, die Hinweise auf einen subtilen Unterschied geben könnten.

## 4.1 Patientinnen

Bei allen untersuchten Patientinnen stand das klinische Symptom Schmerz als Leitsymptom der Erkrankung im Vordergrund, ganz unabhängig vom Krankheitsverlauf, der Operationsanzahl und dem Stadium der Erkrankung. Die Auswertung der Operationsdaten und der Stadien der ASRM im Verhältnis zur korrespondierenden Schmerzintensität (Tab.3) konnte keinen Zusammenhang zeigen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der aktuellen Literatur. Andere Studien konnten ebenfalls keine Korrelation dokumentieren [85].

Die Einordnung der eigenen Studienergebnisse wird durch nur sehr rar vorhandene vergleichbare Studien und entsprechende Fragestellungen limitiert. Eine Arbeit von Bajal et al. aus Dänemark hat eine mit der vorliegenden Studie teilweise vergleichbare Kohorte untersucht. Bajal hatte Patientinnen mit hormoneller Substitution exkludiert, da zum Zeitpunkt der Untersuchung, im Jahr 1995, in zahlreichen Studien ein Einfluss von Kontrazeptiva auf die Schmerzwahrnehmung aufgezeigt wurde. Hormonelle Substitution als Ausschlusskriterium ist aktuell nicht mehr zu fordern, da hormonelle Einflüsse auf die Schmerzentscheidung fraglich und Studien zu diesem Thema widersprüchlich sind [86]. Auch der fluktuierende Hormonstatus während des Menstruationszyklus ist möglicherweise nur ein schwacher Modulator der Schmerzsensitivität [87]. Zwar beeinflussen Östrogen, Progesteron und Testosteron auf spinaler Ebene das inhibitorische System, dabei scheint aber die Konzentration der Hormone eine untergeordnete Rolle zu spielen, während wahrscheinlich die Konstellation der einzelnen Hormone zueinander einen Beitrag zur Modifikation der Schmerzsensibilität leistet [88]. Die eigenen Ergebnisse zeigen vergleichbare Schmerzintensitäten unabhängig von der hormonellen Substitution (Tab. 2, Seite 33). Die inhomogene Verteilung der medikamentösen Therapie hat die Studie daher wahrscheinlich nicht beeinträchtigt.

Die Patientinnen der Gruppe mit zyklusunabhängigen Schmerzen hatten während der Untersuchung eine Schmerzintensität mit einem MW von 3,06 ( $\pm 2,35$ ). Alle 15 Patientinnen gaben an Schmerzen zu haben, während in der Gruppe mit zyklusabhängigen Schmerzen nur 4 Patientinnen Schmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung bejahten. Diese Tatsache könnte unterstreichen, dass die Patientinnen der Gruppe 1 zyklusunabhängige, bzw. chronische Schmerzen hatten und der

gewünschte Unterschied der beiden Gruppen (zyklusunabhängigen und zyklusabhängigen Schmerzen) vorhanden war.

Die untersuchten Patientinnen waren hinsichtlich Alter, medikamentöser Therapie und Angabe der durchschnittlichen Schmerzintensität nicht signifikant verschieden. Dass sich die Patientinnen der Gruppe mit zyklusunabhängigen Schmerzen im Mittel mehr Operationen unterzogen haben, lässt sich wahrscheinlich mit erhöhtem Leidensdruck, vermehrten Therapieversuchen wie Entfernung der Endometrioseläsionen oder Adhäsionolyse erklären. Wie in der Einleitung angesprochen, erscheint eine operative Entfernung der Endometriose häufig bei den Patientinnen die einzig mögliche Therapieoption, je länger die Krankheit symptomatisch bleibt. Prinzipiell sind vermehrte Operationen ein Risikofaktor für das Entstehen chronischer postoperativer Schmerzsyndrome (CPSP = Chronic Post Surgical Pain). Das CPSP hat eine Inzidenz von 2%-10% in Abhängigkeit vom chirurgischen Eingriff. Die Definition des CPSP besagt, dass Schmerzen länger als 6 Monate nach einem chirurgischen Eingriff bestehen bleiben, ohne dass Hinweise z.B. auf ein Tumorrezidiv oder eine Infektion bestehen. Zur Ätiologie des CPSP gehören intraoperative neuronale Läsionen, die zu dem Auftreten eines neuropathischen Schmerzes führen können, wobei nicht die Anzahl der operativen Eingriffe das Risiko erhöht, sondern eine Vielzahl von Kofaktoren wie genetische Disposition, psychosoziale Faktoren und unkontrollierte perioperative Schmerzen dafür verantwortlich gemacht werden können [89]. Vorbestehende chronische Schmerzen vor dem operativen Eingriff werden als größter Risikofaktor eingeschätzt [90]. Da operativen Eingriffen bei Endometriose immer anhaltender Schmerz als Hauptindikation zugrunde liegt, würden chirurgische Eingriffe per se bei Endometriose ein erhöhtes Risiko für Schmerzchronifizierung beinhalten.

## **4.2 Verlust der nicht-nozizeptiven Sensibilität und thermische Hyperalgesie**

Im suprapubischen Bereich fand sich bei beiden untersuchten Patientinnengruppen eher ein Empfindungsverlust bei den Thermal- und Berührungsreizen (loss of function). Die konstante Wahrnehmung von Schmerz aus peripheren Körperregionen wird von inhibitorischen Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks reguliert. Das Auftreten der Negativsymptome könnte auf eine Hyposensibilisierung im Sinne einer zentralen

Inhibition bei permanentem Schmerzreizen aus der Peripherie gedeutet werden. Die Tatsache, dass die Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen auch Schmerzen während der Untersuchung und eine signifikant höhere Empfindungsschwelle hatten, könnte diese Sicht unterstreichen. Der Funktionsverlust könnte im Sinne einer segmentalen Inhibition verstanden und als reaktiv-funktional eingestuft werden [91-93]. Eine thermische Hypästhesie fand sich latent auch am Handrücken beider Gruppen, weshalb ein Unterschied nicht alleine durch die Körperregion erklärt werden kann und die These der zentralen Inhibition unterstreichen könnte.

