

Aus der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock, Direktor Prof. Dr. Alexander Storch

Betreuer: PD Dr. med. Tim Jürgens

Das Burning Mouth Syndrom

Eine multimodale Charakterisierungsstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von Melanie Schmidt | geb. am 28.09.1997 in Rostock

Rostock | 14.03.2025

Gutachter:

PD Dr. med. Tim Jürgens, KMG Klinik Güstrow Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Janne Gierthmühlen, UKSH Kiel Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

PD Dr. Dr. Michael Dau, Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Rostock

Jahr der Einreichung: 2025

Jahr der Verteidigung: 2026

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005775

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
1.1	Anatomische Grundlagen	2
1.1.1	Nervus trigeminus.....	2
1.1.2	Aufbau und Innervation der Mundhöhle	3
1.1.3	Aufbau und Innervation der Zunge.....	4
1.1.4	Innervation des Ober- und Unterkiefers	5
1.1.5	Aufbau und Innervation der Speicheldrüsen	5
1.2	Physiologische Grundlagen der somatosensorischen Sensibilität.....	6
1.2.1	Mechanische Oberflächensensibilität.....	6
1.2.2	Thermosensibilität.....	6
1.2.3	Nozizeption.....	7
1.3	Klassifikationen und Einteilungen des Burning Mouth Syndroms	7
1.3.1	Klassifikation nach Lamey und Lewis.....	8
1.3.2	Einteilung in ein primäres und sekundäres Burning Mouth Syndrom.....	8
1.3.3	ICHD-3 und ICOP	10
1.4	Theorien zur Pathophysiologie des primären Burning Mouth Syndroms	11
1.4.1	Small Fiber Neuropathie	12
1.4.2	Dysfunktion des trigeminalen Systems	12
1.4.3	Beteiligung des zentralen Nervensystems	13
1.4.4	Rolle des Östrogens	13
1.5	Diagnostik des Burning Mouth Syndroms	14
1.6	Therapie des Burning Mouth Syndroms.....	16
II.	Fragestellung und Zielsetzung	17
III.	Material und Methoden.....	18
3.1	Patienten	18
3.2	Design und Ablauf der Studie	19
3.3	Charakterisierung des klinischen Zustandes.....	20

3.4	Körperlich-neurologische Untersuchung	20
3.5	Erhebung der Scores und Fragebögen	21
3.5.1	Schmerzspezifische Fragebögen	21
3.5.1.1	Numerische Schmerzskala (NRS)	21
3.5.1.2	Douleur Neuropathique 4 (DN-4)	21
3.5.1.3	Short-Form McGill Schmerzfragebogen	21
3.5.1.4	Pain Disability Index (PDI)	22
3.5.2	Fragebögen zur Lebensqualität	22
3.5.2.1	EQ-5D	22
3.5.2.2	Oral-Health-Impact Profile Germany (OHIP-G 53)	23
3.5.3	Fragebögen zu psychiatrischen Erkrankungen	23
3.5.3.1	Clinical Global Impression (CGI).....	23
3.5.3.2	Patient Health Questionnaire (PHQ-D)	23
3.5.3.3	Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)	25
3.5.3.4	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D).....	25
3.5.3.5	Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)	26
3.5.4	Fragebögen zur Persönlichkeit	26
3.5.4.1	Toronto Alexithymie Skala 26 (TAS-26)	26
3.5.5	Fragebögen zum Schlaf.....	27
3.5.5.1	Pittsburgh Schlafqualität Index (PSQI).....	27
3.6	Elektrophysiologische Diagnostik.....	27
3.6.1	Elektroneurographie	27
3.6.2	Trigeminus SEP	28
3.6.3	Blinkreflex	28
3.7	Blutuntersuchungen.....	29
3.8	Quantitative sensorische Testung (QST)	29
3.8.1	Thermische Detektions- und Schmerzschwellen.....	29
3.8.2	Taktile Detektionsschwelle	30
3.8.3	Mechanische Schmerzschwelle	31

3.8.4	Mechanische Schmerzintensität und dynamische mechanische Allodynie.....	32
3.8.5	Wind-Up Ratio	33
3.8.6	Vibrationsdetektionsschwelle	34
3.8.7	Druckschmerzschwelle	34
3.8.8	Auswertung der quantitativen sensorischen Testung	35
3.9	Transkranielle B-Bild-Sonographie	35
3.10	Statistische Auswertung.....	37
IV.	Ergebnisse	39
4.1	Patienten	39
4.2	Schmerzanamnese.....	43
4.3	Körperliche Untersuchung	47
4.4	Fragebögen und Scores	47
4.4.1	Schmerzspezifische Fragebögen.....	47
4.4.1.1	Numerische Rating Skala	48
4.4.1.2	Short-Form McGill Schmerzfragebogen.....	49
4.4.1.3	Douleur Neuropathique 4	49
4.4.2	Fragebögen zur Lebensqualität	50
4.4.2.1	Pain Disability Index	51
4.4.2.2	EQ-5D	51
4.4.2.3	OHIP-G53.....	52
4.4.3	Fragebögen zu psychiatrischen Erkrankungen	52
4.4.3.1	Clinical Global Impression	54
4.4.3.2	PHQ-D.....	55
4.4.3.3	HAM-D.....	55
4.4.3.4	HADS-D.....	56
4.4.3.5	HAM-A.....	56
4.4.4	Fragebögen zur Persönlichkeit	56
4.4.4.1	TAS-26	56
4.4.5	Fragebogen zum Schlaf.....	57

4.4.5.1	PSQI.....	57
4.5	Elektrophysiologie.....	57
4.6	Blutuntersuchung.....	58
4.7	Quantitative sensorische Testung.....	59
4.7.1	Thermische Detektions- und Schmerzschwellen (bezogen auf normierte Daten)...	65
4.7.2	Taktile Detektionsschwelle und mechanische Schmerzschwelle (bezogen auf normierte Daten)	66
4.7.3	Mechanische Schmerzintensität, dynamische mechanische Allodynie und Wind-Up Ratio (bezogen auf normierte Daten).....	67
4.7.4	Vibrationsdetektionsschwelle und Druckschmerzschwelle (bezogen auf normierte Daten) 68	
4.8	Transkranielle B-Bild-Sonographie	69
V.	Diskussion	70
5.1	Fragebögen und Scores	72
5.1.1	Schmerzspezifische Fragebögen.....	72
5.1.2	Fragebögen zur Lebensqualität	72
5.1.3	Fragebögen zu psychiatrischen Erkrankungen und zum Schlaf.....	73
5.2	Elektrophysiologische Untersuchungen	74
5.2.1	Elektroneurographie	74
5.2.2	Somatosensorisch evozierte Potentiale	74
5.2.3	Blinkreflex.....	75
5.3	Quantitative sensorische Testung.....	75
5.3.1	Thermische Testungen	76
5.3.2	Mechanische Testungen.....	77
5.4	Transkranielle B-Bild-Sonographie	78
5.5	Vorteile und Limitationen der Studie	79
VI.	Zusammenfassung	80
VII.	Literaturverzeichnis.....	83
VIII.	Eidesstattliche Versicherung.....	91
IX.	Danksagung	91

X.	Thesen.....	92
XI.	Lebenslauf.....	93
XII.	Anhang	94
12.1	Abbildungsverzeichnis	94
12.2	Tabellenverzeichnis	95
12.3	Abkürzungsverzeichnis	96

I. Einleitung

Beim Burning Mouth Syndrom handelt es sich um eine chronische Schmerzerkrankung mit bisher weitestgehend unbekannter Genese, die gekennzeichnet ist durch einen brennenden Schmerz in der Mundhöhle, besonders im Bereich der vorderen 2/3 der Zunge, des Zungenrückens, der lateralen Zunge, der Lippen und des harten Gaumens bei klinisch unauffälliger Mukosa. Selten sind auch der Mundboden, der weiche Gaumen und/oder der Oropharynx betroffen.¹ Die Schmerzen treten dabei wiederkehrend täglich für mindestens zwei Stunden über mehr als drei Monate auf.² Die Prävalenz in der Bevölkerung schwankt in Abhängigkeit der diagnostischen Kriterien zwischen 0,7% und 15%.³ Frauen sind hierbei 5-7x häufiger betroffen als Männer. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu.^{3,4} Kinder und Jugendliche sind so gut wie nie betroffen und die Erkrankung tritt auch nur sehr selten bei Menschen unter dem 30. Lebensjahr auf. Die am häufigsten betroffene Personengruppe sind postmenopausale Frauen.⁵ Das Durchschnittsalter bei Frauen beträgt 60 Jahre, wohingegen Männern am häufigsten um das 40. oder 85. Lebensjahr betroffen sind.⁶ Die Schmerzen werden als sehr verschieden und wenig konstant, meist aber als brennend, stechend und/oder kribbelnd beschrieben. Häufig nehmen die Schmerzen im Laufe des Tages zu mit einer maximalen Schmerzintensität am Abend und einer Beeinträchtigung des Schlafes.⁷ Bei einigen Patienten kommt es durch Essen, Trinken, Kaugummi kauen oder anderen Tätigkeiten zu einer Linderung der Beschwerden.^{1,8} Die Verteilung der Schmerzen hält sich nicht an die Versorgungsgebiete der peripheren Nerven und sie treten häufig bilateral und symmetrisch auf mit einer moderaten bis starken Schmerzintensität.^{1,9} Oft spielen Faktoren wie Stress, Ermüdung und scharfes Essen eine Rolle als Schmerztrigger.⁶ Ungefähr 70% der BMS-Patienten weisen neben den Schmerzen auch Geschmacksveränderungen mit metallischem und/oder bitterem Charakter auf. Mundtrockenheit stellt ein weiteres Problem dar, welches bei 2/3 der Patienten auftritt. Dem zugrunde liegen möglicherweise quantitative und/oder qualitative Veränderungen des Speichels, z.B. eine vermehrte Konzentration von Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium und Amylase und/oder eine erhöhte Speichelviskosität.^{6,10-12} Bei einigen Patienten treten auch Phantomgerüche und -geschmäcke auf.¹ Viele Patienten haben zusätzlich oft unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, kranio-mandibuläre Dysfunktion, Schwindel, Konzentrationsstörungen sowie muskuloskelettale, dermatologische und/oder psychiatrische Komorbiditäten.^{11,13}

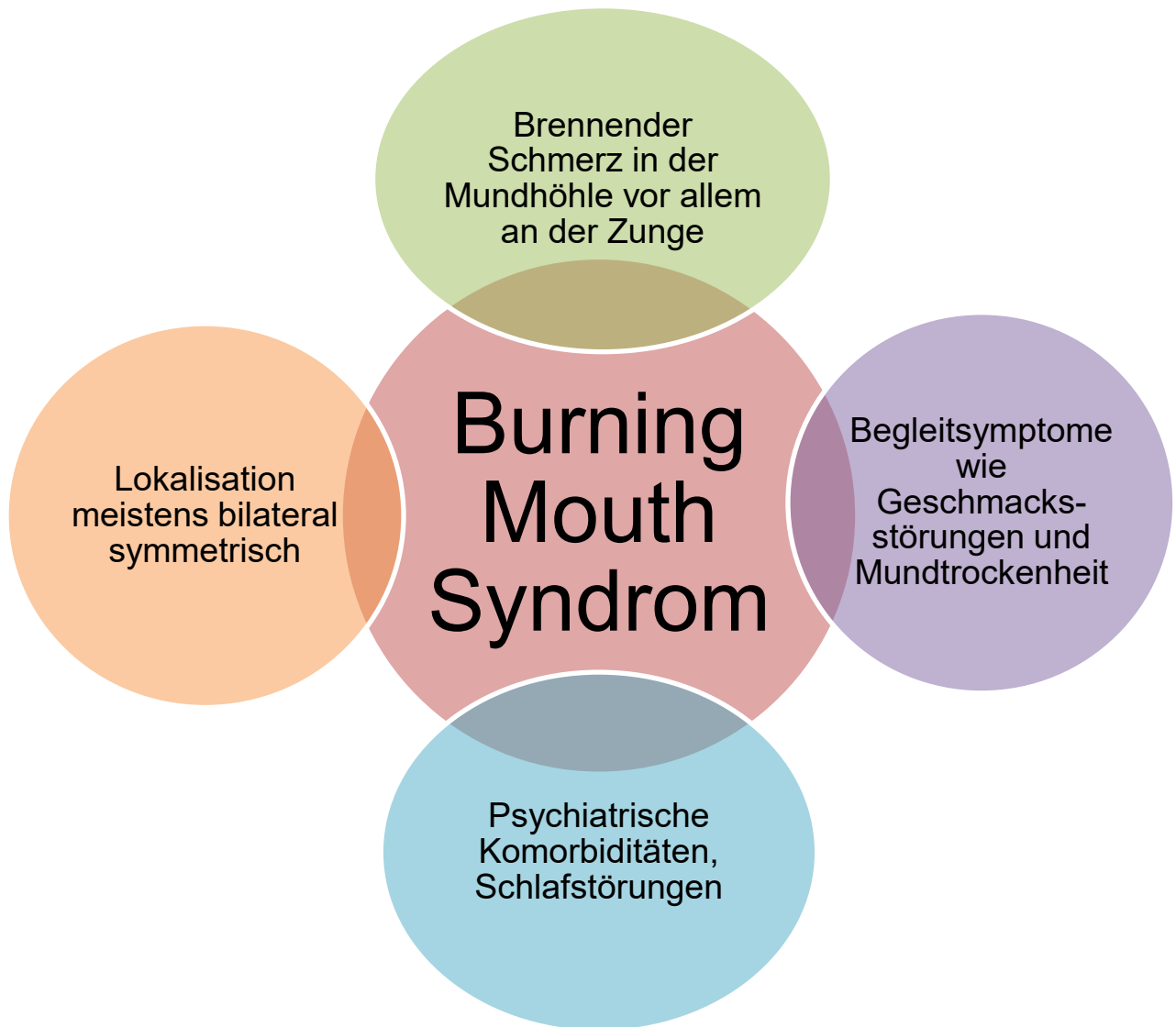


Abbildung 1 Symptomatik des Burning Mouth Syndroms

1.1 Anatomische Grundlagen

1.1.1 Nervus trigeminus

Der N. trigeminus spielt in der Versorgung des Gesichtes und Kopfes eine wesentliche Rolle. Er teilt sich auf in drei Hauptäste: den N. ophthalmicus (V1), den N. maxillaris (V2) und den N. mandibularis (V3). Der N. ophthalmicus wiederum gibt in seinem Verlauf die Nn. frontalis, nasociliaris und lacrimalis zur Versorgung der Stirnregion, von Teilen der Nase, der Dura der vorderen Schädelgrube und des Auges ab. Der N. maxillaris teilt sich in mehrere Äste zur Versorgung von Teilen der Nase und der Nasennebenhöhlen, den N. zygomaticus, den N. infraorbitalis und Ästen zur Versorgung des Oberkiefers. Vom N. mandibularis gehen die Nn.

buccalis, auriculotemporalis, lingualis, alveolaris inferior, mentalis, mylohyoideus, massetericus, temporales profundi und pterygoideus medialis und lateralis zur sensiblen Innervation der Wangenschleimhaut, der Schläfen- und vorderen Ohrmuschelregion, des Kiefergelenks, der vorderen 2/3 der Zunge, von Teilen des weichen Gaumens und des Unterkiefers sowie der motorischen Innervation der Kaumuskulatur ab.¹⁴ Die sensible Innervation vom hinteren Teil des Kopfes wird durch die Nn. occipitalis major und occipitalis minor gewährleistet, während der Hals vom N. transversus colli und N. auricularis magnus versorgt wird.

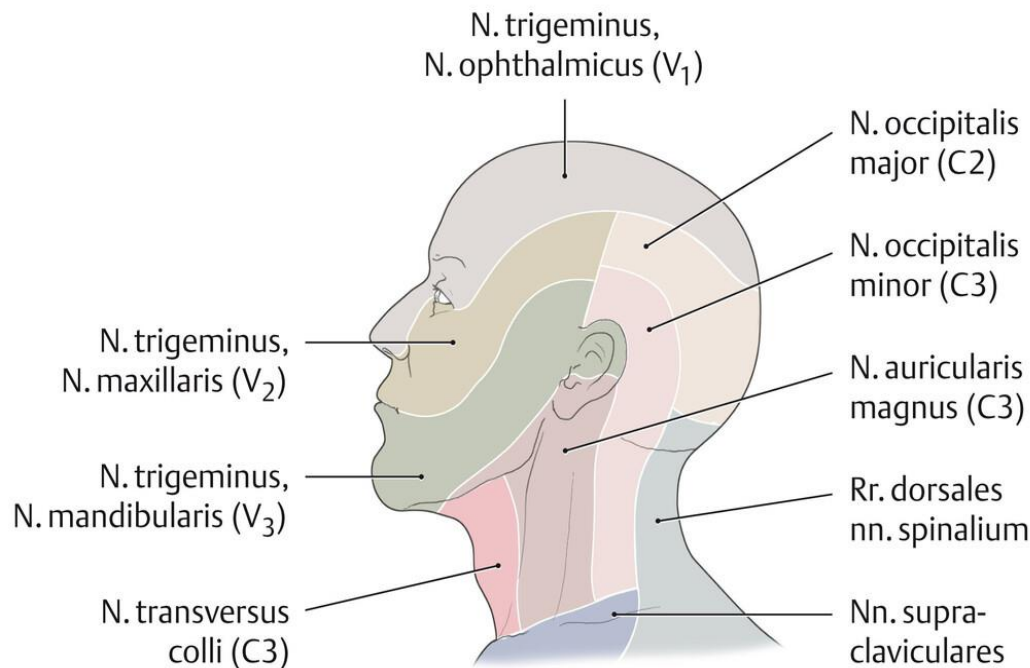


Abbildung 2 Sensible Innervation des Kopfes (Prometheus, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, 4. Auflage, S.89)

1.1.2 Aufbau und Innervation der Mundhöhle

Die Mundhöhle bildet die erste Station des Verdauungstraktes und ist wesentlich an der Sprachbildung und Kommunikation beteiligt. Unterteilt wird die Mundhöhle in das Vestibulum oris und die Cavitas oris propria. Zum Vestibulum oris gehören unter anderem auch die Unter- und Oberlippe, deren sensible Innervation durch Äste des N. infraorbitalis aus dem N. maxillaris und durch Äste des N. mentalis aus dem N. mandibularis erfolgt. Die Cavitas oris propria beginnt hinter der Zahnreihe. Das Dach der Mundhöhle wird gebildet aus dem harten und weichen Gaumen, die sensibel und vegetativ aus Ästen des Ganglion pterygopalatinum versorgt werden als Nn. palatini major und minor. Den Boden bildet die Zunge sowie der M. mylohyoideus. Der Arcus palatoglossus, der Arcus palatopharyngeus und die Fossa tonsillaris stellen die hintere Begrenzung der Mundhöhle dar, die übergeht in den Oropharynx.¹⁴

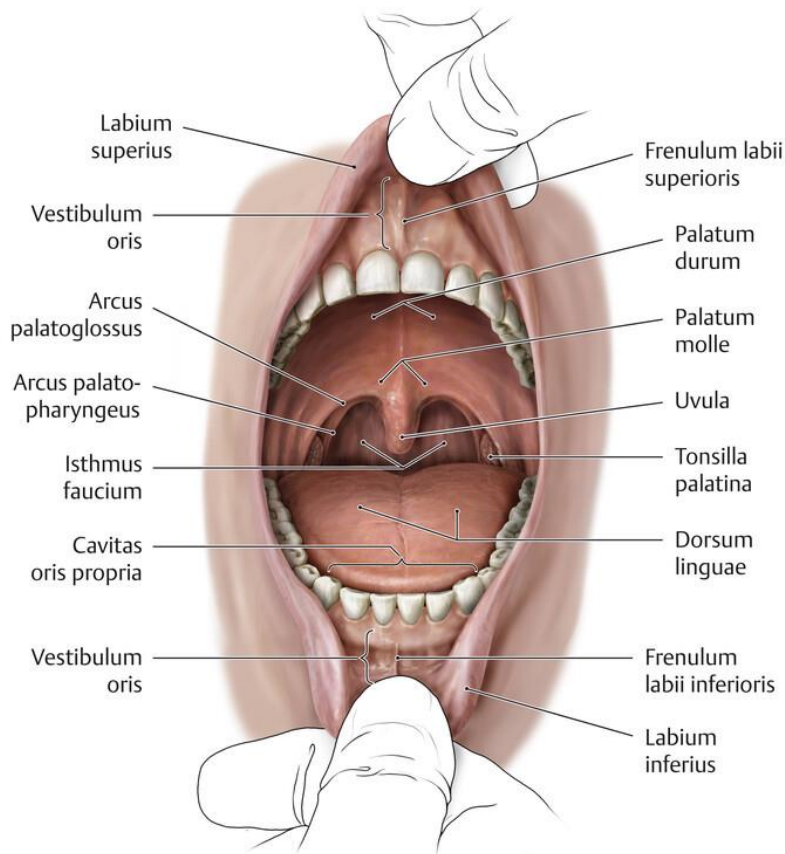


Abbildung 3: Anatomie der Mundhöhle (Prometheus Kopf-, Hals- und Neuroanatomie, 4. Auflage, S.186)

1.1.3 Aufbau und Innervation der Zunge

Die Zunge ist mit ihrer Funktion bei der Nahrungsaufnahme, Artikulation und beim Schmecken ein wichtiger Bestandteil der Mundhöhle. Sie gliedert sich in die Zungenwurzel, den Zungenkörper und die Zungenspitze. Innerhalb der Zungenschleimhaut kommen eine Reihe unterschiedlicher Zungenpapillen vor, bei denen es sich um spezialisierte Bindegewebszapfen mit verschiedenen Funktionen handelt. Man unterscheidet Papillae filiformes, die vor allem mechanische Reize wahrnehmen, von Papillae fungiformes, die für mechanische Reize sowie thermische und gustatorische Reize zuständig sind, und Papillae foliatae und Papillae vallatae für die Geschmackswahrnehmung. Die verschiedenen Geschmacksqualitäten können grob bestimmten Arealen der Zunge zugeordnet werden, die eine erhöhte Empfindlichkeit für diese Geschmäcke aufweisen. An der Zungenspitze wird vermehrt süß geschmeckt, am Seitenrand der Zunge mehr sauer und salzig, am Zungengrund und im Bereich der Papillae vallatae vermehrt bitter sowie in der Zungenmitte mehr umami. Die sensible Innervation der Zunge erfolgt

in den vorderen 2/3 durch den N. lingualis, einem Ast des N. trigeminus, an den sich Geschmacksfasern der Chorda tympani aus dem N. facialis angelagert haben. Das hintere Drittel wird gustatorisch und somatosensibel durch den N. glossopharyngeus innerviert. Im Bereich der Valleculae sowie der Vorderseite der Epiglottis wird die Versorgung durch den N. vagus gewährleistet. Die Schleimhaut unterhalb der Zunge wird sensibel vom N. sublingualis, einem Ast des N. mandibularis, innerviert.¹⁴

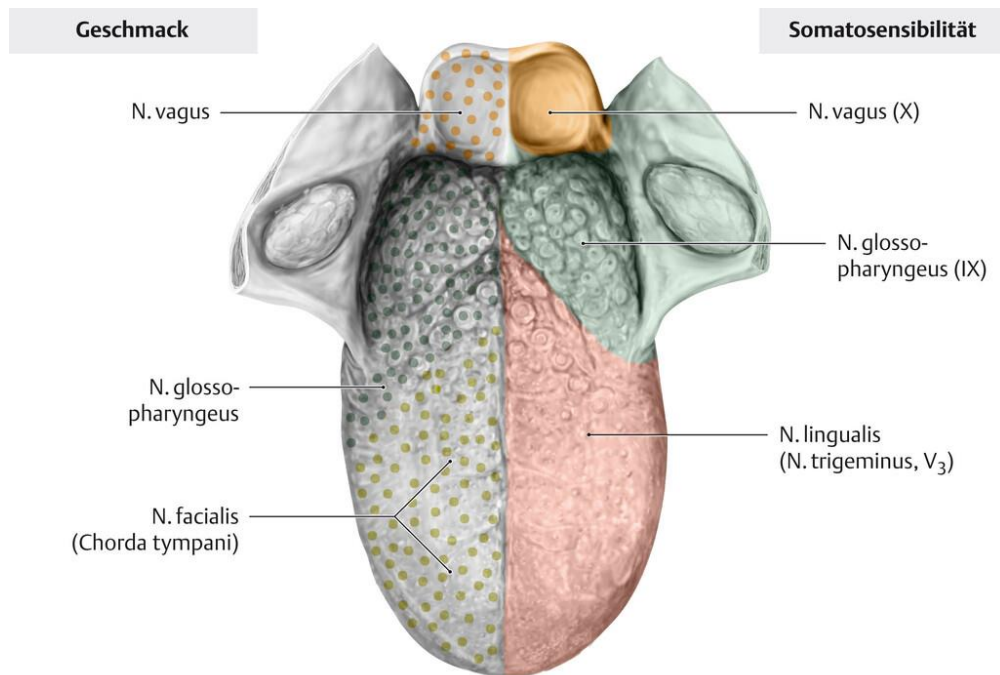


Abbildung 4: Innervation der Zunge (Prometheus Kopf-, Hals- und Neuroanatomie, 4. Auflage, S.191)

1.1.4 Innervation des Ober- und Unterkiefers

Die Zähne leisten mit der Zerkleinerung der Nahrung einen wichtigen Beitrag für die Verdauung. Die Innervation von Zähnen und Zahnfleisch wird durch den N. trigeminus gewährleistet, der in seinem Verlauf den N. alveolaris inferior aus dem N. mandibularis abgibt für die Versorgung des Unterkiefers und die Nn. alveolares superiores aus dem N. maxillaris für die Innervation des Oberkiefers.¹⁴

1.1.5 Aufbau und Innervation der Speicheldrüsen

Man unterteilt die Speicheldrüsen in verschiedene kleine Drüsen, die innerhalb der Mundschleimhaut verteilt sind, und die drei großen Speicheldrüsen: Glandula parotidea, Glandula submandibularis und Glandula sublingualis. Sie sind wichtig für die Produktion des Speichels, der zum einem für die Nahrungsdurchmischung und den Beginn der Verdauung sowie als

Schutz für die Mundschleimhaut und die Zähne eine wichtige Bedeutung hat. Die Parotis wird parasymphatisch durch Fasern des N. glossopharyngeus innerviert, wohingegen die Glandula sublingualis und die Glandula submandibularis über parasymphatische Fasern des N. facialis versorgt werden.¹⁴

1.2 Physiologische Grundlagen der somatosensorischen Sensibilität

Die somatosensorische Sensibilität wird unterteilt in die mechanische, thermische und nozi-zeptive Sensibilität. Es gibt verschiedene Mechanismen, die die Reizwahrnehmung verändern. Die Adaptation gibt die Geschwindigkeit und die Ausprägung der Abnahme der Antwort eines Sinnesrezeptors auf einen repetitiven Reiz an. Durch laterale Hemmung und Umfeldhemmung kann die räumliche Auflösung gesteigert werden.¹⁵

1.2.1 Mechanische Oberflächensensibilität

Die Wahrnehmung mechanischer Reize auf der Haut erfolgt durch Mechanorezeptoren. Man unterscheidet dabei die langsam adaptierenden Merkel-Zell- und Ruffini-Rezeptoren, die für die Wahrnehmung von Druck und Spannung verantwortlich sind, von den schnell adaptierenden Meißner- und Pacini-Rezeptoren für die Vermittlung von Berührung und Vibration. Berührungs- und Vibrationswahrnehmungen werden über die Hinterstrangbahn weitergeleitet, die gebildet wird aus Fasciculus gracilis und Fasciculus cuneatus, und in der Medulla oblongata in gleichnamigen Kernen auf das zweite Neuron verschaltet werden. Von dort gelangen die Informationen zum ventroposterolateralen Kern des Thalamus, die wiederum projizieren in den primären somatosensorischen Kortex (Gyrus postcentralis).¹⁵

1.2.2 Thermosensibilität

Über Thermorezeptoren wird die Empfindung von Temperaturreizen vermittelt. Kaltrezeptoren werden dabei vor allem von A δ -Fasern und Warmrezeptoren von C-Fasern gebildet. Thermische Reize unterliegen einer ausgeprägten Adaptation und eine Aktivierung der Thermorezeptoren erfolgt vor allem bei Temperaturänderungen. Es gibt eine sogenannte Indifferenztemperatur zwischen 31°C und 36°C, in der sowohl Kalt- als auch Warmrezeptoren aktiv sind und man die Temperatur nicht bewusst wahrnimmt, solange es zu keiner schnellen Änderung der Temperatur kommt. Bei Temperaturen über 45°C bzw. unter 10°C kommt es zu einem Übergang von Temperaturempfinden zu Schmerzempfindung durch eine zunehmende Aktivierung

von Nozizeptoren. Interessant ist außerdem die paradoxe Kälteempfindung, d.h. die vorübergehende Wahrnehmung von Kälte bei hohen Temperaturen durch inadäquate Aktivierung einiger Kaltrezeptoren. Die Informationen der Thermorezeptoren wird zusammen mit den nozizeptiven Wahrnehmungen über den Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus anterior) zu den ventroposterolateralen sowie medialen, posterioren und intralaminären Kernen des Thalamus geleitet. Die Projektion erfolgt auch hier vom Thalamus zum Gyrus postcentralis.¹⁵

1.2.3 Nozizeption

Unter Schmerz versteht man eine unangenehme Sinneswahrnehmung, die mit einer tatsächlichen oder als solche empfundene körperlichen Schädigung einhergeht. Unterschieden wird dabei der akute vom chronischen Schmerz. Letzterer besteht, wenn die Schmerzen länger als drei Monate anhalten. Wahrgenommen werden diese Reize über Nozizeptoren. Es handelt sich dabei überwiegend um polymodale Rezeptoren, d.h. für chemische, thermische und mechanische Reize. Der erste Schmerz bezeichnet den durch schnell leitende A δ -Fasern ausgelöste stechend-scharfe Schmerz, der für die Auslösung von Schutzreflexen von Bedeutung ist. Der zweite Schmerz ist ein durch nicht-myelinisierte, langsam leitende C-Fasern ausgelöster langanhaltender dumpfer Schmerz. Wie auch thermische Reize werden die nozizeptiven Wahrnehmungen über den Tractus spinothalamicus anterior zum Thalamus und von dort zum primären somatosensorischen Kortex geleitet. Der Lobus insularis stellt eine zentrale Bedeutung für die emotionale Bewertung von Schmerzerlebnissen dar durch die Verbindung zur Amygdala und zum präfrontalen Kortex. Abzugrenzen vom somatosensorischen Schmerz, ausgelöst durch Reizung peripherer Nozizeptoren, ist der neuropathische Schmerz durch eine Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems. Dabei treten Phänomene auf wie Parästhesien (Missempfindungen wie Kribbeln oder Brennen), Hyperästhesien (gesteigerte Sensibilität für thermische oder mechanische Reize), Hyperalgesien (gesteigerte Schmerzwahrnehmung) oder Allodynie (schmerzhaftes Wahrnehmung von nicht-schmerzhaften Reizen z.B. bei Berührung). Man unterscheidet eine primäre Hyperalgesie durch Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren von einer sekundären Hyperalgesie durch eine zentrale Sensibilisierung, wobei bei beiden Prozessen der NMDA-Rezeptor eine Rolle spielt, der durch Cotransmitter wie CGRP und Substanz P stimuliert wird.¹⁵

1.3 Klassifikationen und Einteilungen des Burning Mouth Syndroms

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Burning Mouth Syndrom einzuteilen und zu klassifizieren.