Auf der anderen Seite kann eine Kälte und- Hitzehyperalgesie nicht mit Aktivierung des inhibitorischen Systems erklärt werden. Zumal beide Phänomene an unterschiedlichen Körperregionen aufgetreten sind (Hand und suprapubisch). Die Mechanismen der Kältehyperalgesie sind noch wenig verstanden und der zugrunde liegende Mechanismus könnte sowohl in einer peripheren, als auch in einer zentralen plastischen Veränderung liegen. Eine Kombination aus Kältehypästhesie und Kältehyperalgesie könnte für eine zentrale Disinhibition sprechen [94].

Da die thermalen Schwellen über den gesamten Menstruationszyklus relativ konstant bleiben, ist eine Beeinflussung der thermalen Detektion durch Schwankungen des Menstruationszyklus eher unwahrscheinlich [95].

Meier et al. haben in einer Studie mit 1236 Patienten auf die große Variabilität der QST-Parameter bei neuropathischen Schmerzsyndromen hingewiesen. Jedes somatosensorische Profil ist innerhalb einer untersuchten Gruppe zu finden, und jede Erkrankung präsentiert ein unterschiedliches somatosensorisches Profil. Etwa die Hälfte aller untersuchten Patienten zeigte eine Kombination von Funktionsgewinn und -verlust. [96]. Die eingangs geschilderte Darstellung einer neurogenen Inflammation und peripherer Sensibilisierung als Grundlage der Entstehung Endometriose-assoziiertes Schmerzes könnte durch den Vergleich mit QST-Profilen von anderen inflammatorischen Krankheitsbildern diskutiert werden. Hüge et al. haben bei 118 Patienten mit CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) die Quantitative Sensorische Testung mit der Frage nach den sensorischen Charakteristika durchgeführt. Das Ergebnis könnte mit dem der Patientinnen mit Endometriose vergleichbar sein und auf eine inflammatorische Genese der Endometriose hindeuten. Bei beiden Gruppen fand sich eine Hypästhesie für thermale Empfindung, mit vergleichbaren sensorischen

Verlusten am betroffenen Areal. Es fand sich auch eine thermale Hyperalgesie und eine signifikant erniedrigte Druckschmerzschwelle. Beide QST- Profile sind ähnlich [97]. Auch die Ergebnisse einer Arbeit von Gierthmühlen et al. zu der quantitativ sensorischen Testung an 344 Patienten mit CRPS sind mit dem QST-Profil der Patientinnen mit Endometriose vergleichbar. Beide Gruppen interpretieren jedoch ihre Ergebnisse sowohl im Sinne einer peripheren Sensibilisierung als auch einer segmentalen Inhibition [98]. Eine Verbindung dieser Krankheitsentitäten aufgrund der QST-Profile herzustellen, ist nur eine vorsichtige Möglichkeit, aufgrund ihrer Ähnlichkeiten den zugrunde liegenden Mechanismus herzuleiten.

### **4.3 Lokale und generalisierte Hyperalgesie**

Die Druckschmerzschwelle auf dem suprapubischen Areal war bei beiden Patientinnengruppen statistisch signifikant erniedrigt. Es gibt wenige Studien, die sich mit der quantitativen Testung von Patientinnen mit Endometriose beschäftigen. Anaf et al. korrelieren das Vorhandensein von nerve growth factor (NGF) mit der lokalen Druckschmerzintensität von rektovaginalen Endometrioseläsionen und finden eine Hyperalgesie bei erhöhter NGF-Expression [59]. Die erniedrigte Druckschmerzschwelle im Bereich der Bauchdecke deckt sich mit einer Arbeit von Bajaj et al., die ebenfalls mit dem Druckalgometer das punctum maximum auf der Bauchdecke und der Hand von 10 Patientinnen mit Endometriose untersucht hatten und zu einem ähnlichen Ergebnis kommt [92]. Die Schwelle für Druckschmerz war signifikant erniedrigt. Allerdings fanden Bajaj und seine Kollegen eine erniedrigte Druckschmerzschwelle an allen untersuchten Arealen, auch an der Hand und vermuteten eine generalisierte gesteigerte Sensibilität als Auslöser der Schmerzen. Den Probandinnen wurde mittels einer hypertonen Salzlösung, die in den zu untersuchenden Muskel injiziert wurde, ein künstlicher Schmerz zugefügt. Interessanterweise fand sich bei den Patientinnen nach dem provozierten Schmerz am punctum maximum kein erhöhtes Schmerzempfinden, was die Autoren im Sinne einer segmentalen Inhibition werteten. An der Hand dagegen detektierten die Autoren vergrößerte schmerzempfindliche Areale. Das ist mit den vorliegenden Ergebnissen zur mechanischen Schmerzschwelle (MPT) vereinbar.

In vergleichbaren Arbeiten, in denen Druckschmerzschwellen (PPT) am schmerzhaften Körperareal (chronischer Rückenschmerz, Fibromyalgiesyndrom) untersucht wurde,

werten die Autoren die Ergebnisse im Sinne eines lokalen nozizeptiven Schmerzes [99, 100]. Dies könnte auch eine Erklärung für die vergleichsweise hohe Druckschmerzhaftigkeit des suprapubischen Areals sein. Die viszeralen Schmerzpunkte liegen weit in der Tiefe. Adhäsionen oder lokale Entzündung könnten Ursache der erniedrigten Druckschmerzschwelle (PPT) in der vorliegenden Untersuchung sein.

In der Arbeit von Bajaj waren die Schwellen für MDT (mechanische Empfindungsschwelle mit von-Frey-Filamenten) auf der Bauchdecke unauffällig, was sich nicht mit den vorliegenden Ergebnissen, die einen Empfindungsverlust aufzeigen, deckt. Das könnte auf die große Variabilität des schmerzleitenden Systems hindeuten und die intraindividuelle Plastizität unterstreichen, die es schwierig macht, allgemeine Erklärungen für die zugrunde liegenden Mechanismen zu finden.

Ob zentrale Sensibilisierungsmechanismen für die Chronifizierung verantwortlich sind, konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Die wenigen Studien, die versuchen, zentrale Sensibilisierungsmechanismen herauszuarbeiten, haben alle mit unterschiedlichen Methoden gearbeitet. Das macht einen Vergleich der Daten schwierig. So haben Hsu et al. versucht, eine Korrelation zwischen den intrapelvinen Endometrioseherden und dem punktum maximum des korrespondierenden Hautareals zu finden, indem sie die Angaben der Patientinnen zum punktum maximum der Schmerzwahrnehmung mit den laparoskopischen Befunden verglichen haben. Sie stellten fest, dass der Ort der Läsionen nicht mit der äußeren Schmerzlokalisierung kongruent war. Diese nicht eindeutig lokalisierbare, aber verstärkte Schmerzwahrnehmung der Patientinnen, so die Autoren, könnte ein Hinweis auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems sein. Weiwei He et al. haben mit elektrisch und ischämisch induzierten Schmerzreizen an den oberen Extremitäten der Patientinnen mit Endometriose versucht, erniedrigte Schmerzschwellen zu dokumentieren. Ihre Ergebnisse werten sie ebenfalls im Sinne einer Veränderung zentraler Plastizität [101]. Neziri et al. haben vergrößerte rezeptive Felder an den Fußsohlen bei Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Kontrollen dokumentiert und schlussfolgern ebenfalls eine mögliche zentrale Sensibilisierung [102]. Die komplexe Interaktion von Schmerzqualität,-dauer und -stärke, Anzahl der Läsionen, Anzahl der Operationen, Stadien des ASRM, Komorbiditäten, Einnahme von Hormonen und /oder Schmerzmitteln und Alter, zusammen mit dem variablen Phänotyp

der Endometriose machen es schwer, vergleichbare Daten für klinische Studien zu ermitteln, da jeweils andere Methoden benutzt und Patienten mit unterschiedlichen Schmerzsymptomen untersucht wurden, um die plastischen Vorgänge des nozizeptiven Systems zu eruieren.

Anzeichen für „Wind-Up“, ursprünglich ebenfalls als Parameter für Veränderungen in der zentralen Schmerzbahn eingesetzt, waren nicht vorhanden und mit  $p > 0.61$  nicht signifikant verändert. Die Patientinnen mit Endometriose gaben zwar eine Erhöhung der Schmerzintensität schon beim ersten Reiz an. Die Differenz vom ersten zum letzten Reiz aber blieb konstant, so dass die Ratio unverändert blieb. Das „Wind-Up“ ist ein Parameter für kurz andauernde adaptive Veränderungen und bei langanhaltenden synaptischen Veränderungen ohne Bedeutung, d.h. „Wind-Up“ und zentrale Sensibilisierung sind mit großer Wahrscheinlichkeit zwei unterschiedliche Mechanismen [103]. Die vorliegenden Daten decken sich mit der aktuellen Diskussion. In allen Studien in denen QST benutzt wurde, ist der Parameter WUR ohne signifikante Aussage.

Auffallend ist, dass es in der Gruppe der Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu den Patientinnen mit zyklusabhängigen Schmerzen gab, die im Sinne zentraler Sensibilisierungsmechanismen bei den Patientinnen mit chronischen Schmerzen interpretiert werden könnten. Möglicherweise sind zentrale Mechanismen der Neuroplastizität für das Vorhandensein chronischer Schmerzen bei den Patientinnen mit Endometriose nicht beteiligt, sondern krankheitsspezifische, immunologische oder genetische Prädispositionen.

#### **4.4 Psychopathologische Ergebnisse**

In zahlreichen Arbeiten wurden die Zusammenhänge von chronischen Schmerzen und Depression aufgezeigt. Dass chronische Schmerzen und psychosoziale Belastung sowie depressive Funktionsstörungen oder Angsterkrankung interagieren, ist gut dokumentiert [40, 104, 105]. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die Fragebögen zu den psychopathologischen Tests mit ausgewertet. In der eigenen Untersuchung ließen sich keine Korrelationen von Schmerzen und psychischen Komorbiditäten objektivieren. Die Patientinnen hatten keine erhöhte Inzidenz für Depression und Angst.

Auch innerhalb der Gruppen gab es bei der Auswertung der Fragebögen keine Korrelation. Mit den vorliegenden Methoden konnte folglich kein Zusammenhang festgestellt werden. Insbesondere hinsichtlich einer depressiven Störung konnte in der vorliegenden Studie keine erhöhte Inzidenz gefunden werden.

Die Auswertung der psychologischen Tests zeigte, dass Patientinnen mit Endometriose keine Symptome für depressive Komorbiditäten haben. Das ist deshalb von Bedeutung, weil die Leidensgeschichte von Patientinnen mit Endometriose von der Menarche bis zur Diagnosesicherung häufig mit Hinweis auf psychische Ursachen verlängert wird. Dies ist für den weiteren Erkrankungsweg der Patientinnen fatal, da eine kausale Behandlung unterbleibt und Chronifizierungsmechanismen induziert werden können.

Interessanterweise führt Depression als Komorbidität zu einer Alteration der QST-Befundung. Eine Studie von Klauenberg et al. aus dem Jahr 2008 zeigte im QST-Profil bei ca. 40% der Patienten mit Depression ohne Schmerzen eine erhöhte „Wind-Up“-Ratio auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass es einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten WUR und Depression geben könnte [106]. Es handelt sich allerdings um eine einzelne Studie mit niedriger Fallzahl. Das negative WUR bei den Patientinnen mit Endometriose in der vorliegenden Arbeit könnte die erhobenen Ergebnisse der psychologischen Tests unterstreichen und die Abwesenheit einer depressiven Komorbidität der Patientinnen mit Endometriose bestätigen.