1.3.1 Klassifikation nach Lamey und Lewis

Die Klassifikation von Lamey und Lewis ist eine ältere Einteilung. Sie teilt die Patienten auf in drei Untergruppen und betrachtet dabei die Variation der Schmerzintensität über den Tag unter Angabe der assoziierten Ätiologien. Beim ersten Subtyp, der etwa 35% der Patienten beschreibt, gibt es beim Aufwachen keine Beschwerden, die dann aber im Laufe des Tages zunehmen und ihre höchste Intensität am Abend erreichen. Damit assoziiert sind laut Lamey und Lewis endokrine Störungen wie Diabetes mellitus oder Vitamin- und Nährstoffmängel. Der zweite Subtyp betrifft etwa 55% der Patienten und ist gekennzeichnet durch kontinuierliche Beschwerden über den Tag mit bereits bestehenden Beschwerden beim Aufwachen und Schwierigkeiten beim Einschlafen. Dieser soll mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sein. Die dritte Subgruppe macht etwa 10% der Patienten aus und ist assoziiert mit allergischen Reaktionen und Angststörungen. Die Ausprägung der Beschwerden ist dabei tagsüber variabel und sie treten auch nicht täglich auf sowie an unüblichen Stellen.¹⁶

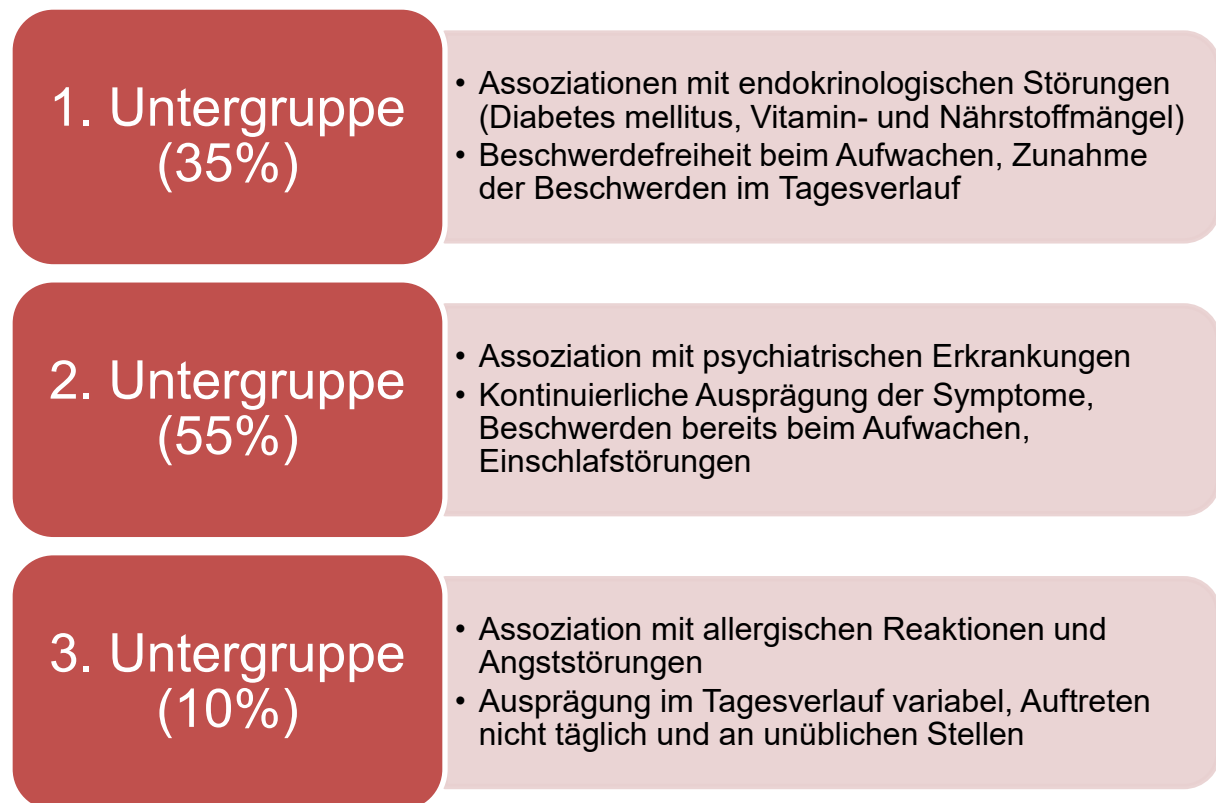


Abbildung 5 Klassifikation von Lamey und Lewis

1.3.2 Einteilung in ein primäres und sekundäres Burning Mouth Syndrom

Man kann außerdem ein primäres und ein sekundäres Burning Mouth Syndrom voneinander unterscheiden. Innerhalb des sekundären BMS unterteilt man wiederum in lokale, systemische

und psychogene Ursachen.⁹ Bei den lokalen Faktoren differenziert man in physikalische, chemische und biologische Einflüsse wie z.B. chronisch-traumatische Irritationen der Mundschleimhaut durch scharfe Prothesenränder, überstehende Füllungs- oder Kronenränder, orale Angewohnheiten wie Zungenpressen, Lippensaugen oder Bruxismus, allergische Reaktionen, orale Erkrankungen wie Lichen ruber oder Lingua geographica, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen, vor allem mit *Candida albicans*, *Enterobacter*, Klebsiellen, *Fusobacterien*, *Staphylococcus aureus* oder *Helicobacter pylori*. Selten spielen auch Faktoren wie Akustikusneurinome, Trigeminusneuralgie und Hyposalivation durch Bestrahlung oder Erkrankungen der Speicheldrüsen eine Rolle.¹¹

Zu den systemischen Faktoren gehören Diabetes mellitus, Erkrankungen der Schilddrüse, ein Mangel an Vitamin B12, Folsäure, Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin C oder Zink, eine Eisenmangelanämie oder perniziöse Anämie.¹⁷ Auch systemische Erkrankungen wie ein Sjögren Syndrom, Kollagenosen oder selten auch gastroösophagealer Reflux können diese Symptome auslösen. Weitere wichtige Faktoren sind Medikamente wie Diuretika, Betablocker, Antidiabetika, antiretrovirale Mittel und ACE-Hemmer sowie der postmenopausale Östrogenmangel und die damit verbundene hormonelle Umstellung.^{8,18}

Zu den psychogenen Faktoren zählen Depression, Angststörungen, Belastung, Stress, Kanzerophobie, Zwangsstörungen, somatoforme Störungen. Diese Erkrankungen und Zustände führen zu einer Reduktion der Schmerzschwelle und damit zu einer Verstärkung der Symptome.^{11,13} Burning Mouth Patienten weisen vermehrt C-Persönlichkeitsstörungen (vermeidende, abhängige und zwanghafte Persönlichkeitsstörungen), katastrophisierende Tendenzen und Neurotizismus auf.⁶ Der Anteil komorbider psychosozialer und psychiatrischer Störungen wird mit bis zu 85% angegeben, wobei Angststörungen und affektive Störungen den größten Anteil ausmachen.¹⁹

Beim primären Burning Mouth Syndrom liegen die eben genannten Faktoren nicht vor und es wird von einer peripheren und/oder zentralen Neuropathie ausgegangen. Es werden hier wiederum drei Untergruppen unterteilt, die in einem Patienten auch überlappend vorkommen können. Bei der 1. Untergruppe geht man von einer Small Fiber Neuropathie der oralen Mukosa aus. Dies betrifft wohl etwa 50-65% der primären Burning Mouth Patienten. 20-25% der primären Burning Mouth Patienten sind von einer Pathologie des lingualen, mandibularen oder trigeminalen Systems betroffen und stellen die 2. Untergruppe dar. Bei 20-40% der Patienten wird eine Beteiligung des zentralen Nervensystems, genauer gesagt eine Unterfunktion der dopaminergen Neurone der Basalganglien, angenommen.⁹

Tabelle 1 Primäres und Sekundäres Burning Mouth Syndrom

Primäres Burning Mouth Syndrom	Sekundäres Burning Mouth Syndrom		
	Lokale Faktoren	Systemische Faktoren	Psychogene Faktoren
1. Small Fiber Neuropathie 2. Pathologie des lingualen, mandibularen oder trigeminalen Systems 3. Beteiligung des zentralen Nervensystems	Chronisch-traumatische Irritation der Mundschleimhaut, orale Angewohnheiten, allergische Reaktionen, orale Erkrankungen, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen	Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Kollagenosen, Vitaminmängel, Medikamente, perniziöse Anämie, Eisenmangelanämie, Sicca-Syndrom, gastroösophagealer Reflux, postmenopausaler Östrogenmangel	Depression, Angststörungen, Belastung, Stress, Kanzerophobie, Zwangsstörungen, somatoforme Störungen, Katastrophisieren, Neurozitisismus

1.3.3 ICHD-3 und ICOP

Die ICHD-3 definiert das Burning Mouth Syndrom als einen oberflächlichen, in der Mukosa des Mundes verspürten brennenden Schmerz, der täglich mehr als zwei Stunden über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten auftritt, wobei in der Schleimhaut klinisch keine Auffälligkeiten zu finden sind und die quantitative sensorische Testung keine Pathologien zeigt.² Die ICOP definiert die Kriterien ähnlich, wobei dort noch lokale und systemische Faktoren ausgeschlossen werden müssen für die Diagnosestellung. Falls die Beschwerden weniger als drei Monate aufgetreten sind, dann lautet die Diagnose laut des ICOP wahrscheinliches Burning Mouth Syndrom. Hat eine quantitative sensorische Testung stattgefunden, dann kann man anhand des ICOP die Diagnose spezifizieren in ein BMS mit oder ohne somatosensorische Veränderungen.²⁰ Anhand dieses Modells wird die Diagnose eines Burning Mouth Syndroms nur bei der oben beschriebenen primären Genese gestellt und alle sekundären Formen des BMS als die zugrundeliegende Erkrankung klassifiziert.

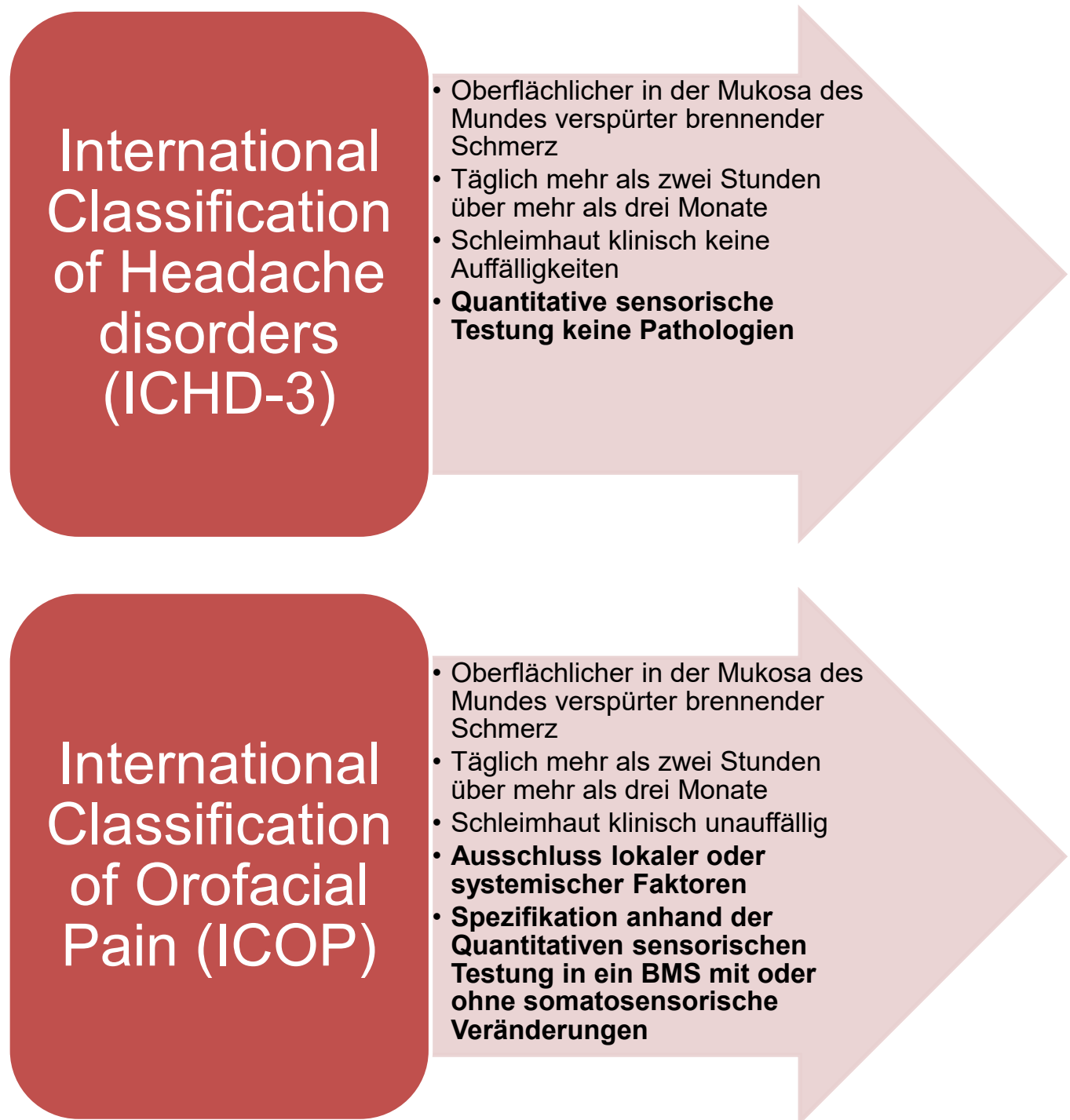


Abbildung 6 Diagnosekriterien nach ICHD-3 und ICOP

1.4 Theorien zur Pathophysiologie des primären Burning Mouth Syndroms

Nachfolgend sind einige Theorien zur Entstehung des primären Burning Mouth Syndroms zusammengefasst. 90% der Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom weisen eine veränderte sensorische Schwelle und/oder einen pathologischen Blinkreflex als Ausdruck einer

sensorischen Dysfunktion in Verbindung mit einer Small Fiber Neuropathie oder einer Neuropathie großer Nervenfasern auf.²¹

1.4.1 Small Fiber Neuropathie

Eine Theorie geht von der Beteiligung einer Small Fiber Neuropathie der oralen Mukosa bei der Entstehung des Burning Mouth Syndroms aus. Unterstützend für diese These ist, dass mikroskopisch bei einigen Patienten axonale Degenerationen epithelialer und subpapillärer Nervenfasern im Epithel der betroffenen oralen Mukosa festgestellt werden konnten.²¹

Eine Ursache der Small Fiber Neuropathie könnte eine Steroiddysregulation sein. Durch psychiatrische Störungen wie Depressionen, Angststörungen oder durch chronische Stressreaktionen kommt es zu einer permanenten Überproduktion von Cortisol, wodurch es nach längerer Zeit ggf. zu einer Erschöpfung der Produktion kommt bzw. zu einem Hypocortisolismus. Andauernde niedrige oder hohe Cortisolspiegel, die durch die Konzentration des Cortisols im Speichel als Indikator bestimmt werden können, wirken neurotoxisch und können damit die Nervenfasern schädigen.^{1,22}

1.4.2 Dysfunktion des trigeminalen Systems

Eine Theorie erörtert die Möglichkeit einer abnormen Interaktion der sensorischen Fasern des N. facialis (Chorda tympani) und des N. lingualis als Ast des N. trigeminus. Es wird davon ausgegangen, dass ein Zusammenhang zwischen Geschmack und Schmerzen im Mund besteht. Durch eine Schädigung der Chorda tympani, beispielsweise durch zahnärztliche Eingriffe, Infekte der oberen Atemwege oder Medikamente, fehlt die zentrale Inhibition des N. trigeminus und es kommt zu einer Überfunktion des N. lingualis. Unterstützend für diese These ist die Tatsache, dass 50% der Patienten von einer Blockade des N. lingualis mit Lidocain profitierten. Wiederum erfuhren die anderen 50% der Patienten durch dieselbe Behandlung entweder keine Verbesserung der Beschwerden oder sogar eine Verschlimmerung, wodurch bei diesen Patienten eine zentrale Genese vermutet wurde.²¹

Eine Untersuchung zeigte, dass einige Menschen in der Lage sind, 6-n-Propylthiouracil zu schmecken. Diese Menschen besitzen als sogenannte Supertaster eine höhere Dichte an fungiformen Papillen an der vorderen Zunge und haben damit ein höheres Risiko, brennende Schmerzen im Bereich der Zunge zu erleiden, da jede Geschmackspapille von Schmerzfasern umgeben ist.^{8,23}

Anhand des Blink- oder Masseterreflexes weisen etwa 20-30% der primären Burning Mouth Patienten subklinische, neurophysiologische Hinweise für eine meist einseitige Schädigung

der peripheren trigeminalen Nerven (N. lingualis, N. mandibularis oder den kompletten N. trigeminus in seinem peripheren Verlauf) oder im trigeminalen System des Hirnstamms auf.²¹

1.4.3 Beteiligung des zentralen Nervensystems

Eine weitere Theorie beschäftigt sich mit dem dopaminergen System. Die Basalganglien sind beteiligt an der Bearbeitung und am sensorischen Gating nozizeptiver Reize. Dies ist ein Prozess der sensorischen Reizverarbeitung, bei der irrelevante Reize unterdrückt werden.¹³ In PET-Studien konnte bei einigen Patienten eine Reduktion des nigrostriatalen, dopaminergen Systems, vor allem des Putamens, nachgewiesen werden, was wiederum in einer verminderten zentralen Schmerzhemmung im medullären, trigeminalen Komplex resultiert.²⁴ Dieser zentrale Typ ist durch den Dopaminmangel häufiger assoziiert mit Depressionen und Angststörungen.⁶

Bei 25-36% der Patienten trat eine verminderte Blinkreflexhemmung in Form einer verminderten Habituation bei wiederholter Stimulation des N. supraorbitalis im betroffenen trigeminalen Systems als Zeichen eines gestörten absteigenden, inhibitorischen, dopaminergen Systems auf.²¹

In einer Studie von Heckmann et al. wurde die Durchblutung der oralen Mukosa nach schmerzhafter Stimulation mit Trockeneis untersucht und mit der Durchblutung in der Normalbevölkerung verglichen. Dabei zeigte sich, dass Burning Mouth Patienten eine stärkere Zunahme der Durchblutung im Vergleich zur Normalbevölkerung aufwiesen als Hinweis für eine gestörte autonome Innervation der oralen Mukosa.²⁵

1.4.4 Rolle des Östrogens

Eine weitere Theorie beschäftigt sich mit der Rolle des Östrogens auf die Regulation von TRPV1- und P2X3-Rezeptoren in der oralen Mukosa.²⁶ Interessant ist dieser Ansatz vor allem deswegen, da postmenopausale Frauen deutlich häufiger betroffen sind von der Erkrankung. Der TRPV1-Rezeptor ist ein Calcium-permeabler Ionenkanal, der in seiner Aktivität von proinflammatorischen Substanzen wie zum Beispiel Prostaglandinen, Bradykinin und NGF beeinflusst wird und damit eine wichtige Rolle in der Schmerzmodulation und der Entstehung chronischer Schmerzen einnimmt.²⁷ Der P2X3-Rezeptor ist ebenfalls ein wichtiger Rezeptor bei der Entstehung chronischer Schmerzzustände. Er wird aktiviert durch extrazelluläres ATP, das bei Gewebeverletzung freigesetzt wird.²⁸ Östrogene modulieren über genomische und nicht-genomische Wege die Expression von TRPV1- und P2X3-Rezeptoren und modifizieren damit viele Schmerzprozesse. Östrogene wirken zum einen über den nukleären Östrogenrezeptor, der wiederum für die Transkription bestimmter Gene sorgt. Es konnte im Tierversuch gezeigt

bakterielle, virale oder Pilzbesiedlung auszuschließen. Für Allergiker kann ein Patch-Test erwogen werden. Beim Patch-Test handelt es sich um das diagnostische Mittel der Wahl zur Detektion von allergischen Reaktionen ausgelöst durch T-Lymphozyten (Typ IV-Reaktionen). Dabei werden auf die Haut des Probanden Testpflaster mit möglichen Allergenen aufgebracht und nach 48-72 Stunden wird geprüft, ob eine Hautreaktion (Erythem, Papel, Vesikel) auf das entsprechende Allergen vorliegt. Weitere wichtige Aussagen kann zudem die Messung der Speichelflussrate und die Analyse der Speichelkonzentration ergeben. Ein Geschmacks- und Geruchstest erlaubt darüber hinaus Rückschlüsse auf eine gestörte Sensorik. Anschließend erfolgt eine neurologische Untersuchung sowie eine Blutuntersuchung zum Ausschluss einer Mangelerkrankung, einer hormonellen Störung oder einer Autoimmungenese.⁵

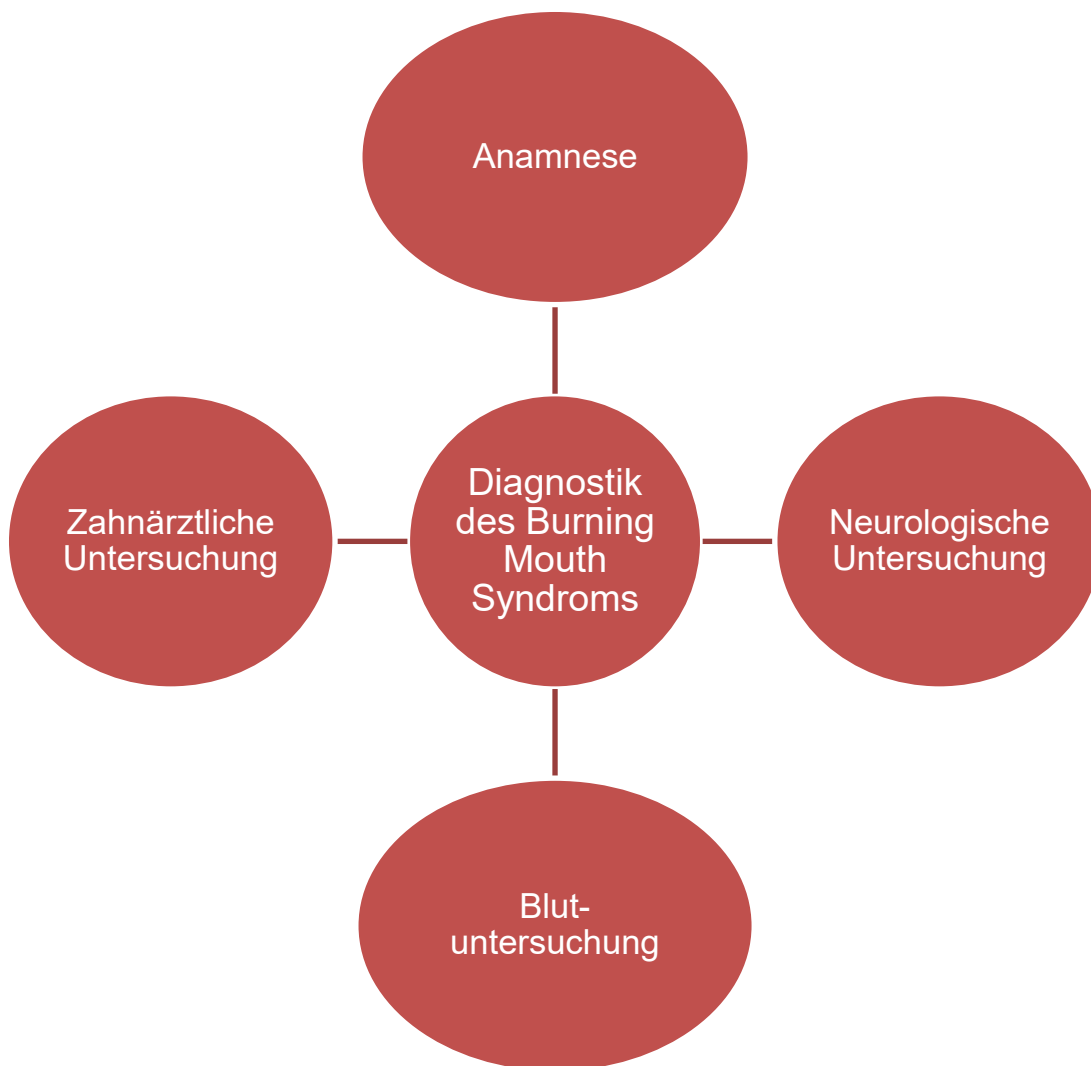


Abbildung 8 Diagnostik des Burning Mouth Syndroms

1.6 Therapie des Burning Mouth Syndroms

Die Therapie unterscheidet sich je nachdem, ob ein primäres oder sekundäres Burning Mouth Syndrom vorliegt. Beim sekundären Burning Mouth Syndrom liegt der Fokus vor allem auf der gezielten Behandlung des ursächlichen Faktors, d.h. zum Beispiel der Ausgleich eines Vitamin B12-Mangels oder der Behandlung einer Kollagenose, was zumeist zu einer signifikanten Besserung der Beschwerden führt. Sollte der Erfolg der Therapie nicht ausreichend sein, dann kann zusätzlich eine medikamentöse symptomatische Therapie erfolgen. Das primäre Burning Mouth Syndrom wird symptomatisch mit Medikamenten behandelt, jedoch gibt es aufgrund der komplexen, zum Teil noch unbekannten Pathogenese und der Heterogenität bis heute noch keine evidenzbasierte und zufriedenstellende Behandlung der Beschwerden, was bedeutet, dass die Therapiemöglichkeiten meist individuell mit den Patienten ausgeschöpft werden müssen und eine multidisziplinäre Behandlung erfolgen muss. Infrage kommen Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, neben Amitriptylin alternativ Desipramin, Imipramin, Nortriptylin oder Clomipramin, die wiederum aber Mundtrockenheit als unerwünschte Nebenwirkung aufweisen und daher gegebenenfalls die Symptomatik verschlimmern können. Andere Möglichkeiten sind SSRI wie Duloxetin, Paroxetin oder Sertralin, Antiepileptika wie Gabapentin oder Pregabalin, Antihistaminika, Silagoga wie Pilocarpin, Capsaicin lokal oder systemisch zur Desensibilisierung und Inhibition von nozizeptiven Transmittern wie Substanz P, Clonazepam lokal oder systemisch oder alpha-Liponsäure als neuroprotektiv wirksames Antioxidans.^{5,35} Eine Hormonersatztherapie ist nur in wenigen Fällen hilfreich, kann aber eingesetzt werden beim vermehrten immunhistochemischen Nachweis nukleärer Östrogenrezeptoren in der oralen Mukosa.³⁵ Zusätzlich bewirkt bei einigen Patienten eine kognitive Verhaltenstherapie eine gewisse Linderung der Beschwerden. Am effektivsten wirkt ein multimodaler Ansatz mit pharmakologischen und psychosozialen Mitteln.⁵

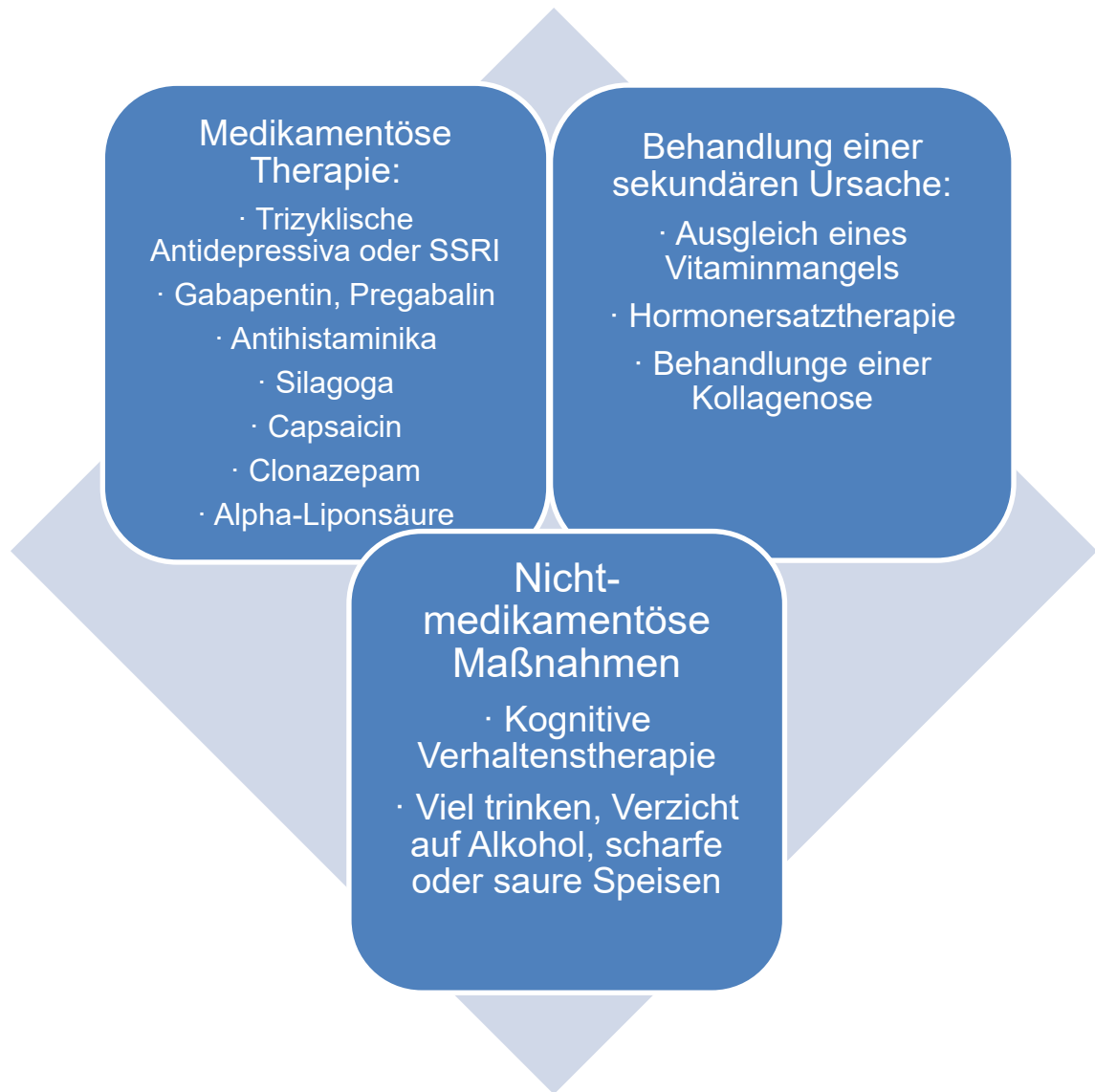


Abbildung 9 Therapiemöglichkeiten des Burning Mouth Syndroms

II. Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, das Verständnis über die Pathophysiologie des Burning Mouth Syndroms zu vergrößern und das klinische Bild ausführlich zu charakterisieren. Dabei ging es vor allem um die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Zeigen sich apparative Auffälligkeiten in der quantitativen sensorischen Testung, der transkraniellen B-Bild-Sonographie und in den elektrophysiologischen Untersuchungen als Hinweise für eine periphere und/oder zentrale Neuropathie als Genese der Erkrankung?
2. Welche Rolle spielen Komorbiditäten vor allem psychische Faktoren?
3. Welchen Einfluss hat die Erkrankung auf die Lebensqualität?