Die Ergebnisse des STAI-trait (allgemeine Ängstlichkeit) mit  $p < .173$  und der sensorischen Schmerzempfindungsskala (Beschreibung der Schmerzen) mit  $p < .172$  zeigten keine statistisch signifikanten Differenzen. Ein größerer Unterschied in diesen Tests beider Gruppen hätte dahingehend interpretiert werden können, dass die Präsenz dauernder Schmerzen eine Beeinträchtigung des täglichen Lebens bedeutet, ohne dass den Betroffenen eine psychische Labilität oder Angst zu zuschreiben wäre. Zu diesem Ergebnis kommen Roth et al. und zeigen auf, dass Patientinnen mit chronischen Schmerzen sich eher mit der Krankheit auseinandersetzen und diese reflektieren, und sie eher dezidierte Aussagen machen, ohne dass dem eine psychische Funktionsstörung zugrunde liegen muss [104]. Dazu könnten auch die vorliegenden Ergebnisse passen, dass die Patientinnen mit zyklusunabhängigen Schmerzen eine größere Variabilität in der Angabe ihrer Schmerzcharakteristika zeigten (S. 35).

## 4.5 Studienlimitationen

Da für QST bisher nur validierte Daten für Hand, Fuß und Gesicht erhoben wurden, wurde für die vorliegende Studie eine gesunde Kontrollgruppe ebenfalls am suprapubischen Areal untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden auch die Daten der Hände dieser Kontrollgruppe ausgewertet. Da es sich um einen sehr kleinen Datensatz handelt, könnte eine Variabilität einzelner Kontrollen die Vergleichbarkeit herabgesetzt haben.

In der vorliegenden Studie wurden Patientinnen ausgewählt, die die gemeinsame Diagnose Endometriose hatten, ohne dass weitere Aspekte über Dauer der Erkrankung, Anzahl der Operationen oder Schmerzstärke als Kriterium in die Auswahl einfließen. Lediglich die Schmerzdauer und die Unabhängigkeit der Schmerzen vom Zyklus wurden einbezogen, da dies als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung angesehen wurde. Da die Anzahl der Operationen nicht mit der Schmerzstärke oder der Chronifizierung korreliert, war dieses Auswahlkriterium auch nicht ausschlaggebend für die Studie.

Durch die subjektive Komponente sowohl des Untersuchers, als auch des Untersuchten, die bei der Erhebung des QST-Protokolls das Ergebnis beeinflussen, ist fraglich, ob eine größere Kohorte einen gewünschten Unterschied aufgezeigt hätte. Auf der anderen Seite könnten, ähnlich der Erhebung eines gesunden Vergleichsdatensatzes des DFNS [77], größere Datenmengen von Patienten mit bestimmten neuropathischen Erkrankungen (oder möglichen neuropathischen Erkrankungen) zu einem Referenzdatensatz zusammengetragen werden, um dann bestimmte individuelle Patienten damit vergleichen zu können. Hier könnten z.B. mit weiteren QST-Daten an größeren Kohorten mit einer gesicherten Endometriose geprüft werden, inwieweit dieser Kombination wirklich eine Pathologie zugrunde liegt. Meier et al. beschrieben in ihrer oben besprochenen Arbeit auch charakteristische Muster bei verschiedenen neuropathischen Krankheitsbildern. Das könnte einen Hinweis darauf sein, dass es Sinn ergeben könnte, krankheitsbezogene Referenzdaten zu erstellen. Durch eine Definition der maximal möglichen Referenzwerte eines QST-Parameters könnte so eine ungefähre Annäherung an einen Normwert für Studien erarbeitet werden [107]. QST ist zwar ein aufwändiges, aktuell jedoch das objektivste Verfahren.

QST ist ein psychophysiologisches Verfahren, bei dem die Mitarbeit des Probanden notwendig ist. Der Untersucher muss standardisiert vorgehen (d.h. eine Zertifizierung erhalten), um ein möglichst vergleichbares Untersuchungsergebnis zu erzielen. Trotzdem ist die Untersuchung anfällig für Fehlmessungen. Schmerz ist ein extrem vielseitiges Symptom, dessen Stärke, Qualität, Charakter und Auswirkungen auf das Individuum großen Schwankungen unterworfen ist. Eine Punkterhebung der somatosensiblen Funktion und des Schmerzgeschehens bei einem Individuum zu einem Zeitpunkt ist möglich, kann aber mit Daten eines anderen Zeitpunktes schwer verglichen werden. Diese Anfälligkeit macht eine genaue Interpretation der Daten schwierig, insbesondere wenn mehrere Daten zu einem Datensatz zusammengefasst werden. Die interindividuellen Abweichungen könnten so nivelliert werden.

Die Tatsache, dass sich in der Haut am Rumpf des Körpers nur wenige Punkte zur Detektion von Wärme pro cm<sup>2</sup> befinden, muss bei der Interpretation des Empfindungsverlustes am suprapubischen Areal berücksichtigt werden [108].

Der signifikante Unterschied bei der Vibration ist höchstwahrscheinlich auf eine Verzerrung zurückzuführen. Unter den untersuchten Patientinnen waren zwei Frauen mit deutlich reduziertem Vibrationsempfinden, weshalb hier von einer Verzerrung auszugehen ist und die Vibration deshalb innerhalb der Gruppen eine statistische Signifikanz aufzeigte.

#### **4.6 Ausblick**

Die Datenlage zu Endometriose-assoziierten Schmerzen und ihrer Genese ist unzureichend. Die wenigen verfügbaren klinischen Untersuchungsmethoden für die Evaluation von neuropathischen Schmerzen schränken die Auswahl für klinische Studien zusätzlich ein, da es sich meist um psychophysiologische Tests handelt, deren Objektivität nicht immer vorausgesetzt werden kann [33].

Ein möglicher klinischer Ansatz bei der Detektion nozizeptiver Dysfunktion könnte der Einsatz Laser-evozierter Potentiale (LEP) sein. Sie sind zunehmend im Fokus der Diagnostik nozizeptiver Dysfunktion [109, 110]. Studien haben sich bereits mit dem Zusammenhang von Schmerzintensität und korrespondierenden LEPs befasst. Im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen beim Fibromyalgiesyndrom fanden einige Autoren erhöhte Amplituden und schlussfolgerten daraus eine veränderte kortikale

Erregbarkeit und erhöhte Reizwahrnehmung im Sinne einer zentralen Hyperalgesie [111]. In weiteren Studien könnten Daten mehrerer diagnostischer Methoden, wie QST, LEP sowie histologische Ergebnisse, die an einem einzelnen Patienten erhoben wurden, korreliert werden, um so einen möglichen Mechanismus eines neuropathischen Schmerzes zu objektivieren.