4. Welche Unterschiede gibt es bei Patienten mit primärem im Gegensatz zu Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom?
5. Wie viele Patienten, die mit dem klinischen Bild eines Burning Mouth Syndroms gesehen werden, erfüllen die Kriterien des ICHD-3 (entspricht einem primärem BMS nach Ausschluss eines sekundären BMS nach älterer Klassifikation)?

III. Material und Methoden

3.1 Patienten

Rekrutiert wurden die Patienten über das Kopfschmerzzentrum Nord-Ost und die Mundschleimhautsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Rostock aus einer Liste von 100 Patienten. Von diesen 100 Patienten besteht bei 32 Patienten der Verdacht auf ein primäres Burning Mouth Syndrom und bei 68 Patienten der Verdacht auf ein sekundäres Burning Mouth Syndrom. Aus dieser Liste von Patienten stimmten 22 Patienten einer Teilnahme an der Studie zu. 51 Patienten hatten kein Interesse an einer Studienteilnahme, 17 Patienten konnten nicht erreicht werden, 8 Patienten gaben an, beschwerdefrei zu sein und zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme bereits verstorben.

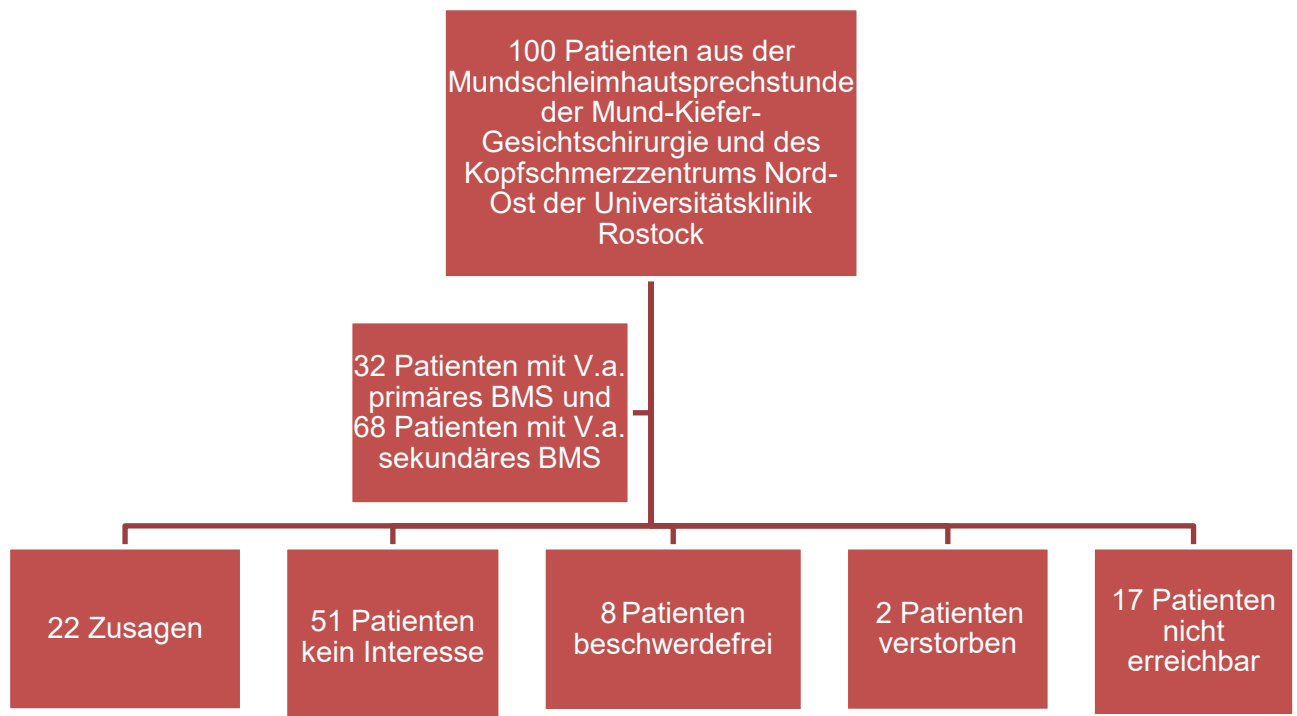


Abbildung 10 Patientenrekrutierung

Von den 22 Patienten, die an der Studie teilnahmen, musste eine Patientin die Studie aus gesundheitlichen Gründen abbrechen. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren ein Mindestalter von 18 Jahren und ein ärztlich diagnostiziertes Burning Mouth Syndrom mit dem typischen klinischen Bild. Das Ausschlusskriterium war die fehlende Geschäftsfähigkeit des Probanden.

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mindestalter von 18 Jahren Ärztlich diagnostiziertes Burning Mouth Syndrom	Fehlende Geschäftsfähigkeit

3.2 Design und Ablauf der Studie

Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Zuerst erfolgte eine ausführliche ärztliche Aufklärung über den Umfang, den Inhalt und das Ziel der Studie und den Ablauf der einzelnen Untersuchungen. Es wurde auf die Freiwilligkeit der Studie, die Einhaltung des Datenschutzes mittels Pseudonymisierung der Daten und die Möglichkeit, die Studie ohne Angabe von Gründen jederzeit beenden zu können, hingewiesen. Anschließend erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung durch den Patienten nach ärztlicher Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die verschiedenen diagnostischen Maßnahmen wurden an zwei Tagen durchgeführt. Am ersten Tag fand eine ärztliche Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, die Erhebung der Fragebögen und Scores, eine Blutentnahme für die laborchemischen Untersuchungen sowie die elektrophysiologischen Untersuchungen statt. Abschließend wurden die Patienten am zweiten Tag mittels der transkraniellen B-Bild Sonographie und der quantitativen sensorischen Testung untersucht. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Votum der Ethik-Kommission der Universität Rostock lag vor. (Ethikantrag-Bearbeitungsnummer A 2020-0206)

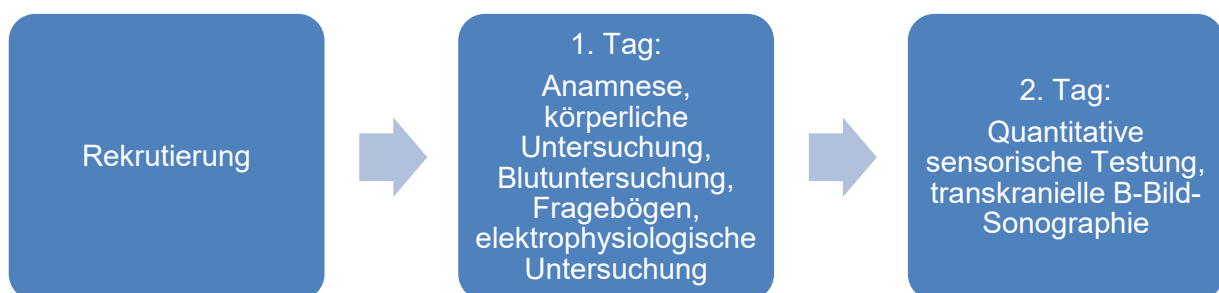


Abbildung 11 Ablauf der Studie

3.3 Charakterisierung des klinischen Zustandes

Zuerst wurden allgemeine Informationen wie Alter, Gewicht, Körpergröße und Geschlecht aufgenommen. Anschließend wurde erhoben, seit wann die Beschwerden bestehen, die Lokalisation und Qualität der Schmerzen sowie die Schmerzintensität auf einer numerischen Schmerzskala. Weiterhin wurde erfragt, wie häufig die Beschwerden auftreten, ob Begleitsymptome vorliegen, ob Veränderungen im Verlaufe des Tages auftreten, ob Schmerztrigger oder schmerzreduzierende Faktoren zu erkennen sind und ob es durch die Schmerzen zu Schlafstörungen kommt. Bei Frauen wurde zusätzlich gefragt, seit wann sie sich in der Menopause befinden bzw. ob ihnen Zusammenhänge zu ihrem Zyklus aufgefallen sind. Abschließend wurde allgemein nach Vorerkrankungen, derzeitigen psychosozialen Belastungen, der Medikamentenanamnese, Allergien sowie dem Alkohol- und Tabakkonsum gefragt.

3.4 Körperlich-neurologische Untersuchung

Es erfolgte eine orientierende Untersuchung der Kopf-Hals-Region inklusive der Trigeminusdruckpunkte, dem Ausschluss einer Lymphknotenschwellung und einer Vergrößerung der Schilddrüse. Die Mundhöhle wurde nach sichtbaren Läsionen untersucht. Anschließend erfolgte eine Untersuchung der Hirnnervenfunktion inklusive einer Untersuchung der Augenmotilität, der direkten und konsensuellen Lichtreaktion und einem Ausschluss von groben Gesichtsfeldausfällen, einer orientierenden Sensibilitätsprüfung im Versorgungsgebiet der Trigeminusäste, einer Funktionsprüfung der mimischen Muskulatur, einer Untersuchung der Beweglichkeit des Gaumensegels und der Zunge sowie der Mm. sternocleidomastoidei und trapezii. An den oberen und unteren Extremitäten wurden dann die Muskeleigenreflexe, die Sensibilität und die Kraftgrade getestet. Abschließend wurden der Armhalteversuch und der Beinhalteversuch zum Ausschluss latenter Paresen durchgeführt sowie Untersuchungen zur Funktion des Kleinhirns, d.h. Romberg-Stehversuch, Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch und eine Testung alternierender Bewegung zur Untersuchung der Diadochokinese.

3.5 Erhebung der Scores und Fragebögen

3.5.1 Schmerzspezifische Fragebögen

3.5.1.1 Numerische Schmerzskala (NRS)

Zur Einschätzung der Schmerzintensität nutzten wir eine numerische Schmerzskala, bei der der Schmerz auf einer Skala von 0, entspricht keinem Schmerz, bis 10, entspricht dem maximal vorstellbaren Schmerz, bewertet wurde. Ein Zahlenwert von 1-3 beschreibt einen leichten Schmerz, 4-6 einen moderaten Schmerz und 7-10 einen schweren Schmerz. Es handelt sich hierbei um eine vielfach genutzte, validierte Skala zur unidimensionalen Messung der Schmerzintensität.³⁶

3.5.1.2 Douleur Neuropathique 4 (DN-4)

Der Douleur Neuropathique 4 ist ein in der englischen und französischen Version validierter Fragebogen als Screeningmethode für neuropathische Schmerzen und zur qualitativen Charakterisierung der Beschwerden basierend auf Fragen an den Patienten und drei kleinen, klinischen Untersuchungen, die jeweils mit ja oder nein angekreuzt werden.³⁷ Zuerst wird nach der Qualität der Schmerzen gefragt, d.h. ob ein Brennen, ein Gefühl von einer schmerzhaften Kälte und/oder elektrische Schläge empfunden werden. Danach werden die für neuropathische Schmerzen typischen Dysästhesien und Parästhesien abgefragt, d.h. ob zusammen mit den Schmerzen ein Kribbeln, ein Pieksen, ein Taubheitsgefühl und/oder Juckreiz im betreffenden Körperareal auftritt. Zuletzt testet der Untersucher, ob es im betroffenen Gebiet bei Berührung oder Nadelreizen Hypoästhesien gibt und ob es durch Reiben zu einem Auslösen oder zu einer Verschlimmerung der Schmerzen kommt.³⁸ Bei einem Cut-off Wert von 4/10 spricht das für eine neuropathische Ursache der Schmerzen mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 93%.³⁹ In der vorliegenden Studie wurde die Vorderseite der Zunge als Testareal genutzt.

3.5.1.3 Short-Form McGill Schmerzfragebogen

Beim Short-Form McGill Schmerzfragebogen handelt es sich um einen Fragebogen zur qualitativen und quantitativen Bewertung der Schmerzen bestehend aus drei Teilen. Auch wenn in der deutschen Version keine Validierung vorliegt, wird er doch oft im klinischen Alltag und für Studien genutzt. Der Schmerz wird sensorisch, affektiv und evaluativ charakterisiert. Der erste

Teil besteht aus einer Liste von Adjektiven, die den Schmerz beschreiben, und der Patient soll ankreuzen, ob dies nicht, gering, mäßig oder stark auf seine Beschwerden zutrifft. Zuerst wird anhand von 11 Adjektiven die sensorische Komponente des Schmerzes abgefragt und anschließend mit 4 Adjektiven die affektive Schmerzkomponente. Im zweiten Teil wird eine visuelle Analogskala zur Quantifizierung der Schmerzen verwendet. Im dritten Teil soll der Patient anhand einer Likert-Skala mit den Items schmerzfrei, gering/leicht, unangenehm, belastend, fürchterlich und qualvoll eine Gesamtbeurteilung der Schmerzintensität vornehmen.⁴⁰

3.5.1.4 Pain Disability Index (PDI)

Der Pain Disability Index ist ein für den klinischen Alltag und für Forschungszwecke genutztes, validiertes Mittel zur subjektiven Beurteilung der schmerzbedingten Beeinträchtigungen von Aktivitäten im alltäglichen Leben. Es werden die Lebensbereiche familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten eindimensional betrachtet. Der Patient soll auf einer Skala von 0, bedeutet keine Beeinträchtigung, bis 10, bedeutet völlige Beeinträchtigung, bewerten, was für ihn zutreffend ist.⁴¹ Zur Berechnung der Beeinträchtigung im Alltag wurde zunächst der Summenscore berechnet. Anschließend wurde der Summenscore durch die maximal erreichbare Punktzahl geteilt, d.h., wenn alle Fragen beantwortet wurden, durch 70 bzw. 60, wenn eine Frage nicht beantwortet wurde. Um die prozentuale Angabe zu erhalten, wurde das Ergebnis mit 100 multipliziert. Anschließend wurden die Summenwerte in Prozenträge umgewandelt.

3.5.2 Fragebögen zur Lebensqualität

3.5.2.1 EQ-5D

Der EQ-5D ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes der Patienten unter Berücksichtigung von Beweglichkeit, Selbstversorgung, Beeinträchtigungen bei gewohnten Aktivitäten, Schmerzen und körperlichen Beschwerden sowie Ängstlichkeit und Niedergeschlagenheit.⁴² Auf einer dreistufigen Skala wird vom Patienten abgefragt, ob 1 = keine Probleme in dem Bereich vorliegen, 2 = leichte bis mittlere Schwierigkeiten bestehen oder 3 = schwere Einschränkungen vorliegen. Anhand einer visuellen Analogskala soll der Patient abschließend noch seinen derzeitigen Gesundheitszustand angeben. Zur Auswertung werden zunächst die fünf Zahlenwerte nacheinander angegeben und dann wird diese Zahlenfolge in einen Indexwert umgerechnet. Ein Indexwert von 1 bedeutet dabei

volle Gesundheit, während ein Wert von 0 eine schwerste Einschränkung der Lebensqualität darstellt.

3.5.2.2 Oral-Health-Impact Profile Germany (OHIP-G 53)

Beim OHIP-G 53 handelt es sich um einen validierten Fragebogen aus 53 Items, der die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität quantifizieren soll. Der Patient wird zu Beschwerden und Beeinträchtigungen innerhalb der letzten 7 Tage bezogen auf den Mund und die Zähne sowie psychosozialen Problemen bedingt durch Probleme der Mund- und Zahngesundheit befragt und soll jeweils angeben, ob diese ihn 0 = nie, 1 = kaum, 2 = ab und zu, 3 = oft oder 4 = sehr oft betroffen haben. Dazu sind die 53 Items unterteilt in 7 Subskalen: funktionelle Einschränkungen, Schmerzen, psychisches Unwohlsein/Unbehagen, physische Beeinträchtigung, psychische Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung und Benachteiligung/Behinderung. Je höher der Summenwert, desto geringer die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Maximal konnte ein Wert von 196 erreicht werden. Für die Normwerte in Prozenträngen wurden die Patienten in drei Subgruppen unterteilt: 1. Natürliche Zähne, 2. Natürliche Zähne und herausnehmbarer Zahnersatz, 3. Zahnlos und Totalprothesen. Der Median des Gesamtwertes für die 1. Gruppe mit natürlichen Zähnen lag in Studien zur Normierung bei 5, die 90. Perzentile bei 38. Für die 2. Gruppe wurde ein Median von 15 und die 90. Perzentile bei 60 bestimmt sowie als Summe für die 3. Gruppe ein Median von 23 und die 90. Perzentile bei 85 Punkten.⁴³

3.5.3 Fragebögen zu psychiatrischen Erkrankungen

3.5.3.1 Clinical Global Impression (CGI)

Der Clinical Global Impression ist eine vom Untersucher auszufüllende, validierte, siebenstufige Skala zur Einschätzung des psychischen Krankheitszustandes des Patienten: 1 = Patient ist überhaupt nicht krank, 2 = Grenzfall psychiatrischer Erkrankung, 3 = Patient nur leicht krank, 4 = Patient mäßig krank, 5 = Patient deutlich krank, 6 = Patient schwer krank und 7 = Patient gehört zu den extrem schweren Kranken.⁴⁴

3.5.3.2 Patient Health Questionnaire (PHQ-D)

Beim PHQ-D handelt es sich um eine validierte Methode für das Screening psychiatrischer Störungen. Dabei konzentriert sich der Fragebogen auf die häufigsten Erkrankungen, d.h. die

depressive Störung (Major Depression und andere Formen), somatoforme Störungen, Angststörungen (Panikstörung und andere Formen), Alkoholabusus und Essstörungen (Binge-Eating Störung und Bulimia nervosa). Zusätzlich gibt es einige Fragen zur psychosozialen Funktionsfähigkeit, zu Stressoren, kritischen Lebensereignissen sowie Schwangerschaft, Geburt und Menstruation. Insgesamt werden 78 Items erfasst, welche direkt aus den Kriterien des DSM-IV abgeleitet sind. Die Diagnosestellung findet dabei auf Syndromebene statt. Die ersten 13 Fragen zielen auf körperliche Symptome ab und die Beeinträchtigung, die der Patient dabei in den letzten vier Wochen empfunden hat. Für den Verdacht auf eine somatoforme Störung müssen mindestens 3 von 13 Fragen mit stark beeinträchtigt beantwortet worden sein und entsprechende organische Befunde und Erklärungen der Symptome fehlen. Die nächsten 9 Fragen beschäftigen sich mit der Einschätzung von depressiven Symptomen in den letzten zwei Wochen, wobei der Patient angeben soll, ob diese Symptome überhaupt nicht, an einzelnen Tagen, an mehr als der Hälfte der Tage oder an beinahe jedem Tag aufgetreten sind. Für eine Major Depression spricht, wenn 5 oder mehr Fragen mit „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet worden sind und dabei die erste oder zweite Frage enthalten ist. Für eine andere depressive Störung spricht, wenn zwei bis vier der Fragen mit „an mehr als die Hälfte der Tage“ beantwortet wurden. Bei den darauffolgenden 15 Fragen handelt sich um Fragen zu einer ggf. bestehenden Panikstörung. Der begründete Verdacht besteht, wenn die ersten 4 Fragen mit ja beantwortet worden sind und wenn bei den weiteren 11 Fragen bei 4 oder mehr Fragen mit ja geantwortet wurde. Anschließend folgen 7 Fragen, die auf andere Formen der Angststörungen abzielen. Wenn die erste Frage und drei oder mehr der restlichen 6 Fragen mit „an mehr als die Hälfte der Tage“ angegeben wurden, ist das ein Hinweis auf das Vorliegen einer Angststörung. Die nächsten 8 Fragen untersuchen den Verdacht auf eine Essstörung. Dabei besteht der Verdacht auf ein Binge-Eating Syndrom, wenn die ersten drei Fragen mit ja beantwortet worden sind und die letzte Frage mit nein. Wenn die ersten drei Fragen und die letzte Frage mit ja beantwortet wurden, dann spricht das für eine Bulimia nervosa. Wenn eine von den nachfolgenden 5 Fragen zu Problemen im Umgang mit Alkohol mit ja angekreuzt wurde, dann besteht der Verdacht auf einen Alkoholabusus. Für die Unterpunkte Depressivität, somatische Symptome und Stress kann zusätzlich zu der kategorialen Auswertung noch eine kontinuierliche Auswertung mithilfe des Summenwertes erfolgen, um den Schweregrad zu erfassen. Für die Depressivität wird aus den Antworten der 9 Items ein Summenwert von 0 bis maximal 27 gebildet. Eine Summe unter 5 spricht am ehesten für das Fehlen einer depressiven Störung. Ein Wert zwischen 5 bis 9 findet sich bei Patienten mit leichter oder unterschwelliger depressiver Störung, während Summen von 10 bis 14 eine moderate Depression und Werte von 15 bis 27 eine schwere Depression anzeigen. Der Summenscore für somatische Symptome kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen. Werte von 0 bis 4 kennzeichnen eine minimale und Summen von 5 bis 9 eine milde Ausprägung der Somatisierungsstörung. Bei Werten von 10

bis 14 kann man von einer moderaten Somatisierungsstörung ausgehen, während man bei Werten über 14 von einer schweren Somatisierung spricht. Zur Einschätzung des Schweregrades des Stresses wird die Summe aus 10 Items gebildet, wobei Werte zwischen 0 und 20 resultieren können. Werte von 0 bis 4 zeigen ein minimales und Werte von 5-9 ein mildes psychosoziales Stresslevel an. Summen von 10-14 bedeuten ein mittelgradiges Stresslevel und 15-20 schweren psychosozialen Stress. Die Sensitivität für die Allgemeinheit medizinischer Patienten unterscheidet sich je nach betrachtetem Krankheitsbild und schwankt zwischen 86% für die Major Depression und 57% für den Alkoholabusus. Insgesamt für alle untersuchten psychiatrischen Störungen betrachtet liegt die Sensitivität bei 77%. Für die Spezifität liegen die Werte zwischen 89% für die Bulimia nervosa und 98% für die Panikstörung. Insgesamt betrachtet beträgt die Spezifität des Fragebogens für die Gesamtheit medizinischer Patienten bei 83%.⁴⁵

3.5.3.3 Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)

Der HAM-D ist ein validierter Fragebogen zur Fremdbeurteilung der Schwere einer Depression durch den Untersucher durch Bewertung der depressiven Stimmung, von Tagesschwankungen, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühlen, Suizidneigung, Schlafstörungen, Beeinträchtigungen von Tätigkeiten, Gewichtsverlust, einer depressiven Hemmung, Erregung, psychischer und somatischer Angstreaktion, körperlichen Symptomen, Genitalsymptomen, Hypochondrie, Krankheitseinsicht, Depersonalisation/Derealisation, paranoider Symptomatik und Zwangssymptomatik. Zur Beurteilung des Schweregrades werden 17 Kernitems herangezogen. Davon wurden 8 Items auf einer fünfstufigen Skala und 9 Items auf einer dreistufigen Skala bewertet. Eine Summe von 0-7 ist ein Normalbefund, 8-13 kennzeichnet eine milde Depression, 14-18 eine moderate Depression, 19-22 eine schwere Depression und >22 eine sehr schwere Depression. Die übrigen 7 Items stellen Zusatzitems zur weiteren Einschätzung der Symptomatik dar.⁴⁶

3.5.3.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

Die HADS findet Verwendung als Screening-Fragebogen und zur Beurteilung des Schweregrades depressiver Störungen und Angststörungen bei Patienten mit somatischen Erkrankungen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 14 Items und enthält je 7 Items zur depressiven Symptomatik und zur Angstsymptomatik, die für den Zeitraum der letzten Woche beurteilt werden sollen auf einer vierstufigen Skala. Zur Auswertung werden für Depression und Angst

jeweils die Summenwerte berechnet. Die beiden Summenwerte können dann zu einem Gesamtwert addiert werden, der eine globale Auskunft gibt über vorliegende psychiatrische Störungen. Der Cut-Off Wert liegt dabei bei beiden Subskalen jeweils bei >7 und bei der Gesamtskala bei einem Wert >13. Werte von 8-10 bei den Subskalen zählen als grenzwertig, während Werte ab 11 als auffällig gelten.⁴⁷

3.5.3.5 Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Bei der HAM-A handelt es sich um ein validiertes Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung der Schwere einer Angststörung mithilfe von 14 Items unter Berücksichtigung der ängstlichen Stimmung, Anspannung, Furcht vor speziellen Situationen, Schlafstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, depressiven Stimmung, somatischen Symptome und des Verhaltens beim Interview.⁴⁶ Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Skala von 0 = nicht vorhanden, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer bis 4 = sehr schwer bewertet. Ein Summenwert von unter 8 bedeutet keine bzw. eine minimale Angststörung, während ein Summenwert von 8-14 auf eine milde Angststörung hinweist. Werte von 15-23 zeigen eine moderat schwere Angststörung an. Summenwerte von 24-30 sprechen hingegen für eine schwere Angststörung.⁴⁸

3.5.4 Fragebögen zur Persönlichkeit

3.5.4.1 Toronto Alexithymie Skala 26 (TAS-26)

Die TAS-26 ist ein vom Patienten selbst auszufüllender, validierter Fragebogen, bei dem die drei Bereiche Schwierigkeiten bei der Identifikation von Gefühlen, Schwierigkeiten beim Beschreiben von Gefühlen sowie der extern orientierte Denkstil erfasst werden. Der Begriff Alexithymie beschreibt das Phänomen der Affektstörung, nicht fähig zu sein, die eigenen Gefühle angemessen wahrzunehmen, auszudrücken und psychisch zu verarbeiten. Die 26 Items werden dabei mit einer fünfstufigen Skala: 1 = trifft gar nicht zu, 2 = trifft eher nicht zu, 3 = teils/teils, 4 = trifft eher zu und 5 = trifft völlig zu vom Probanden bewertet. Der erste Bereich enthält neben Fragen zu Schwierigkeiten bei der Identifikation von Gefühlen auch Aussagen zu Schwierigkeiten der Erfassung von physiologischen Vorgängen im menschlichen Körper als Reaktion auf Emotionen. Hohe Werte zeigen Probleme in diesem Bereich auf. Der zweite Bereich „Schwierigkeiten bei der Beschreibung von Gefühlen“ zielt auf kommunikative Aspekte ab und hohe Werte sind ein Zeichen für zwischenmenschliche Probleme ausgelöst durch die Unfähigkeit, seinen Gefühlen adäquat Ausdruck zu verleihen. Die Aussagen zum extern orientierten Denkstil sollen aufzeigen, ob der Patient Wert auf ein analytisches Vorgehen bei

Problemen legt oder ob eine oberflächliche Reflexion der Situation ausreichend ist. Letzteres würde durch hohe Werte in dieser Skala angezeigt werden. Abschließend wird aus den drei Teilskalen eine Gesamtskala gebildet, die eine Gesamtbewertung bezüglich der Alexithymie erlaubt, wobei der Cut-Off Wert 54 beträgt.⁴⁹

3.5.5 Fragebögen zum Schlaf

3.5.5.1 Pittsburgh Schlafqualität Index (PSQI)

Mithilfe des Pittsburgh Schlafqualität Index können für die letzten 4 Wochen mithilfe der 18 Items, aufgeteilt in 7 Komponenten, Aussagen über die Schlafqualität, die Schlaffeffizienz, die Schlafdauer, die Einschlaf latenz, Schlafstörungen und über Tagesmüdigkeit getroffen werden. Außerdem wird der Patient über die Einnahme von Schlafmedikation befragt. Der Patient wird neben der Zubettgehzeit, der Aufstehzeit, der effektiven Schlafdauer und der Einschlaf latenz zu verschiedenen Ereignissen im Zusammenhang mit dem Nachtschlaf befragt und soll angeben, wie oft diese in den letzten Wochen aufgetreten sind: 0 = während der letzten 4 Wochen gar nicht, 1 = weniger als einmal pro Woche, 2 = einmal oder zweimal pro Woche, 3 = dreimal oder häufiger pro Woche. Am Ende des Fragebogens folgt noch eine Frage dazu, ob ein Partner bzw. Mitbewohner im selben Haushalt wohnt, im selben Raum oder sogar im selben Bett schläft. Wenn ja, folgen 5 Fragen als Fremdbeurteilung, die jedoch nicht in die Gesamtwertung eingehen. Zur Beurteilung des Nachtschlafes werden die einzelnen Komponenten betrachtet, die jeweils einen Wert von 0-3 annehmen können. Abschließend werden die Komponenten addiert, wobei die maximale Summe 21 beträgt. Je höher der Gesamtwert, desto schlechter die Schlafqualität. Der Cut-off Wert, der zwischen einem guten und schlechten Schlaf trennt, liegt bei 5. Der PSQI ist validiert und weist eine Sensitivität über 80% und eine Spezifität von 83-87% auf.⁵⁰

3.6 Elektrophysiologische Diagnostik

3.6.1 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie dient der Beurteilung der Funktionsfähigkeit eines peripheren Nerven durch Reizung mit elektrischen Impulsen und Messung des dadurch entstehenden elektrischen Potentials. Zur Beurteilung herangezogen wurden die F-Wellen Latenz und Persistenz, die Nervenleitgeschwindigkeit, die Latenz und die Amplitude der Erregung. Zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit wird mit einer proximalen Elektrode an verschiedenen

Stellen im Verlauf des peripheren Nervens stimuliert, während an der distalen Elektrode oberhalb eines von dem Nerven innervierten Muskels die Antwort abgeleitet wird. Aus dem Quotienten der Entfernung der beiden Elektroden in Millimetern und der Differenz der proximalen und distalen Latenzen in Sekunden wird dann die Nervenleitgeschwindigkeit berechnet.⁵¹ Eine Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit im Vergleich zu den Normwerten würde man bei einer Schädigung der Myelinisierung der Nerven erwarten. Bei einer axonalen Schädigung des Nervens würde es zu einer Verringerung der Amplitude des abgeleiteten Potentials im Vergleich zu Normwerten kommen.⁵² Die F-Welle entsteht durch eine antidrome Erregung der α -Motoneurone in der Vorderwurzel des Rückenmarks und eine Pathologie der F-Welle weist damit auf eine radikuläre Läsion hin.⁵¹ Im Rahmen dieser Studie wurden motorisch der rechte N. medianus, der rechte N. peroneus und der linke N. tibialis sowie sensorisch der rechte N. medianus und die Nn. surales untersucht. Ziel der Untersuchung war der Ausschluss einer Neuropathie der untersuchten Fasern.

3.6.2 Trigeminus SEP

Somatosensorisch evozierte Potentiale dienen der Überprüfung der sensiblen afferenten Bahnen durch elektrische Stimulation eines gemischten, peripheren Nervenstammes und der gleichzeitigen Ableitung über der kontralateralen Postzentralregion.⁵¹ Zur Untersuchung auf eine leitungsverzögernde Alteration der peripheren und zentralen trigeminalen somatosensorischen Bahnen erfolgte die Stimulation am linken und rechten Nervenaustrittspunkt vom N. mandibularis und die Ableitung über C5-Fpz und C6-Fpz. Zur Auswertung betrachtet wurden dann die P19-Latenzen und die Amplituden der Erregung im Seitenvergleich und im Vergleich zu Normwerten.

3.6.3 Blinkreflex

Der Blinkreflex kann zur Beurteilung des trigemino-fazialen Reflexbogens innerhalb des Hirnstamms genutzt werden und damit bei Pathologien auf Hirnstammläsionen hinweisen. Es erfolgt eine elektrische Stimulation am Foramen supraorbitale, d.h. dem Austrittspunkt des N. ophthalmicus, bei gleichzeitiger Ableitung mit Oberflächenelektroden am linken und rechten M. orbicularis oculi. Ausgewertet wurde die frühe, monosynaptische Reflexkomponente R1 und die späte, polysynaptische Komponente R2 anhand von Vergleichen zu Normwerten der Latenzen.⁵²

3.7 Blutuntersuchungen

Aus einer venösen Blutentnahme wurden folgende Werte bestimmt durch das Labor der Universitätsmedizin Rostock: ein Differentialblutbild, Ferritin zur Einschätzung des Eisenhaushalts, Immunglobulin E als Parameter für die allgemeine Allergiebereitschaft, der HbA1c zum Screening auf einen Diabetes mellitus, der Vitamin B12-Haushalt anhand eines Vitamin B12-Spiegels und des Holotranscobalamin-Wertes, die Funktion der Schilddrüse anhand von TSH, fT3 und fT4 sowie einer umfangreichen Autoimmundiagnostik zum Ausschluss von Kollagenose (ANA-Titer, U1-nRNP-AK, Sm-AK, SS-A-AK, Ro-52-AK, SS-B-AK, Scl-70 AK, Pm-Scl-AK, Jo-1-AK, AK gegen Centromer-Protein B, PCNA-AK, Nucleosomen-AK, Histone-AK, ribosomales P-Protein, AK gegen AMA-M2, Dense Fine Speckles 70-AK). Als pathologisch werten wir dort Titer ab 1:320.

Extern erbracht wurden die Spiegel für Vitamin B1 anhand von Thiamindiphosphat und die Vitamin B6-Spiegel anhand von Pyridoxalphosphat, Pyridoxal und Pyridoxin ebenfalls aus einer venösen Blutentnahme.

3.8 Quantitative sensorische Testung (QST)

Die quantitative sensorische Testung stellt eine standardisierte Untersuchungsbatterie zur Erfassung und Quantifizierung der Funktionen des somatosensorischen Nervensystems dar. Unmittelbar vor der Untersuchung des Kontroll- und Testareals wurden die Tests an einem nicht zu untersuchenden Hautareal demonstriert und mithilfe der „Handlungsanweisung für den Untersucher“ von der Universität Mannheim standardisiert erläutert. Als Kontrollareal wurde der linke bzw. der rechte Handrücken gewählt und zuerst untersucht. Als Testareal wählten wir die äußere linke bzw. rechte Wangenseite ca. 3cm unterhalb des Arcus zygomaticus. Die jeweils zu untersuchenden Seiten wurden mittels zweier Briefumschläge (Kontrollareal, Testareal) gefüllt mit Zetteln (links, rechts) randomisiert, indem der Patient jeweils einen Zettel aus beiden Umschlägen zog.

3.8.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen

Bei der ersten Untersuchung handelt es sich um die Bestimmung der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen. Verwendet wurde der Thermal Sensory Analyzer 2 (TSA 2, Medoc, Ramat Yishay, Israel), bei dem eine Basistemperatur von 32°C und eine Rampensteilheit von 1°C/s eingestellt wurden. Die Thermodenoberfläche betrug etwa 9cm². Nach einer Testde-

monstration an einem Übungsareal erfolgten jeweils drei Messungen der Wahrnehmungsschwellen für kalte und warme Reize zunächst am Kontrollareal und später am Testareal, wobei der Patient sofort bei Wahrnehmung einer Abkühlung bzw. Erwärmung der Thermode die Stopptaste betätigte. Die Detektionsschwellen für kalte und warme Reize ließen sich dann als Mittelwerte der Differenzen von Ausgangstemperatur und gemessener Schwellentemperatur berechnen. Anschließend wurden die Kälte- und Hitzeschmerzschwellen bestimmt, wobei Schmerz als das Hinzukommen einer brennenden oder stechenden Empfindung zu dem Gefühl von Wärme oder Kälte definiert wurde, d.h. eine Aktivierung des nozizeptiven Systems. Der Patient wurde dazu aufgefordert, sofort beim Hinzukommen dieser Qualität die Stopptaste zu betätigen. Als Schwellen wurden die Mittelwerte der gemessenen Schwellentemperaturen für Hitze und Kälte angegeben.



Abbildung 12 Thermal Sensory Analyzer 2 (TSA 2, Medoc, Ramat Yishay, Israel)

3.8.2 Taktile Detektionsschwelle

Die zweite Untersuchung testet die taktile Detektionsschwelle mithilfe eines Sets aus standardisierten v. Frey Haaren (OptiHair2, MRC Systems, Mannheim) mit den Kräften 0,25mN, 0,5mN, 1mN, 2mN, 4mN, 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 256mN und 512mN und einer standardisierten Grenzwertmethode aus 5 Serien absteigender und aufsteigender Stimulusintensitäten. Angefangen wurde mit dem v. Frey Haar mit 16mN. Nun wurden solange die nächst kleineren v. Frey Haare aufgesetzt, bis der Patient dieses nicht mehr wahrgenommen hat. Dann

erfolgte eine Umkehr zu höheren Reizintensitäten, bis der Patient ein v. Frey-Haar wieder gespürt hat. Aus den dadurch ermittelten fünf unter- und überschwelligen Reizintensitäten wurde dann der geometrische Mittelwert berechnet, welcher die taktile Detektionsschwelle darstellt.



Abbildung 13 v. Frey Haare (OptiHair2, MRC Systems, Mannheim)

3.8.3 Mechanische Schmerzschwelle

Beim dritten Test wurde die mechanische Schmerzschwelle mithilfe eines Sets aus 7 standardisierten Nadelreizstimulatoren (MRC Systems PinPrick-Stimulatoren, Mannheim) mit den Kräften 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 128mN, 256mN und 512mN und einer flachen Kontaktfläche mit 0,25mm Durchmesser bestimmt. Die Schwelle wurde anhand des geometrischen Mittelwertes aus einer modifizierten Grenzwertmethode von 5 Serien absteigender und aufstei-

gender Intensitäten berechnet. Die Nadelreizstimulatoren wurden senkrecht auf die Haut aufgebracht mit einer Kontaktzeit von etwa einer Sekunde. Begonnen wurde mit einer Kraft von 8mN. Anschließend wurden die nächst-höheren Reizintensitäten auf die Haut des Patienten aufgesetzt, bis die erste Schmerzwahrnehmung empfunden wurde. Dann erfolgte eine Reizumkehr zu niedrigeren Reizintensitäten, bis lediglich eine Berührung, aber kein Schmerz mehr wahrgenommen wurde. Als Schmerz wurde hierbei die Wahrnehmung als spitz, piekierend oder stechend definiert.



Abbildung 14 Nadelreizstimulatoren (MRC Systems PinPrick-Stimulatoren, Mannheim)

3.8.4 Mechanische Schmerzintensität und dynamische mechanische Allodynie

Der vierte Test untersucht die mechanische Schmerzintensität und die dynamische mechanische Allodynie mithilfe eines Sets aus 7 standardisierten Nadelreizstimulatoren mit den Kräften 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 128mN, 256mN und 512mN sowie einem Wattebausch zum Aufbringen einer Kraft von 3mN, einem Q-Tip zum Aufbringen einer Kraft von 100mN und einem weichen Pinsel zum Aufbringen einer Kraft von 200-400mN. Die Applikation der Nadel- und Berührungsreize erfolgte anhand einer vorgegebenen Reihenfolge. Die Nadelreizstimulatoren wurden senkrecht auf die Haut aufgesetzt mit einer Kontaktzeit von etwa einer Sekunde. Die Stimulatoren für Berührungsreize wurden mit einer streichenden Bewegung über 1-2cm Länge

appliziert. Mithilfe einer numerischen Ratingskala von 0-100 gab der Patient die dabei empfundenen Schmerzen nach jedem Einzelreiz an. Jede Wahrnehmung als spitz, pieksend oder stechend wurde als schmerzhafter Reiz definiert und mit einem Wert größer als 0 angegeben. Jede Wahrnehmung, die lediglich als Berührung wahrgenommen wurde, wurde mit 0 bewertet. Insgesamt wurden 50 Reize pro Areal durchgeführt und daraus als Maß für die Schmerzempfindlichkeit die geometrischen Mittelwerte aus den Schmerz-Ratings für Nadel- und Berührungsreize berechnet.



Abbildung 15 von oben nach unten: Pinsel, Q-Tip, Wattebausch

3.8.5 Wind-Up Ratio

Beim fünften Test wurde mithilfe eines Nadelreizstimulators der Kraft 128mN für das Gesicht bzw. 256mN für den restlichen Körper und einer flachen Kontaktfläche mit einem Durchmesser von 0,25mm die Wind-Up Ratio bestimmt. Dafür wurde ein Einzelreiz appliziert und im Anschluss daran eine Serie von 10 aufeinanderfolgenden Reizen im Abstand von jeweils einer Sekunde innerhalb eines Bereiches von etwa 1cm². Sowohl der Einzelreiz als auch die Serie von 10 Reizen sollten in ihrer Schmerzhaftigkeit unmittelbar nach der Applikation vom Patienten auf einer numerischen Ratingskala von 0-100 bewertet werden. Dies wurde für das Kontroll- und das Testareal jeweils 5-Mal wiederholt. Als Wind-Up Ratio wurde dann der Quotient aus den arithmetischen Mittelwerten der Schmerzintensitäten der Reizserien und den Einzelreizen berechnet.

3.8.6 Vibrationsdetektionsschwelle

Der sechste Test testet die Vibrationsdetektionsschwelle mithilfe einer 128 Hz Stimmgabel mit aufsetzbaren Dämpfern, durch die eine Frequenz von 64Hz erzeugt wird. Die Stimmgabel wurde beim Kontrollareal (Hand) auf den Proc. styloideus ulnae und beim Testareal (Gesicht) auf den Proc. zygomaticus aufgesetzt. Als Schwelle wurde dann der arithmetische Mittelwert aus drei Testungen der zuletzt wahrgenommenen Vibration auf einer 8/8 Skala berechnet.



Abbildung 16 128 Hz Stimmgabel

3.8.7 Druckschmerzschwelle

Der siebte und letzte Test bestimmt die Druckschmerzschwelle mit einem stumpfen, mechanischen Stimulator (Forcedial FDN 200, Wagner, Greenwich, USA) mit eingebauter Ablesemöglichkeit zur Druckmessung und einer Kontaktfläche von 1cm². Dieser Stimulator wurde im Kontrollareal (Hand) auf die Muskulatur des Thenars und im Testareal (Gesicht) auf den M. masseter aufgesetzt und bis zum Empfinden eines Druckschmerzes mit steigender Intensität auf den jeweiligen Muskel gedrückt. Pro Areal erfolgte dies dreimal und anschließend wurde die Druckschmerzschwelle als Mittelwert in kPa aus den drei Messungen berechnet.

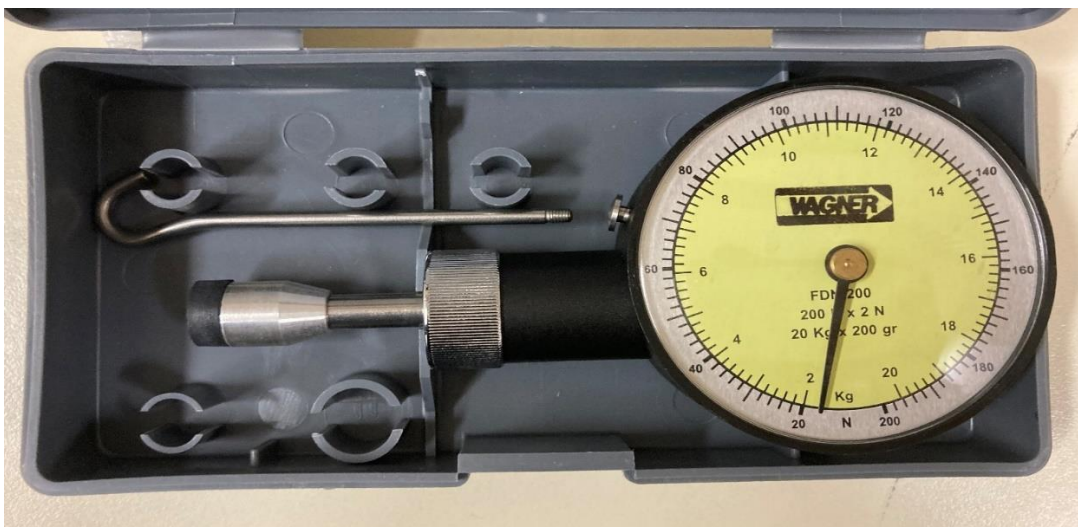


Abbildung 17 Mechanischer Stimulator (Forcedial FDN 200, Wagner, Greenwich, USA)

3.8.8 Auswertung der quantitativen sensorischen Testung

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mithilfe des kostenlosen Programms eQuiSTa vom deutschen Förderungsverband Neuropathischer Schmerzen (DFNS) aus dem Jahr 2009. Dabei handelt es sich um ein elektronisches Auswertungstool für die quantitative sensorische Testung mit dem die Rohdaten Alters-, Geschlechts- und Areal-bezogen mit Werten aus einer Datenbank von 1200 Patienten sowie 180 gesunden Probanden verglichen und anhand der resultierenden Z-Scores eingeordnet wurden in die Kategorien: „nicht pathologisch“, „pathologisch hoch“ und „pathologisch niedrig“. Dabei wurden Abweichungen größer als zwei Standardabweichungen, entsprechend eines Z-Scores $>1,98$ bzw. $<-1,98$, als absolut pathologisch betrachtet. Zusätzlich erfolgte die Erstellung eines somatosensorischen Profils unter Verwendung der Mittelwerte der Z-Scores sowie des Standardfehlers mithilfe des Programms SigmaPlot (Grafiti LCC, Palo Alto, Kalifornien, USA) Dabei handelt es sich um ein Programm zur Erstellung wissenschaftlicher Graphiken und Datenanalysen. Anhand der LossGain-Klassifikation (LoGa) konnten die einzelnen Patienten noch genauer charakterisiert werden. L0 bedeutet dabei kein thermischer oder mechanischer Sensitivitätsverlust. Bei L1 liegt eine isolierte thermische Hypästhesie vor, während bei L2 eine verminderte mechanische Sensitivität besteht. L3 bedeutet, dass sowohl eine thermische als auch eine mechanische Hypästhesie vorliegen. G0 heißt, dass keine Hyperalgesie vorliegt. G1 spricht für eine thermische Hyperalgesie und G2 für eine mechanische Hyperalgesie. Bei G3 handelt es sich bei den Patienten um eine thermische und mechanische Hyperalgesie.

3.9 Transkranielle B-Bild-Sonographie

Die transkranielle B-Bild-Sonographie ist eine etablierte, nicht-invasive Methode zur Darstellung der Kerngebiete im Hirnstamm und des Ventrikelsystems. Im Vergleich zur MRT bietet die Sonographie eine höhere Auflösung tiefer gelegener Hirnstrukturen bei gleichzeitig geringerer Störanfälligkeit durch den Patienten und einer kurzen Untersuchungsdauer von etwa 10 Minuten. Verwendet wurde hierzu das MyLab Twice Sonographiegerät (2011, Esaote, Italien) mit einer 2,5 MHz Ultraschallsonde. Die Untersuchung des Patienten erfolgte in Rückenlage mit einem um 45° erhöht befindlichen Kopf, der um 30° nach links und rechts geneigt wurde. Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten Raum statt. Die Sonde wurde zur Betrachtung der Mittelhirnebene präaurikular parallel zur Orbitomeatallinie aufgesetzt. Quantitativ bzw. semiquantitativ in ihrer Echogenität beurteilt wurden in axialer Mittelhirnebene die Substantia nigra, die Hirnstamm-Raphe und der Nucleus ruber. Der Nucleus lentiformis und der Nucleus caudatus wurden in der Basalganglienebene betrachtet. Zusätzlich wurde die Weite des dritten

Ventrikels sowie die Weiten der Seitenventrikel Vorderhörner in Millimetern gemessen. Zur Bestimmung der Echogenität der Substantia nigra erfolgte die planimetrische Messung der Echosignale der Substantia nigra in axialer Mittelhirnebene und anschließend der Vergleich mit einer gesunden Normalpopulation. Normal echogen bedeutete ein Flächenwert unterhalb der 75. Perzentile, moderat hyperechogen ein Wert zwischen der 75. und 90. Perzentile und deutlich hyperechogen eine Fläche oberhalb der 90. Perzentile. Der Cut-Off Wert für eine moderate Hyperechogenität lag bei 0,20 und für eine deutliche Hyperechogenität bei 0,25. Die Hirnstamm-Raphe wurde in ihrer Echogenität als normal eingeschätzt, wenn sie sich isoechogen zum Nucleus ruber und als nicht unterbrochene echogene Linienstruktur darstellen ließ. Dementsprechend wurde die Hirnstamm-Raphe als hypoechogen beurteilt, wenn sie in ihrer Struktur unterbrochen war oder nur kaum bzw. gar nicht abzugrenzen war. Der Nucleus ruber kann normalerweise nur an seinem medialen und lateralen Rand als kleine Echosignale abgegrenzt werden. Er wurde als hyperechogen bewertet, wenn eine kräftige Echogenität über die gesamte Ausdehnung des Kerns vorlag. Der Nucleus caudatus und der Nucleus lentiformis stellen sich als Normalbefund isoechogen zu ihrer Umgebung, d.h. dem subkortikalen Marklager, dar. Dementsprechend wurde eine Abgrenzung der Kerne mit einer Fläche $>0,20\text{cm}^2$ als Hyperechogenität eingestuft. Der dritte Ventrikel wird standardmäßig an seiner geringsten erkennbaren Weite gemessen. Für unter 60-Jährige liegt der Normalwert bei $<7\text{mm}$ und bei über 60-Jährigen bei $<10\text{mm}$. Für das kontralaterale Vorderhorn befindet sich der Messpunkt an der an der weitesten frontal gelegenen Stelle, an der beide Vorderhörner gerade noch unmittelbar zusammenliegen. Die Normwerte sind hier für unter 60-Jährige $<17\text{mm}$ und für über 60-Jährige $<20\text{mm}$.⁵³

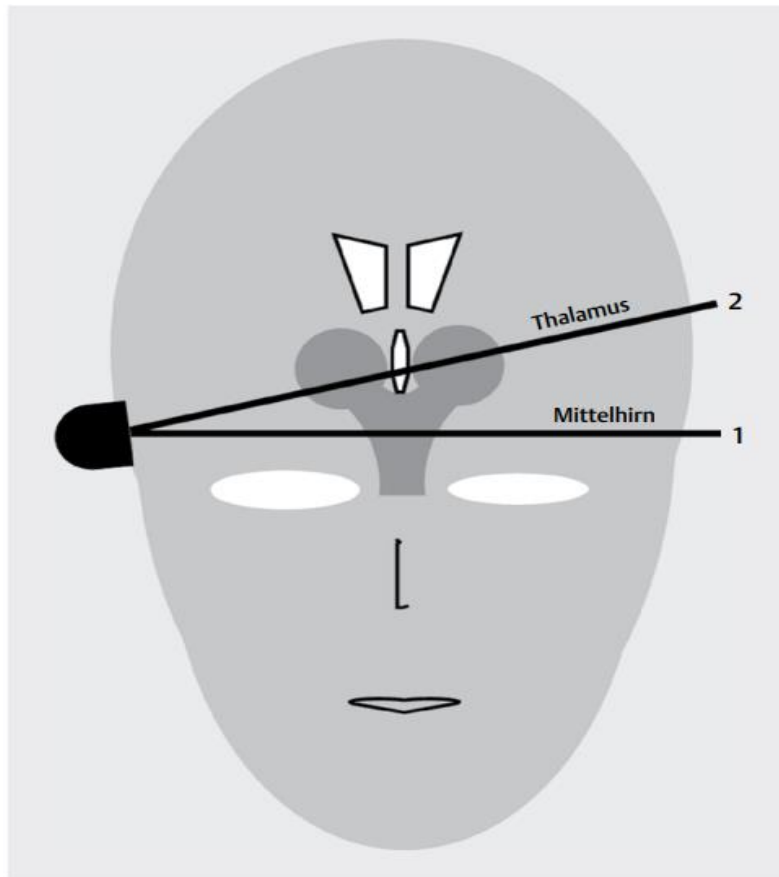


Abbildung 18 Ebenen der transkraniellen Sonographie⁵³

3.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 29.0.1.1. (aktuelle Version von IBM 2022, USA). Dabei handelt es sich um ein viel genutztes Programm zur statistischen Datenanalyse. Zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit primärem und sekundärem BMS nutzten wir T-Tests für unabhängige Stichproben. Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Z-Scores der Untertests der quantitativen sensorischen Testung zwischen Kontroll- und Testareal festzustellen, nutzten wir T-Tests bei Stichproben mit paarigen Werten. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Variablen nutzten wir eine bivariate Pearson-Korrelation. Zum Beispiel nutzten wir dieses Verfahren zur Untersuchung der Korrelation zwischen Schmerzstärke und Erkrankungsdauer, Schmerzstärke und Lebensqualität oder um Korrelationen zwischen den Scores der psychiatrischen Fragebögen und Schmerzstärke, Erkrankungsdauer und den Befunden der quantitativen sensorischen Testung zu finden.

Um statistisch signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten der pathologisch niedrigen oder pathologisch hohen Z-Scores in den verschiedenen Untertests der quantitativen sensorischen Testung zwischen unseren Probanden und der Normalbevölkerung⁵⁴ festzustellen, nutzten wir

Chi-Quadrat-Tests. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angesetzt und es wurde zweiseitig getestet. Aufgrund des explorativen Studiencharakters wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet. Außerdem wurden keine Testungen zur Normalverteilung durchgeführt, da diese bei kleiner Stichprobengröße zum Teil unzuverlässig sind und parametrische Tests hinsichtlich nicht-normalverteilter Daten gut geeignet sind.⁵⁵

Tabelle 3 Chi-Quadrat-Test der QST

	Pathologisch niedrige Werte bzw. pathologisch hohe Werte	Normalbefunde im Untertest
Anzahl in der Normalbevölkerung	A	B
Anzahl unserer Patienten	C	D

Für die transkranielle B-Bild-Sonographie nutzten wir für die Detektion statistisch signifikanter Unterschiede bezüglich der Echogenitäten der verschiedenen Hirnstrukturen unseres Patientenkollektivs gegenüber der Normalbevölkerung ebenfalls Chi-Quadrat-Tests.

Tabelle 4 Chi-Quadrat-Test transkranielle B-Bild-Sonographie

	Normale Echogenität bzw. Hyperechogenität bzw. Hypoechogenität der Hirnstruktur	Anzahl der restlichen Probanden
Anzahl in der Normalbevölkerung	A	B
Anzahl unserer Patienten	C	D

IV. Ergebnisse

4.1 Patienten

Von den 22 Patienten wiesen 10 ein auffälliges Screening auf, d.h. dass eine pathologische Elektrophysiologie und/oder auffällige Vitaminspiegel und/oder ein stark erniedrigter Ferritin-spiegel und/oder Auffälligkeiten im Kollagenosescreeing vorliegen. Daher wurde bei diesen Patienten der Verdacht auf ein sekundäres Burning Mouth Syndrom gestellt. Bei den restlichen 12 Patienten konnten bei diesen Parametern keine Auffälligkeiten festgestellt werden, daher geht man bei diesen Patienten von einer primären Genese des Burning Mouth Syndroms aus.