Eine Arbeitsgruppe des Endometriosezentrums der Charité, Campus Benjamin Franklin beschäftigt sich aktuell mit der Auswertung der hier in Teilen verwendeten Fragebögen aller Patientinnen mit Endometriose. Dort könnten sich eventuelle Zusammenhänge zwischen den vielen Variablen der Erkrankung und der Schmerzcharakteristika ergeben. Die Ergebnisse bleiben abzuwarten.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Gambone, J.C., et al., *Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process*. Fertility and Sterility, 2002. **78**(5): p. 961-972.
2. Vercellini, P., *Endometriosis: What a Pain It Is*. Semin Reprod Med, 1997. **15**(03): p. 251-261.
3. Kaiser, A., et al., *The influence of peritoneal endometriotic lesions on the generation of endometriosis-related pain and pain reduction after surgical excision*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009. **280**(3): p. 369-373.
4. Tokushige, N., et al., *Nerve fibres in peritoneal endometriosis*. Hum. Reprod., 2006. **21**(11): p. 3001-3007.
5. Won, H.R.A., J., *Optimal management of chronic cyclical pelvic pain: an evidence-based and pragmatic approach*. International Journal of Womens Health, 2010. **2012**:2: p. 263-277.
6. *Editorial The need of a taxonomy*. PAIN, 1979. **6**(3): p. 247-252.
7. Zhuo, M., *Neuronal mechanism for neuropathic pain*. Molecular Pain, 2007. **3**(1): p. 14.
8. Wörz, R., ed. *Differenzierte Medikamentöse Schmerztherapie*. Vol. 2. Auflage. 2001, Urban & Fischer: München.
9. Schäfer, M., *Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes*, in *Studentenskripte für Q13, Palliativ- und Schmerzmedizin*. 2013. p. 1-17.
10. DeLeo, J.A., *Basic Science of Pain*. The Journal of Bone & Joint Surgery, 2006. **88**(suppl\_2): p. 58-62.
11. Levine, J.a.T., Y., ed. *Inflammatory Pain*. Textbook of Pain. Vol. 3rd Edition. 1994, Churchill Livingstone. 45-56.
12. Basbaum, A.I., et al., *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. Cell, 2009. **139**(2): p. 267-284.
13. Melzack, R.a.K., J., ed. *Pain measurement in persons of pain*. Textbook of Pain, ed. P.a.M. Wall, R. Vol. 3rd Edition. 1994, Churchill Livingstone. 337-351.
14. McMahon, S.B., ed. *Mechanism of cutaneous, deep and visceral pain*. Textbook of Pain, ed. P.a.M. Wall, R. Vol. 3rd Edition. 1994, Churchill Livingstone. 129-151.
15. Bradesi, S., *Role of spinal cord glia in the central processing of peripheral pain perception*. Neurogastroenterology & Motility, 2010. **22**(5): p. 499-511.
16. Woolf, C.J., *Generation of acute pain: Central mechanism*. British Medical Bulletin, 1991. **47**(3): p. 523-533.
17. Woolf, C.J., *Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain*. PAIN, 2011. **152**(3, Supplement 1): p. S2-S15.
18. Latremoliere, A. and C.J. Woolf, *Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity*. The Journal of Pain, 2009. **10**(9): p. 895-926.
19. Drdla, R. and J. Sandkuhler, *Long-term potentiation at C-fibre synapses by low-level presynaptic activity in vivo*. Molecular Pain, 2008. **4**(1): p. 18.
20. Jensen, M.P., *A Neuropsychological Model of Pain: Research and Clinical Implications*. The Journal of Pain, 2010. **11**(1): p. 2-12.
21. Woolf, C.J.M.B.B.C.P.D.M.R.C.P., *Central Sensitization: Uncovering the Relation between Pain and Plasticity*. Anesthesiology, 2007. **106**(4): p. 864-867.
22. Waters-S., *Cognitive-Behavioral Therapy for Pain in Older Adults*. IASP Press, 2005, . **239**.
23. Taxonomy working group. *Classification of Chronic Pain*. 2011.
24. Apkarian, A.V., M.N. Baliki, and P.Y. Geha, *Towards a theory of chronic pain*. Progress in Neurobiology, 2009. **87**(2): p. 81-97.
25. Magnus, F., et al., *EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain*. European urology, 2009. **57**(1): p. 35-48.
26. *ACOG Practice Bulletin #51: Chronic Pelvic Pain*. Obstetrics & Gynecology, 2004. **103**(3): p. 589-605.