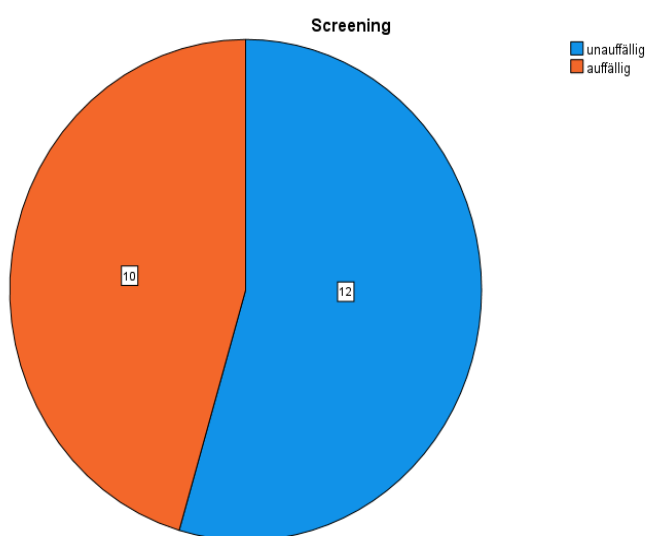


Abbildung 19 Screening zur Einteilung der Patienten mit primärem und sekundärem BMS

Tabelle 5 Patientencharakteristika

	Gesamt	Männer	Frauen	Primäres BMS	Sekundäres BMS
Anzahl der Patienten	22	3	19	12	10
Alter in Jahren	65,14 ± 12,09	63,00 ± 22,07	65,47 ± 10,75	61,42 ± 12,45	69,60 ± 10,53
Beschwerde-dauer in Monaten	79,59 ± 71,61	56,67 ± 65,03	83,21 ± 73,56	70,00 ± 45,70	91,10 ± 95,61

NRS	5,55 ± 1,99	4,33 ± 2,08	5,74 ± 1,97	5,67 ± 2,06	5,40 ± 2,01
Post-menopause	-	-	16 ja 3 nein	-	-

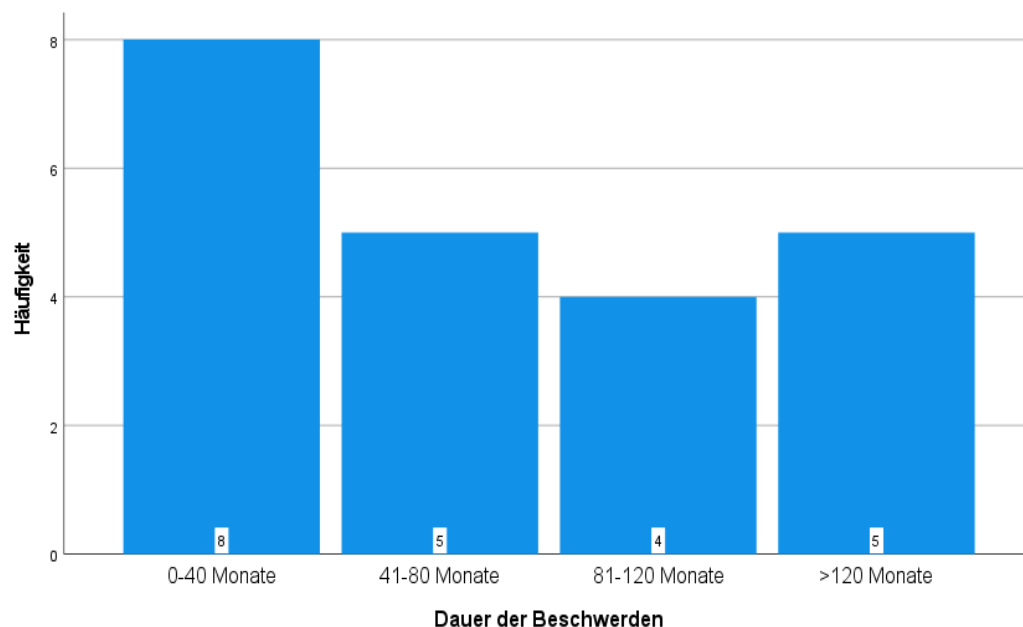


Abbildung 20 Beschwerdedauer

Tabelle 6 Von den Patienten angegebene Vorerkrankungen und Vorbehandlungen

Krankheitsgruppe	Erkrankung	Anzahl der Nennungen
Neurologische Komorbidität	Migräne	4
	Z.n. Apoplex	2
	Neuralgische Schultermyoatrophie	1
Gastrointestinale Erkrankungen	Gastroösophagealer Reflux	4
	Chronisch entzündliche Darmerkrankung	1

Rheumatische Komorbidität	Rheumatoide Arthritis	1
	Polymyalgia rheumatica	1
	Kollagenosen	2
Stoffwechselerkrankungen	Diabetes mellitus	1
	Morbus Fabry	1
Kardiovaskuläre Komorbidität		13
Schilddrüsenerkrankungen	Hypothyreose	3
Dentale Komorbidität	Craniomandibuläre Dysfunktion	2
	Vorausgegangene Zahnoperation	6
Vorausgegangene Chemotherapie		1
Psychische Komorbidität	Depression	3
	Somatisierungsstörung	1

14 Patienten gaben an, gelegentlich Alkohol zu trinken, während die restlichen 8 Patienten keinen Alkohol trinken. 20 Patienten sind Nichtraucher. Ein Patient gab an, das Rauchen beendet zu haben und ein Patient raucht derzeit noch aktiv.

Tabelle 7 Allergien

Allergen	Anzahl der Probanden
Metalle	3
Lebensmittel	3
Pollen, Duftstoffe	8
Medikamente	6

Tabelle 8 Medikamente

Medikamente	Anzahl der Probanden
Keine	8
Betablocker	8
ASS 100mg	4
L-Thyroxin	3
Statine	2
Glucocorticoide	2
Protonenpumpeninhibitor	2
Vitamin-K Antagonist	2
Calciumantagonist	2
Thiaziddiuretikum	2
AT-1 Blocker	2
Schleifendiuretikum	1
Vitamin B12	1
Digitoxin	1
ACE-Hemmer	1
Trizyklisches Antidepressivum	1
Pregabalin	1
Urikostatikum	1
Vitamin D	1

4.2 Schmerzanamnese

In der Abbildung 21 sind die von den Patienten berichteten Schmerzstärken auf der Numerischen Rating Skala nach Häufigkeit der Nennung dargestellt.

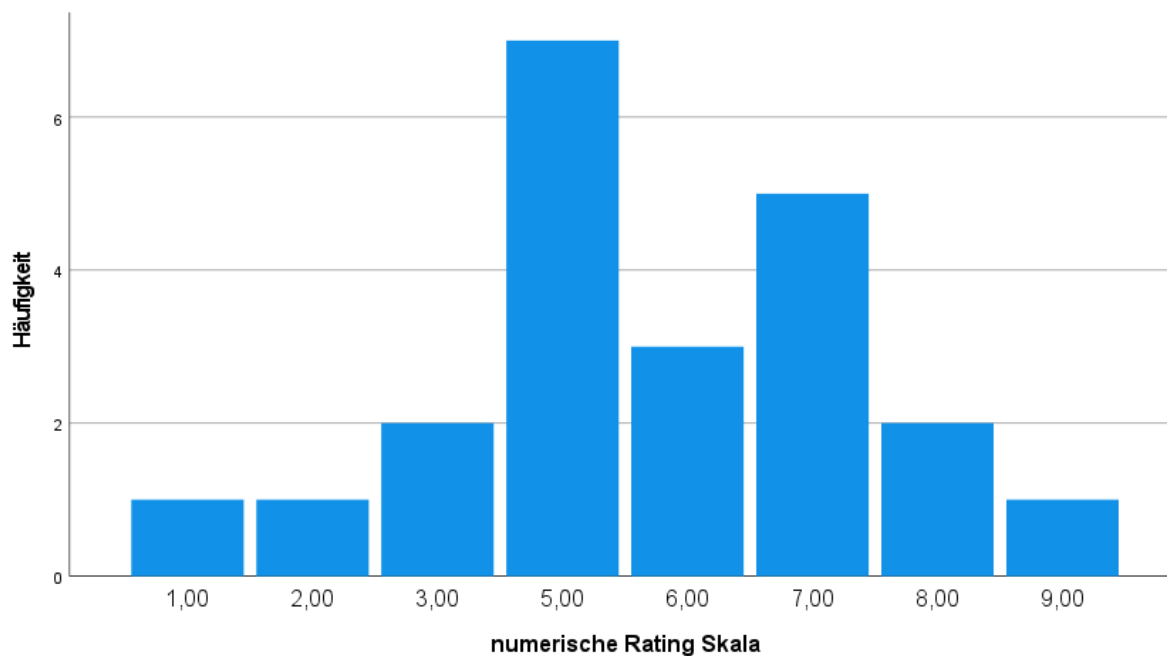


Abbildung 21 Verteilung der Schmerzstärke anhand einer numerischen Rating Skala (mündlich durch den Patienten mitgeteilt auf Nachfrage durch den Arzt)

Tabelle 9 Schmerzlokalisierung

Lokalisation	Anzahl der Nennungen
Oberlippe	2
Unterlippe	2
Zunge	22
Gaumen	13
Rachen	5

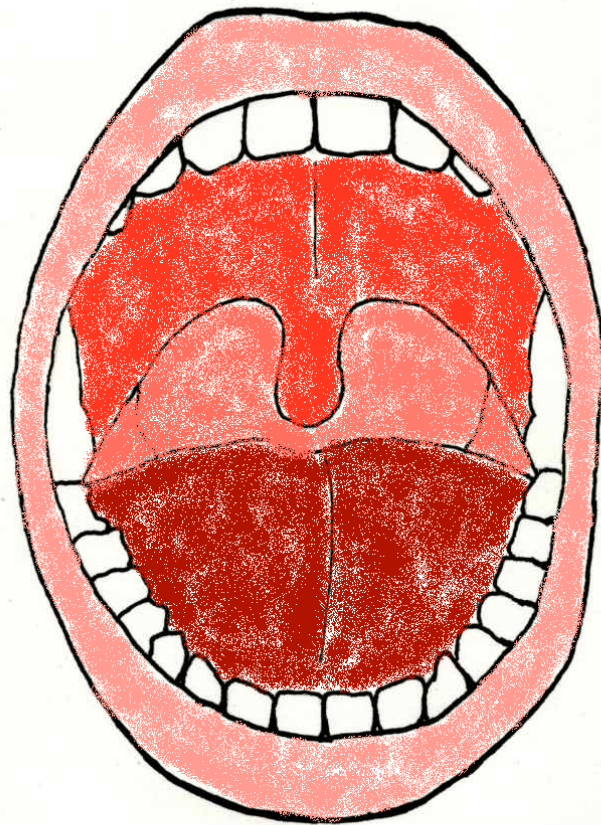


Abbildung 22 Verteilung der Schmerzlokalisierung (je dunkler die Markierung, desto öfter wurden die Schmerzen dort lokalisiert)

Tabelle 10 Schmerzverteilung

Ausbreitung	Anzahl der Nennungen
Unilateral, links	0
Unilateral, rechts	0
Bilateral, symmetrisch	18
Bilateral, links > rechts	4
Bilateral, rechts > links	0

Tabelle 11 Schmerzqualität (Mehrfachnennungen möglich)

Qualität der Beschwerden	Anzahl der Nennungen
brennend	22
elektrisch	2
stechend	2
pelziges Gefühl	2
heiß	1
beißend	1
kribbelnd	1
pieksend	1
taub	1
prickelnd	1

Alle Patienten gaben an, dass es sich bei den Schmerzen um chronische Beschwerden handelt, die jeden Tag auftreten. 11 Patienten empfinden eine Zunahme des Schmerzes zum Abend hin, während drei Patienten eher eine Abnahme der Beschwerden im Verlaufe des Tages wahrnehmen. Bei 8 Patienten konnten keine regelmäßigen Veränderungen der Beschwerden festgestellt werden.

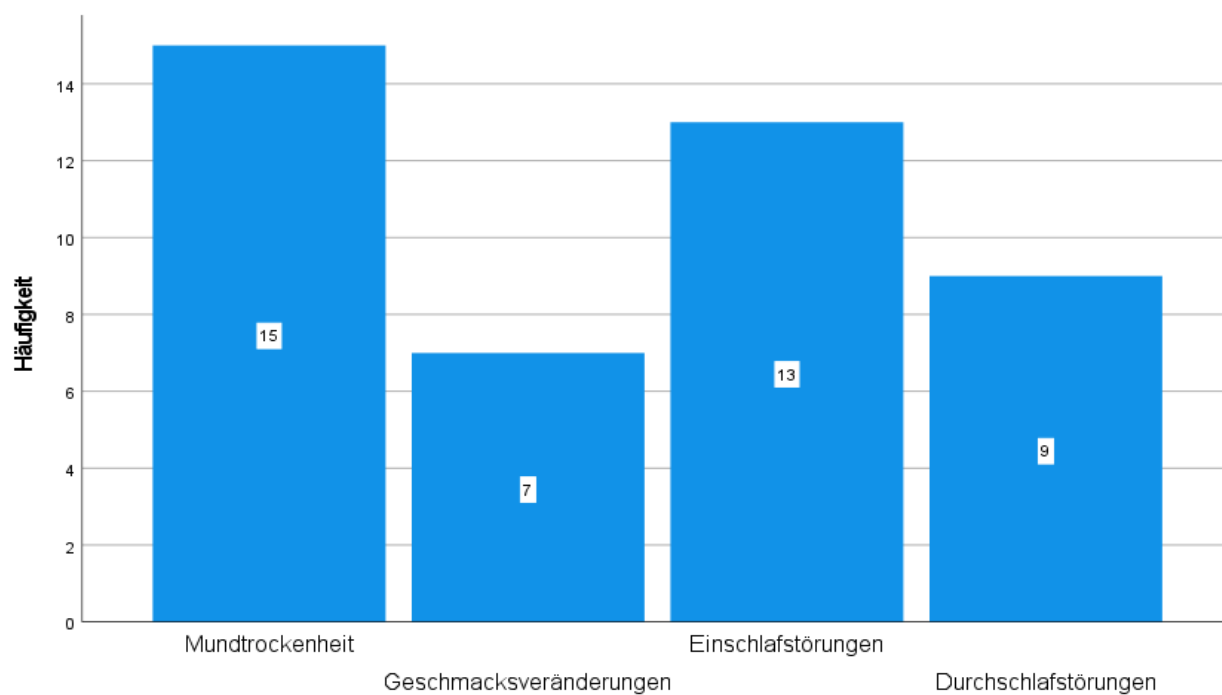


Abbildung 23 Begleitsymptome

Alle drei prämenopausalen Frauen nehmen eine Verstärkung der Beschwerden in Zusammenhang mit ihrer Periode wahr.

Tabelle 12 Schmerz-aggravierende Faktoren

Schmerz-aggravierende Faktoren	Anzahl der Nennungen
Stress	6
Scharfes Essen	6
Süßes Essen und Trinken	5
Saures Essen und Trinken	5
Heißes Essen und Trinken	5
Kaltes Essen und Trinken	2
Alkohol	2

Tabelle 13 Schmerzreduzierende Faktoren

Schmerzreduzierender Faktor	Anzahl der Nennungen
Kaugummi/Lutschtabletten	8
Kräutertee	3
Mundspülungen	2
Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme	2
Wärme	1

4.3 Körperliche Untersuchung

Von den 22 Patienten zeigten 18 einen Normalbefund in der körperlichen Untersuchung. Drei Patienten wiesen eine bimalleoläre Pallhypästhesie auf, davon zwei Patienten ein Vibrationsempfinden von 4/8 und ein Patient ein Vibrationsempfinden von 5/8. Bei einem dieser drei Patienten konnte zusätzlich der Achillessehnenreflex beidseits nicht ausgelöst werden.

4.4 Fragebögen und Scores

4.4.1 Schmerzspezifische Fragebögen

Tabelle 14 Ergebnisse der schmerzspezifischen Fragebögen

Fragebogen	Unterpunkte	Mittelwerte aller Patienten	Mittelwerte der Patienten mit primärem BMS	Mittelwerte der Patienten mit sekundärem BMS
NRS		4,73 ± 2,29	5,50 ± 2,36	3,80 ± 1,93
DN-4		2,45 ± 1,54	2,67 ± 1,61	2,20 ± 1,48

SF-McGill	VAS	5,03 ± 2,53	5,78 ± 2,42	4,13 ± 2,48
	Sensorischer Schmerzindex	8,95 ± 5,63	9,00 ± 3,95	8,90 ± 7,40
	Affektiver Schmerzindex	1,68 ± 2,28	1,58 ± 1,73	1,80 ± 2,90
	Gesamtsumme Schmerzindex	10,64 ± 7,60	10,58 ± 5,50	10,70 ± 9,89
	Schmerzintensität	2,73 ± 0,88	3,08 ± 0,79	2,30 ± 0,82

4.4.1.1 Numerische Rating Skala

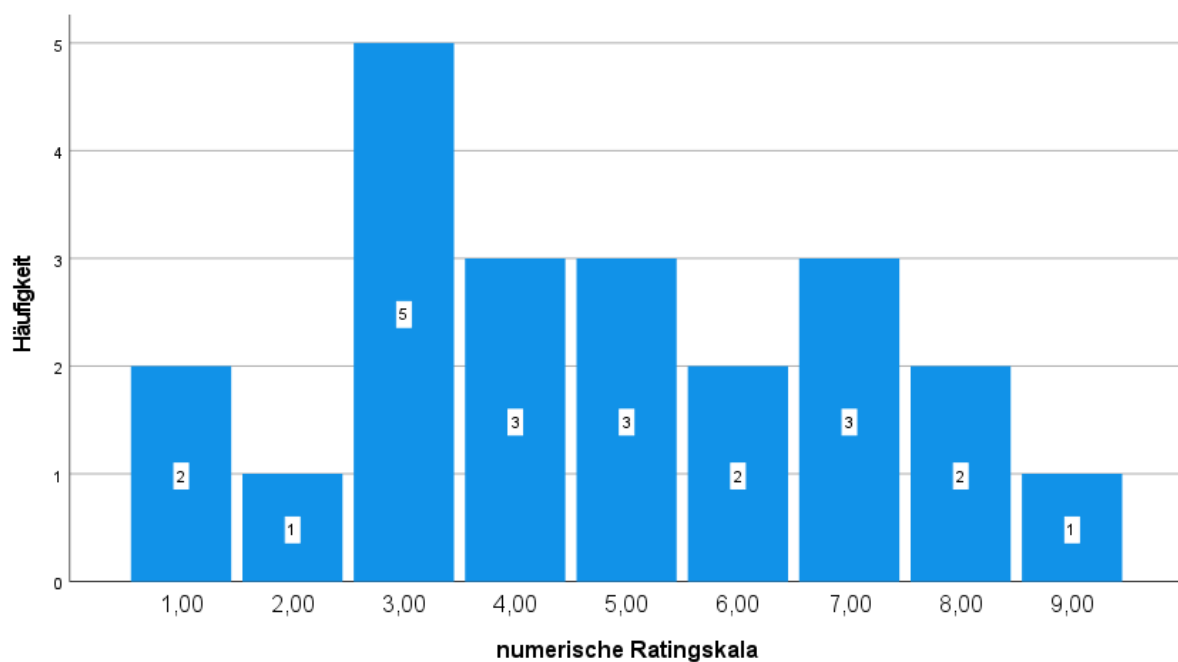


Abbildung 24 Schmerzstärken anhand einer numerischen Ratingskala (vom Patienten schriftlich ausgefüllt)

Keiner der Patienten hat angegeben, zum Zeitpunkt der Befragung keine Schmerzen zu haben. Je 8 Patienten hatten leichte und moderate Schmerzen, wohingegen 6 Patienten angaben, unter schweren Schmerzen zu leiden. Die Werte bei Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom waren durchschnittlich etwas höher als bei den Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom, jedoch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,083$). Es zeigte sich eine positive Korrelation der Schmerzstärke mit der Erkrankungsdauer.

(Pearson Korrelation 0,514, $p = 0,014$) und eine signifikante Korrelation zwischen numerischer Ratingskala und Lebensqualität gemessen am PDI (Pearson-Korrelation = 0,448, $p = 0,037$).

4.4.1.2 Short-Form McGill Schmerzfragebogen

Die auf der visuellen Analogskala angegebenen Schmerzen unterschieden sich zwischen den Patienten mit primärem und sekundärem Burning Mouth Syndrom nicht statistisch signifikant ($p = 0,13$) und auch beim sensorischen, affektiven und Gesamt-Schmerzindex gab es vergleichbare Mittelwerte ($p = 0,960$, $p = 0,830$, $p = 0,972$).

Nachfolgend sind die Häufigkeiten der Schmerzintensitäten aus dem SF-McGill Fragebogen abgebildet. Die Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom gaben dort statistisch signifikant höhere Schmerzintensitäten an als die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom ($p = 0,035$).

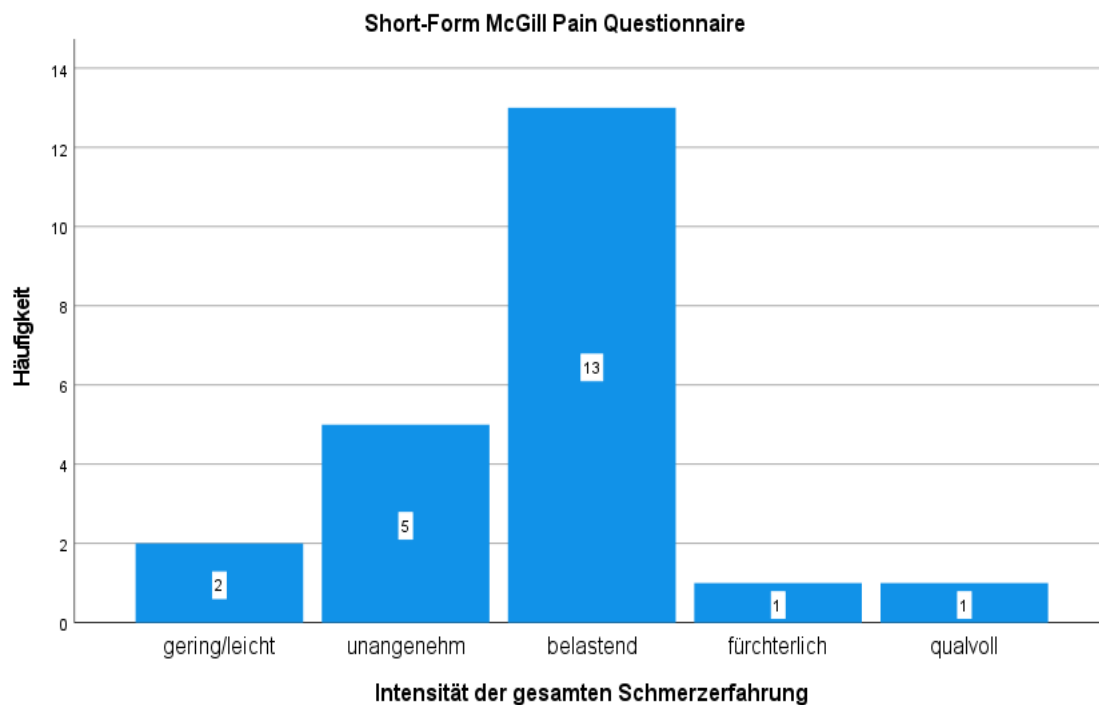


Abbildung 25 SF-McGill Schmerzintensität

4.4.1.3 Douleur Neuropathique 4

Mithilfe des Douleur-Neuropathique 4 wurden 6 der 22 Patienten positiv auf eine neuropathische Genese des Schmerzes gescreent. Davon haben 4 Patienten eine primäre und zwei Patienten eine sekundäre Genese des Burning Mouth Syndroms. Die restlichen 16 Patienten lagen unterhalb des Cut-Off Wertes von vier Punkten. Zwischen den beiden Subgruppen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,491$).

Tabelle 15 Ergebnisse des Douleur Neuropathique 4

	Gesamtheit der Patienten	Patienten mit primärem BMS	Patienten mit sekundärem BMS
Positives Screening	6 (27%)	4	2
Negatives Screening	16 (73%)	8	8

Es konnte keine Korrelation zwischen den Befunden der quantitativen sensorischen Testung oder der elektrophysiologischen Untersuchungen und den Ergebnissen des DN-4 festgestellt werden.

4.4.2 Fragebögen zur Lebensqualität

Tabelle 16 Befunde der Fragebögen zur Lebensqualität

Fragebogen	Unterpunkte	Mittelwerte der gesamten Patienten	Mittelwerte der Patienten mit primärem BMS	Mittelwerte der Patienten mit sekundärem BMS
PDI	Summenwert	19,50 ± 14,98	22,50 ± 12,12	15,9 ± 17,82
	Prozentzahl	29,08% ± 22,53	33,99% ± 22,31	23,19 ± 25,63
EQ5D	TTO-Score	0,75 ± 0,22	0,67 ± 0,27	0,85 ± 0,07
	VAS-Score	0,67 ± 0,19	0,64 ± 0,25	0,70 ± 0,06
	VAS	55,68 ± 19,41	57,50 ± 19,13	53,50 ± 20,56
OHIP-G53	Funktionelle Einschränkungen	8,36 ± 6,71	9,67 ± 8,40	6,80 ± 3,71

	Schmerzen	14,05 ± 8,96	15,67 ± 10,51	12,10 ± 6,67
	Psychisches Unwohlsein	6,86 ± 5,69	8,00 ± 6,73	5,50 ± 4,04
	Physische Beeinträchtigung	4,50 ± 5,59	5,33 ± 7,20	3,50 ± 2,72
	Psychische Beeinträchtigung	6,36 ± 4,19	7,50 ± 4,12	5,00 ± 4,06
	Soziale Beeinträchtigung	2,96 ± 3,37	3,42 ± 4,27	2,40 ± 1,90
	Benachteiligung, Behinderung	4,41 ± 4,42	4,17 ± 4,59	4,70 ± 4,42
	Summenwert	47,5 ± 33,62	53,75 ± 41,58	40,00 ± 20,26
	Prozentränge	81,36% ± 12,07	82,50% ± 10,55	80,00 % ± 14,14

4.4.2.1 Pain Disability Index

Im Pain Disability Index wiesen die Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom höhere Summen- und Prozentwerte auf ohne statistisch signifikante Relevanz ($p = 0,315$, $p = 0,273$) als die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom. Höhere Werte korrelieren mit einer verminderten schmerzassoziierten Lebensqualität.

4.4.2.2 EQ-5D

Der TTO-Score war bei Patienten mit primärem BMS statistisch signifikant geringer als bei Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom, was mit einer verminderten Lebensqualität bei einem primären Burning Mouth Syndrom korreliert ($p = 0,049$). Der VAS-Score war

ebenfalls bei den Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom geringer, jedoch war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ($p = 0,461$). Die visuelle Analogskala zum derzeitigen Gesundheitsstatus war bei beiden Patientengruppen vergleichbar ($p = 0,832$).

4.4.2.3 OHIP-G53

In den Subskalen funktionelle Einschränkungen, Schmerzen, psychisches Unwohlsein, physische Beeinträchtigung, psychische Beeinträchtigung und soziale Beeinträchtigung ergab sich bei den Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom ein höherer Summenwert korrelierend mit einer größeren Einschränkung der Lebensqualität in diesen Bereichen als bei den Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom. Statistisch signifikant waren die Unterschiede nicht ($p = 0,330$, $p = 0,365$, $p = 0,316$, $p = 0,457$, $p = 0,169$, $p = 0,495$). Für die Subskala Benachteiligung und Behinderung wurden vergleichbare Summenwerte erreicht ($p = 0,785$). Ebenfalls vergleichbar waren die Prozentränge der beiden Subgruppen ($p = 0,640$).

4.4.3 Fragebögen zu psychiatrischen Erkrankungen

Tabelle 17 Ergebnisse der psychiatrischen Fragebögen

Fragebogen	Unterpunkte	Mittelwerte der gesamten Patienten	Mittelwerte der Patienten mit primärem BMS	Mittelwerte der Patienten mit sekundärem BMS
CGI		2,45 ± 1,30	2,50 ± 1,17	2,40 ± 1,51
PHQ-D	Depressivität	6,55 ± 3,83	6,08 ± 3,73	7,10 ± 4,07
	Somatisierung	10,18 ± 4,84	10,25 ± 4,81	10,10 ± 5,13
	Stress	4,09 ± 3,02	3,83 ± 3,76	4,40 ± 1,96

HAM-D		9,18 ± 6,54	9,08 ± 6,54	9,30 ± 6,90
HADS-D	Depression	6,36 ± 4,37	6,17 ± 4,80	6,60 ± 4,03
	Angst	6,95 ± 3,27	6,92 ± 4,23	7,00 ± 1,76
	Gesamtsumme	13,32 ± 7,02	13,08 ± 8,57	13,60 ± 5,02
HAM-A		10,09 ± 5,90	8,67 ± 4,68	11,80 ± 6,97

Tabelle 18 Verdachtsdiagnosen anhand des PHQ-D (Depression) und HAM-D

Fragebogen	Normalbefund	Leichte Depression	Moderate Depression	Schwere Depression	Sehr schwere Depression
PHQ-D	7	12	1	2	Nicht definiert
HAM-D	10	7	2	2	1

Tabelle 19 Verdachtsdiagnosen anhand des PHQ-D (Somatisierung)

Fragebogen	Minimale Somatisierungsstörung	Milde Somatisierungsstörung	Moderate Somatisierungsstörung	Schwere Somatisierungsstörung
PHQ-D	2	11	4	5

Tabelle 20 Psychosoziale Stressfaktoren laut des PHQ-D

Fragebogen	Minimal ausgeprägter Stress	Milde ausgeprägter Stress	Mittelgradig ausgeprägter Stress	Schwer ausgeprägter Stress
PHQ-D	14	7	1	0

Tabelle 21 Verdachtsdiagnosen anhand des HAM-A (Angst)

Fragebogen	Normalbefund	Leichte Angststörung	Moderate Angststörung	Schwere Angststörung
HAM-A	9	9	3	1

Tabelle 22 Ergebnisse des HADS-D

Fragebogen	Normalbefund	Grenzwertig	Auffällig
HADS-D Depression	16	2	4
HADS-D Angst	13	7	2

Es konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Scores in den psychiatrischen Fragebögen und den Werten der numerischen Schmerzskala sowie den Befunden der quantitativen sensorischen Testung oder der Erkrankungsdauer festgestellt werden.