27. Treede, R.D.M., et al., *Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes* SYMBOL SYMBOL. *Neurology*, 2008. **70**(18): p. 1630-1635.
28. Blomqvist, A. and A. Craig, *Is neuropathic pain caused by the activation of nociceptive-specific neurons due to anatomic sprouting in the dorsal horn?* *The Journal of Comparative Neurology*, 2000. **428**(1): p. 1-4.
29. Baron, R., *Neuropathische Schmerzen. Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie.* *Anaesthesist*, 2000. **49**: p. 373-386.
30. Baron, R. and R.D. Treede, *Diagnostik neuropathischer Schmerzen.* *Diagnosis of neuropathic pain*, 2007. **132**(41): p. 2139-2144.
31. Freynhagen, R., et al., *painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain.* *Current Medical Research and Opinion*, 2006. **22**(10): p. 1911-1920.
32. Melzack, R., *The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods.* *PAIN*, 1975. **1**(3): p. 277-299.
33. Cruccu, G. and A. Truini, *Tools for Assessing Neuropathic Pain.* *PLoS Med*, 2009. **6**(4): p. e1000045.
34. Stefano, G., et al., *Laboratory tools for assessing neuropathic pain.* *Neurological Sciences*, 2012. **33**(1): p. 5-7.
35. R. Baron, T.R.T., *Schmerz und QST: .."messen, was messbar ist"...* in *Schmerz 2009*. 2009.
36. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials.* *European Journal of Pain*, 2006. **10**(1): p. 77-88.
37. Valeriani, M., et al., *Clinical usefulness of laser evoked potentials.* *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2012. **42**(5): p. 345-353.
38. Matarese, G., et al., *Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease?* *Trends in Molecular Medicine*, 2003. **9**(5): p. 223-228.
39. Bulun, S.E., *Endometriosis.* *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(3): p. 268-279.
40. Giudice, L.C., *Endometriosis.* *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(25): p. 2389-2398.
41. Gülden Halis, S.M., Andreas Ebert, *Diagnose und Therapie der tief-infiltrierenden Endometriose.* *Dtsch Arztebl Int* 2010. **107**(25): p. 446-56.
42. Koninckx, P.R. and D. Martin, *Treatment of deeply infiltrating endometriosis.* *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 1994. **6**(3): p. 231-241.
43. Adamson, G.D., *Endometriosis classification: an update.* *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2011. **23**(4): p. 213-220.
44. L. Mettler, T.S., *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 2003 **Jan-Mar** (7(1)): p. 15-18. .
45. Lebovic, D.I., M.D. Mueller, and R.N. Taylor, *Immunobiology of endometriosis.* *Fertility and Sterility*, 2001. **75**(1): p. 1-10.
46. Berkley, K.J., A.J. Rapkin, and R.E. Papka, *The Pains of Endometriosis.* *Science*, 2005. **308**(5728): p. 1587-1589.
47. Mechsner, S., et al., *Oxytocin receptor expression in smooth muscle cells of peritoneal endometriotic lesions and ovarian endometriotic cysts.* *Fertility and Sterility*, 2005. **83**(4, Supplement 1): p. 1220-1231.
48. Leyendecker, G., et al., *Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium.* *Hum. Reprod.*, 2002. **17**(10): p. 2725-2736.
49. Clement, P., *History of gynecological pathology. IX. Dr. JA Sampson.* *International Journal of Gynecological Pathology*, 2001. **20** (1)(January 2001): p. 86-101.
50. Sampson, J.A., *Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation.* *Am J Pathol.*, 1927. **March**; **3**(2): : p. 93-110.43.
51. Leyendecker, G., L. Wildt, and G. Mall, *The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair.* *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2009. **280**(4): p. 529-538.
52. Leyendecker, G., et al., *Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra.* *Hum Reprod Update*, 1998. **4**(5): p. 752-762.

53. Koninckx, P.R., D. Barlow, and S. Kennedy, *Implantation versus Infiltration: The Sampson versus the Endometriotic Disease Theory*. Gynecologic and Obstetric Investigation, 1999. **47**(Suppl. 1): p. 3-10.
54. Becker, C.M. and R.J. D'Amato, *Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis*. Microvascular Research, 2007. **74**(2-3): p. 121-130.
55. Becker, C.M., et al., *Angiogenese und Endometriose*. Angiogenesis and Endometriose, 2004. **126**(04): p. 252-258.
56. Abrao, M.S., et al., *Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes*. Fertility and Sterility, 2006. **86**(3): p. 543-547.
57. Tariverdian, N., et al., *Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach*. Seminars in Immunopathology, 2007. **29**(2): p. 193-210.
58. Mechsner, S., et al., *A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions*. Fertility and Sterility, 2009. **92**(6): p. 1856-1861.
59. Anaf, V., et al., *Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis*. Hum. Reprod., 2002. **17**(7): p. 1895-1900.
60. Wang, G., et al., *Rich innervation of deep infiltrating endometriosis*. Hum. Reprod., 2009. **24**(4): p. 827-834.
61. Mechsner, S., et al., *Growth-associated protein 43-positive sensory nerve fibers accompanied by immature vessels are located in or near peritoneal endometriotic lesions*. Fertility and Sterility, 2007. **88**(3): p. 581-587.
62. Vercellini, P., et al., *Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach*. Gynecological Endocrinology, 2009. **25**(3): p. 149-158.
63. Berkley, K.J., *A life of pelvic pain*. Physiology & Behavior, 2005. **86**(3): p. 272-280.
64. Green, I., et al., *Interventional Therapies for Controlling Pelvic Pain: What is the Evidence?* Current Pain and Headache Reports, 2010. **14**(1): p. 22-32.
65. Fraser, I.S., *Mysteries of endometriosis pain: Chien-Tien Hsu Memorial Lecture 2009*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2010. **36**(1): p. 1-10.
66. Lorençatto, C., et al., *Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2006. **85**(1): p. 88-92.
67. Siedentopf, F., *Chronischer Beckenschmerz der Frau aus gynäkologischer Sicht*. Der Urologe A, 2009. **48**(10): p. 1193-1198.
68. Sepulcri, R.d.P. and V.F.d. Amaral, *Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2009. **142**(1): p. 53-56.
69. Nnoaham, K.E., et al., *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries*. Fertility and Sterility, 2011. **96**(2): p. 366-373.e8.
70. Levy, A.P., 1,2 Katherine M. Osenenko, BSc,1 Greta Lozano-Ortega,, *Economic Burden of Surgically Confirmed Endometriosis in Canada*, in *Obstet Gynaecol Can* 2011. p. 830-837.
71. Hsu, A.L.M.D., et al., *Relating Pelvic Pain Location to Surgical Findings of Endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 2011. **118**(2, Part 1): p. 223-230.
72. Abbott, J., et al., *Laparoscopic excision of endometriosis: A randomized, placebo-controlled trial*. Fertility and Sterility, 2004. **82**(4): p. 878-884.
73. Hirschelmann, A., et al., *A review of the problematic adhesion prophylaxis in gynaecological surgery*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2012. **285**(4): p. 1089-1097.
74. *Practice Bulletin No. 114: Management of Endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 2010. **116**(1): p. 223-236.
75. Evans, S., G. Moalem-Taylor, and D.J. Tracey, *Pain and endometriosis*. Pain, 2007. **132**(Supplement 1): p. S22-S25.
76. McAllister, S.L., et al., *Endometriosis-induced vaginal hyperalgesia in the rat: Role of the ectopic growths and their innervation*. PAIN, 2009. **147**(1): p. 255-264.

77. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. 123(3): p. 231-243.
78. C.Geber, A.S., D.Pfau, *Zertifizierungsrichtlinien für QST-Labore*. Der Schmerz, 2009. Vol 23, Number 1 / Feb.2009: p. 65-69.
79. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., *Manual for the State-Trait-Anxiety-Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1970.
80. Geissner, E.J., *The Pain Perception Scale--a differentiated and change-sensitive scale for assessing chronic and acute pain*]. Die Rehabilitation (Stuttgart), 1995 34(4): p. XXXV -XLIII
81. Tait, R.C., Pollard, C.A., Margolis R.B. et al. , *The Pain Disability Index: psychometric and validity data*. Arch Phys Med Rehabil, 1987;. 68: p. 438–41.
82. Hautzinger, M., Bailer, M., *Die allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Weinheim: Beltz Test, 1993.
83. Magerl, W., et al., *Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data*. PAIN, 2010. 151(3): p. 598-605.
84. Stevens, S.S., *On the psychophysical law.*, in *Psychophysical Review*, . 1957. p. 153-181.
85. dell'Endometriosi, G.I.p.I.S., *Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain*. Human Reproduction, 2001. 16(12): p. 2668-2671.
86. Rezaii, T. and M. Ernberg, *Influence of oral contraceptives on endogenous pain control in healthy women*. Experimental Brain Research, 2010. 203(2): p. 329-338.
87. Tommaso, M., *Pain Perception during Menstrual Cycle*. Current Pain and Headache Reports, 2011. 15(5): p. 400-406.
88. Pogatzki-Zahn, E., *Hormones and pain – a “rebirth”*. PAIN, 2013. 154(4): p. 495-496.
89. Shipton, E.A., *The transition from acute to chronic post surgical pain*. Anaesthesia & Intensive Care, 2011. 39(5): p. 824-836.
90. Althaus, A., et al., *Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain*. European Journal of Pain, 2012. 16(6): p. 901-910.
91. Magerl, W. and R.-D. Treede, *Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects*. Neuroscience Letters, 2004. 361(1–3): p. 136-139.
92. Bajaj, P., et al., *Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study*. The Journal of Pain, 2003. 4(7): p. 372-380.
93. Geber, C., et al., *Numbness in clinical and experimental pain - A cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function*. Pain, 2008. 139(1): p. 73-81.
94. Baron R, S.M., Maag R, *Krankheitsmechanismen neuropathischer Schmerzen: ein Ausblick*. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 2006. 2: p. 9-15.
95. Fillingim, R., et al., *Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle*. Psychosomatic Medicine, 1997. 59(5): p. 512-520.
96. Maier, C., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes*. PAIN, 2010. 150(3): p. 439-450.
97. Hüge, V., et al., *Complex Interaction of Sensory and Motor Signs and Symptoms in Chronic CRPS*. PLoS ONE, 2011. 6(4): p. e18775.
98. Gierthmühlen, J., et al., *Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury*. PAIN, 2012. 153(4): p. 765-774.
99. Blumenstiel, K.M.D., et al., *Quantitative Sensory Testing Profiles in Chronic Back Pain Are Distinct From Those in Fibromyalgia*. Clinical Journal of Pain, 2011. 27(8): p. 682-690.
100. Pfau, D.B., et al., *Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome*. PAIN, 2009. 147(1–3): p. 72-83.
101. Weiwei He, et al., *Generalized Hyperalgesia in Women With Endometriosis and Its Resolution Following a Successful Surgery*. Reproductive Sciences, 2010. 17(12): p. 1099-1111.
102. Neziri, A.Y., et al., *Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients*. PAIN, 2010. 151(3): p. 798-805.
103. Woolf, C.J., *Wind Up and Central Sensitisation*. PAIN, 1996. 66(2–3): p. 105-108.

104. Roth, R.S., M.R. Punch, and J.E. Bachman, *Psychological Factors and Chronic Pelvic Pain in Women: A Comparative Study With Women With Chronic Migraine Headaches*. Health Care for Women International, 2011. **32**(8): p. 746-761.
105. Stratton, P. and K.J. Berkley, *Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications*. Human Reproduction Update, 2011. **17**(3): p. 327-346.
106. Klauenberg, S., et al., *Depression and changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism*. PAIN, 2008. **140**(2): p. 332-343.
107. Chong, P.S.T. and D.P. Cros, *Technology literature review: Quantitative sensory testing*. Muscle & Nerve, 2004. **29**(5): p. 734-747.
108. R. F.Schmidt, F.L., G.Thews, ed. *Physiologie des Menschen*. Vol. 29. Auflage. 2005, Springer-Medizin-Verlag: Heidelberg. 320-322.
109. Treede, R.-D., J. Lorenz, and U. Baumgärtner, *Clinical usefulness of laser-evoked potentials*. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2003. **33**(6): p. 303-314.
110. Garcia-Larrea, L., *Objective pain diagnostics: Clinical neurophysiology*. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2012. **42**(4): p. 187-197.
111. de Tommaso, M., et al., *Laser-Evoked Potentials Habituation in Fibromyalgia*. The Journal of Pain, 2011. **12**(1): p. 116-124.

## 6. Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Professor Christoph Stein für meine Aufnahme in den Kreis seiner Doktoranden und wertvolle Begleitung, gründliche Korrektur und notwendige Kritik an meiner Arbeit.

Ich möchte mich bei Andreas Kopf für die Idee und das Konzept der vorliegenden Arbeit bedanken. Ich danke für seine kontinuierliche, geduldige und kluge Begleitung während der Fertigstellung. Seine Meinung war mir immer sehr wichtig und die gemeinsamen Gespräche eine große Motivation.