4.4.3.1 Clinical Global Impression

In der nachfolgenden Abbildung sind die Häufigkeiten des Clinical Global Impression Scores dargestellt. 7 Patienten leiden nach dieser Einschätzung nicht an einer psychiatrischen Erkrankung und 5 der Patienten sind Grenzfälle. 4 Patienten wurden als leicht, 5 als mäßig und ein Patient als schwer erkrankt eingeschätzt. Keiner der Patienten war sehr schwer oder extrem schwer psychiatrisch erkrankt. Die beiden Subgruppen unterschieden sich im Durchschnitt dabei nicht statistisch signifikant ($p = 0,862$).

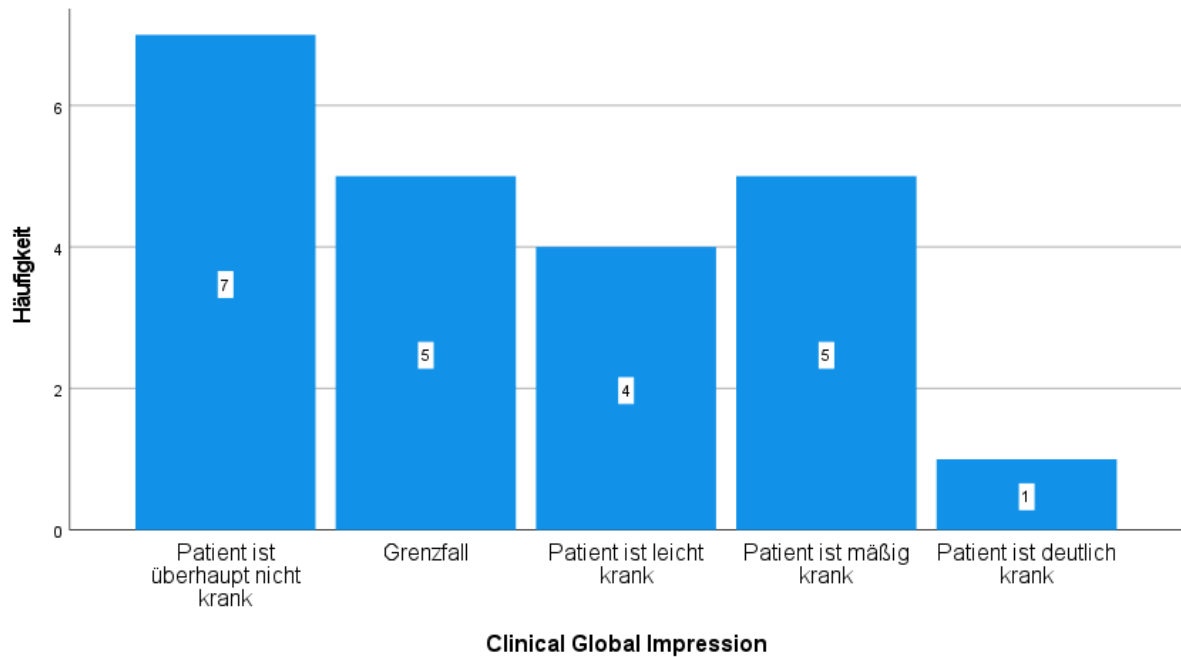


Abbildung 26 Ergebnisse des CGI

4.4.3.2 PHQ-D

Der Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) zeigte in der kontinuierlichen Auswertung bei 7 Patienten ein Fehlen einer Depression an. Bei 12 Patienten gab es Hinweise auf eine leichte oder unterschwellige Depression und bei drei Patienten auf eine Major Depression, davon zwei Patienten mit dem Verdacht auf eine schwergradige Major Depression. Zwei Patienten zeigten eine minimale und 11 Patienten eine milde Somatisierungsstörung, während 4 Patienten eine moderate und 5 Patienten eine schwere Somatisierung vermuten lassen. Zwischen den beiden Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Depressivität, Somatisierung oder Stress ($p = 0,548$, $p = 0,944$, $p = 0,672$).

4.4.3.3 HAM-D

Bei der Hamilton Depression Scale (HAM-D) hatten 10 Patienten einen Normalbefund. 7 Patienten zeigten eine milde Depression und je zwei Patienten eine moderate und eine schwere Depression. Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf eine sehr schwere Depression. Zwischen den beiden Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,941$).

4.4.3.4 HADS-D

Bei der HADS-D gab es bei 16 Patienten in der Depressionsskala Normalbefunde und für 13 Patienten in der Angstska. Bei 7 Patienten zeigten sich grenzwertige Befunde in der Angstska und bei zwei Patienten in der Depressionsskala. Auffällige Befunde gab es bei zwei Patienten für die Angstska und für 4 Patienten in der Depressionsskala. Zwischen den beiden Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Depressions-, Angst- und Gesamtskala ($p = 0,823$, $p = 0,954$, $p = 0,868$).

4.4.3.5 HAM-A

Die Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) ergab bei 9 Patienten einen Normalbefund. 9 Patienten zeigten eine milde und drei Patienten eine moderate Angststörung, wohingegen bei einem Patienten der Verdacht auf eine schwere Angststörung besteht. Die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom zeigten dabei höhere Werte als die Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom ohne statistisch signifikante Relevanz ($p = 0,223$).

4.4.4 Fragebögen zur Persönlichkeit

4.4.4.1 TAS-26

Tabelle 23 Ergebnisse des TAS-26

Fragebogen	Unterpunkte	Mittelwert der gesamten Patienten	Mittelwerte der Patienten mit primärem BMS	Mittelwerte der Patienten mit sekundärem BMS
TAS-26	Schwierigkeiten bei der Identifikation von Gefühlen	14,50 ± 5,14	13,08 ± 5,02	16,20 ± 5,01
	Schwierigkeiten bei der Beschreibung von Gefühlen	11,27 ± 4,11	10,50 ± 4,25	12,20 ± 3,94

	Extern orientierter Denkstil	15,05 ± 3,60	16,36 ± 2,20	13,60 ± 4,35
	Summenwert	41,29 ± 9,20	40,64 ± 9,23	42,00 ± 9,60

Ein Patient mit primärem Burning Mouth Syndrom überschritt den Cut-Off-Wert von 54 für die Alexithymie. In den Subskalen Schwierigkeit bei der Identifikation von Gefühlen und Schwierigkeiten bei der Beschreibung von Gefühlen erzielten die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom höhere Werte als die Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom, während beim extern orientierten Denkstil wiederum die Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom höhere Summenwerte aufwiesen. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für die drei Subskalen sowie dem Gesamtwert nicht ($p = 0,162$, $p = 0,346$, $p = 0,078$, $p = 0,744$).

4.4.5 Fragebogen zum Schlaf

4.4.5.1 PSQI

Zur Bewertung der Schlafqualität haben wir den PSQI verwendet. Durchschnittlich ergab sich für die Patienten ein Wert von $8,36 \pm 3,43$. Für die Untergruppe der Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom ließ sich ein Mittelwert von $8,17 \pm 4,11$ und für die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom ein Wert von $8,60 \pm 2,59$ bestimmen. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p = 0,776$).

Insgesamt lagen 20 der 22 Patienten über dem Cut-Off Wert von 5 Punkten, der für einen schlechten Schlaf spricht und damit hatten laut dem PSQI in den letzten vier Wochen nur zwei Patienten einen guten Schlaf.

4.5 Elektrophysiologie

Alle 22 Patienten wiesen unauffällige somatosensorisch evozierte Potentiale des N. trigeminus auf. Ein Patient zeigte eine Pathologie des Blinkreflexes mit Hinweis auf eine Läsion lateral medullär, was den Verdacht auf ein Dorsalis-/Oblongata-Syndrom stützt. Die restlichen 21 Befunde zeigten keine Pathologien.

In der Elektroneurographie hatten drei Patienten auffällige Befunde, 19 Patienten hatten normale Befunde. Zwei Befunde deuteten auf eine sensomotorisch-axonale Polyneuropathie der

Extremitäten hin. Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf eine sensomotorisch-axonal demyelinisierende, beinbetonte Polyneuropathie. Bei einem Probanden mit sensomotorisch axonaler, distal symmetrischer beinbetonter Polyneuropathie bestand zusätzlich auch ein erhöhter HbA1c, was ätiologisch einen Diabetes mellitus nahelegt. Alle drei Patienten mit auffälliger Elektroneurographie zeigten eine Pallesthesie

4.6 Blutuntersuchung

Im großen Blutbild der Patienten fanden sich keine für das Burning Mouth Syndrom relevante Veränderungen. Es fanden sich des Weiteren auch keine Ferritinerniedrigungen und keine Veränderungen, die für eine Störung der Schilddrüsenfunktion sprechen. Bei 8 der 22 Patienten fand sich eine moderate Erhöhung des HbA1c. Der Vitamin B12-Spiegel und der Vitamin B6-Spiegel war bei jeweils einem Patienten erhöht, während der Vitamin B1-Spiegel bei allen Patienten unauffällig war.

Tabelle 24 Befunde des Kollagenose-Screenings (auffällig ab 1:320)

Antikörper	<1:100	1:100	1:320	1:1000	1:10.000
ANA	4	12	2	1	2
U1-nRNP-Ak	21	0	0	0	0
Sm-Ak	21	0	0	0	0
SS-A-Ak	21	0	0	0	0
Ro-52-Ak	19	1	0	0	1
SS-B-Ak	21	0	0	0	0
Scl 70-Ak	21	0	0	0	0
Pm-Scl-Ak	20	1	0	0	0
Jo-1 Ak	17	2	1	1	0
Ak gegen Centromer-Protein B	18	1	0	0	2
PCNA-Ak	19	1	1	0	0
Nucleosomen-Ak	21	0	0	0	0

Histone-Ak	21	0	0	0	0
Ribosomales P-Protein	21	0	0	0	0
Ak gegen AMA-M2	20	0	0	1	0
Dense Fine Speckles 70 Ak	20	0	0	0	1

Tabelle 25 Auffälligkeiten im Kollagenose-Screening

Anzahl der Patienten mit auffälligem Screening	Anzahl der Patienten mit unauffälligem Screening
7	14

4.7 Quantitative sensorische Testung

Tabelle 26 Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testung

Test	Areal	Gesamt	Primäres BMS	Sekundäres BMS
Kälte-detektions- schwelle (CDT) in °C	Hand	3,76 ± 0,64	4,21 ± 0,82	3,26 ± 1,00
	Gesicht	1,48 ± 0,28	1,35 ± 0,27	1,61 ± 0,51
Wärme- detektions- schwelle (WDT) in °C	Hand	3,80 ± 0,64	4,37 ± 1,09	3,17 ± 0,62
	Gesicht	2,12 ± 0,48	2,25 ± 0,89	1,99 ± 0,35
Kälteschmerz- schwelle (CPT) in °C	Hand	15,03 ± 2,06	16,40 ± 2,98	13,54 ± 2,92
	Gesicht	19,31 ± 1,89	19,63 ± 2,81	18,96 ± 2,64

Hitzeschmerz- schwelle (HPT) in °C	Hand	40,58 ± 1,01	40,89 ± 1,55	40,24 ± 1,34
	Gesicht	39,88 ± 0,87	40,33 ± 1,39	39,39 ± 1,06
Taktile Detektions- schwelle (MDT) in mN	Hand	4,25 ± 1,48	4,06 ± 2,65	4,47 ± 1,28
	Gesicht	0,26 ± 0,03	0,29 ± 0,06	0,22 ± 0,02
Mechanische Schmerz- schwelle (MPT) in mN	Hand	20,82 ± 5,28	23,80 ± 9,14	17,53 ± 5,07
	Gesicht	10,05 ± 1,58	11,73 ± 2,83	8,20 ± 1,05
Mechanische Schmerzintensi- tät (MPS) in NRS	Hand	14,80 ± 2,15	12,51 ± 2,30	17,32 ± 3,72
	Gesicht	18,52 ± 2,71	15,17 ± 2,29	22,21 ± 5,01
Dynamische mechanische Allodynie (DMA) in NRS	Hand	0	0	0
	Gesicht	0	0	0
Wind-Up Ratio (WUR) in NRS	Hand	2,37 ± 0,26	2,10 ± 0,26	2,66 ± 0,45
	Gesicht	2,42 ± 0,32	2,47 ± 0,50	2,38 ± 0,41
Vibrationsdetek- tionsschwelle (VDT) in x/8	Hand	7,38 ± 0,22	7,58 ± 0,26	7,17 ± 0,37
	Gesicht	6,67 ± 0,35	7,15 ± 0,44	6,13 ± 0,53

Druckschmerz- schwelle (PPT) in kPa	Hand	542,86 ± 26,93	528,49 ± 29,84	558,66 ± 47,37
	Gesicht	245,71 ± 10,86	240,00 ± 10,56	251,99 ± 20,14

Tabelle 27 LossGain Klassifikation

	G0	G1	G2	G3	L Total
L0	3	1	3	4	11
L1	1	0	1	1	3
L2	1	0	2	3	6
L3	0	1	0	0	1
G Total	5	2	6	8	-

Tabelle 28 LossGain Klassifikation

	Anzahl der Patienten
Kein Verlust oder Zugewinn (L0G0)	3
Nur Zugewinn = Hyperalgesie/Allodynie (L0G1-3)	8
Nur Verlust = Hypästhesie (L1-3G0)	2
Verlust und Zugewinn (L1-3G1-3)	8

Tabelle 29 QST Z-Scores

Test	Areal	Z-Score Gesamt	Z-Score primäres BMS	Z-Score sekundäres BMS
Kälte-detektions- schwelle (CDT)	Hand	-1,10 ± 1,18	-1,33 ± 1,36	-0,86 ± 0,96
	Gesicht	-0,38 ± 1,06	-0,24 ± 0,88	-0,55 ± 1,25

Wärmedetektionsschwelle (WDT)	Hand	$-0,46 \pm 1,35$	$-0,69 \pm 1,43$	$-0,22 \pm 1,28$
	Gesicht	$-0,29 \pm 1,24$	$-0,23 \pm 1,49$	$-0,35 \pm 0,99$
Kälteschmerzschwelle (CPT)	Hand	$0,72 \pm 1,13$	$0,82 \pm 1,19$	$0,61 \pm 1,11$
	Gesicht	$1,27 \pm 1,18$	$1,17 \pm 1,26$	$1,39 \pm 1,13$
Hitzeschmerzschwelle (HPT)	Hand	$1,91 \pm 1,89$	$1,60 \pm 2,05$	$2,25 \pm 1,73$
	Gesicht	$1,29 \pm 1,21$	$1,08 \pm 1,36$	$1,52 \pm 1,03$
Taktile Detektionsschwelle (MDT)	Hand	$-0,24 \pm 1,68$	$0,13 \pm 1,96$	$-0,64 \pm 1,28$
	Gesicht	$-0,75 \pm 1,42$	$-0,94 \pm 1,72$	$-0,54 \pm 1,04$
Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	Hand	$2,02 \pm 1,18$	$1,92 \pm 1,31$	$2,13 \pm 1,08$
	Gesicht	$0,99 \pm 1,01$	$0,94 \pm 1,23$	$1,04 \pm 0,77$
Mechanische Schmerzintensität (MPS)	Hand	$2,72 \pm 0,95$	$2,66 \pm 1,05$	$2,79 \pm 0,87$
	Gesicht	$2,05 \pm 0,80$	$2,00 \pm 0,78$	$2,10 \pm 0,86$
Dynamische mechanische Allodynie (DMA)	Hand	0	0	0
	Gesicht	0	0	0
Wind-Up Ratio (WUR)	Hand	$0,12 \pm 0,75$	$-0,08 \pm 0,70$	$0,34 \pm 0,78$
	Gesicht	$-0,07 \pm 0,87$	$-0,09 \pm 0,97$	$-0,05 \pm 0,79$
Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)	Hand	$-0,48 \pm 2,08$	$-0,34 \pm 1,98$	$-0,63 \pm 2,27$
	Gesicht	$-0,31 \pm 1,81$	$0,11 \pm 1,78$	$-0,77 \pm 1,83$
Druckschmerzschwelle (PPT)	Hand	$-0,75 \pm 1,29$	$-0,65 \pm 1,07$	$-0,87 \pm 1,55$
	Gesicht	$-0,29 \pm 0,94$	$-0,21 \pm 0,72$	$-0,37 \pm 1,17$

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Z-Scores der Patienten mit primären Burning Mouth Syndrom und sekundären Burning Mouth Syndrom ($p > 0,05$).

Tabelle 30 p-Werte für den Vergleich vom primärem vs. sekundärem BMS

Test	p-Wert
Kälteerkennungsschwelle (CDT) Testareal	0,516
Kälteerkennungsschwelle (CDT) Kontrollareal	0,379
Wärmeerkennungsschwelle (WDT) Testareal	0,831
Wärmeerkennungsschwelle (WDT) Kontrollareal	0,435
Kälteschmerzschwelle (CPT) Testareal	0,688
Kälteschmerzschwelle (CPT) Kontrollareal	0,686
Hitzeschmerzschwelle (HPT) Testareal	0,409
Hitzeschmerzschwelle (HPT) Kontrollareal	0,444
Taktile Erkennungsschwelle (MDT) Testareal	0,524
Taktile Erkennungsschwelle (MDT) Kontrollareal	0,302
Mechanische Schmerzschwelle (MPT) Testareal	0,834
Mechanische Schmerzschwelle (MPT) Kontrollareal	0,702
Mechanische Schmerzintensität (MPS) Testareal	0,771

Vergleicht man die Z-Scores des Kontroll- und Testareals (Hand vs. Gesicht), ergeben sich für die Kälteerkennungsschwelle, Kälteschmerzschwelle, Hitzeschmerzschwelle, die mechanische

Schmerzschwelle, die mechanische Schmerzintensität und die Druckschmerzschwelle statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

Tabelle 31 p-Werte für den Vergleich der Z-Scores von Kontroll- und Testareal

Test	p-Wert
Kälteerkennungsschwelle (CDT)	0,029
Wärmeerkennungsschwelle (WDT)	0,630
Kälteschmerzschwelle (CPT)	0,029
Hitzeschmerzschwelle (HPT)	0,045
Taktile Erkennungsschwelle (MDT)	0,281
Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	< 0,001
Mechanische Schmerzintensität (MPS)	< 0,001
Wind-Up Ratio (WUR)	0,123
Vibrationserkennungsschwelle (VDT)	0,353
Druckschmerzschwelle (PPT)	< 0,001

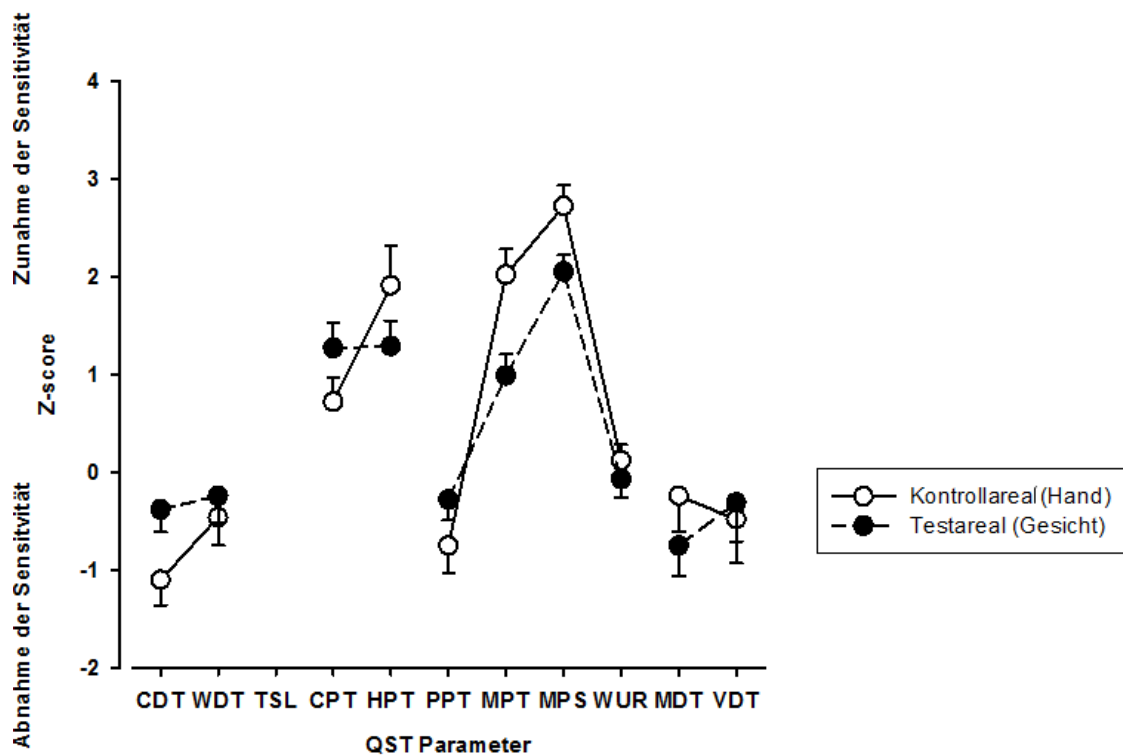


Abbildung 27 Somatosensorisches Profil

4.7.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen (bezogen auf normierte Daten)

Tabelle 32 Ergebnisse der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen

Test	Nicht pathologisch	Pathologisch hoch	Pathologisch niedrig
Kälte-detektions-schwelle (CDT) Hand	16	5	0
Kälte-detektions-schwelle (CDT) Gesicht	18	3	0
Wärme-detektions-schwelle (WDT) Hand	16	4	1
Wärme-detektions-schwelle (WDT) Gesicht	19	2	0

Kälteschmerzschwelle (CPT) Hand	17	0	4
Kälteschmerzschwelle (CPT) Gesicht	13	0	8
Hitzeschmerzschwelle (WPT) Hand	10	0	11
Hitzeschmerzschwelle (WPT) Gesicht	14	0	7

4.7.2 Taktile Detektionsschwelle und mechanische Schmerzschwelle (bezogen auf normierte Daten)

Tabelle 33 Ergebnisse der taktilen Detektionsschwellen und mechanischen Schmerzschwellen

Test	Nicht pathologisch	Pathologisch hoch	Pathologisch niedrig
Taktile Detektionsschwelle (MDT) Hand	17	2	2
Taktile Detektionsschwelle (MDT) Gesicht	17	4	0
Mechanische Schmerzschwelle (MPT) Hand	8	0	13
Mechanische Schmerzschwelle (MPT) Gesicht	18	0	3

4.7.3 Mechanische Schmerzintensität, dynamische mechanische Allodynie und Wind-Up Ratio (bezogen auf normierte Daten)

Tabelle 34 Ergebnisse der mechanischen Schmerzintensitäten, der dynamischen, mechanischen Allodynie und der Wind-Up Ratio

Test	Nicht pathologisch	Pathologisch hoch	Pathologisch niedrig
Mechanische Schmerzintensität (MPS) Hand	5	16	0
Mechanische Schmerzintensität (MPS) Gesicht	7	14	0
Dynamische mechanische Allodynie (DMA) Hand	21	0	0
Dynamische mechanische Allodynie (DMA) Gesicht	21	0	0
Wind-Up Ratio (WUR) Hand	21	0	0
Wind-Up Ratio (WUR) Gesicht	21	0	0

4.7.4 Vibrationsdetektionsschwelle und Druckschmerzschwelle (bezogen auf normierte Daten)

Tabelle 35 Ergebnisse der Vibrationsdetektionsschwellen und Druckschmerzschwellen

Test	Nicht pathologisch	Pathologisch hoch	Pathologisch niedrig
Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) Hand	16	0	5
Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) Gesicht	17	0	4
Druckschmerzschwelle (PPT) Hand	17	3	1
Druckschmerzschwelle (PPT) Gesicht	20	1	0

Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigten sich für eine pathologisch niedrige Kälteschmerzschwelle von Hand ($p = 0,017$) und Gesicht ($p < 0,001$), für eine pathologisch niedrige Hitzeschmerzschwelle von Hand ($p < 0,001$) und Gesicht ($p < 0,001$), für eine pathologisch niedrige mechanische Schmerzschwelle für Hand ($p < 0,001$) und Gesicht ($p = 0,035$), für eine pathologisch hohe mechanische Schmerzintensität von Hand ($p < 0,001$) und Gesicht ($p < 0,001$) sowie für eine pathologisch hohe Kälte-detektionsschwelle an der Hand ($p = 0,021$) und für eine pathologisch niedrige Vibrationsdetektionsschwelle an der Hand ($p = 0,021$) statistisch signifikante Werte im Chi-Quadrat-Test.

4.8 Transkranielle B-Bild-Sonographie

Tabelle 36 Befunde der transkraniellen Sonographie

Struktur	Anzahl Gesamt	Anzahl primä- res BMS	Anzahl sekun- däres BMS	Anzahl in Kontroll- gruppe
Normale Echogenität der Substantia nigra	17	10	7	12
Hyperechogenität der Substantia nigra	4	1	3	9
Hypoechogenität der Substantia nigra	0	0	0	0
Normale Echogenität des Ncl. ruber	21	11	10	21
Hyperechogenität des Ncl. ruber	0	0	0	0
Hypoechogenität des Ncl. ruber	0	0	0	0
Normale Echogenität der Hirnstammraphe	14	6	8	14
Hyperechogenität der Hirnstammraphe	0	0	0	0
Hypoechogenität der Hirnstammraphe	7	5	2	7
Auffälligkeiten des Ncl. lentiformis	0	0	0	2
Auffälligkeiten des Ncl. caudatus	0	0	0	1

Auffällige Weite des 3. Ventrikels	2	0	2	0
Auffällige Weite des Seitenventrikel Vorderhorns	1	0	1	2

Bei einem der 22 Patienten fehlt der Befund. Die zum Vergleich herangezogene Kontrollgruppe wurde für Alter und Geschlecht der Patienten angepasst. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich im Chi-Quadrat-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,877$).

Bei 5 der 7 Patienten mit Auffälligkeiten der Hirnstammraphe zeigten sich auffällige Scores für Depression im PHQ und im HAM-D.

V. Diskussion

Das Burning Mouth Syndrom ist eine chronische Schmerzerkrankung mit brennenden Missempfindungen des Mundraumes, deren Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt. Die Einteilung in ein primäres bzw. sekundäres Burning Mouth Syndrom erfolgte in der vorliegenden Studie anhand der Ergebnisse der Blutuntersuchung und der Elektrophysiologie. Besonders interessant waren dabei abweichende Vitamin B1-, B6-, B12- und Ferritin-Spiegel, da dies bekannte Faktoren für ein sekundäres Burning Mouth Syndrom sind.¹¹ Zusätzlich wurde jeder Patient mit Auffälligkeiten in der Elektrophysiologie im Sinne einer Polyneuropathie und mit erhöhten Titern im Kollagenose-Screening dem sekundären Burning Mouth Syndrom zugeordnet. Insgesamt wurde bei 12 Patienten ein primäres und bei 10 Patienten ein sekundäres BMS festgestellt. In dieser Studie wurden auch Patienten mit Faktoren, die ein sekundäres Burning Mouth Syndrom auslösen, eingeschlossen, um Unterschiede bezüglich des Schmerzerlebens, psychiatrischer Begleiterscheinungen, Veränderungen in der quantitativen sensorischen Testung oder der transkraniellen B-Bild-Sonographie zwischen beiden Gruppen herausstellen zu können. Die Kriterien der ICHD-3 und der ICOP sehen ein Burning Mouth Syndrom nur nach Ausschluss symptomatischer Formen vor entsprechend eines primären BMS in anderen Klassifikationen. Hier weicht die ICHD-3 vom bei anderen Gesichtsschmerzen praktizierten Mustern ab, wie zum Beispiel der Trigeminusneuralgie, der Glossopharyngeusneuralgie oder der Intermediusneuralgie, bei denen eine Unterteilung in klassisch, sekundär und idiopathisch vorgenommen wird. In dieser Studie wurden die Kriterien der ICHD-3 bzw. der ICOP für das primäre Burning Mouth Syndrom übernommen, während der Vergleichbarkeit halber und in Analogie zu den übrigen Gesichtsschmerzerkrankungen in dieser Studie alle nicht primären Formen als sekundär bezeichnet wurden.