Ich danke Frau Sylvia Mechsner. Sie war mir eine große Hilfe bei der Rekrutierung von möglichen Patientinnen. Auch hat sie mir zum Thema Endometriose wichtige Grundlagen mitgegeben. Ich konnte sie jederzeit um Rat fragen und sie hat meine Arbeit stets mit Interesse begleitet.

Ein Dank gilt Herrn Walter Magerl von DFNS, der mir sowohl bei der statistischen Auswertung meiner Daten und als auch bei dem Erstellen der Graphiken eine ganz wichtige Hilfe war. Zusätzlich hat er sich immer gerne Zeit genommen, mir bei offenen Fragen weiter zu helfen.

Frau Andrea Stroux hat mich in statistischen Fragestellungen begleitet und immer Verständnis für meine Fragen aufgebracht. Dafür danke ich ihr.

Ein herzlicher Dank gehört meinen 31 Patientinnen, ohne deren Bereitschaft, sich untersuchen zu lassen, die Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Und natürlich ein Dank auch meine 15 Probandinnen, die sich Zeit für mich genommen haben.

Meiner Familie danke ich für die Geduld mit mir während der Fertigstellung der Arbeit.

Meinen Freunden Mechthild Volke-Gorißen und Jens Grasser danke ich für die Unterstützung bei den Korrekturarbeiten.

## **7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Möller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Hyperalgesiemechanismen bei Patientinnen mit Endometriose* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE –[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum:

Unterschrift:

## 9. Anhang

### 9.1 Auszüge aus dem Schmerzfragebogen der Schmerz- und Endometrioseambulanz, Charité, Campus Benjamin Franklin

Folgende Auszüge aus dem Fragenbogen der Schmerz- und Endometrioseambulanz der Charité am Campus Benjamin Franklin wurden für die vorliegenden z. T. Arbeit mit ausgewertet.

#### 9.1.1 Fragen nach zyklusabhängigen Schmerzen/ Seite 5

##### 2. Zyklusabhängige Schmerzen

treten regelmäßig zu gleichen Zeiten während des Zyklus auf.

##### • Haben Sie zyklusabhängige Schmerzen?

nein

→ weiter mit Frage 3 (Seite 9)

ja

a) Haben Sie **Regelschmerzen** (Schmerzen während der Blutung)?  ja  nein

An wie vielen Tagen der Regel? ..... Tage

Bestehen diese Regelschmerzen seit Ihrer 1. Regel?  ja  nein

→ falls nein, seit wann bestehen diese Schmerzen? \_\_\_\_\_

##### • Wie fühlen sich die Regelschmerzen typischerweise an?

attackenartig und einschließend

dauerhaft und brennend

dumpf und drückend

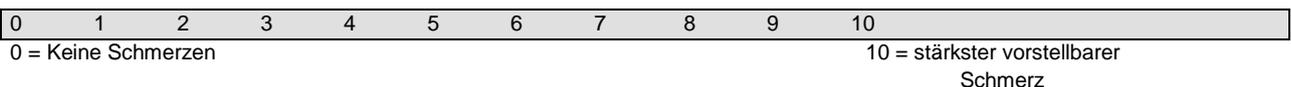
ziehend

krampfartig

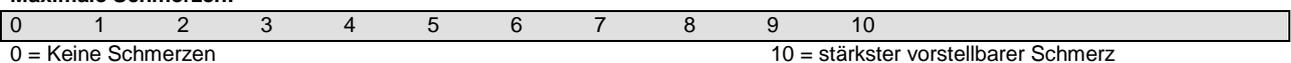
##### • Wie stark sind die Regelschmerzen?

Markieren Sie bitte zunächst auf allen drei Schmerzskalen die Stärke Ihrer Regelschmerzen.

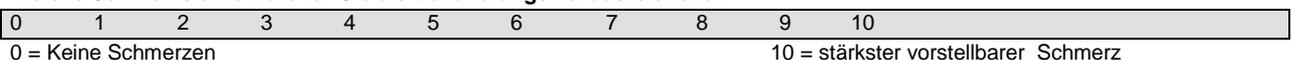
Typische Schmerzstärke:



**Maximale Schmerzen:**



**Welche Schmerzstärke wäre für Sie als Behandlungsziel ausreichend?**



## 9.1.2 Fragen nach zyklusunabhängigen Schmerzen/ Seite 9

### 3. Zyklusunabhängige Schmerzen

treten unregelmäßig auf und stehen in keinem Zusammenhang mit dem Zyklus (z.B. ständiger Dauerschmerz).

- Haben Sie zyklusunabhängige Unterbauchschmerzen?

nein → weiter mit Frage 4 (Seite 12)  
 ja

An wie vielen Tagen im Monat? .....

→ seit wann bestehen diese Schmerzen? \_\_\_\_\_

- Wie fühlen sich die zyklusunabhängigen Schmerzen typischerweise an?

attackenartig und einschießend   
dauerhaft und brennend   
dumpf und drückend   
ziehend   
krampfartig

- Wie stark sind die zyklusunabhängigen Schmerzen?

Markieren Sie bitte die Schmerzstärke der zyklusunabhängigen Schmerzen:

Typische Schmerzstärke:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 = Keine Schmerzen 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz

**Maximale Schmerzstärke:**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 = Keine Schmerzen 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz

## 9.2. Eigener Fragebogen

### Zusatzfragebogen zur QST-Studie / Endometriose

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Geb-Datum \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Seit wann besteht die Diagnose Endometriose? \_\_\_\_\_

An wie vielen Tagen im Monat haben Sie Schmerzen? \_\_\_\_\_

Sind es zyklusabhängige Schmerzen? \_\_\_\_\_

Haben Sie auch an anderen Tagen Schmerzen? \_\_\_\_\_

Wie hoch ist Ihr monatlicher Schmerzmittelbedarf? \_\_\_\_\_

Auf der Schmerzskala würden Sie Ihre durchschnittliche Schmerzstärke einordnen? \_\_\_\_\_

Wie viele Operationen haben Sie schon hinter sich? \_\_\_\_\_

Hormoneinnahme? \_\_\_\_\_ welche? \_\_\_\_\_