Betroffen sind größtenteils postmenopausale Frauen. Bei allen drei prämenopausalen Patientinnen unserer Studie verstärken sich die Beschwerden im Zusammenhang mit ihrer Periode. In der Desquamationsphase des weiblichen Zyklus ist der Östrogenspiegel eher niedrig im Vergleich zum restlichen Zyklus, was einen niedrigen Östrogenspiegel wie auch in der Postmenopause als Einflussfaktor auf die Schmerzen nahelegt. Östrogene sorgen konzentrationsabhängig für eine Hemmung von NGF, was resultiert in einer verringerten Dichte von TRPV1-Rezeptoren in der Zellwand. In Biopsien konnte nachgewiesen werden, dass Burning Mouth Patienten eine erhöhte Expression von NGF, TRPV1- und P2X3-Rezeptoren aufwiesen und dass diese Expression mit einem erhöhten Capsaicin-Pain-Score korrelierte.^{56 57} In einer Studie von Volpe et al. konnte bei 19 von 32 Probanden eine Verbesserung der Symptome durch eine Hormonersatztherapie erreicht werden. Davon erhielten 12 eine lokale Therapie der Vagina und 7 oral eine Kombination aus Östrogen und Norethisteronacetat.⁵⁸ Zusammenfassend könnte die Entstehung des Burning Mouth Syndroms einer Two-Hit-Hypothese unterliegen. In der Pubertät kommt es bei Frauen zunächst durch hohe Östrogenkonzentrationen zu einer vermehrten Expression von TRPV1- und P2X3-Rezeptoren resultierend in einer gesteigerten Vulnerabilität gegenüber Schmerzreizen. Postmenopausal kommt es zu einem Abfall der Östrogenkonzentration, die wiederum auch eine Erhöhung von NGF, TRPV1 und P2X3 bewirkt und damit eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung. Ein Mangel an Östrogen und Progesteron führt außerdem zu einer verringerten Synthese neuroprotektiver Stoffe, die eine wichtige Rolle bei der Regeneration nach neuronaler Schädigung haben. Besonders davon betroffen sind vor allem die kleinen Nervenfasern und die striatalen dopaminergen Neurone. Dies ist eine weitere Ursache dafür, warum postmenopausale Frauen häufiger betroffen sind als Männer.³⁵

Ein Zusammenhang mit Nikotin wurde bisher nicht in Studien vorbeschrieben und auch in der vorliegenden Studie war lediglich ein Patient Raucher, was nahelegt, dass das Rauchen eher keinen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung hat. In den Fachinformationen der von den Patienten eingenommenen Dauermedikation (siehe Tabelle 8) waren brennende Schmerzen im Mund nicht aufgeführt als mögliche Nebenwirkung. Symptome wie Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen und/oder depressive Verstimmungen, die auch typische Begleitsymptome des Burning Mouth Syndroms darstellen, ließen sich jedoch finden bei Febuxostat, Pregabalin, trizyklischen Antidepressiva, Protonenpumpenhemmern, ACE-Hemmern, Sartanen, Digitoxin, Schleifen- und Thiaziddiuretika und Calciumantagonisten, sodass in diesem Falle nicht klar ist, ob es sich um eine Medikamentennebenwirkung oder eine Begleitsymptomatik handelt. Eine systemische Verzerrung erwarten wir durch die geringe Anzahl der Patienten, die diese Medikamente einnehmen, jedoch nicht.

Die Pathogenese des Burning Mouth Syndroms ist bisher noch weitestgehend unverstanden. Diskutiert werden periphere oder zentrale Pathophysiologien oder eine Überlappung aus beidem. In der vorliegenden Studie wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, um Hinweise für eine Läsion des peripheren und/oder zentralen Nervensystems zu finden.

5.1 Fragebögen und Scores

Zur Charakterisierung und Objektivierung verschiedener Aspekte den Schmerz selbst betreffend, aber auch die Auswirkung des Schmerzes auf die Lebensqualität, den Schlaf sowie eventueller psychiatrischer Komorbiditäten, erhoben wir eine Vielzahl von Fragebögen.

5.1.1 Schmerzspezifische Fragebögen

Zur Beurteilung der Schmerzstärke nutzten wir eine numerische Rating Skala von 0-10. Auffällig war, dass die Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom durchschnittlich höhere Werte angegeben haben als Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom. In einer Studie von Danhauer et al. fanden sich unter Verwendung einer visuellen Analogskala keine Unterschiede der Schmerzintensität in den beiden Subgruppen. Die durchschnittliche Schmerzstärke betrug in dieser Studie 49mm auf einer Skala von 0 bis 100mm und ergab somit einen ähnlichen Wert wie unsere Studie.⁵⁹ In der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der Schmerzstärke mit der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Das könnte ein Hinweis für die affektive Komponente des Schmerzes mit zunehmender Dauer der Erkrankung durch die psychische Belastung sein. Laut des SF-McGill-Fragebogens waren die Schmerzen für Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom signifikant belastender als für die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom. Solche Betrachtungen finden sich bisher nicht in der Literatur.

5.1.2 Fragebögen zur Lebensqualität

Anhand der Fragebögen konnte eine ausgeprägte Reduktion der Lebensqualität bei vielen Patienten nachgewiesen werden. Auffällig war dabei wiederum, dass Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom im Vergleich zu Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom in allen verwendeten Scores und Fragebögen die Lebensqualität betreffend durchschnittlich schlechter abschnitten. Ein Grund dafür könnte beispielsweise die Ungewissheit über die Ätiologie bei den Patienten mit primärem Burning Mouth Syndrom sein. In einer Studie von

Lopez-Jornet et al. konnte eine signifikant verringerte Lebensqualität von Burning Mouth Syndrom Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt werden unter Verwendung des OHIP-49.⁶⁰ Eine Betrachtung der Subgruppen in Hinblick auf die Lebensqualität fand bisher noch nicht statt in der Literatur. Erwartungsgemäß konnte in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen den Schmerzen angegeben auf der numerischen Ratingskala und der Lebensqualität nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer höheren Schmerzintensität auch eine signifikant schlechtere Lebensqualität aufwiesen. In einer Studie von Jedel et al. zeigte sich ebenfalls eine stärker reduzierte Lebensqualität gemessen mit dem OHIP-14 bei Patienten mit höherer Schmerzstärke als bei Patienten mit geringeren Schmerzen.⁶¹

5.1.3 Fragebögen zu psychiatrischen Erkrankungen und zum Schlaf

Eine weitere Theorie zur Pathogenese beschäftigt sich außerdem mit der Beteiligung der Psyche bei der Schmerzentwicklung und Schmerzverstärkung.¹⁹ Zur Untersuchung dieses Aspektes ließen wir unsere Patienten entsprechende Fragebögen ausfüllen.

In einer Studie von Schiavone et al. konnten statistisch signifikant höhere Werte in Angst- und Depressionsskalen von BMS-Patienten gegenüber Kontrollgruppen nachgewiesen werden.⁶²

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei einer Vielzahl von Patienten leicht ausgeprägte psychiatrische Auffälligkeiten wie Depressionen, Somatisierungsstörungen und Angststörungen. Bei einigen Patienten fanden sich aber auch ausgeprägte depressive und/oder ängstliche Tendenzen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen und ohne statistische Zusammenhänge zwischen den Scores in den psychiatrischen Fragebögen und den Werten der numerischen Schmerzskala sowie den Befunden der quantitativen sensorischen Testung oder der Erkrankungsdauer. Unklar ist außerdem die Kausalität, d.h. ob die psychiatrischen Auffälligkeiten die Schmerzen bedingen oder die Schmerzen die psychiatrischen Beschwerden. Es kann wohl von einer gegenseitigen Wechselwirkung ausgegangen werden, denn natürlich stellen chronische Schmerzen eine starke Belastung für das psychische Wohlbefinden dar und durch die psychiatrischen Komorbiditäten kommt es wiederum zu einer gesteigerten Schmerzintensität und Fokussierung auf den Schmerz. Diese Wechselwirkungen sind für den chronischen Schmerz auch im Rahmen von anderen Krankheitsbildern (auch im Bereich des Gesichts und des Kopfes) in der Literatur beschrieben.⁶³ Daraus lässt sich vor allem für Patienten mit hohen Scores in den psychiatrischen Fragebögen eine therapeutische Relevanz ableiten, da es wahrscheinlich ist, dass unter diesen Umständen Psychopharmaka und psychotherapeutische Interventionen besonders effektiv für die Behandlung sind.

Es zeigte sich außerdem eine negative Auswirkung des Burning Mouth Syndroms auf den Nachtschlaf bei einem Großteil der Patienten. Auch ein schlechter Nachtschlaf ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer psychiatrischen Komorbidität wie Depression. Dies bestätigt die Ergebnisse aus anderen Studien, beispielsweise einer Studie von Adamo et al., bei der sich bei den Burning Mouth Syndrom Patienten ebenfalls erhöhte Werte im Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) fanden, welche für Schlafstörungen sprechen. Es fand sich weiterhin eine positive Korrelation zwischen Depression und Schlafstörung in dieser Studie.⁶⁴

5.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

5.2.1 Elektroneurographie

Zur Untersuchung der Funktion dick myelinisierter Nerven des peripheren Nervensystems nutzten wir die motorische und sensible Elektroneurographie festgelegter Nerven. Dabei wurden bei drei Patienten auffällige Befunde festgestellt. Aufgrund des hohen Alters unserer Patienten und der Komorbiditäten war dieser Befund jedoch zu erwarten und hat am ehesten eine andere Ätiologie. Bei einem Patienten mit sensomotorisch-axonaler, distal symmetrischer beinbetonter Polyneuropathie bestand zusätzlich auch ein erhöhter HbA1c, was ätiologisch einen Diabetes mellitus nahelegt.

5.2.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale

Die somatosensorisch evozierten Potentiale des Trigeminus waren bei allen Patienten der vorliegenden Studie unauffällig, was wiederum bedeutet, dass bei unseren Patienten mit dieser Methode keine Auffälligkeiten der afferenten, sensiblen Bahnen des N. trigeminus nachgewiesen werden konnten. In einer Studie von Gao et al. wurden die somatosensorisch evozierten Potentiale des Trigeminus an der Zunge von BMS-Patienten und von gesunden Kontrollen untersucht. Dort waren die N3- und P4-Latenzen signifikant kürzer und das Spitzenpotential erschien früher bei den Burning Mouth Syndrom Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden. Erklärt wurden die Befunde mit einer erhöhten Empfindlichkeit des N. trigeminus bei den Burning-Mouth Syndrom Patienten.⁶⁵

5.2.3 Blinkreflex

In einer Studie fanden sich bei 20% der Probanden mit Burning Mouth Syndrom Auffälligkeiten des Blinkreflexes, im Speziellen eine fehlende Habituation der R2-Komponente, die unter dopaminergem Kontrolle steht, sowie signifikant erhöhte Reizschwellen für die R1-Komponente und eine verlängerte R2-Latenz. Obwohl bei einigen Patienten die Auffälligkeiten des Blinkreflexes nur auf einer Seite bestanden, litten alle von ihnen an bilateralen Symptomen. Ein größerer Teil der Patienten wies die Pathologien im Bereich des N. lingualis oder N. mentalis auf und bei einem kleineren Teil lag die Pathologie im Hirnstamm. Die gesteigerte Erregbarkeit des Blinkreflexes in Form der fehlenden R2-Habituation könnte anhand einer fehlenden zentralen dopaminergen Hemmung erklärt werden.²¹ Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Es fand sich nur bei einer Probandin ein pathologischer Blinkreflex, der jedoch mit den Vorerkrankungen (Z.n. medullärer Hirnstammischämie) der Probandin erklärt werden kann. Ein Grund für die divergierenden Ergebnisse der R1-Komponente und der R2-Latenz könnte sein, dass wir in dieser Studie ausschließlich den N. supraorbitalis untersuchten und nicht die Nn. mentalis und lingualis. Die Habituation wurde jedoch auch in der angegebenen Studie nur für den N. supraorbitalis untersucht. Die Patientenzahl war mit 52 in der angegebenen Studie größer als in dieser Studie. Die mittlere Schmerzstärke und somit die Symptomausprägung sowie Alter und Geschlechterverteilung sind in beiden Studien jedoch vergleichbar, sodass dies kein Einflussfaktor auf die Ergebnisse darstellt. Eine andere Studie von Kolkka et al. bestätigte die Ergebnisse der anderen Studie teilweise. Es fand sich dort eine höhere Reizschwelle für die R1-Komponente und eine verlängerte R2-Latenz, jedoch zeigten sich keine Auffälligkeiten der Habituation im Vergleich zur Kontrollgruppe.⁶⁶

5.3 Quantitative sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung ist ein standardisiertes Verfahren zur Testung des somatosensorischen Nervensystems, insbesondere auch der peripheren nicht oder gering myelinisierten Nervenfasern. Alle Patienten zeigten Auffälligkeiten in der quantitativen sensorischen Testung, wobei die Ausprägungen und Arten der Auffälligkeiten dabei interindividuell sehr unterschiedlich waren gemessen am Z-Score und der Loss/Gain of function Klassifikation. Bei einer Vielzahl der untersuchten Patienten zeigten sich Auffälligkeiten sowohl im Testareal (Gesicht) als auch im Kontrollareal (Hand), was dafürspricht, dass es sich bei dem Burning Mouth Syndrom um eine generalisierte bzw. zentrale Erkrankung handeln könnte. Bisherige Studien

zur quantitativen sensorischen Testung bei Burning Mouth Syndrom führten zu unterschiedlichen Ergebnissen, wobei auch dort die interindividuellen Unterschiede innerhalb der Studien sehr groß waren.

5.3.1 Thermische Testungen

In der vorliegenden Studie zeigten sich im Vergleich zur Normalbevölkerung⁵⁴ signifikant höhere Kälte- und Wärmedetektionsschwelle, d.h. eine herabgesetzte Empfindlichkeit, und signifikant niedrigere Kälte- und Hitzeschmerzschwellen, d.h. eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit auf Temperaturreize. Diese Hyperalgesie auf Temperaturreize ist typisch für eine neuropathische Ursache des Schmerzes. Andere Untersuchungen bestätigten die Befunde dieser Promotionsarbeit^{21,67}, während andere Studien in diesem Aspekt keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Kontrollgruppen und den Burning Mouth Syndrom Patienten fanden.^{68,69} In einer anderen Studie zeigte sich eine erniedrigte Wärmedetektionsschwelle im Gesicht (Wange) bei erhöhter Wärmedetektionsschwelle am Unterarm. Dies wurde gedeutet als eine verringerte Sensibilität der Extremitäten im Vergleich zum Gesicht als Hypervigilanz auf die spontanen Burning Mouth Syndrom assoziierten Schmerzen und damit eine Ablenkung von den thermischen Reizen am Unterarm.⁷⁰ In einer Studie zeigte sich aber auch eine verringerte Empfindlichkeit auf thermische Schmerzreize bei ebenfalls erhöhten thermischen Detektionsschwellen der Zunge und der Lippen.⁷¹ Bei funktionellen MRT-Untersuchungen während thermischer Reizung der Wange in einer Studie von Albuquerque et al.⁷² konnten bei 8 Patienten mit Burning Mouth Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollen ähnliche Muster wie bei anderen neuropathischen Schmerzen festgestellt werden, d.h. eine vermehrte Aktivität im Gyrus cinguli, der zum limbischen System gehört und damit vor allem an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt ist, sowie im Precuneus, dessen Funktion unter anderem auch Aufmerksamkeitsprozesse sind. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass Burning Mouth Syndrom Patienten allgemein eine gesteigerte Vigilanz auf Reize im Gesicht haben könnten. Außerdem zeigte sich eine Unterfunktion des Thalamus im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auch bei anderen chronischen Schmerzsyndromen beschrieben wurde.⁷³ Im Gegensatz dazu kommt es bei einem akuten Schmerz, z.B. einer Angina pectoris, zu einer Überaktivität des Thalamus, was wiederum bedeuten könnte, dass es bei anhaltendem Schmerz zu einer Deaktivierung der Thalamusaktivität kommt.⁷⁴ Es wird angenommen, dass sich eine Unterfunktion des Thalamus negativ auf die absteigende Schmerzhemmung auswirkt. Unterstützt wird diese These dadurch, dass in einer Untersuchung durch Stimulation des Thalamus eine Besserung der chronischen Schmerzen erreicht werden konnte und es zu einer vermehrten Aktivität im Hirnstamm in den Arealen kam, die in Verbindung mit dem absteigenden Schmerzsystem stehen.^{75,76} Es könnten ähnliche Mechanismen bestehen wie bei den Schmerzen, die Menschen

nach einem Apoplex im Bereich des Thalamus erleiden. In der Kontrollgruppe fand sich nach thermischer Reizung außerdem eine vermehrte Aktivität im motorischen Kortex im Vergleich zu den Burning Mouth Syndrom Patienten. In einer Studie von Garcia-Larrea et al. konnte gezeigt werden, dass eine Stimulation des Motorkortex zu einer Schmerzerleichterung führte.⁷⁷ Das würde erklären, warum bei vielen Patienten in unserer Studie Kaugummi kauen oder das Lutschen von Bonbons eine schmerzreduzierende Wirkung zeigt.

Sinding C et al. zeigten in ihrer Studie wiederum auch, dass Burning Mouth Patienten Veränderungen der grauen Substanz aufwiesen in der Voxel-basierten MRT-Untersuchungen, vor allem Veränderungen des anterioren und posterioren Cingulums, des Cerebellums, der Insel, des frontalen Operculums, des inferioren temporalen Areals, des primären Motorcortex und des dorsolateralen präfrontalen Cortex.⁷⁸ Diese Areale sind Teil der sogenannten Pain-Matrix, da in einigen PET- und funktionellen MRT-Studien gezeigt werden konnte, dass diese Areale bei Patienten mit Schmerzen eine hohe Aktivität zeigten im Vergleich zu analgesierten Kontrollgruppen.⁷⁹ Das Cingulum gilt als antinozizeptives Zentrum, da bei repetitiver Hitze-schmerzapplikation dieses Areal eine hohe Aktivität aufweist mit nachfolgend geringerer Aktivität anderer zur Pain-Matrix zählender Areale. Dies resultierte wiederum in einer geringeren Schmerzwahrnehmung.⁸⁰ Bei Burning Mouth Patienten wurde eine geringere Masse an grauer Substanz im Cingulum gesehen.⁷⁸ Das kann ein Hinweis dafür sein, dass bei Burning Mouth Patienten möglicherweise eine dysfunktionale zentrale Schmerzverarbeitung vorliegt. Unklar bleibt in dieser Studie jedoch, ob die Veränderungen der grauen Substanz als Ursache oder Folge der chronischen Schmerzen anzusehen sind.

5.3.2 Mechanische Testungen

Im Vergleich zur Normalbevölkerung sahen wir bei unseren Probanden eine niedrigere mechanische Schmerzschwelle und eine gesteigerte mechanische Schmerzintensität, d.h. eine allgemeine mechanische Hyperalgesie, während die taktile Detektionsschwelle keine signifikanten Unterschiede zeigte.

Watanabe et al. fanden in ihrer Studie eine verringerte taktile Detektionsschwelle und eine erhöhte mechanische Schmerzintensität, wobei die Ausprägung dabei mit der Dauer der Beschwerden korrelierte, was für eine dysregulierte Schmerzmodulation mit zunehmender Erkrankungszeit spricht.⁶⁹ Honda et al. testeten in ihrer Studie die mechanische Detektionsschwelle und die Schmerzschwelle in vom Burning Mouth Syndrom betroffenen und nicht betroffenen Bereichen der Zunge, wobei es jedoch in beiden Bereichen sowie auch im Vergleich zu gesunden Probanden keine statistisch signifikanten Unterschiede gab. Hauptgrund für die Schmerzen sahen sie dabei eher in psychologischen Faktoren und weniger in Störungen der Wahrnehmung mechanischer Reize.⁸¹

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien⁶⁹⁻⁷¹ zeigten sich bei unseren Patienten sowohl Auffälligkeiten in den thermischen als auch mechanischen Untersuchungen. Die divergierenden Ergebnisse könnten als eine Ursache die unterschiedliche Ausprägung der Symptomatik im Tagesverlauf haben, verschiedene Pathophysiologien bei den untersuchten Patienten oder aber auch die Tatsache, dass viele der genannten Studien Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom aus ihrer Studie ausschlossen.

5.4 Transkranielle B-Bild-Sonographie

Zur Erfassung möglicher Veränderungen des zentralen Nervensystems bei Patienten mit Burning Mouth Syndrom wurden transkranielle B-Bild-Sonographien durchgeführt. Die transkranielle B-Bild-Sonographie ist eine etablierte Methode zur Darstellung der Strukturen im Hirnstamm ohne die Verwendung ionisierender Strahlung. Von unseren 21 untersuchten Probanden zeigte sich bei 4 Patienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Eine solche Veränderung findet sich auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom⁸² und könnte also auch bei unseren Burning Mouth Patienten auf eine verminderte Dopaminproduktion hinweisen, was wiederum resultiert in einer verminderten zentralen Schmerzhemmung.⁸³ Ursächlich für diese gesteigerte Echogenität ist eine erhöhte Eisenkonzentration in der Substantia nigra.⁸⁴

Unterstützend für diese These ist eine Studie von Qi-Cui Du et al.⁸⁵, bei der allen 8 Patienten Pramipexol, ein Dopamin-Agonist, gegeben wurde und es zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome kam. Außerdem scheint das Burning Mouth Syndrom eine höhere Prävalenz von 24% unter Parkinson-Patienten aufzuweisen.⁸⁶ In F-DOPA-PET Untersuchungen wurde bei Burning Mouth Syndrom Patienten eine verringerte Flourdopa-Aufnahme im Putamen festgestellt, was für eine Dysfunktion des dopaminergen Systems als mögliche Pathophysiologie der Erkrankung spricht.²⁴ In einer Studie von Hagelberg et al.⁸⁷ wurden ebenfalls Burning Mouth Syndrom Patienten und gesunde Probanden mit einer PET untersucht und dort war auffällig, dass Burning Mouth Syndrom Patienten eine verringerte D1/D2 Rezeptoren Ratio im Putamen aufwiesen. Diese Hochregulation von D2-Rezeptoren wurde erklärt mit einer ggf. verringerten endogenen Dopaminkonzentration. D2-Rezeptoren im Putamen sind beteiligt an der Schmerzverarbeitung und der Modulation des Schmerzes.⁸⁸ Aber es gibt auch innerhalb der D2-Rezeptoren Unterschiede. Kolkka et al. zeigten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen D2-Rezeptor-Polymorphismen festgestellt in peripheren Leukozyten mittels DNA-Analyse und der Schmerzausprägung sowie Ausprägung der Auffälligkeiten in der quantitativen sensorischen Testung. Patienten mit dem 957TT Genotyp gaben dabei die höchsten Schmerzwerte in der numerischen Rating-Skala und die größte Einschränkung der Lebensqualität an. Außerdem war in diesem Kollektiv die Hitzeschmerzschwelle am höchsten in der

quantitativen sensorischen Testung. Als Begründung nannten sie die Hypothese, dass diese Patienten eine effizientere Neuroplastizität des Cortex haben mit einer schnelleren Reorganisation korrelierend mit der Intensität der Schmerzen durch das Burning Mouth Syndrom.⁶⁶

Bei 7 der 21 Patienten fand sich außerdem eine Hypoechogenität der Hirnstamm-Raphe. Dieser Befund tritt ebenfalls oft bei einer Depression auf.⁸⁹ Die Hirnstamm-Raphe ist beteiligt am absteigenden System der Schmerzreduktion. Die Efferenzen aktivieren im Hinterhorn des Rückenmarks inhibierende Interneurone, die wiederum die aus der Peripherie kommenden C- und δ -Schmerzfasern hemmen und somit kommt es zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung. Ist dieses System gestört, kommt es zu einer gesteigerten Schmerzempfindung. Da viele unserer Probanden aber auch psychische Auffälligkeiten im Sinne einer Depression aufwiesen, ist nicht auszuschließen, dass die Auffälligkeiten in der Hirnstamm-Raphe damit zu erklären sind. Unterstützend dafür ist, dass 5 der 7 Probanden mit Auffälligkeiten der Raphe auffällige Scores für Depression im PHQ und im HAM-D aufwiesen. In einer anderen Arbeit zum Thema Burning Mouth Syndrom und transkranielle Sonographie fanden sich bei 10 von den 20 untersuchten Probanden eine Hypoechogenität der Substantia nigra ähnlich wie bei Patienten mit primärem Restless legs Syndrom.^{90,91} Nur bei zwei Patienten zeigte sich eine Hyperechogenität der Substantia nigra wie in unserer Studie. Weiterhin wiesen 8 von 20 Probanden dieser Studie eine Hyperechogenität des Nucleus ruber auf, wohingegen bei unseren Untersuchungen keine Auffälligkeiten in diesem Bereich zu finden waren. Ähnlich waren in beiden Studien die Hypoechogenität der Hirnstamm-Raphe. Verglichen mit einer alters- und geschlechts-gematchten Kontrollgruppe konnten bei unseren Untersuchungen jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Gründe dafür könnten sein, dass sowohl in unserer Studie als auch der veröffentlichten nur relativ kleine Probandenzahlen untersucht wurden und dass wir sowohl Patienten mit primärem als auch sekundärem Burning Mouth Syndrom untersucht haben.

5.5 Vorteile und Limitationen der Studie

Der Vorteil der vorliegenden Studie ist die umfassende Charakterisierung der Probanden unter Berücksichtigung sowohl körperlicher als auch psychischer Aspekte, die es bisher in keiner Arbeit so ausführlich gab. Die Limitationen sind die kleine Probandenzahl geschuldet durch die niedrige Prävalenz der Erkrankung sowie die fehlende Kontrollgruppe für den Großteil unserer Betrachtungen. Aufgrund der hygienischen Einschränkungen während der Durchführung der Studie (Corona-Pandemie) wurde aus hygienischen Gründen auf eine enorale Testung mittels Thermode verzichtet und stattdessen das nicht direkt betroffene Areal extraoral untersucht. Auch wurde aus Gründen der Praktikabilität und Zumutbarkeit für die Teilnehmer auf

genauere Testverfahren wie den nozizeptiven Blinkreflex anstelle des unspezifischen Blinkreflexes verzichtet, was unter Umständen zu differenzierteren Ergebnissen geführt hätte.

VI. Zusammenfassung

Das Burning Mouth Syndrom ist eine Erkrankung, die zu chronisch brennenden Schmerzen mittlerer bis starker Intensität im Bereich von Zunge, Gaumen, Mundschleimhaut und seltener Rachen und Lippen führt. Das Verteilungsmuster der Schmerzen ist meistens bilateral und symmetrisch. Betroffen sind vor allem postmenopausale Frauen. Zusätzlich zu den Schmerzen kommt es häufig zu einer Mundtrockenheit und gelegentlich zu Geschmacksstörungen. Bei Vorhandensein erklärender Erkrankungen liegt kein primäres Burning Mouth Syndrom vor, vielmehr ist von einer sekundären Form auszugehen. Zur Pathogenese der Erkrankung gibt es verschiedene Theorien, z.B. die Beteiligung des zentralen, dopaminergen Systems, eine Dysfunktion des trigeminalen Systems oder eine Small-Fiber Neuropathie. Das Ziel der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie war es, eine umfassende Charakterisierung der Erkrankung vorzunehmen und das Verständnis über die Pathophysiologie zu vergrößern. Eingeschlossen wurden 22 Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einem ärztlich diagnostizierten Burning Mouth Syndrom. Zunächst wurden die Patienten ausführlich über die Schmerzcharakteristika, Vorerkrankungen, Medikamenten, Allergien sowie psychosozialen Belastungen befragt und anschließend körperlich untersucht mit einem besonderen Fokus auf die neurologische Funktion. Dann erfolgten Blutuntersuchung zur Feststellung von Vitamin- und Eisenmangelzuständen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, zum Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Autoimmunerkrankung. Zur Objektivierung des Schmerzerlebens und des Einflusses auf die Lebens- und Schlafqualität sowie zur Diagnostik relevanter psychiatrischer Komorbiditäten wurden in der vorliegenden Studie eine Reihe von Fragebögen verwendet. Die Elektroneurographie, somatosensorisch evozierte Potentiale des N. trigeminus und der Blinkreflex wurden zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der peripheren Nerven, der sensiblen afferenten Bahnen sowie des trigemino-fazialen Reflexbogens herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Funktionen des somatosensorischen Nervensystems wurden in der vorliegenden Studie mithilfe der quantitativen sensorischen Testung die thermischen Detektions- und Schmerzschwellen, die taktile Detektionsschwelle, die mechanische Schmerzschwelle und Schmerzintensität, die dynamische mechanische Allodynie, die Wind-Up Ratio, die Vibrationsdetektionsschwelle sowie die Druckschmerzschwelle von Wangenaußenseite und Handrücken bestimmt. Abschließend wurden durch die transkranielle B-Bild-Sonographie die Kerngebiete im Hirnstamm und das Ventrikelsystem dargestellt. Von den 22 Patienten wiesen 10 ein auffälliges Screening auf, d.h. eine pathologische Elektrophysiologie und/oder auffällige

Vitaminspiegel und/oder ein stark erniedrigter Ferritinspiegel und/oder Auffälligkeiten im Kollagenoscreening. Diese Patienten wurden somit einem sekundären Burning Mouth Syndrom zugeordnet, während die übrigen 12 Patienten die Diagnose eines primären Burning Mouth Syndroms erhielten. Es zeigte sich eine positive Korrelation der Schmerzstärke mit der Erkrankungsdauer. (Pearson Korrelation 0,514, $p = 0,014$) und eine signifikante Korrelation zwischen numerischer Ratingskala und Lebensqualität gemessen am PDI (Pearson-Korrelation = 0,448, $p = 0,037$). Die Patienten mit primären Burning Mouth Syndrom zeigten tendenziell höhere Schmerzintensitäten und eine größere Einschränkung der Lebensqualität als die Patienten mit sekundärem Burning Mouth Syndrom. Beim Short-Form McGill Schmerzfragebogen und dem EQ-5D waren diese Zusammenhänge statistisch signifikant ($p = 0,035$ und $p = 0,049$). Es konnte weiterhin eine Korrelation zwischen Schmerzstärke und Erkrankungsdauer nachgewiesen werden, welches für eine Zunahme der affektiven Komponente des Schmerzes mit fortschreitender Erkrankungsdauer sprechen könnte. 4 der 22 Patienten wiesen ein positives Screening auf eine neuropathische Genese der Beschwerden mithilfe des DN-4 auf. Mithilfe der psychiatrischen Fragebögen zeigte sich, dass je nach verwendetem Fragebogen 6-15 Patienten Hinweise für eine depressive Störung, 20 Patienten Hinweise für eine Somatisierungsstörung und 9-13 Patienten Hinweise für eine Angststörung zeigten. Daraus lässt sich auf eine nicht unerhebliche Rolle der genannten psychischen Erkrankungen bei der Unterhaltung der Schmerzen und ggf. auch der Entstehung der Schmerzen schließen. Es lässt sich von einer Wechselwirkung der chronischen Schmerzen und psychischen Erkrankungen ausgehen, da chronische Schmerzen ein Risikofaktor für die Entstehung der psychischen Krankheiten darstellen und es wiederum durch die Erkrankungen zu einer erhöhten Schmerzintensität kommen kann. Außerdem wurden anhand des PSQI bei 20 von 22 Patienten Schlafstörungen festgestellt, welche wiederum einen Risikofaktor für die Entstehung psychiatrischer Komorbiditäten wie Depression darstellt. In der quantitativen sensorischen Testung zeigten alle Patienten Auffälligkeiten, wobei sich die Befunde dort wie auch bereits in vorherigen Studien intra- und interindividuell sehr heterogen zeigten. Auffällig war jedoch, dass es bei den Patienten sowohl im Gesicht und an der Hand Veränderungen der Sensibilität gab, was für eine generalisierte Erkrankung spricht. Dabei zeigten sich im Vergleich zur Normalbevölkerung eine niedrigere Kälteschmerzschwelle ($p = 0,017$) und Hitzeschmerzschwelle ($p < 0,001$), eine niedrigere mechanische Schmerzschwelle ($p < 0,001$) und eine höhere mechanische Schmerzintensität ($p < 0,001$) an der Hand und im Gesicht. Die in der quantitativen sensorischen Testung festgestellte Hyperalgesie auf Temperaturreize sowie mechanische Reize bei einigen Patienten ist ein typisches Zeichen für neuropathische Schmerzen. Ursächlich dafür könnte eine vermehrte Aktivierung des Gyrus cinguli und des Precuneus sowie eine verringerte Aktivität im Thalamus sein, welche sich wiederum negativ auf das absteigende schmerzhemmende System auswirkt. Eine andere Theorie besagt außerdem, dass einige Patienten mit Burning Mouth

Syndrom eine verringerte graue Substanz des Cingulums aufweisen, welches als antinozizeptives Zentrum an der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist und somit könnte eine dysfunktionale zentrale Schmerzverarbeitung vorliegen. Anhand der transkraniellen B-Bild Sonographie konnte gezeigt werden, dass es bei einem Teil der Patienten nachweisliche Veränderungen im Bereich der Substantia nigra und der Hirnstamm-Raphe gibt, welche für eine Beteiligung des zentralen, dopaminergen Systems sowie des absteigenden, schmerzhemmenden Systems bei der Entstehung der Schmerzen spricht. Bei 4 Patienten konnte eine Hyperechogenität der Substantia nigra ähnlich wie beim Morbus Parkinson festgestellt werden, was in einer verminderten Dopaminkonzentration und somit einer verminderten zentralen Schmerzhemmung resultiert. Unterstützend für diese These ist, dass das Burning Mouth Syndrom eine höhere Prävalenz bei Parkinson-Patienten aufzuweisen scheint und es in einer Studie durch die Gabe des Dopaminagonisten Pramipexol zu einer Schmerzlinderung kam. Außerdem wurden in PET-Untersuchungen eine verringerte Flourodopa-Aufnahme im Putamen sowie eine verringerte D1/D2 Rezeptoren Ratio im Putamen bei Burning Mouth Patienten nachgewiesen als ein Hinweis für eine Dysfunktion des dopaminergen Systems und eine verringerte endogene Dopaminproduktion. Eine Rolle könnten auch Polymorphismen des D2-Rezeptors spielen, denn Patienten mit dem 957TT Genotyp gaben in einer Studie die höchsten Schmerzwerte in der numerischen Ratingskala an. Die Hypoechogenitäten der Hirnstamm-Raphe von 7 Patienten, die sich auch bei Menschen mit Depressionen findet, resultiert wiederum in einer verminderten Aktivität des absteigenden, schmerzhemmenden Systems. Bei 5 der 7 Patienten mit Auffälligkeiten der Hirnstammraphe zeigten sich auffällige Scores für Depression im PHQ und im HAM-D, sodass unklar ist, ob diese Auffälligkeiten Folge der komorbiden Depression sind. Dass vor allem postmenopausale Frauen betroffen sind und die Beschwerden sich bei den prämenopausalen Frauen während der Desquamationsphase verschlimmern, lässt sich ggf. dadurch erklären, dass durch die niedrigere Östrogenkonzentration vermehrt NGF sowie TRPV1- und P2X3-Rezeptoren exprimiert werden und es dadurch zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung kommt. Außerdem führt ein Östrogenmangel zu einer verminderten Regeneration kleiner Nervenfasern und striataler dopaminerge Neurone nach neuronaler Schädigung aufgrund einer verringerten Synthese neuroprotektiver Stoffe. Aus unseren Untersuchungen lässt sich abschließend ableiten, dass es sich bei der Ätiologie des Burning Mouth Syndroms am ehesten um eine Überlappung aus peripheren und zentralen Pathologien handelt, wobei es dabei große interindividuelle Unterschiede gibt und auch die psychischen Faktoren eine wichtige Rolle spielen.

VII. Literaturverzeichnis

1. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dental clinics of North America*. 2018;62(4):585-596. doi:10.1016/j.cden.2018.05.006.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
3. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. The prevalence of burning mouth syndrome: a population-based study. *The British journal of dermatology*. 2015;172(6):1654-1656. doi:10.1111/bjd.13613.
4. Coculescu EC, Tovu S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *J Med Life*. 2014;7(3):305-309.
5. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramaniam AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(Suppl 1):S21-5. doi:10.4103/0975-7406.137255.
6. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2017;37(7):627-647. doi:10.1177/0333102417694883.
7. Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1991;72(2):192-195. doi:10.1016/0030-4220(91)90162-6.
8. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain research & management*. 2003;8(3):133-135. doi:10.1155/2003/654735.
9. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2012;123(1):71-77. doi:10.1016/j.clinph.2011.07.054.
10. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2016;45(3):231-236. doi:10.1111/jop.12350.
11. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: an update. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2010;15(4):e562-8. doi:10.4317/medoral.15.e562.
12. Da Silva LA, Siqueira JTT de, Teixeira MJ, Siqueira SRDT de. The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2014;72(2):91-98. doi:10.1590/0004-282X20130218.

13. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2008;20(2):255-71, vii. doi:10.1016/j.coms.2007.12.012.
14. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J. *Anatomie*. 5., korrigierte Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 2020. Duale Reihe.
15. Brenner B. *Physiologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014.
16. Lamey P-J. BURNING MOUTH SYNDROME. *Dermatologic Clinics*. 1996;14(2):339-354. doi:10.1016/s0733-8635(05)70361-2.
17. Grinspan D, Fernández Blanco G, Allevato MA, Stengel FM. Burning mouth syndrome. *International journal of dermatology*. 1995;34(7):483-487. doi:10.1111/j.1365-4362.1995.tb00617.x.
18. Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2008;13(3):E167-70.
19. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2017;37(3):265-277. doi:10.1177/0333102416646769.
20. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2020;40(2):129-221. doi:10.1177/0333102419893823.
21. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1):41-47. doi:10.1016/s0304-3959(02)00052-0.
22. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2008;105(4):460-465. doi:10.1016/j.tripleo.2007.10.002.
23. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste Damage: Previously Unsuspected Consequences. *Chemical Senses*. 2005;30(suppl_1):i218-i219. doi:10.1093/chemse/bjh192.
24. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001;90(3):257-260. doi:10.1016/s0304-3959(00)00409-7.
25. Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2001;90(3):281-286. doi:10.1016/S0304-3959(00)00410-3.

26. Seol S-H, Chung G. Estrogen-dependent regulation of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and P2X purinoceptor 3 (P2X3): Implication in burning mouth syndrome. *J Dent Sci.* 2022;17(1):8-13. doi:10.1016/j.jds.2021.06.007.
27. Palazzo E, Luongo L, Novellis V de, Rossi F, Marabese I, Maione S. Transient receptor potential vanilloid type 1 and pain development. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(1):9-17. doi:10.1016/j.coph.2011.10.022.
28. Ichikawa H, Sugimoto T. The co-expression of P2X3 receptor with VR1 and VRL-1 in the rat trigeminal ganglion. *Brain Res.* 2004;998(1):130-135. doi:10.1016/j.brainres.2003.11.019.
29. Goswami C, Kuhn J, Dina OA, et al. Estrogen destabilizes microtubules through an ion-conductivity-independent TRPV1 pathway. *J Neurochem.* 2011;117(6):995-1008. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07270.x.
30. Shang X, Zhang L, Jin R, Yang H, Tao H. Estrogen Regulation of the Expression of Pain Factor NGF in Rat Chondrocytes. *J Pain Res.* 2021;14:931-940. doi:10.2147/JPR.S297442.
31. Lee DY, Chai YG, Lee EB, et al. 17Beta-estradiol inhibits high-voltage-activated calcium channel currents in rat sensory neurons via a non-genomic mechanism. *Life Sci.* 2002;70(17):2047-2059. doi:10.1016/s0024-3205(01)01534-x.
32. Fan J, Yu L-H, Zhang Y, Ni X, Ma B, Burnstock G. Estrogen altered visceromotor reflex and P2X(3) mRNA expression in a rat model of colitis. *Steroids.* 2009;74(12):956-962. doi:10.1016/j.steroids.2009.07.002.
33. Xu S, Cheng Y, Keast JR, Osborne PB. 17beta-estradiol activates estrogen receptor beta-signalling and inhibits transient receptor potential vanilloid receptor 1 activation by capsaicin in adult rat nociceptor neurons. *Endocrinology.* 2008;149(11):5540-5548. doi:10.1210/en.2008-0278.
34. Payrits M, Sághy É, Cseko K, et al. Estradiol Sensitizes the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Receptor in Pain Responses. *Endocrinology.* 2017;158(10):3249-3258. doi:10.1210/en.2017-00101.
35. Sun A, Wu K-M, Wang Y-P, Lin H-P, Chen H-M, Chiang C-P. Burning mouth syndrome: a review and update. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology.* 2013;42(9):649-655. doi:10.1111/jop.12101.
36. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):707-714. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.008.

37. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2012;29(5):578-585. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.
38. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36. doi:10.1016/j.pain.2004.12.010.
39. DN4-Fragebogen aussagekräftiger als painDETECT. *JC Schmerzmed.* 2016;5(03):143. doi:10.1055/s-0042-117387.
40. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30(2):191-197. doi:10.1016/0304-3959(87)91074-8.
41. Dillmann U, Nilges P, Saile H, Gerbershagen HU. *PDI - Pain Disability Index - deutsche Fassung*. ZPID (Leibniz Institute for Psychology Information) – Testarchiv; 2011.
42. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-130. doi:10.1007/s10198-004-0264-z.
43. John MT, LeResche L, Koepsell TD, Hujoel P, Miglioretti DL, Micheelis W. Oral health-related quality of life in Germany. *Eur J Oral Sci.* 2003;111(6):483-491. doi:10.1111/j.0909-8836.2003.00079.x.
44. Berk M, Ng F, Dodd S, et al. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(6):979-983. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00921.x.
45. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica.* 2004;50(4):171-181. doi:10.1026/0012-1924.50.4.171.
46. Strauß B, Schumacher J. *Klinische Interviews und Ratingskalen*. Göttingen u.a.: Hogrefe; 2005. Diagnostik für Klinik und Praxis. <http://elibrary.hogrefe.de/9783840918605>.
47. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77. doi:10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
48. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2010;19(4):223-232. doi:10.1002/mpr.323.
49. Geue K, Strauß B, Brähler E, eds. *Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2016. Diagnostik für Klinik und Praxis; Band 1.

50. Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, et al. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Med.* 2012;13(1):36-42. doi:10.1016/j.sleep.2011.04.005.
51. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie: 128 Tabellen*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. Das duale Lehrbuch. <http://d-nb.info/983044899/04>.
52. Poeck K, Hacke W. *Neurologie: Mit 70 Tabellen*. 11., überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 2001. Springer-Lehrbuch.
53. Walter U, Behnke S. Transkranielle Sonografie des Hirnparenchyms: etablierte Anwendungen bei Erwachsenen. *Klin Neurophysiol.* 2019;50(02):73-82. doi:10.1055/a-0858-1484.
54. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, et al. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain.* 2012;153(4):765-774. doi:10.1016/j.pain.2011.11.009.
55. Le Cessie S, Goeman JJ, Dekkers OM. Who is afraid of non-normal data? Choosing between parametric and non-parametric tests. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(2):E1-E3. doi:10.1530/EJE-19-0922.
56. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci.* 2007;14(9):864-871. doi:10.1016/j.jocn.2006.09.002.
57. Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, McParland H, Anand P, Renton T. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(8):815-819. doi:10.1016/j.ijom.2010.03.013.
58. Volpe A, Lucenti V, Forabosco A, et al. Oral discomfort and hormone replacement therapy in the post-menopause. *Maturitas.* 1991;13(1):1-5. doi:10.1016/0378-5122(91)90279-y.
59. Danhauer SC, Miller CS, Rhodus NL, Carlson CR. Impact of criteria-based diagnosis of burning mouth syndrome on treatment outcome. *J Orolfac Pain.* 2002;16(4):305-311.
60. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology.* 2008;37(7):389-394. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x.
61. Jedel E, Elfström ML, Hägglin C. Health-related quality of life in burning mouth syndrome - a case-control study. *Scand J Pain.* 2020;20(4):829-836. doi:10.1515/sjpain-2020-0047.
62. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? *Headache.* 2012;52(6):1019-1025. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x.

63. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast.* 2017;2017:9724371. doi:10.1155/2017/9724371.
64. Adamo D, Schiavone V, Aria M, et al. Sleep disturbance in patients with burning mouth syndrome: a case-control study. *J Orofac Pain.* 2013;27(4):304-313. doi:10.11607/jop.1109.
65. Gao S, Wang Y, Wang Z. Assessment of trigeminal somatosensory evoked potentials in burning mouth syndrome. *The Chinese journal of dental research : the official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA).* 2000;3(1):40-46.
66. Kolkka M, Forssell H, Virtanen A, Puhakka A, Pesonen U, Jääskeläinen SK. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. *Eur J Pain.* 2019;23(6):1153-1161. doi:10.1002/ejp.1382.
67. Yang G, Su S, Jie H, et al. Somatosensory Profiling of Patients with Burning Mouth Syndrome and Correlations with Psychologic Factors. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33(3):278-286. doi:10.11607/ofph.2358.
68. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* [Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 63(1), 30-36]. 1987;63(1):30-36. doi:10.1016/0030-4220(87)90336-7.
69. Watanabe K, Noma N, Sekine N, et al. Association of somatosensory dysfunction with symptom duration in burning mouth syndrome. *Clin Oral Investig.* 2019;23(9):3471-3477. doi:10.1007/s00784-018-2765-7.
70. Payano Sosa JS, Da Silva JT, Burrowes SAB, et al. Time of Day Influences Psychophysical Measures in Women With Burning Mouth Syndrome. *Front Neurosci.* 2021;15:698164. doi:10.3389/fnins.2021.698164.
71. Mo X, Zhang J, Fan Y, Svensson P, Wang K. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with burning mouth syndrome--a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain.* 2015;16:84. doi:10.1186/s10194-015-0565-x.
72. Albuquerque RJC, Leeuw R de, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain.* 2006;122(3):223-234. doi:10.1016/j.pain.2006.01.020.
73. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333-1343. doi:10.1002/art.10225.
74. Rosen S, Paulesu E, Frith C, et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris. *The Lancet.* 1994;344(8916):147-150. doi:10.1016/s0140-6736(94)92755-3.

75. Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain*. 2000;87(3):295-302. doi:10.1016/S0304-3959(00)00295-5.
76. Duncan GH, Kupers RC, Marchand S, Villemure JG, Gybels JM, Bushnell MC. Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. *J Neurophysiol*. 1998;80(6):3326-3330. doi:10.1152/jn.1998.80.6.3326.
77. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;68(1-4 Pt 1):141-148. doi:10.1159/000099915.
78. Sinding C, Gransjøen AM, Schlumberger G, Grushka M, Frasnelli J, Singh PB. Grey matter changes of the pain matrix in patients with burning mouth syndrome. *Eur J Neurosci*. 2016;43(8):997-1005. doi:10.1111/ejn.13156.
79. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. 2000;30(5):263-288. doi:10.1016/s0987-7053(00)00227-6.
80. Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain*. 2007;131(1-2):21-30. doi:10.1016/j.pain.2006.12.005.
81. Honda M, Iida T, Kamiyama H, et al. Mechanical sensitivity and psychological factors in patients with burning mouth syndrome. *Clin Oral Investig*. 2019;23(2):757-762. doi:10.1007/s00784-018-2488-9.
82. Hagenah JM, König IR, Hedrich K, et al. Hyperechogenität der Substantia nigra bei Parkinson-assoziiertem Parkinsonismus; Korrelation des klinischen und genetischen Status. *Akt Neurol*. 2005;32(S 1). doi:10.1055/s-2005-866658.
83. Li C, Liu S, Lu X, Tao F. Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17(12):1176-1182. doi:10.2174/1570159X17666190430102531.
84. 3.6 Parenchymsonografie. In: Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, eds. *Neurologie compact*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
85. Du Q-C, Ge Y-Y, Xiao W-L, Wang W-F. Dopamine agonist responsive burning mouth syndrome: Report of eight cases. *World J Clin Cases*. 2021;9(23):6916-6921. doi:10.12998/wjcc.v9.i23.6916.
86. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey PJ. Burning mouth in Parkinson's disease sufferers. *Gerodontology*. 1998;15(2):73-78. doi:10.1111/j.1741-2358.1998.00073.x.
87. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003;101(1):149-154. doi:10.1016/s0304-3959(02)00323-8.

88. Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H, et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*. 2002;99(1):273-279. doi:10.1016/s0304-3959(02)00121-5.
89. Tao W-W, Cai X-T, Shen J, Shi X-G, Wang Y. Hypoechoogenicity of brainstem raphe correlates with depression in migraine patients. *J Headache Pain*. 2019;20(1):53. doi:10.1186/s10194-019-1011-2.
90. Zavoreo I, Vučićević V, Boras, et al. The Significance of Brain Transcranial Sonography in Burning Mouth Syndrome: a Pilot Study. *Acta Stomatol Croat*. 2017;51(1):48-59. doi:10.15644/asc51/1/6.
91. Godau J, Sojer M. Transcranial Sonography in Restless Legs Syndrome. In: *Transcranial Sonography in Movement Disorders*. Vol. 90. Elsevier; 2010:199-215. *International Review of Neurobiology*.

VIII. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung, die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock, 01.04.2025

IX. Danksagung

Der größte Dank geht an Herrn Dr. Jürgens und Herrn Dr. Rimmele, die mich sowohl bei der Durchführung der Datenerhebung als auch beim Schreiben der Doktorarbeit unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatten.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Walter und Frau Russnak für die Durchführung der transkraniellen B-Bild-Sonographie und für die Beantwortung meiner Fragen das Thema betreffend. Außerdem danke ich Herrn Dr. Liese für die Bereitstellung einer Patientenliste aus seiner Sprechstunde.

X. Thesen

1. Beim Burning Mouth Syndrom handelt es sich um eine seltene, chronische Schmerzerkrankung.
2. Betroffen sind vor allem die Zunge, die Lippen und/oder der harte Gaumen und die Schmerzen treten meistens bilateral symmetrisch auf.
3. Frauen sind wesentlich häufiger vom Burning Mouth Syndrom betroffen als Männer.
4. Häufig treten Begleitsymptome wie Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen auf.
5. Unter Burning Mouth Patienten besteht ein hoher Anteil psychiatrischer Komorbiditäten vor allem Depression, Angststörungen und Somatisierungsstörungen.
6. Ursächlich für das primäre Burning Mouth Syndrom könnten eine Dysfunktion des trigeminalen Systems, eine Small-Fiber-Neuropathie und/oder eine Beteiligung des zentralen, dopaminergen Systems sein.
7. Rauchen scheint keinen Risikofaktor für die Entstehung eines Burning Mouth Syndroms darzustellen.
8. Burning Mouth Syndrom Patienten haben eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität.
9. Burning Mouth Syndrom Patienten weisen durch die brennenden Schmerzen eine Beeinträchtigung des Nachtschlafes auf.
10. Burning Mouth Patienten weisen eine Hyperalgesie auf Temperaturreize sowie mechanische Reize im Gesicht auf.
11. Eine Stimulation des Motorkortex führt zu einer Minderung der Schmerzen.
12. Einige Burning Mouth Syndrom Patienten weisen eine Hyperechogenität der Substantia nigra auf ähnlich wie bei einem idiopathischen Parkinson-Syndrom.
13. Eine verminderte Dopaminproduktion resultiert in einer verminderten zentralen Schmerzhemmung.
14. Einige Burning Mouth Syndrom Patienten zeigten eine Hypoechogenität der Hirnstammrampe ähnlich wie bei Patienten mit einer Depression.

XI. Lebenslauf

Name: Melanie Schmidt

Geboren am: 28.09.1997

Geburtsort: Rostock

Anschrift: Patriotischer Weg 76
18057 Rostock
E-Mail: melanie.schmidt1997@web.de

Schulbildung

Grundschule: 2004-2008 Grundschule am Mühlenteich

Orientierungsstufe: 2008-2010 Regionale Schule Ehm-Welk

Gymnasium: 2010 - 2016 Schulcampus Rostock-Evershagen

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife 2016 (Abschluss mit 1,1)

Hochschulausbildung

Oktober 2016 bis Juli 2023 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock

Herbst 2018 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Abschluss mit 2,0)

Frühjahr 2022 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Abschluss mit 1,0)

Frühjahr 2023 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Abschluss mit 2,0)

07/2023 Erlangen der Approbation

Berufserfahrung, klinische Erfahrung:

Zertifikate: ICH-GCP konforme Durchführung klinischer Studien

07/2019 – 07/2023 Studentische Hilfskraft in der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter unter PD Dr. Olaf Reis

seit 08/2023 Ärztin in Weiterbildung an der Universitätsklinik Rostock, Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für Kardiologie

XII. Anhang

12.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Symptomatik des Burning Mouth Syndroms	2
Abbildung 2 Sensible Innervation des Kopfes (Prometheus, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, 4. Auflage, S.89).....	3
Abbildung 3: Anatomie der Mundhöhle (Prometheus Kopf-, Hals- und Neuroanatomie, 4. Auflage, S.186).....	4
Abbildung 4: Innervation der Zunge (Prometheus Kopf-, Hals- und Neuroanatomie, 4. Auflage, S.191) 5	
Abbildung 5 Klassifikation von Lamey und Lewis.....	8
Abbildung 6 Diagnosekriterien nach ICHD-3 und ICOP	11
Abbildung 7 Östrogenregulation auf TRPV1- und P2X3-Rezeptoren	14
Abbildung 8 Diagnostik des Burning Mouth Syndroms	15
Abbildung 9 Therapiemöglichkeiten des Burning Mouth Syndroms	17
Abbildung 10 Patientenrekrutierung.....	18
Abbildung 11 Ablauf der Studie	19
Abbildung 12 Thermal Sensory Analyzer 2 (TSA 2, Medoc, Ramat Yishay, Israel).....	30
Abbildung 13 Frey Haare (OptiHair2, MRC Systems, Mannheim)	31
Abbildung 14 Nadelreizstimulatoren (MRC Systems PinPrick-Stimulatoren, Mannheim)	32
Abbildung 15 von oben nach unten: Pinsel, Q-Tip, Wattebausch	33
Abbildung 16 128 Hz Stimmgabel	34
Abbildung 17 Mechanischer Stimulator (Forcedial FDN 200, Wagner, Greenwich, USA)	34
Abbildung 18 Ebenen der transkraniellen Sonographie 49	37
Abbildung 19 Screening zur Einteilung der Patienten mit primärem und sekundärem BMS. 39	
Abbildung 20 Beschwerdedauer	40
Abbildung 21 Verteilung der Schmerzstärke anhand einer numerischen Rating Skala (mündlich durch den Patienten mitgeteilt auf Nachfrage durch den Arzt).....	43
Abbildung 22 Verteilung der Schmerzlokalisierung (je dunkler die Markierung, desto öfter wurden die Schmerzen dort lokalisiert).....	44
Abbildung 23 Begleitsymptome	46
Abbildung 24 Schmerzstärken anhand einer numerischen Ratingskala (vom Patienten schriftlich ausgefüllt).....	48
Abbildung 25 SF-McGill Schmerzintensität.....	49
Abbildung 26 Ergebnisse des CGI.....	55

Abbildung 27 Somatosensorisches Profil.....	65
---	----

12.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Primäres und Sekundäres Burning Mouth Syndrom.....	10
Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
Tabelle 3 Chi-Quadrat-Test der QST	38
Tabelle 4 Chi-Quadrat-Test transkranielle B-Bild-Sonographie.....	38
Tabelle 5 Patientencharakteristika	39
Tabelle 6 Von den Patienten angegebene Vorerkrankungen und Vorbehandlungen	40
Tabelle 7 Allergien.....	41
Tabelle 8 Medikamente	42
Tabelle 9 Schmerzlokalisierung	43
Tabelle 10 Schmerzverteilung	44
Tabelle 11 Schmerzqualität (Mehrfachnennungen möglich)	45
Tabelle 12 Schmerz-aggravierende Faktoren.....	46
Tabelle 13 Schmerzreduzierende Faktoren	47
Tabelle 14 Ergebnisse der schmerzspezifischen Fragebögen	47
Tabelle 15 Ergebnisse des Douleur Neuropathique 4.....	50
Tabelle 16 Befunde der Fragebögen zur Lebensqualität	50
Tabelle 17 Ergebnisse der psychiatrischen Fragebögen	52
Tabelle 18 Verdachtsdiagnosen anhand des PHQ-D (Depression) und HAM-D	53
Tabelle 19 Verdachtsdiagnosen anhand des PHQ-D (Somatisierung).....	53
Tabelle 20 Psychosoziale Stressfaktoren laut des PHQ-D	54
Tabelle 21 Verdachtsdiagnosen anhand des HAM-A (Angst)	54
Tabelle 22 Ergebnisse des HADS-D.....	54
Tabelle 23 Ergebnisse des TAS-26	56
Tabelle 24 Befunde des Kollagenose-Screenings (auffällig ab 1:320)	58
Tabelle 25 Auffälligkeiten im Kollagenose-Screening	59
Tabelle 26 Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testung	59
Tabelle 27 LossGain Klassifikation	61
Tabelle 28 LossGain Klassifikation	61
Tabelle 29 QST Z-Scores.....	61
Tabelle 30 p-Werte für den Vergleich vom primärem vs. sekundärem BMS	63
Tabelle 31 p-Werte für den Vergleich der Z-Scores von Kontroll- und Testareal.....	64
Tabelle 32 Ergebnisse der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen	65

Tabelle 33 Ergebnisse der taktilen Detektionsschwellen und mechanischen Schmerzschwellen	66
Tabelle 34 Ergebnisse der mechanischen Schmerzintensitäten, der dynamischen, mechanischen Allodynie und der Wind-Up Ratio	67
Tabelle 35 Ergebnisse der Vibrationsdetektionsschwellen und.....	68
Tabelle 36 Befunde der transkraniellen Sonographie	69

12.3 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
AK	Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AT-1	Angiotensin-1
BMS	Burning Mouth Syndrom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
ggf.	gegebenenfalls
Hz	Hertz
ICHD-3	International Classification of Headache disorders 3
ICOP	International Classification of Orofacial Pain
kPa	Kilopascal
M.	Musculus
MHz	Megahertz
Mm.	Musculi
mm	Millimeter
mN	Millinewton
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NGF	nerve growth factor

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nn.	Nervi
NRS	Numerische Rating Skala
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Proc.	Processus
P2X3	Purinergic Receptor P2X, ligand-gated ion channel 3
QRS	Quantitative sensorische Testung
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
V.a.	Verdacht auf
VAS	Visuelle Analogskala
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach