

Explorative Studie zur Pathophysiologie von persistierend idiopathischem Gesichtsschmerz

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Natascha Pape
aus Hagen

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. med. Arne May

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Beikler

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Beikler

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Martin Gosau

Datum der mündlichen Prüfung: 28.04.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Zielsetzung	5
2	Einleitung	6
2.1	Gesichtsschmerz- Definition und Klassifikation	6
2.1.1	Ursachen von Gesichtsschmerz	6
2.1.2	Klassifikation und Diagnostik	7
2.1.3	Kapitel der ICOP	7
2.2	Persistierend idiopathischer Gesichtsschmerz	10
2.2.1	Definition	10
2.2.2	Prävalenz und Ätiologie	11
2.2.3	Diagnosestellung	12
2.2.4	Lokalisation und Schmerzqualität	13
2.2.5	Pathomechanismus	14
2.3	Unterschied zwischen einem PIFP und einer Neuropathie	16
2.4	Physiologische Grundlagen der peripheren Nozizeption	17
2.4.1	A-Delta-Fasern	17
2.4.2	C- Fasern	17
2.4.3	Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Rezeptor	18
2.5	Untersuchungsmethodik der Studie	20
2.5.1	Capsaicin Lösung	20
2.5.2	PeriCam PSI NR System (LASCA-Methode)	21
3	Material und Methodik	24
3.1	Stichproben	24
3.1.1	Einschlusskriterien	25
3.1.2	Ausschlusskriterien	25
3.2	Propädeutisches Vorgehen	25
3.2.1	Aufklärung	25
3.2.2	Fragebögen	26
3.3	Versuchsaufbau	28
3.3.1	Positionierung der Teilnehmer: innen für die Messung der Durchblutung	28
3.3.2	Positionierung für die zahnärztliche Untersuchung	29
3.4	Versuchsdurchführung	29
4	Ergebnisse	35
4.1	Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen	35

4.1.1	Lokalisation PIFP	37
4.1.2	Schmerzqualität PIFP	37
4.1.3	Schmerzquantität PIFP	38
4.1.4	Mundhygiene und Mundgesundheitsstatus zum Zeitpunkt der Messung	39
4.1.5	Intraorale Intervention.....	42
4.2	Exemplarische Auszüge der Datenerhebung	44
4.3	Ergebnisse der PeriCam PSI NR Analyse	45
4.3.1	Interindividueller Vergleich der Areale aller Studienteilnehmer:innen nach Lokalisation	45
4.3.2	Interindividueller Vergleich des PIFP-Areals bei unilateralem PIFP	58
4.3.3	Intraindividueller Vergleich des PIFP-Areals bei unilateralem PIFP	66
4.3.4	Intraindividueller Vergleich des PIFP-Areals bei bilateralem PIFP	68
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	70
5	Diskussion	71
5.1	Limitationen der Studie.....	73
5.2	Fazit.....	75
6	Zusammenfassung	77
7	Literaturverzeichnis	79
8	Abkürzungsverzeichnis	86
9	Abbildungsverzeichnis	87
10	Graphische Darstellungsverzeichnis	88
11	Tabellenverzeichnis	90
12	Danksagung	93
13	Erklärung des Eigenanteils	94
14	Eidesstattliche Versicherung	95

1 Arbeitshypothese und Zielsetzung

Persistierend idiopathischer Gesichtsschmerz ist eine chronische Schmerzerkrankung, deren Ursachen und Pathomechanismen bislang weitgehend ungeklärt sind. Früher wurde diese Erkrankung als „Aypischer Gesichtsschmerz“ bezeichnet. Erst seit der Einführung der "International Classification of Orofacial Pain", im Jahr 2020, wird diese primäre Gesichtsschmerzerkrankung einheitlich klassifiziert und definiert. In der wissenschaftlichen Literatur gibt es diverse Ansätze zur Erklärung der Pathophysiologie, jedoch wurde bisher keiner dieser Ansätze endgültig bestätigt. Ein bedeutsames Forschungsinteresse besteht daher darin, zu untersuchen, ob zentrale oder lokale Faktoren eine Rolle bei der Schmerzsymptomatik spielen. Die zentrale Zielsetzung dieser Dissertation ist eine präzise Untersuchung der peripheren Trophik und Nervenaktivität insbesondere der Blutflusszunahme in den intraoralen trigeminalen Versorgungsgebieten des zweiten und dritten Asts bei betroffenen Patient:innen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte. Dabei wird sowohl die Peripherie im schmerzhaften Areal als auch in den nicht-schmerzhaften Arealen der intraoralen Schleimhaut untersucht. Zunächst wird die Gewebepfusion unter basalen Ruhebedingungen analysiert. Anschließend wird durch die Stimulation mit Capsaicin eine erhöhte Gewebepfusion induziert, um aufgrund der direkten Kopplung zwischen C-Fasern und Blutgefäßen (mittels der Freisetzung von Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP)) Rückschlüsse auf die Nervenaktivität in den entsprechenden Arealen zu ermöglichen. Die verschiedenen Areale werden sowohl interindividuell mit der gesunden Kontrollkohorte als auch intraindividuell im Seitenvergleich untersucht, um Rückschlüsse auf die Pathophysiologie als eine möglicherweise Peripherie-basierte Erkrankung zu ziehen.

2 Einleitung

2.1 Gesichtsschmerz- Definition und Klassifikation

Gesichtsschmerzen oder auch orofaziale Schmerzen werden gemäß der dritten Edition der International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) definiert als Schmerzen, die sich, abgrenzend zu Kopfschmerzen, unterhalb der Orbitomeatallinie (OML), oberhalb des Halses und vor der Ohrmuschel lokalisieren lassen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018). Die OML ist eine gedachte Linie zwischen Mittelpunkt des Porus acusticus externus (äußerer Gehörgang) und den mittleren lateralen Orbitalrand (äußerer Augenwinkel) (Bontrager und Lampignano 2014). Eine präzisere anatomische Grenze wäre jedoch die Acanthiomeateallinie (AML), die den Porus acusticus externus und das Acanthion verbindet, oder die Infraorbitallinie (IOML), die den Porus acusticus externus und den Margo infraorbitalis verbindet, um andere Erkrankungen wie ein Glaukom an den Augen oder primäre Kopfschmerzen von Gesichtsschmerzen abzugrenzen (Ziegeler und May 2020). Diese Linie entspricht auch der Frankfurter oder Deutschen Horizontale, einer Einstellungs- und Bezugsebene in der Computertomographie, Röntgendiagnostik und der Zahnmedizin.

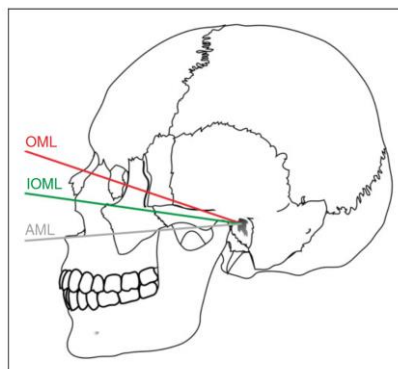


Abbildung 2.1: Zeichnung des menschlichen knöchernen Schädels.

OML: Orbitomeatallinie, IOML: Infraorbitallinie, AML: Acanthiomeateallinie

Ziegeler, C., & May, A. (2020). The ICHD definition of 'facial pain' should be revised. *Cephalalgia*, 40(12), 1398-1399.

2.1.1 Ursachen von Gesichtsschmerz

Gesichtsschmerzen können sowohl als Symptom einer Erkrankung, damit als sekundärer Schmerz, oder als eigenständige Erkrankung, damit als primärer Schmerz, auftreten. Bei dem sekundären somatischen symptomatischen Gesichtsschmerz gilt es, anhand der Lokalisation des Schmerzes eine mögliche Ursache der Aktivierung der Schmerzfasern zu finden, um diese kausale Erkrankung zu therapieren und den Gesichtsschmerz als Symptom zu behandeln. Seltener sind Gesichtsschmerzen, bei denen der Schmerz selbst die eigentliche Erkrankung ist. Diese werden in der Regel über Ausschlussverfahren

diagnostiziert. Die Pathomechanismen sind bislang unzureichend erforscht, sodass das Verständnis von primären Gesichtsschmerzen fehlt und daraus folgend eine mögliche Behandlung erschwert (Zakrzewska 2013).

2.1.2 Klassifikation und Diagnostik

Seit 2020 existiert die International Classification of Orofacial Pain (ICOP), die eine vereinfachte und einheitliche Diagnosestellung sowie Forschung ermöglichen soll. In der Vergangenheit erschwerte eine Vielzahl unterschiedlicher Begriffe und Definitionen für dieselbe Erkrankung die Vergleichbarkeit von Publikationen und Diagnosen (International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020). Die ICOP der International Headache Society (IHS) ist eine Auflistung, angelehnt an die ICHD-3, und unterteilt orofaziale Schmerzen in sechs Kapitel (Peng und Oppermann 2022). Die ersten vier Kapitel beschreiben Schmerzen, die klar einer anatomischen Struktur im Gesicht zugeordnet werden können (Kapitel 1: dentoalveolär, Kapitel 2: muskulär, Kapitel 3: Kiefergelenk, Kapitel 4: Hirnnerven). Kapitel fünf behandelt orofaziale Schmerzen, die Kopfschmerzen ähneln, und Kapitel sechs fasst idiopathische Gesichtsschmerzen zusammen. Im Gegensatz zur ICHD-3 wird in der ICOP nicht zwischen primärem und sekundärem Schmerz gegliedert, sondern diese entsprechend der jeweiligen Lokalisation und Schmerzart in den Kapiteln zusammengefasst (Peng und Oppermann 2022).

2.1.3 Kapitel der ICOP

2.1.3.1 Sekundäre Schmerzen

Die ersten drei Kapitel der ICOP beschreiben hauptsächlich sekundäre Schmerzen, die eine kausale Therapie erfordern. Diese beinhalten Gesichtsschmerzen odontogenen Ursprungs oder umliegender Strukturen, wie Zahnpulpa, Parodont, befestigte Gingiva, freie Mundschleimhaut, Speicheldrüsen oder dem Kieferknochen. Zudem umfassen sie muskuläre Ursachen der Kaumuskulatur sowie Schmerzen ausgehend vom Kiefergelenk (Peng und Oppermann 2022). Die dargestellten Krankheitsbilder gehören in den Behandlungsbereich zahnärztlicher und/oder Oral- und Gesichtschirurgischer Spezialisten, die durch fachspezifische Behandlungsmethoden symptomorientiert therapiert werden können (Patel 2015; Shaikh 2019).

Schmerzphänomene der letzten drei Kapitel der ICOP sind in ihrem Pathomechanismus oftmals nicht direkt auf eine Ursache zurückzuführen und benötigen für die Therapie ein multidisziplinäres Team (Hals und Stubhaug 2011; Patel 2015; Peng und Oppermann 2022). Da sie in keinen kausalen Zusammenhang mit pathologischen Vorgängen im

Gesichtsbereich zurückzuführen sind, werden sie oftmals nach dem Ausschlussprinzip diagnostiziert. Eine Möglichkeit der Differenzierung ist das zeitliche Auftreten der Schmerzsymptomatik. Zunächst wird unterschieden zwischen attackenartigem und andauerndem Schmerz. Die Definition und somit auch die Diagnostik orientiert sich hier an der Dauer, Art und Häufigkeit des Auftretens einer Attacke.

2.1.3.2 Kopfschmerzähnliche Gesichtsschmerzen

Kopfschmerzähnliche Gesichtsschmerzen zeigen dieselbe Symptomatik wie bekannte Kopfschmerz Erkrankungen, jedoch mit einer differenzierten Lokalisation der Schmerzen. Beispiele hierfür wären die orofaziale Migräne, orofazialer Clusterkopfschmerz oder trigemino- autonome Gesichtsschmerzen, die vor allem den zweiten Ast des Trigeminus (V2) betreffen, anstatt wie üblich bei Kopfschmerzen den ersten trigeminalen Ast (V1). Die Dauer, Art und Häufigkeit der Schmerzattacken ähneln den in der ICHD-3 beschriebenen primären Kopfschmerz Erkrankungen (Benoliel et al. 2010). Wie zum Beispiel die Faziale Migräne, die wie die klassische Migräne als primäre Kopfschmerz Erkrankung eine Attackendauer von 4-72 Stunden und die gleiche Symptomatik nur an V2 statt V1 des Trigeminusnervs hat.

2.1.3.3 Neuralgien, Neuropathien und idiopathische Gesichtsschmerzen

Die ICOP differenziert zwischen Schmerzen, die durch eine Schädigung oder Erkrankung des Nervs selbst verursacht werden (Neuralgien und Neuropathien) und Schmerzen, bei denen keine klare Ursache identifiziert werden kann (idiopathischen Gesichtsschmerzen). Neuralgien des N. glossopharyngeus treten vor allem anfallsartig und bei Funktion der von ihm innervierten Rachenmuskulatur auf (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018). Das bekannteste und häufigste Beispiel für Gesichtsschmerzen ist die Trigeminusneuralgie (Koopman et al. 2009). Sie ist definiert als eine wiederkehrende, einseitige, kurze, stechende Schmerz Erkrankung, bei der die Attacken nur wenige Sekunden bis maximal zwei Minuten andauern (Merskey et al. 1994). Es gibt die klassische, sekundäre und idiopathische Trigeminusneuralgie (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020). In den meisten Fällen handelt es sich dabei um die klassische Trigeminusneuralgie, die einen Gefäß- Nervenkontakt aufweist, der durch diagnostische Bildgebung in Form der Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden kann (Cruccu 2004).

Im Gegensatz zu den attackenartigen Neuralgien gibt es die Trigeminusneuropathien mit einem charakteristisch andauernden oder persistierenden Schmerz. Eine Neuropathie wird

als Schmerz definiert, der durch eine Schädigung von Strukturen im schmerzverarbeitenden System entsteht (Treede 2008; Baron et al. 2010). Diese Strukturen umfassen periphere Nervenfasern, weiterleitenden Strukturen (Rückenmark, große Nervenstränge) oder das Gehirn als verarbeitende Struktur (Treede 2008). Dabei ist der Schmerz und die defizitäre Noxen- und Wärmewahrnehmung auf das anatomische Versorgungsgebiet des entsprechend betroffenen Nervs begrenzt (Baron et al. 2010). Ein Beispiel für neuropathischen Schmerz ist der Phantomschmerz, der nach Amputationen auftreten kann und sich auf den Bereich des nicht mehr vorhandenen Körperteils beschränkt. Solche Schmerzen gehören zu den posttraumatischen Neuropathien, die auf definierte Ursachen wie Traumata oder Operationen zurückzuführen sind (Zakrzewska 2013). Eine generalisierte Neuropathie tritt beispielsweise nach Chemotherapie oder durch systemische Erkrankungen wie einen Diabetes Mellitus (Polyneuropathie) oder Multipler Sklerose auf (Smith und Cutrer 2011). Auch die postherpetische Neuropathie, die nach einer Herpes Zoster Infektion auftreten kann, ist der Vollständigkeit halber aufzuzählen (Treede 2008). Im Gegensatz zu den peripheren Neuropathien, gibt es auch zentrale Neuropathien wie beispielsweise nach einem Hirninfarkt. Die Schmerzsymptomatik resultiert also aus einer makroskopischen oder mikroskopischen neuronalen Schädigung und damit einhergehenden strukturellen und funktionellen Veränderungen, die zu einer veränderten Schmerzverarbeitung führen. Idiopathische Schmerzbilder ähneln den Neuropathien in der Symptomatik, jedoch kennt man für Erstere die Ursache nicht (Van Zundert et al. 2011; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020).

Die Klassifikation und das Verständnis von Gesichtsschmerz hat sich durch die Einführung der ICOP erheblich verbessert. Eine strukturierte Differenzierung zwischen verschiedenen Schmerztypen ermöglicht eine präzisere Diagnosestellung und gezieltere Therapieansätze. Zudem führt die Benutzung der ICOP in der Forschung zur besseren Vergleichbarkeit. Zukünftige Forschung ist dennoch erforderlich, um die genaue Pathophysiologie weiter zu ergründen und die Behandlungsmöglichkeiten zu optimieren.

2.2 Persistierend idiopathischer Gesichtsschmerz

Der persistierend idiopathische Gesichtsschmerz (englisch: Persistent Idiopathic Facial Pain; PIFP) gehört zu den chronischen Gesichtsschmerzserkrankungen, die durch anhaltende Schmerzsymptomatik unterhalb der OML sowohl extraoral als auch intraoral gekennzeichnet sind. Chronischer Schmerz wird definiert als Schmerz, der länger als drei Monate fortbesteht (Treede et al. 2019). Im Gegensatz zum akuten Schmerz steht die Schmerzsymptomatik beim chronischen PIFP in keinem Bezug zu einer kausalen Ursache, sondern wird als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet (Benoliel und Gaul 2017). Patient:innen mit chronischem Gesichtsschmerz unterliegen oftmals einem hohen Leidensdruck, wobei mit Fortschreiten der Erkrankung auch eine psychische Belastung eintreten kann (Taiminen et al. 2011).

In der Literatur sind verschiedene Nomenklaturen für den PIFP bekannt (Zakrzewska 2013). Am häufigsten wird die Symptomatik unter dem in der Vergangenheit oftmals verwendeten Synonym des Atypischen Gesichtsschmerzes beschrieben. Fälschlicherweise wird im Zusammenhang mit PIFP auch der Begriff Atypische Odontalgie verwendet. Diese ist aber nach der ICOP ein eigenständiges Krankheitsbild bzw. nach der ICHD-3 eine Unterform, abgegrenzt als Persistent Idiopathic Dentoalveolar Pain (PIDAP). PIDAP unterscheidet sich vom PIFP durch die Lokalisation der Schmerzen auf einen oder mehrere einzelne Zähne und den knöchernen Alveolarfortsatz, wobei jedoch die Schmerzqualität und Schmerzquantität bei beiden Erkrankungen gleich definiert sind (Nixdorf et al. 2012; Durham et al. 2013; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020).

2.2.1 Definition

Der PIFP wird sowohl in der ICOP als auch in der ICHD-3 klassifiziert. PIFP wird als täglicher Schmerz definiert, der mindestens zwei Stunden andauert und über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten besteht. Der Schmerz charakterisiert sich durch variable Merkmale und bildet ein diffuses, heterogenes Schmerzphänomen ab. Ein auslösendes Ereignis ist oftmals nicht erkennbar (Zebenholzer et al. 2006; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020).

Im Detail werden folgende Kriterien in der ICOP und der ICHD-3 genannt:

- A. Gesichtsschmerz und/oder Schmerz im Mundbereich, der die Kriterien B und C erfüllt.
- B. Für >3 Monate über >2 Stunden/Tag täglich wiederkehrend.
- C. Der Schmerz weist beide der folgenden Charakteristika auf:
 - 1. Schwer zu lokalisieren und nicht dem Versorgungsgebiet eines peripheren Nervs folgend.
 - 2. Dumpfe, anhaltende oder bohrende Qualität.
- D. Die klinische neurologische Untersuchung ist unauffällig.
- E. Eine dentale Ursache wurde durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen.
- F. Nicht besser erklärt durch eine andere ICOP/ ICHD-3-Diagnose.

Auch wenn per Definition der Schmerz nur für mindestens zwei Stunden täglich andauern muss, ist er bei einem Großteil der Betroffenen tagsüber persistierend. Im Vergleich zu attackenartigen Gesichtsschmerzen wie der Trigeminusneuralgie sind Remissionsperioden seltener, was den Aspekt des persistierenden Schmerzes unterstreicht. Der Schmerz ist nicht berührungsinduziert, also nicht durch Berührung triggerbar (Benoliel und Gaul 2017; Maarbjerg et al. 2017).

2.2.2 Prävalenz und Ätiologie

PIFP ist in der allgemeinen Bevölkerung eine seltene Erkrankung. Je nach Untersuchung ergibt sich eine Prävalenz von 0,03% (Mueller et al. 2011; Gerwin 2020) bis 3% (Prakash et al. 2016), wobei aufgrund der schwierigen Diagnosestellung eine hohe Dunkelziffer vermutet wird. Eine umfangreiche retrospektive Studie, die rund 800.000 niederländische Patient:innen umfasste, identifizierte 362 Patient:innen mit chronischen Gesichtsschmerzen. Von diesen wurden 11,3 % (41 von 362) mit PIFP diagnostiziert. Es zeigte sich, dass 75,6 % dieser Patient:innen Frauen waren. Die gleiche Untersuchung ergab die höchste Inzidenz im Alter zwischen 30 und 39 Jahren (Koopman et al. 2009). Der Anteil weiblicher Patientinnen ist folglich signifikant höher als der Anteil männlicher Patienten, dies konnte durch eine weitere Studie bestätigt werden (Maarbjerg et al. 2017). Typischerweise tritt der PIFP zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf, er kann jedoch in jedem Alter beginnen (Koopman et al. 2009; Maarbjerg et al. 2017).

2.2.3 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung des PIFPs stellt eine Herausforderung dar und erfolgt primär durch den Ausschluss anderer Ursachen für Gesichtsschmerzen. Die Anamnese der Patient:innen mit dieser seltenen und besonderen Gesichtsschmerz Erkrankung ist von entscheidender Bedeutung und gibt erste Hinweise für die weitere Diagnostik (Zakrzewska 2013). Die folgende umfassende medizinische Diagnostik ist erforderlich, um sämtliche potenzielle Kausalitäten zu berücksichtigen und auszuschließen bevor die endgültige Diagnose des PIFPs gestellt werden kann. Diese Diagnostik umfasst sowohl verschiedene klinische Untersuchungen (extraoral im Gesichtsbereich und intraoral), Labortests, als auch bildgebende Verfahren (2D-Röntgenbilder (zB. Zahnfilm, PSA), 3D-Röntgenbilder (DVT, CT), MRT) (Forssell et al. 2007). Die Diagnostik erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neurolog:innen, Zahnärzt:innen, Mund- Kiefer- Gesichtschirurg:innen, Hals- Nasen- Ohren- Ärzt:innen, Radiolog:innen sowie gegebenenfalls Augenärzt:innen und Schmerztherapeut:innen (Hals und Stubhaug 2011; Patel 2015). Dies dient dazu alle Kausalitäten auszuschließen und die Diagnose PIFP so präzise wie möglich zu stellen, aber auch ineffektive und kostenintensive Behandlungen zu vermeiden.

Zur Differenzierung einzelner Subtypen des PIFPs sind quantitative sensorische Tests (QST) unumgänglich. Der allgemeine PIFP wird diagnostiziert, wenn kein QST durchgeführt wurde. Durch QST kann zwischen den Subtypen PIFP ohne somatosensorische Veränderungen und PIFP mit somatosensorischen Veränderungen differenziert werden (Forssell et al. 2007; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020).

Die fehlende Klassifikation vor der Einführung der ICOP sowie die damit einhergehenden diagnostischen Kriterien für den PIFP erschwerten die Diagnosestellung in der Vergangenheit erheblich. Dies führte zu Fehldiagnosen, die nicht relevante und potenziell eher schädliche medizinische Eingriffe nach sich zogen (Labanca et al. 2023). Aufgrund der daraus resultierenden bisher oft unterschiedlichen Ansichten und Behandlungsvorschläge kann die Beziehung und das Vertrauen zwischen betroffenen Patient:innen zu Ärzt:innen deutlich gestört sein (Machado et al. 2022).

Ein Großteil der PIFP-Patient:innen suchen aufgrund der Schmerzsymptomatik, die häufig mit klassischem Zahnschmerz vergleichbar ist, zunächst zahnärztlichen Rat (Macfarlane et al. 2002; Patel 2015; Labanca et al. 2023). Zum Teil kann ein zahnmedizinischer Fokus gefunden werden oder es wird aus schmerztherapeutischer Sicht behandelt. Klassische kurative zahnärztliche Eingriffe wie Wurzelbehandlungen, Revisionen dieser Behandlungen oder Wurzelspitzenresektionen bis hin zur finalen Zahnextraktion bleiben jedoch bei PIFP-Patient:innen oft erfolglos, und der Schmerz persistiert oder aggraviert (Zakrzewska 2013).

Nur selten wird frühzeitig eine chronische Gesichtsschmerzzerkrankung festgestellt (Wirz et al. 2010). Die ICOP räumt ein, dass diese kleineren Eingriffe und iatrogenen Verletzungen im entsprechenden Bereich stattgefunden haben dürfen und diese die Diagnosestellung, im Sinne eines auslösenden Ereignisses, nicht beeinflussen, solange bei der klinischen und bildgebenden Diagnostik keine lokalen Ursachen mehr nachweisbar sind (International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020).

Diese diffuse und breit gehaltene Definition betont die idiopathische Natur und verdeutlicht das fehlende Wissen über die Pathophysiologie und die Entstehung des PIFPs. Trotz intensiver Forschung bleibt die Ätiologie bisher unklar, was die Diagnose und Behandlung weiterhin erschwert.

2.2.4 Lokalisation und Schmerzqualität

Der PIFP betrifft primär den zweiten und dritten Ast des N. trigeminus, N. maxillaris (V2) und N. mandibularis (V3). Die Versorgungsgebiete der beiden Nerven sind die Haut des Gesichts unterhalb der OML sowie die Schleimhäute des Nasen-Rachenraums. Zudem werden die gesamte Mundhöhle einschließlich der Zähne und der Zunge durch diese Nervenäste somatosensibel innerviert. Das bedeutet, es werden ausschließlich Druck-, Berührung-, Schmerz- und Temperaturreize durch die entsprechenden Rezeptoren verarbeitet. Die Verarbeitung der speziellen Viszeroafferenzen der Zunge (Geschmackssinn) erfolgt nicht durch den N. trigeminus; periphere Nerven wie beispielsweise der N. lingualis (V3) dienen lediglich als anatomische Leitbahn.

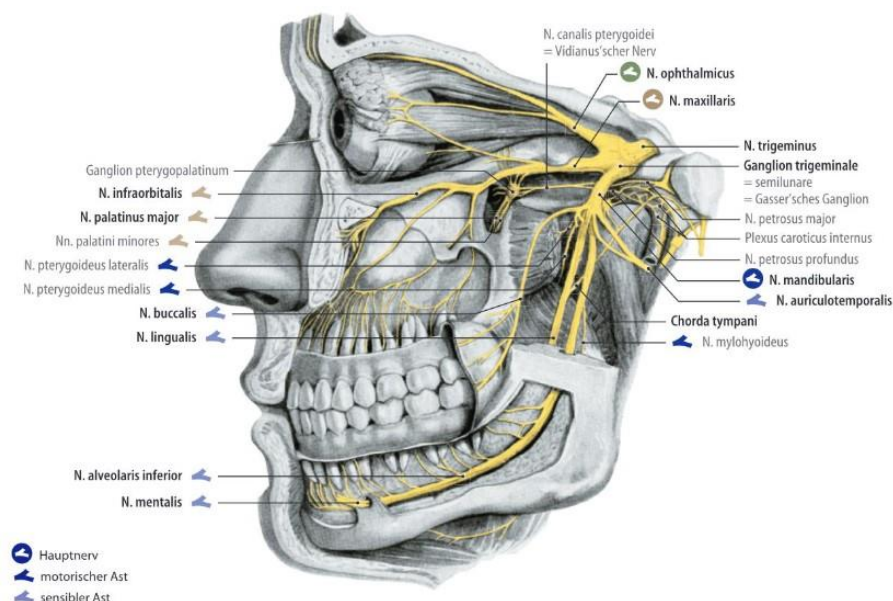


Abbildung 2.2: Verlauf des Nervus trigeminus und seiner drei Hauptäste.
Braus, Hermann; Elze, Curt (1960): Anatomie des Menschen. Periphere Leitungsbahnen II Centrales

PIFP tritt häufiger im Versorgungsgebiet des V2 auf, also im Bereich des Oberkiefers, als im Versorgungsgebiet des V3, welcher den Unterkiefer versorgt. Dennoch können beide Bereiche betroffen sein. Der Schmerz ist meistens unilateral, kann aber auch in seltenen Fällen bilateral auftreten, wobei kein Seitenunterschied in der Schmerzintensität besteht (Maarbjerg et al. 2017; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018). Häufig wird von ausstrahlenden Schmerzen in angrenzende Strukturen berichtet, unter anderem der andere Kiefer, die Wange, die Schläfe, die Stirn, der Nasenrücken, und die Augen- bzw Orbitaregion. Im Laufe der Zeit kann sich der Schmerz auf ein größeres Areal in die genannten angrenzenden Regionen ausbreiten und auch bilateral wandern (Benoliel und Gaul 2017).

Die Schmerzqualität wird von einer Vielzahl an Merkmalen beschrieben. Patient:innen verwenden häufig Begriffe wie dumpf, bohrend, brennend, drückend und tief um den Schmerz zu beschreiben (Maarbjerg et al. 2017). In selteneren Fällen wird der Schmerz auch als stechend bezeichnet. Oftmals wird der Schmerz als ein in der Tiefe liegender Zahnschmerz wahrgenommen, was auch den ersten Weg zum Zahnarzt erklärt. Der Schmerz wird vermehrt als tiefsitzend beschrieben, kann aber auch oberflächlich liegen. Patient:innen berichten von einer Exazerbation des Schmerzes durch Stress (Zebenholzer et al. 2006).

2.2.5 Pathomechanismus

Der Pathomechanismus des PIFPs ist derzeit noch unzureichend erforscht, und es konnte bislang keine eindeutige Ursache bestätigt werden. In der Literatur werden verschiedene Ansätze zur Erklärung der Entstehung von PIFP, wie im Folgenden dargestellt, diskutiert. Zunächst wird die Idiopathie der Erkrankung in Frage gestellt. Es gibt bislang zwei unterschiedliche Ansätze, die Möglichkeit einer peripheren Schädigung der Nervenfasern lokalisiert am Schmerzpunkt oder zentrale Umbauprozesse im Sinne einer Chronifizierung in schmerzverarbeitenden Strukturen.

Ein pathologischer Gefäß- Nervenkontakt wie bei der klassischen Trigeminusneuralgie konnte durch Studien mit MRT- und MRA-Bildgebung bei PIFP-Patient:innen ausgeschlossen werden (Kuncz et al. 2006; Maarbjerg et al. 2017). Während dieser Untersuchungen zeigten viele PIFP- Patient:innen auch Anzeichen einer Hypästhesie, was, laut Maarbjerg et al, mit möglichen funktionellen Veränderungen im Nervensystem begründet wird (Maarbjerg et al. 2017). Diese Veränderungen können sowohl auf zentrale oder periphere Anpassungen an den Schmerz im somatosensorischen System zurückzuführen sein. Maarbjerg et al vergleicht diese Befunde mit ähnlichen Nachweisen

bei der klassischen Trigeminusneuralgie, was die Möglichkeit einer zentralen Schmerzmodulation nahelegt (Maarbjerg et al. 2014). Nicht auszuschließen ist ein Funktionsverlust durch periphere oder zentrale Schädigung des trigeminalen sensorischen Systems.

Diese Möglichkeit einer zentralen Modulation des Schmerzhemmungssystems wird durch diese Hinweise in Betracht gezogen. Bei klinischen somatosensorischen Beurteilungen können sehr selten diskrete somatosensorische Veränderungen festgestellt werden, die auf eine zentrale Modulation hinweisen (May 2011). Nozioplastische Schmerzen, die eine global veränderte Verarbeitung von Schmerzreizen im somatosensorischen System widerspiegeln und mit einer Veränderung des modulierenden Schmerzhemmungssystems zusammenhängen, sind ebenfalls eine plausible Erklärung für die Schmerzsymptomatik beim PIFP (Derbyshire et al. 1994; Hagelberg et al. 2003; Ziegeler et al. 2021).

Ein weiterer Ansatz untersucht die periphersten Schmerzwahrnehmungsstrukturen des Körpers, die C-Fasern. Veränderungen in der Struktur oder Funktion der Fasern können eine lokale Ursache für dauerhafte Schmerzen darstellen, ähnlich wie bei der posttraumatischen Trigeminusneuropathie (PTTN). Durch QST konnten bereits vergleichbare Auffälligkeiten bei PIFP- und PTTN-Patient:innen festgestellt werden. Die Persistenz der Schmerzsymptomatik nach erfolglos durchgeführten Schmerztherapien deutet darauf hin, dass die ursprüngliche Erkrankung bereits der nicht odontogene PIFP war und durch die Eingriffe und den daraus resultierenden Stress im betroffenen Gebiet verstärkt wurde. Die Ergebnisse zeigen hier eine hohe Heterogenität, was sich durch alle Bereiche des Krankheitsbildes zieht. Am häufigsten tritt laut Forssell et al. die thermische Hypothermie auf (Forssell et al. 2007).

Eine Kombination der beiden Ansätze in Form einer Dysfunktion im zentralen und peripheren Nervensystem, möglicherweise ausgelöst durch eine anfängliche periphere Verletzung oder Entzündung, die zu einer zentralen Sensibilisierung führt, sowie die Kombination aus der biologischen und psychologischen Komponente einer chronischen Schmerzerkrankung ist nicht auszuschließen (Hains et al. 2004; Robinson et al. 2004; Ultenius et al. 2006; Van Zundert et al. 2011; Benoliel und Gaul 2017).

Zusammenfassend stellt der persistierend idiopathische Gesichtsschmerz eine komplexe und schwer zu behandelnde chronische Schmerzerkrankung dar. Eine umfangreiche Diagnostik und ein interdisziplinärer Behandlungsansatz sind entscheidend, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und den hohen Leidensdruck zu verringern. Trotz intensiver Forschung ist die Pathophysiologie unklar (Sessle 2005). Weitere Forschung ist notwendig, um die genauen Mechanismen hinter dieser komplexen Schmerzstörung zu verstehen und effektive Behandlungsmethoden zu entwickeln.

2.3 Unterschied zwischen einem PIFP und einer Neuropathie

Bei den bis hierhin dargestellten unterschiedlichen Formen eines Gesichtsschmerzes fällt die Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik zwischen dem PIFP und der Neuropathie auf. Daher wird im Folgenden auf diese beiden Schmerzbilder im Vergleich eingegangen.

Das primäre Leitsymptom ist der Dauerschmerz, sowohl beim PIFP als auch bei der Neuropathie. Dieser wird als brennend, drückend oder nadelstichtartig beschrieben. Der neuropathische Schmerz ist strikt auf das Versorgungsgebiet des betroffenen Nervs begrenzt (Baron et al. 2010; Cruccu et al. 2010). Bei einer Schädigung des N. trigeminus ist dies typischerweise das Gesichtsfeld, das der betroffene Ast (V1, V2 oder V3) innerviert. Er kann sowohl uni- als auch bilateral auftreten, wobei er nach traumatischen Ereignissen eher unilateral im entsprechenden Versorgungsgebiet ist. Bei einer generalisierten Neuropathie können die Schmerzen auch bilateral auftreten. Die Schmerzsymptomatik steht unmittelbar mit einer kausalen Ursache im Zusammenhang. Im Gegensatz zum PIFP hat der neuropathische Schmerz zusätzlich zu der Schmerzsymptomatik neurologische Begleiterscheinungen in Form von somatosensorischen Abnormalitäten wie Positiv-Symptomen, wie Allodynie (Schmerz durch Berührung), Dysästhesien (unangenehme Empfindungen) und Parästhesien (abnormale Empfindungen wie Kribbeln) also einer mechanischen und thermischen Überempfindlichkeit, oder Negativ-Symptome, wie Hypästhesie, Hypalgesie oder Anästhesie (Baron et al. 2010). Diese sind anamnestisch und klinisch durch eine körperliche neurologische Untersuchung festzustellen. Somatosensorische Veränderungen sind beim PIFP nicht so stark ausgeprägt und können nur, falls überhaupt vorhanden, durch QST festgestellt werden (Baron et al. 2010; Maier et al. 2010).

Die Differenzierung zwischen Neuropathischem Gesichtsschmerz und PIFP erfolgt letztendlich über eine umfassende gezielte Anamnese bezüglich Schmerzqualität, Schmerzlokalisation, systemischer Erkrankungen und möglichen Traumata oder Operationen im schmerzenden anatomischen Gebiet in den vergangenen sechs Monaten und die neurologische Untersuchung von Positiv- und Negativsymptomen. Zusätzlich können bei einer Neuropathie elektrophysiologische Verfahren sowie Nervenbiopsien als diagnostisches Mittel hinzugezogen werden (Bennett et al. 2007; Baron et al. 2010; Cruccu et al. 2010).

2.4 Physiologische Grundlagen der peripheren Nozizeption

Bei der Betrachtung möglicher Verletzungen peripherer schmerzempfindlicher somatosensibler Strukturen unterscheidet man zwei Hauptklassen von nozizeptiven primären afferenten Nervenfasern: die A-Delta- und die C-Fasern. Beide Fasertypen sind im gesamten Körper verteilt, einschließlich intraoral, im Zahnhalteapparat und der Zahnpulpa (Ichikawa et al. 2005; Sessle 2005). Sie umfassen postganglionäre viszeroefferente Fasern und sind hauptsächlich für die afferente Erregungsleitung zuständig. Peripher reagieren sie mit einer nicht spezialisierten freien Nervenendigung, als Nozizeptor, insbesondere auf potenziell schädliche thermische, mechanische und chemische Reize und bilden so die Grundlage für das Schmerzempfinden (Burgess und Perl 1967; Sessle 2005). Aufgrund der Leitungsgeschwindigkeit wird angenommen, dass A-Delta-Fasern frühen stechenden Schmerz übertragen, während C-Fasern für späten dumpfen Schmerz verantwortlich sind (Millan 1999; Julius und Basbaum 2001). Eine Signalweiterleitung beginnt, wenn die potenziell schädlichen Reize die Rezeptorschwelle der primären afferenten Endigungen, Nozizeptoren, überschreiten und das Aktionspotenzial der Faser ausgelöst wird. Dieser nozizeptive afferente Impuls wird zum zentralen Nervensystem weitergeleitet und im Gehirn zu einem Schmerzempfinden mit Lokalisation, Schmerzqualität und Dauer verarbeitet.

2.4.1 A-Delta-Fasern

A-Delta-Fasern oder auch Klasse-III-Fasern sind leicht myelinisiert und haben eine schnellere Leitungsgeschwindigkeit als C-Fasern (Julius und Basbaum 2001). Der Schmerz wird als stechend und scharf beschrieben (Schmidt, R.F., Thews, G., & Lang, F. 2000). A-Delta-Fasern reagieren hauptsächlich auf mechanische Reize und weniger auf chemische oder thermische Reize. Der Durchmesser ist 1 bis 5 μm . Aufgrund der Myelinisierung haben sie eine Leitungsgeschwindigkeit von 2 bis 33 m/s (Julius und Basbaum 2001; Dubin und Patapoutian 2010).

2.4.2 C- Fasern

C-Fasern oder Klasse-IV-Fasern sind unmyelinisierte Nervenfasern und haben eine langsamere Leitungsgeschwindigkeit. Sie sind an der Nozizeption und Thermozeption beteiligt. Die Schmerzqualität wird im Gegensatz zur A-Delta-Faser als dumpf, brennend oder tief beschrieben.

C-Fasern haben einen Durchmesser von 0,2 bis 1,5 μm und sind nicht von einer Myelinscheide umgeben. Daher haben sie eine deutlich langsamere

Leitungsgeschwindigkeit als andere Nervenfasern von 0,5 bis 2 m/s. Die durch C-Fasern vermittelte Schmerzwahrnehmung wird als eher diffus, dumpf und langanhaltend beschrieben (Schmidt, R.F., Thews, G., & Lang, F. . 2000; Julius und Basbaum 2001; Dubin und Patapoutian 2010).

Nozizeptoren sind die freien Enden der C-Fasern. Sie sind polymodal und reagieren auf mechanische, thermische und chemische Reize (Julius und Basbaum 2001). Sie stellen in der Haut 90% aller Nervenfasern dar. Auch in der oralen Schleimhaut sind C-Fasern zur Nozizeption vertreten, insbesondere in der subepithelialen Schicht der Schleimhaut (Sessle 2000; Julius und Basbaum 2001).

2.4.3 Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Rezeptor

Der Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Rezeptor ist ein bedeutender physiologischer Schmerzrezeptor sensorischer nozizeptiver Neuronen und gehört zur Familie der TRP-Rezeptoren. Diese sind Kationenkanäle, die meist unspezifisch angesteuert werden und besonders wichtig für die Viszerosensibilität sind. Das TRPV1-Rezeptor-Gen ist auf dem Chromosom 17p13 codiert und wird vor allem durch den nerve growth factor und den glial cell line derived neurotrophic factor in seiner Expression reguliert. Beim Menschen wird der TRPV1 Rezeptor vor allem auf den C-Fasern exprimiert (Schmelz 2000).

Der Rezeptor ist ein Transmembranprotein im zentralen und peripheren Nervensystem (Moran et al. 2004; Kim et al. 2020) und besteht aus 839 Aminosäuren, die sechs Transmembrandomänen bilden. Die Kanalpore, die bei Öffnung zum Einstrom von Kationen führt, liegt zwischen der fünften und sechsten Domäne. Der Rezeptor ist im Ruhezustand geschlossen und wird nur durch thermische oder chemische extrazelluläre Reize geöffnet. TRPV1 ist ein nichtselektiver Kationenkanal, der nahezu gleiche Permeabilität für Natrium, Kalium, Cäsium und Lithium aufweist (Robinson et al. 2004). Der TRPV1-Rezeptor spielt eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung, insbesondere von nozizeptiven Neuronen, C-Fasern, auch in der oralen Mundschleimhaut. Er löst durch Öffnung der Pore einen Calciumeinstrom in die Zelle aus (Kim et al. 2020), was zu einer Depolarisation des nozizeptiven Neurons und einer Schmerzwahrnehmung im Gehirn führt. Damit zählt der Rezeptor zu einem wichtigen Bestandteil der Übertragung von Schmerzreizen (Caterina et al. 1997). Er löst damit die Empfindung von Schärfe bzw. Brennen aus.

Als polymodaler Rezeptor öffnet sich die Kanalpore auf verschiedene Reize. Eine Aktivierungsmöglichkeit kann durch das Protoalkaloid Capsaicin aus Paprikaarten wie rotem Pfeffer oder Chilischoten erfolgen. Aber auch Temperaturen über 42 Grad Celcius

und ein niedriger pH-Wert unter 5,9 sind bekannte Aktivatoren (Caterina et al. 1997). Nach der Aktivierung durch Capsaicin folgt eine länger andauernde Refraktärphase, während der der TRPV1-Rezeptor nicht erneut durch Capsaicin stimuliert werden kann. Dieser Mechanismus führt zu einer Desensibilisierung. Eine mögliche Erklärung ist die Aktivierung von Calcineurin, die zu einer Dephosphorylierung des TRPV1 Kanals führt. Desensibilisierung reduziert die Sensibilität des Rezeptors gegenüber den bekannten Stimuli und stellt einen wichtigen Schutzmechanismus gegen Überstimulation dar (Caterina et al. 1997; Julius und Basbaum 2001). Auch die längere bzw. dauerhafte Anwendung der Stimuli kann zur Desensibilisierung führen (Szallasi et al. 2007). Darüber hinaus zeigt die Forschung, dass die Desensibilisierung durch genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst werden kann. Beispielsweise wurde festgestellt, dass bestimmte Mutationen im TRPV1-Gen zu einer veränderten Sensibilität und Desensibilisierung führen können, was Auswirkungen auf die individuelle Schmerzempfindlichkeit hat (Mohapatra und Nau 2005).

2.5 Untersuchungsmethodik der Studie

Aufgrund der bereits beschriebenen Problematik der Pathophysiologie des PIFPs und der damit verbundenen schwierigen Diagnostik und Therapie sind weitere Untersuchungen geboten, sowohl aus ärztlicher Sicht als auch aus der Perspektive der betroffenen Patient:innen. Wie schon beschrieben gibt es Gründe sowohl für die Annahme eines zentralen Schmerzphänomens, das sich lokal projiziert, als auch für eine lokale Schädigung der Nozizeptoren. Durch die charakteristische Schmerzsymptomatik des PIFPs, als tiefdrückender, dumpfer Schmerz spielen die C-Fasern eine entscheidende Rolle in der Hypothese einer lokalen Ursache.

Die intraorale Lokalisation stellt eine große Herausforderung für eine Untersuchung dar. Verschiedene Forschungsarbeiten haben jedoch eine nicht invasive Methode nachgewiesen, die C-Fasern lokal chemisch durch Capsaicin zu stimulieren. Die vasodilatatorische Wirkung durch Ausschüttung des Neuropeptids CGRP wird genutzt um die Reaktivität der C-Fasern indirekt über die einfacher zu messende Durchblutung der (Schleim-) Haut zu ermitteln (Stjärne et al. 1993; Hughes und Brain 1994; Van Der Schueren et al. 2007; Ibrahimi et al. 2014).

2.5.1 Capsaicin Lösung

Capsaicin ist ein Alkaloid, welches in Nachtschattengewächsen, wie unterschiedlichen Paprikasorten einschließlich Chilischoten und rotem Pfeffer, als Capsaicum vorkommt. Es zählt zu den von Menschen als am schärfsten wahrgenommenen Substanzen. Da es chemisch aus einem Alkohol und einem Fett besteht, ist Capsaicin lipophil und in ölhaltigen oder alkoholhaltigen (Ethanol) Lösungen löslich.

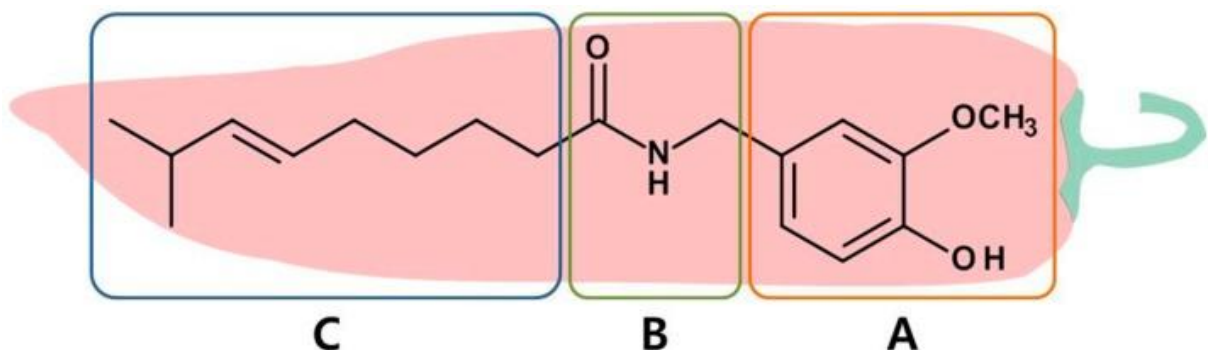


Abbildung 2.3: Strukturformel Capsaicin

C (blau): Seitenkette, lipophiler Teil; B (grün): Säureamidbindung; A (orange): aromatischer Ring, Vanillylteil
Basith S, Cui M, Hong S, Choi S. Harnessing the Therapeutic Potential of Capsaicin and Its Analogues in Pain and Other Diseases. *Molecules*. 2016 Jul 23;21(8):966.

Capsaicin wirkt vasodilatatorisch. Bei lokaler Anwendung (topisch) auf der (Schleim-) Haut kommt es zu einer Förderung der Durchblutung und einem wärmenden Effekt (Sann und Pierau 1998; Serra et al. 1998; Julius und Basbaum 2001; Sessle 2005). Diese Wirkung erfolgt nach der Penetration in die Epidermis bzw. Dermis der (Schleim-) Haut durch die Bindung des Capsaicins an den TRPV1-exprimierenden Nozizeptoren bzw. C-Fasern. Es folgt die Öffnung der Kanalpore und eine Depolarisation der C-Faser, was die Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P und CGRP zur Folge hat (Caterina et al. 1997). Diese Neuropeptide bewirken die Vasodilatation, die zu einer Rötung, lokalem Temperaturanstieg und einem brennenden Gefühl der Haut führt, einer sogenannten neurogenen Entzündung (Julius und Basbaum 2001; Sessle 2005). Im Anschluss folgt die oben beschriebene Refraktärzeit des TRPV1. Capsaicin hat durch diese auch schmerzstillende und wärmende Wirkung mehrere Anwendungsgebiete gegen Schmerzformen oder Durchblutungsstörungen in Form von Pflastern oder Salben. Capsaicin gelöst in Ethanol in Form einer Spüllösung ermöglicht, wie bekannte antibakteriell oder desinfizierend wirkende Mundspüllösungen (Xu et al. 2021), eine vollumfängliche Capsaicin Verteilung und so eine gleichmäßige Stimulation der C-Fasern in der Mundhöhle. Capsaicin hat eine gute Biokompatibilität, sodass keine Gefährdung der Studienteilnehmer:innen auf (Langzeit-) Schäden besteht. Wie Frias und Merighi zusammenfassen, wird die Stimulation von Nozizeptoren durch Capsaicin bereits seit mehreren Jahren im Rahmen von Grundlagenforschung sowohl am Menschen als auch an anderen Lebewesen genutzt und ist somit eine gut etablierte Option (Frias und Merighi 2016).

2.5.2 PeriCam PSI NR System (LASCA-Methode)

Die Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA-Methode), auch bekannt als Laser- Speckle-Kontrastanalyse oder –Bildgebung, kann zur Messung des lokalen mikrozirkulatorischen Blutflusses verwendet werden (Roustit et al. 2010; Roustit und Cracowski 2013; Heeman et al. 2019).

Bei der LASCA-Methode wird ein unschädlicher, für das menschliche Auge nicht wahrnehmbarer Laser mit einer Wellenlänge von 785nm also im roten bis infraroten Wellenlängen Bereich, auf das zu untersuchende Objekt gerichtet. Das Objekt erzeugt ein Interferenzmuster, das sogenannte Speckle-Muster. Dieses Muster entsteht durch die Überlagerung der elektromagnetischen Lichtwellen, die durch die Reflexion des Laserstrahls zurückgeworfen werden und mit sich selbst interferieren, nachdem sie auf das zu untersuchende Objekt getroffen sind. Das Muster besteht aus hellen und dunklen Bereichen. Die hellen Bereiche stellen die Wellen einer konstruktiven Interferenz dar, während die dunklen Bereiche eine destruktive Interferenz repräsentieren (Permit Instruments 2024a).

Bei einem statischen Objekt, im Fall der Studie die intraorale Darstellung des Messbereichs, bleibt das Speckle-Muster unverändert. Bei einem bewegten Objekt, wie die roten Blutkörperchen in der oralen Schleimhautdurchblutung, verändert sich das Speckle-Muster messbar. Die 1388x1038 Pixel große CCD (Charge Coupled Device)-Kamera des PeriCam PSI Systems erfasst dies als Bewegungsunschärfe. Es entstehen durch die Kamera 100 Aufnahmen pro Sekunde. Das Speckle-Muster wird durch eine Analyse seiner Varianz quantifiziert, der Speckle-Kontrast korreliert also mit dem kapillaren Blutfluss in dem zu messenden Bereich, hier der oralen Schleimhaut. Das PeriCam PSI System quantifiziert die Blutperfusion in einer eigenen Perfusionseinheit (Perfusionunit) [PU] (Permit Instruments 2024a).

Ein zweiter sichtbarer Laser mit einer Wellenlänge von 650nm markiert während der Einstellung der Kamera vor einer Messung den äußeren Rahmen sowie den Mittelpunkt des Messfeldes. Durch ihn kann der genaue Messabstand zwischen Messobjekt und Messgerät bestimmt werden. Während der aktiven Messaufnahmen schaltet sich der sichtbare Laser automatisch ab, um keine Verfälschungen der Messung zu verursachen.

Beide Laser sind für die Studienteilnehmer:innen risikofrei für die (Schleim-) Haut. Aufgrund der Tatsache, dass von den verwendeten Lasern ebenso keine Risiken für die Augen ausgehen, ist es möglich, das Verfahren ohne zusätzliche Schutzmaßnahmen durchzuführen. Es gilt als einfache, risikofreie, nicht-invasive Methodik zur Messung der Veränderung der Mikrozirkulation bzw. der Durchblutung im Gewebe.

Im Gegensatz zur Haut ist die orale Schleimhaut an der Oberfläche feucht. Der Verdacht, dass die feuchtglänzende, mit Speichel überzogene orale Schleimhaut zu Fehlreflexion des Laserlichts führt und so die Messergebnisse verfälscht, kann ausgeschlossen werden. Auch der Zug auf die Schleimhaut durch das Aufspannen des Vestibulums mittels eines Spandex, Mundspiegels oder Ähnlichem um den Blick auf die Schleimhaut zu erlangen, hat keinerlei Auswirkungen auf die Gewebepfusion (Fazekas et al. 2018; Molnár et al. 2018).

Eine zusätzliche Farbkamera erstellt während der Messung dokumentarische Farbbilder. Diese können bei der Datenanalyse für Rückschlüsse auf Messobjekt und dessen Bewegungsverhalten einen wertvollen nützlichen Beitrag leisten. Die Frequenz der Farbfotos während einer Messaufnahme lässt sich dabei frei einstellen. Die höchstmögliche Einstellung beträgt 1 Farbbild pro Sekunde, in der Studie wurde dies auf 1 Farbfoto pro 10 Sekunde reduziert.

Der Messbereich kann eine Größe von bis zu 20 x 24cm erreichen. Für die intraorale Messung reicht ein Feld von 7 x 10cm aus. Der Arbeitsabstand kann variabel eingestellt werden und wurde bei dieser Studie auf 8 cm zu den zentralen Inzisiven gewählt. Die

Gewebeperfusion wird in Echtzeit mit einer Auflösung von 33 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ dargestellt. Je nach Nutzung der Zoomfunktion kann die Auflösung bis 10 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ optimiert werden. In der Studie wird eine Auflösung von 90 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ verwendet.

Das Gerät wird werkseitig kalibriert geliefert. Eine Kalibrierung mittels der systemeigenen Kalibrierungsbox vor jeder Messung ist unumgänglich. Des Weiteren sollte vor jeder Messung die Raumtemperatur kontrolliert werden und zwischen den einzelnen Messungen konstant bleiben. So kann eine Vergleichbarkeit der quantifizierten systemeigenen Perfusionseinheit [PU] unter den Messungen garantiert werden.



Abbildung 2.4: Darstellung des PeriCam PSI NR Systems.
(Permit Instruments 2024b)

3 Material und Methodik

3.1 Stichproben

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 84 Studienteilnehmer: innen rekrutiert. Die Hälfte davon n=42 waren Gesichtsschmerzerkrankte mit einem PIFP, im Folgenden (PIFP) Patient:innen genannt. Die andere Hälfte n=42 bildet die Kontrollkohorte, gesunde Kontrollen, im Folgenden (gesunde) Proband:innen genannt.

Es besteht ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg für diese Studie (PV7254) und alle Studienteilnehmer:innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Alle Studienteilnehmer: innen erhielten im Anschluss der Durchführung eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 40 Euro per Banküberweisung für die bis zu 90-minütige Studienteilnahme.

Patient:innen der gesicherten Diagnose PIFP wurden direkt aus dem interdisziplinären Gesichtsschmerzszentrum des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf rekrutiert. Sie mussten dort mindestens einmal vorstellig gewesen sein. Gesunde Proband:innen wurden über eine Anzeige auf dem Jobportal „Stellenwerk“, Flyer und Aushänge an der Universität Hamburg rekrutiert.

Bei allen untersuchten Patient:innen lag aus dem Gesichtsschmerzszentrum eine Dokumentation mit folgenden Informationen vor:

- Diagnosestellung
- Bisher durchgeführte diagnostische Maßnahmen (wie z.B. Bildgebung und Konsultationen in den Fachbereichen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie oder Zahnmedizin)
- Anamnese
- bisheriger Krankheitsverlauf

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer: innen gab es folgende Kriterien, die zum Ein- bzw. zum Ausschluss führten.

3.1.1 Einschlusskriterien

Patient:innen:

- mindestens 18 Jahre alt
- Diagnose eines PIFPs nach ICOP (International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020)

Proband:innen:

- mindestens 18 Jahre alt
- kein zahnärztlicher Behandlungsbedarf

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patient innen:

- relevante Schmerzerkrankung in der Vorgeschichte
- Schmerzmitteleinnahme in den letzten 24 Stunden vor Studiendurchführung
- Schwangerschaft, Stillzeit
- intraorale dermatologische Erkrankungen (traumatische Läsionen, Neoplasien, z.B. Leukoplakien, Autoimmunerkrankungen, z.B. Lichen ruber planus)
- Schmerzen, die von den Zähnen oder dem Kiefergelenk ausgehen (z.B. Pulpitis)
- schwerwiegende chronische internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

Proband:innen:

- Diagnose eines PIFPs
- Schwangerschaft, Stillzeit
- intraorale dermatologische Erkrankungen (traumatische Läsionen, Neoplasien, z.B. Leukoplakien, Autoimmunerkrankungen, z.B. Lichen ruber planus)
- schwerwiegende chronische internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- regelmäßige Medikamenteneinnahmen (außer hormonelle Empfängnisverhütung und Medikamente bei Hypothyreose, sollten die Schilddrüsenwerte konstant im Normalbereich liegen)

3.2 Propädeutisches Vorgehen

3.2.1 Aufklärung

Alle Patient:innen und Proband:innen wurden in einem telefonischen Einzelgespräch vor Terminvergabe über den Inhalt und den Ablauf der Studie sowie den zeitlichen Rahmen informiert.

Am Tag der Studiendurchführung erhielten die Studienteilnehmer:innen vor Ort einen Informations- und Aufklärungsbogen. Nach dessen Lektüre erfolgte anschließend ein eingehendes persönliches Aufklärungsgespräch mit der Möglichkeit für Rückfragen.

Inhaltlich wurde in diesem Gespräch folgendes besprochen:

- Vorstellung Forschungsinstitut und Leitung
- Wissenschaftlicher Hintergrund, Ziel und Ablauf der Studie
- Darstellung der Risikofreiheit der Studie
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Persönlicher Nutzen für den/die Studienteilnehmer: in
- Widerrufen des Einverständnisses zur Teilnahme
- Datenschutz

Dabei wurde nochmals darauf hingewiesen, dass die Studienteilnahme frei von jeglichen Risiken ist und die individuell unterschiedliche Empfindung von Schärfe als Effekt der Capsaicin-Lösung im Mund auftreten wird. Das Einverständnis für die Studienteilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden. Es wurde ausdrücklich auf den Datenschutz hingewiesen. Alle erhobenen Daten unterlagen der Schweigepflicht und wurden pseudonymisiert weiterverarbeitet.

3.2.2 Fragebögen

Alle Studienteilnehmer:innen wurden gebeten, den für die Studie entworfenen zweiseitigen Fragebogen auszufüllen. Die im Rahmen der Studie gestellten Fragen ähneln einer (zahn)ärztlichen Anamnese. Dabei ist es wichtig, alle Grunderkrankungen und Medikamente zu erfassen, um mögliche Einflüsse auf Nerven bzw. die Durchblutung im zu untersuchenden Bereich zu dokumentieren (Sun et al. 2012). Zusätzlich wurden spezielle Fragen zu Faktoren wie Genussmittel (Rauchen, Alkoholkonsum) und regelmäßiger Aufnahme scharfer Speisen gestellt inklusive der Präferenz des Schärfegrads in drei Stufen (sehr, mittel, gering), da diese ebenfalls die C-Fasern beeinflussen können (Desensibilisierung der C-Fasern).

Eine speziell zahnmedizinische Anamnese war ebenfalls erforderlich, um mögliche dentogene Faktoren, wie z.B. Entzündungen oder CMD-Problematiken, auszuschließen. Zudem wurde das häusliche Mundhygieneverhalten der Teilnehmenden abgefragt, um so wichtige Faktoren zur Mundgesundheit festzuhalten. Zahnärztliche Besuche wurden ebenfalls erfasst (Györfi et al. 1992). Bei bereits durchgeführten chirurgischen Eingriffen im Mundbereich oder Wurzelkanalbehandlungen wurde mündlich nach weiteren Details wie dem Zeitpunkt und der Lokalisation des Eingriffs gefragt und diese soweit möglich dokumentiert.

Invasive Eingriffe in den letzten sechs Monaten führten zum Ausschluss der Studie. Nicht-invasive zahnärztliche Besuche wie eine jährliche Kontrolluntersuchung und Zahnreinigungen wurden dokumentiert.

Die Fragebögen identifizierten potenzielle Störfaktoren, die einen möglichen Einfluss auf die orale Schleimhautdurchblutung haben.

Patient:innen erhielten einen weiteren Fragebogen zur näheren Beschreibung bzw. Definition ihres Gesichtsschmerzes. Neben dem Schmerzcharakter und der Schmerzintensität wurden auch bereits durchgeführte Behandlungen und aktuelle Medikation abgefragt, um auch die klinischen Aspekte zu erfassen.

Mit Hilfe einer eigenen entwickelten schematischen Darstellung des Untersuchungsfeldes auf dem ausgehändigten Fragebogen konnten alle Patient:innen die genaue Lokalisation Ihres Gesichtsschmerzes einzeichnen (siehe Abbildung 3.3). Diese Zeichnung vereinfachte die Darstellung des Schmerzortes und erleichterte die spätere Datenauswertung.

Weiterhin wurden die Patient:innen gebeten anzugeben, ob es ein auslösendes Ereignis für Ihre Schmerzen gab und anschließend invasive zahnmedizinische oder oral- und kieferchirurgische Eingriffe zur Therapie durchgeführt worden waren.

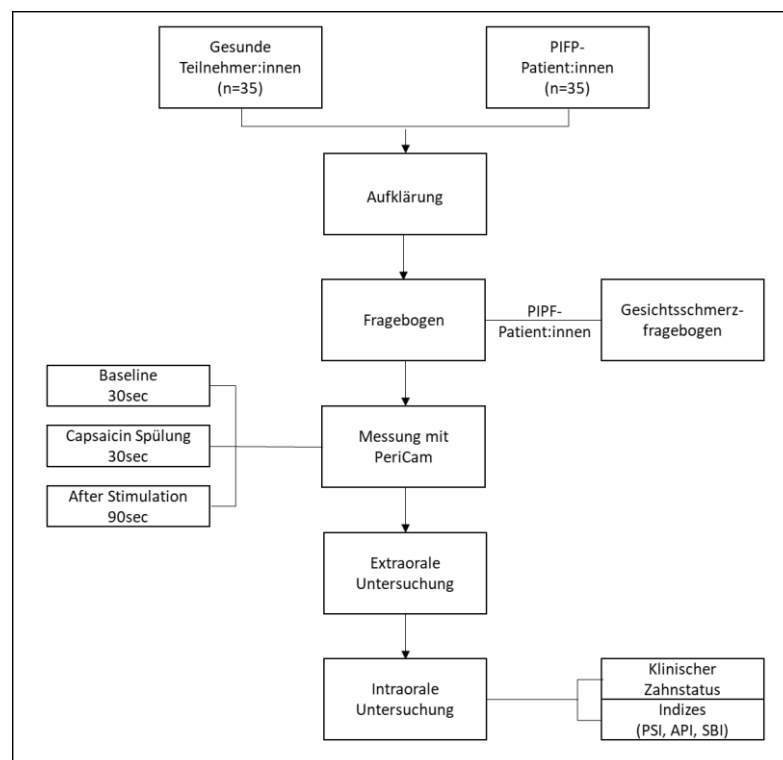


Abbildung 3.1: Darstellung des Studiendesigns

3.3 Versuchsaufbau

Die Messung erfolgte stets in denselben Räumlichkeiten. Die Raumtemperatur lag konstant bei 20° Celsius (+/- 2°). Die Lichtverhältnisse und Luftfeuchtigkeit blieben konstant.

Im Vorfeld wurden 10 Milliliter einer 0,001%igen Capsaicin- Ethanol- Mundspüllösung unmittelbar vor der Messung in eine Einmalspritze mit 10ml- Fassungsvermögen aufgezogen.

Zur Messung wurden benötigt ein vorbereitetes Tray (Abbildung 3.2), mit:

- einer WHO- Sonde (Henry Schein, Melville, New York, Vereinigte Staaten)
- einem zahnärztlichen Spiegel (Henry Schein, Melville, New York, Vereinigte Staaten)
- einer aufgezogener Capsaicin-Einmalspritze (Einmal-Spritzen 10 ml – exzentrisch; Becton Dickinson (BD), Franklin Lakes, New Jersey, Vereinigte Staaten)
- einem Einwegtrinkhalm
- einem Einwegbecher
- einem Spandex®- Wangen- und Lippenhalter (Fa. Hager und Werken, Duisburg, Deutschland; im Folgenden Spandex® genannt)

sowie eine Stoppuhr und Kosmetiktücher.



Abbildung 3.2: Vorbereitetes Tray vor der Messung
von links nach rechts: WHO- Sonde, zahnärztlicher Spiegel, Capsaicin- Einmalspritze, Einwegtrinkhalm, Einwegbecher, Spandex®- Wangen- und Lippenhalter

3.3.1 Positionierung der Teilnehmer: innen für die Messung der Durchblutung

Für die Messung der Durchblutung der oralen Schleimhaut mittels der PeriCam wurde das obere Drittel einer medizinischen Liege aufrecht in einem Winkel von circa 60° eingestellt. Alle Studienteilnehmer:innen nahmen in dieser aufrechten Position Platz. Je nach Körpergröße und individuellen Bedürfnissen wurde die Neigung um +/- 10° angepasst. Die Verwendung einer Kopfschale aus festem Schaumstoff schränkte mögliche oder unbewusste natürliche Kopfbewegungen während der Messung weitestgehend ein.

Die Messung mit der PeriCam erfolgte in einem Abstand von acht Zentimetern zu den Labialflächen der oberen mittleren Inzisiven, wobei deren Approximalkontakt den Mittelpunkt des Untersuchungsfeldes determinierte. Dabei wurde der Abstand von der Untersuchungseinheit kontinuierlich ermittelt und angezeigt.

Diese Einstellung der PeriCam zum/zur Studienteilnehmer:in ermöglichte eine großflächige Aufnahme des Ober- und Unterkiefers bis zur Umschlagfalte sowie bis zum distalen Ende der Zahnreihen.

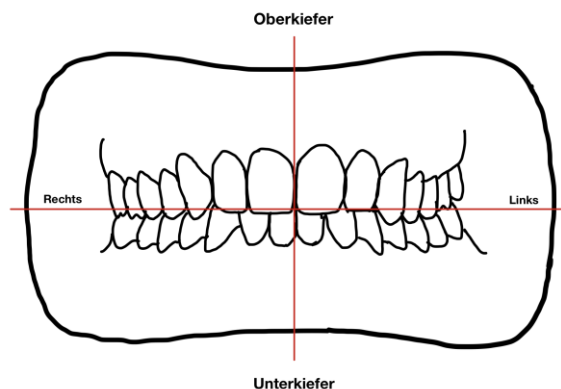


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung des Untersuchungsfeldes

3.3.2 Positionierung für die zahnärztliche Untersuchung

Die sich der Messung anschließende zahnärztliche Inspektion erfolgte in einer liegenden Position der Studienteilnehmer:innen, die eine optimierte Aufnahme des klinischen Status intraoral zuließ.

3.4 Versuchsdurchführung

Die Studienteilnehmer:innen nahmen in der unter 3.3.1 geschilderten Position Platz (Abbildung 3.5). Anschließend bekamen sie eine detaillierte Instruktion über den genauen Ablauf der Messung der oralen Schleimhautdurchblutung einschließlich der benötigten Utensilien.

Nach Anlegen einer Patientenserviette zum Schutz wurde bei noch geschlossenem Mund die PeriCam wie unter 3.4.3 beschrieben vorjustiert. Danach folgte das Einsetzen des Spandex®. Dieser gab die Sicht auf das Vestibulum und die Zahnreihen frei (Abbildung 3.4). Anschließend wurden die Studienteilnehmer:innen gebeten die Kiefer zwanglos in habitueller Interkuspidation bei maximalen Vielpunktkontakt zu schließen. Dieser sogenannte Schlussbiss verkleinerte einerseits die Bewegungen des Unterkiefers, andererseits wurden mögliche Störungen der Zunge eliminiert.



Abbildung 3.4: Messbereich intraoral mit eingesetztem Wangenhalter

Beide Seiten des Spandex®- Wangen- und Lippenhalter umfassen links und rechts die Lippen von innen und außen und spannen diese auf. Die Zahnreihen zur Einstellung der PeriCam und das Vestibulum für die Durchblutungsmessung sind freigegeben. Die Zunge verbleibt durch die Zahnreihen intraoral.

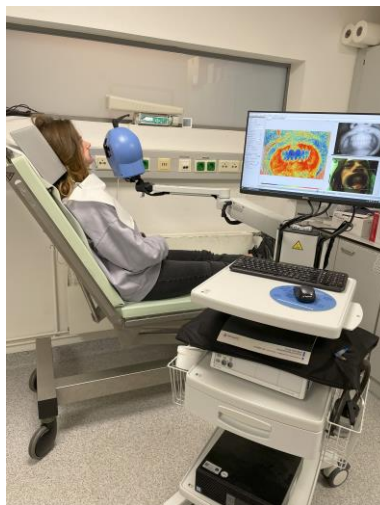


Abbildung 3.5: Position der Studienteilnehmer:innen mit passend eingestellter PeriCam während der Messung.

Ab diesem Zeitpunkt mussten die Studienteilnehmer:innen in dieser Position verharren. Unmittelbar nach der Feineinstellung der PeriCam erfolgte die Baseline Messung der individuellen oralen Schleimhautdurchblutung. Nach 30 Sekunden wurde die Messaufnahme pausiert.

Die Studienleitung entfernte den Spandex®, ohne dass der/die Studienteilnehmer:in seine/ihre Position veränderte. Anschließend wurde die Einzelspritze mit der Spüllösung übergeben. Diese sollte eigenständig durch die Studienteilnehmer:innen appliziert und die Mundspülung durchgeführt werden, dies jedoch unter Vermeidung jeglicher Bewegungen, das heißt mit dem Kopf fest in der Kopfschale (Abbildung 3.6).

Nach 15 Sekunden informierte die Studienleitung die Studienteilnehmer:innen über die verstrichene Zeit und über die möglicherweise bereits eingetretene Wirkung der Capsaicin-Lösung.



Abbildung 3.6: Eigenständige Applikation der Capsaicin- Mundspüllösung durch die Studienteilnehmer:innen

Nach 30 Sekunden entleerten die Studienteilnehmer:innen die Spüllösung aus dem Mund durch den Einwegtrinkhalm in den vorgehaltenen Einwegbecher (Abbildung 3.7). Diese Vorgehensweise verhinderte unnötige Kopfbewegungen und diente gleichzeitig als Spritzschutz.



Abbildung 3.7: Entsorgung der Capsaicin- Mundspüllösung mittels Einwegtrinkhalm und Einwegbecher durch die Studienteilnehmer:innen

Entsprechend des Vorgehens bei der Baseline Messung wurde der Spandex® durch die Studienleitung wieder eingesetzt, der Messbereich geprüft und die PeriCam bei Bedarf nachjustiert, um eine möglichst identische Aufnahme zur Baseline Messung zu erhalten. Für diesen Vorgang war ein Zeitfenster von 40 Sekunden festgelegt. Die sich nun anschließende zweite Messung nach Stimulation dauerte 90 Sekunden unter Mitteilung nach 30, 45, 60 und 80 Sekunden über die fortgeschrittene Zeit. Danach wurde die Aufnahme gestoppt und gespeichert. Der Spandex® wurde entfernt. Die

Studienteilnehmer:innen hatten nun die Möglichkeit den Mund auszuspülen oder etwas zu trinken.

Im Anschluss begann nach entsprechender Lagerung nach 3.3.2 die zahnärztliche Inspektion. Die zahnärztliche Untersuchung umfasst die Feststellung von Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten. Nach eingehender Anamnese erfolgt die extraorale und die intraorale Untersuchung inklusive der Erhebung des Zahnstatus, um mögliche Auffälligkeiten und Pathologien zu dokumentieren und die Mundgesundheit aller Studienteilnehmer:innen, die in die Analysen einbezogen wurden zu garantieren. Da hierbei Blutungen provoziert werden können erfolgt diese nach der Messung der Mikrozirkulation, um so die Ergebnisse nicht zu beeinflussen.

Bei einer extraoralen Untersuchung wird die Gesichts- und Kopfform beurteilt. Dies kann Hinweise auf Fehlstellungen, Wachstumsstörungen oder vorherige Eingriffe im Gesichts- und Kopfbereich liefern. Zusätzlich wird auf Hautveränderungen, Schwellungen oder Entzündungen geachtet. Solche Veränderungen können auf systemische Erkrankungen oder lokale Infektionen hinweisen. Die Funktion des N. facialis wird durch die selbstständige Bewegung der unterschiedlichen Muskelgruppen in allen Aufzweigungsbereichen im Seitenvergleich beurteilt. Anschließend wird durch Palpation der Austrittspunkte des N. trigeminus die Drucksensibilität überprüft, um Hyperästhesie und Hypästhesie im Seitenvergleich zu beurteilen. Sensibilität und Testung auf Attacken erfolgen durch die Auslösung von Schmerzen beim Überstreichen der entsprechend innervierten Bereiche des N. trigeminus. Ebenfalls werden die Kiefergelenke sowie die Kaumuskulatur palpiert und auf Beweglichkeit geprüft, sowie die Schneidekantendistanz zur Beurteilung der Kieferöffnung im Sinne einer Grenzbewegung gemessen. Dies gehört zur Diagnostik von Myoarthropathien. Geräusche, Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen werden dokumentiert.

Bei einer intraoralen Untersuchung wird der gesamte Mundinnenraum begutachtet. Zunächst werden die Mundschleimhautverhältnisse inspiziert. Es wird systematisch vorgegangen und auf Entzündungen, Rötungen, Schwellungen, Läsionen oder andere Veränderungen geachtet. Dabei werden Wangen, Lippen, Gaumen und Zungenboden auf Form und Farbe untersucht. Nicht-pathologische Befunde, die die Messergebnisse beeinflussen könnten, wie zum Beispiel sichtbare Vernarbungen nach intraoralen Operationen, ektopische Talgdrüsen oder Hyperkeratosen durch mechanische Beanspruchung (z.B. Linea alba in der Wangenschleimhaut), werden ebenfalls dokumentiert.

Nach Erhebung des klinischen Zahnstatus erfolgt die Untersuchung auf mögliche Pathologien, wie Karies, Abnutzungerscheinungen und Risse. Es werden aber auch

bereits durchgeführte chirurgische, konservative und prothetische Interventionen notiert, um die gesamte klinische Situation abzubilden. Der Zahnstatus wird durch eine ausführliche spezielle Anamnese der nicht klinisch feststellbaren Befunde, wie zum Beispiel endodontische Behandlungen oder Implantate, vervollständigt.

Auf eine röntgenologische Befundung muss aufgrund einer fehlenden rechtfertigenden Indikation gemäß Paragraph §119 der Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung) verzichtet werden.

Zur Evaluation der Gingiva und des Zahnhalteapparates werden spezielle Indizes verwendet.

Parodontaler Screening Index (PSI). Der PSI ist ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung der Gingiva und des Parodontiums zur Früherkennung von Parodontalerkrankungen und deren Befundung (Ziebolz et al. 2011). Mit einer speziellen Parodontalsonde, der WHO- Sonde, kann mit einfachen Mitteln eine mögliche Erkrankung dieser oralen Strukturen ausgeschlossen werden (Frisco und Bramson 1993; Benigeri et al. 2000). Der PSI umfasst die Messung der Taschensondierungstiefe (TST), die Blutungsneigung der Gingiva (durch bleeding on probing) und plaque- retentive Oberflächen am Zahn (Zahnstein, defekte Restaurationsränder). Die Parodontaluntersuchung ist standardisiert und wurde auch in die Vorsorgeuntersuchung der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen und gehört so zur zahnärztlichen Routineuntersuchung.

Die WHO-Sonde hat an der Spitze eine Kugel von 0,5mm Durchmesser, um iatrogene Schäden zu vermeiden. Eine schwarze Markierung kennzeichnet den Bereich von 3,5 bis 5,5mm TST (Frisco und Bramson 1993). Gemessen wird die TST an vier bzw. sechs Stellen pro Zahn. Die Dokumentation erfolgt nach Sextanten (Frisco und Bramson 1993; Benigeri et al. 2000), wobei der höchste Codewert pro Sextant dokumentiert wird. Der speziell für diese Sonde entwickelte PSI Code ist international durch die WHO anerkannt und ermöglicht eine Vergleichbarkeit (Frisco und Bramson 1993). Code 0 steht für gesund, 1 bzw. 2 für eine Gingivitis, 3 und 4 deuten auf eine Parodontitis hin. Zur weiteren Diagnosestellung muss eine erweiterte parodontologische Diagnostik erfolgen (Frisco und Bramson 1993).

Approximalraum-Plaque-Index (API) nach Lange. Mit dem API nach Lange werden die Approximalflächen der Zähne nach Plaqueansammlung untersucht. Dieser Index ist dichotom, wobei visuell zwischen positiv- Plaqueablagerung und negativ- keine Plaqueablagerung unterschieden wird. Der API beschreibt den prozentualen Anteil der vorhandenen plaquebedeckten Approximalräume im Verhältnis zu allen Messstellen. Die

Quadranten werden abwechselnd von vestibulär und oral untersucht, um ein vollständiges Bild der Mundhygienefähigkeit zu erhalten. Das Ergebnis ist die Summe aller Plaque-positiven Stellen geteilt durch die gesamten Messstellen multipliziert mit 100.

$$(Plaque \ +/- \ gesamte \ Messstellen) * 100$$

Bei einem API von > 40% gilt die aktuell vorliegende Mundhygiene als verbesserungsbedürftig, bei > 70% als unzureichend. Das Ergebnis ist kritisch zu betrachten, da der API nur die Dokumentation des momentanen Plaquestatus ist, und keine Aussage über die generellen Plaqueansammlung erlaubt, dennoch ist es ein geeignetes Hilfsmittel um die grundsätzliche Hygienefähigkeit zu erfassen (Lange et al. 1977).

Sulkus-Blutungs-Index (SBI). Der SBI ist ein diagnostisches Hilfsmittel um den Schweregrad einer möglichen Gingivitis bzw. einer Erkrankung des Parodontiums zu ermitteln. Dabei wird durch sanftes Ausstreichen des Sulkus mit einer stumpfen Sonde geprüft, ob eine Blutung provoziert werden kann. Der modifizierte SBI unterscheidet dichotom zwischen Ja und Nein, ob eine Blutung am Zahn auftritt. Es wird quadrantenweise von oral und vestibulär getestet, um ein besseres Befundbild zu erlangen. Dokumentiert wird der prozentuale Anteil an Blutungen. Der SBI wird, wie der API berechnet. Alle positiv getesteten Stellen geteilt durch alle Messstellen multipliziert mit 100.

$$(Blutung \ +/- \ gesamte \ Messstellen) * 100$$

Man unterscheidet in vier Graduierungen. Dabei ist Grad 1 < 10% gesund, 10-20% schwache Entzündung, 21-50% mittelschwere Entzündung und > 50% starke und generalisierte Entzündung (Newbrun 1996).

Alle drei Indizes zusammen geben Aufschluss darüber, wie die einzelnen Studienteilnehmer:innen in der Lage sind, Mundhygiene zu betreiben und ob diese regelmäßig im ganzen Mund gleichermaßen erfolgt. Der PSI gibt zusätzlich Informationen, um mögliche Pathologien des Parodontiums auszuschließen. In Kombination mit der zahnärztlichen Anamnese, der extraoralen sowie der intraoralen Untersuchung kann eine umfassende Beurteilung der Mundgesundheit gewährleistet werden.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen

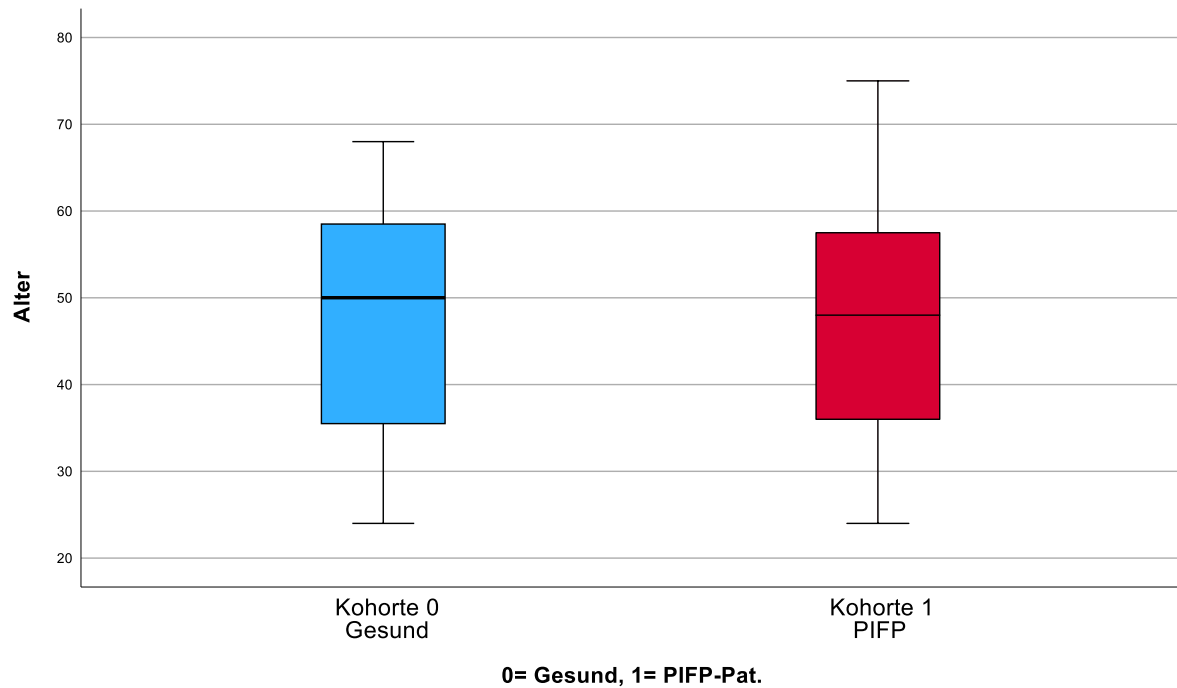
Die vorliegende Untersuchung zum Pathomechanismus des PIFPs basiert auf einer umfassenden Datenerhebung, die im Zeitraum von Februar 2023 bis März 2024 am Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf durchgeführt wurde. Insgesamt nahmen 84 Studienteilnehmer:innen an der Studie teil. Für die finale Datenanalyse mit der Institutseigenen Analysesoftware konnten 35 der gemessenen 42 Patient:innen eingeschlossen werden. Der Ausschluss der übrigen Patient:innen ist aufgrund technischer Schwierigkeiten beim Realigment der Einzelbilder, die durch zu hohen Zahnverlust oder starke Abweichungen in den Bilddaten verursacht wurden, zu begründen. Als Vergleichskohorte wurden gesunde Proband:innen ausgewählt, die in Alter und Geschlecht den Patient:innen der PIFP-Kohorte entsprachen. Es fand ein Matching von PIFP-Patient:innen und gesunden Proband:innen statt.

Das mittlere Alter von Kohorte 0- gesunde Proband:innen beträgt 47,74 Jahren bei einer Standardabweichung (SD) von $\pm 12,88$ Jahren und einem Median von 50 Jahren. Die jüngste gesunde Proband:in ist 24 Jahre alt (Minimum), die älteste Proband:in ist 68 Jahre (Maximum). Die Kohorte 1- PIFP Patient:innen hat ein mittleres Alter von 47,34 Jahren bei einer Standardabweichung (SD) von $\pm 12,90$ Jahren und einem Median von 48 Jahren. Die jüngste PIFP Patient:in ist 24 Jahre (Minimum), die älteste Patient:in ist 75 Jahre alt (Maximum).

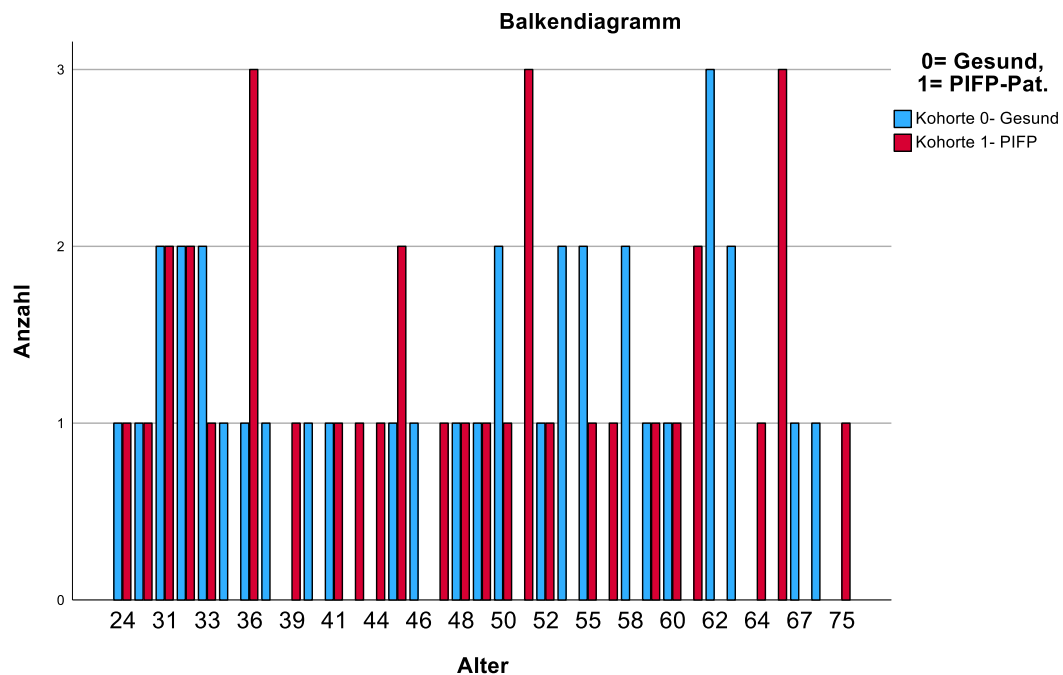
	Gesunde Proband:innen	PIFP Patient:innen
Anzahl der Studienteilnehmer:innen (n=84)	42	42
Anzahl der Studienteilnehmer:innen, die in die Analyse eingehen (n=70)	35	35
Alter in Lebensjahren (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))	47,74 $\pm$ 12,88 (24, 68)	47,34 $\pm$ 12,90 (24, 75)
Davon weiblich	23	23
Davon männlich	12	12

Tabelle 4.1: Übersicht der Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen

Eine statistische Analyse mittels des Chi-Quadrat-Tests zeigte, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und Kohorteneinteilung besteht ($p = 0,549 > 0,05$). Somit sind die Kohorten bzgl. der Häufigkeitsverteilung des Alters als gleich anzunehmen.



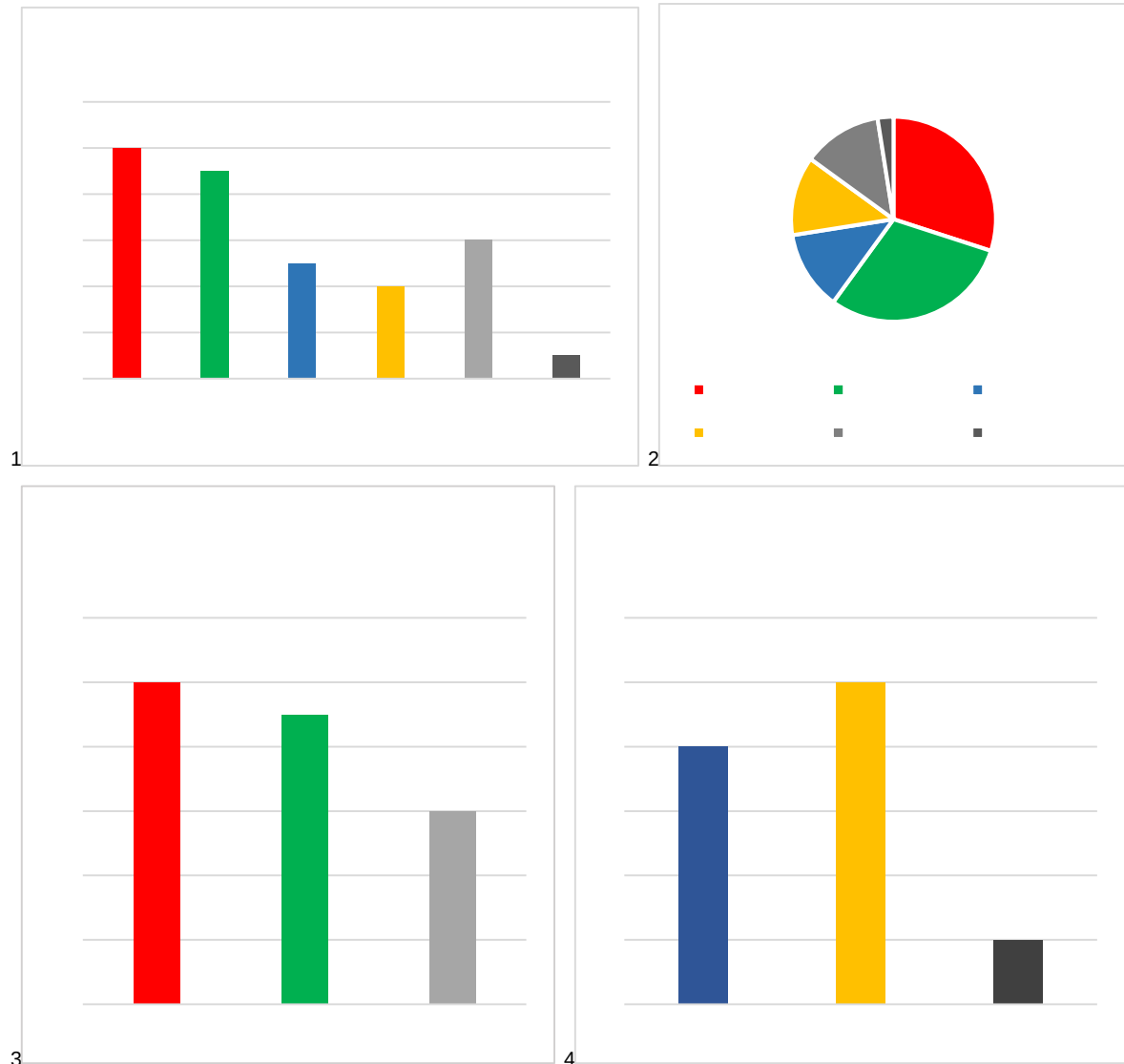
Graphische Darstellung 4.1: Darstellung des Alters der Studienteilnehmer:innen in den getesteten Kohorten
 blau: Kohorte 0 gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1 PIFP-Patient:innen



Graphische Darstellung 4.2: Übersicht der Verteilung des Alters der Studienteilnehmer:innen
 blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen

4.1.1 Lokalisation PIFP

Die Untersuchung im Rahmen der Studie ergab, dass der PIFP häufiger im Oberkiefer (71%) als im Unterkiefer (29%) auftritt. Dabei tritt der PIFP in 80% der Fälle unilateral auf. Die Seitenverteilung zwischen links und rechts ist in beiden Kiefern nahezu gleich (OK li: OK re 10:9; UK li: UK re 4:5). Ein bilateraler PIFP tritt im Oberkiefer (24%) doppelt so häufig auf wie im Unterkiefer (10%).



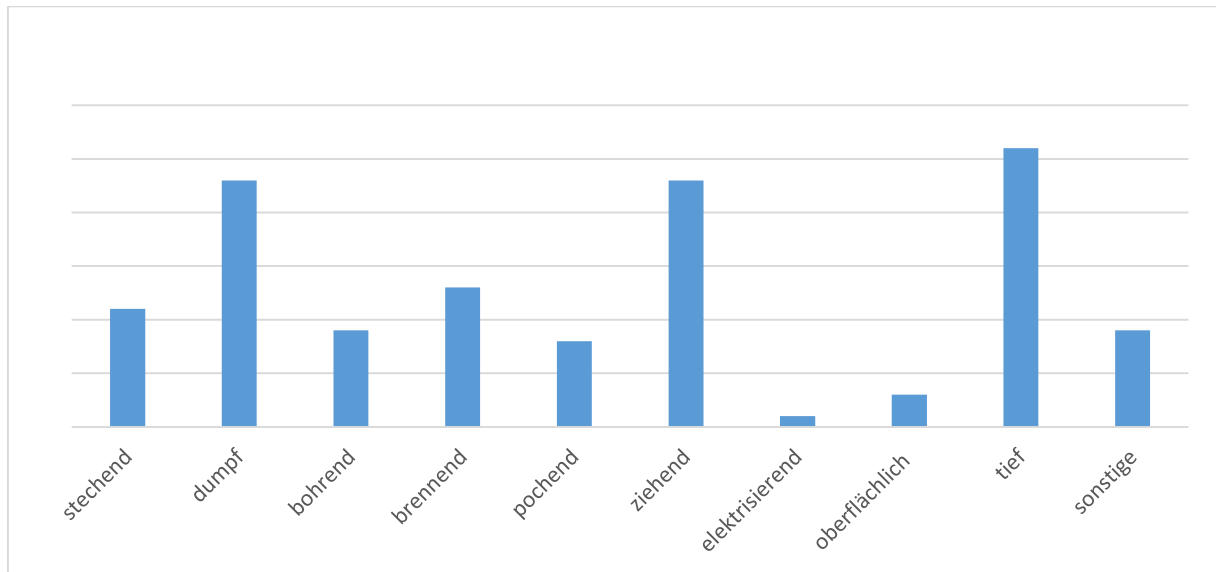
Graphische Darstellung 4.3: Lokalisation PIFP

- 1- Darstellung der absoluten Verteilung der intraoralen Lokalisation des PIFPs in Kohorte 1 als Balkendiagramm;
 2- Darstellung der absoluten Verteilung der intraoralen Lokalisation des PIFPs in Kohorte 1 als Kreisdiagramm;
 3- Darstellung der absoluten Seitenverteilung des PIFPs in Kohorte 1 im Oberkiefer;
 4- Darstellung der absoluten Seitenverteilung des PIFPs in Kohorte 1 im Unterkiefer;

4.1.2 Schmerzqualität PIFP

Die Schmerzqualität konnte von den Patient:innen durch unterschiedliche Merkmale beschrieben werden. Mehr als die Hälfte der Patient:innen charakterisierten ihren PIFP als dumpf (65,71%), ziehend (65,71%) und tief (74,29%). Zusätzlich gaben 25,71% der

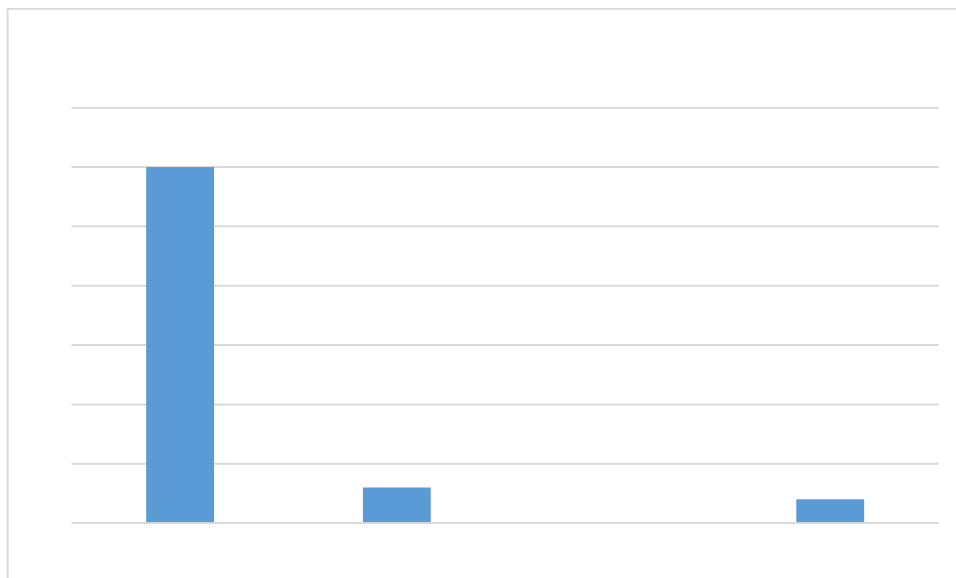
Patient:innen weitere Schmerzqualitäten an, darunter drückend, das Gefühl vergleichbar einer zahnärztlichen Anästhesie und warm.



Graphische Darstellung 4.4: Schmerzqualität PIFP

4.1.3 Schmerzquantität PIFP

Die Schmerzquantität wurde in vier Intervallen von Tagen pro Woche abgefragt. Der Großteil der Patient:innen hat täglich Schmerzen (85,71%). Drei Patient:innen haben durchschnittlich 3-5x pro Woche (8,57%), zwei Patient:innen weniger als ein Mal pro Woche (5,71%) ein Schmerzempfinden. Keiner der Patient:innen hat an ein bis zwei Tagen pro Woche ein Schmerzempfinden.



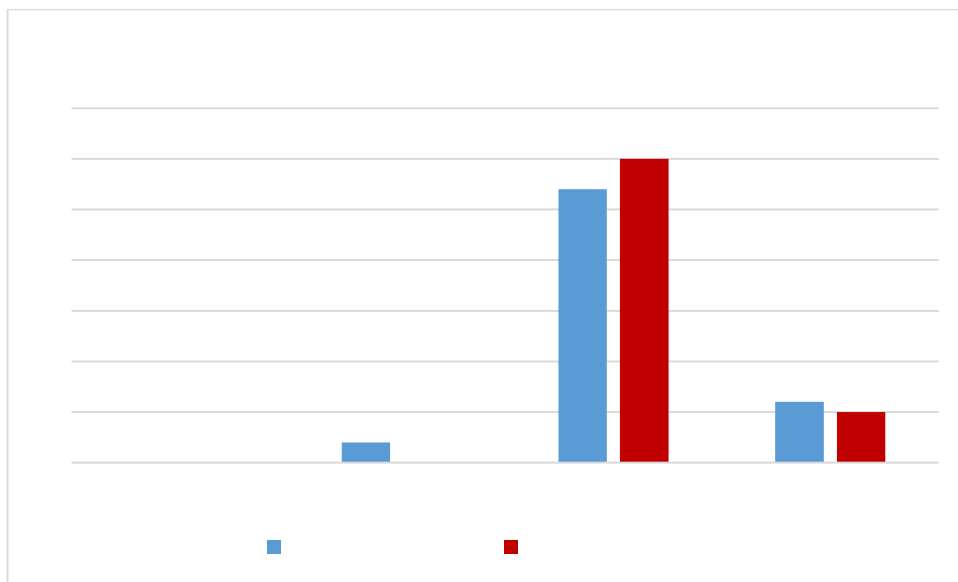
Graphische Darstellung 4.5: Schmerzquantität PIFP

Diese Ergebnisse liefern wichtige Ergebnisse über die klinische Präsentation des PIFPs der getesteten Kohorte und tragen zur Charakterisierung des Schmerzphänomens bei.

4.1.4 Mundhygiene und Mundgesundheitsstatus zum Zeitpunkt der Messung

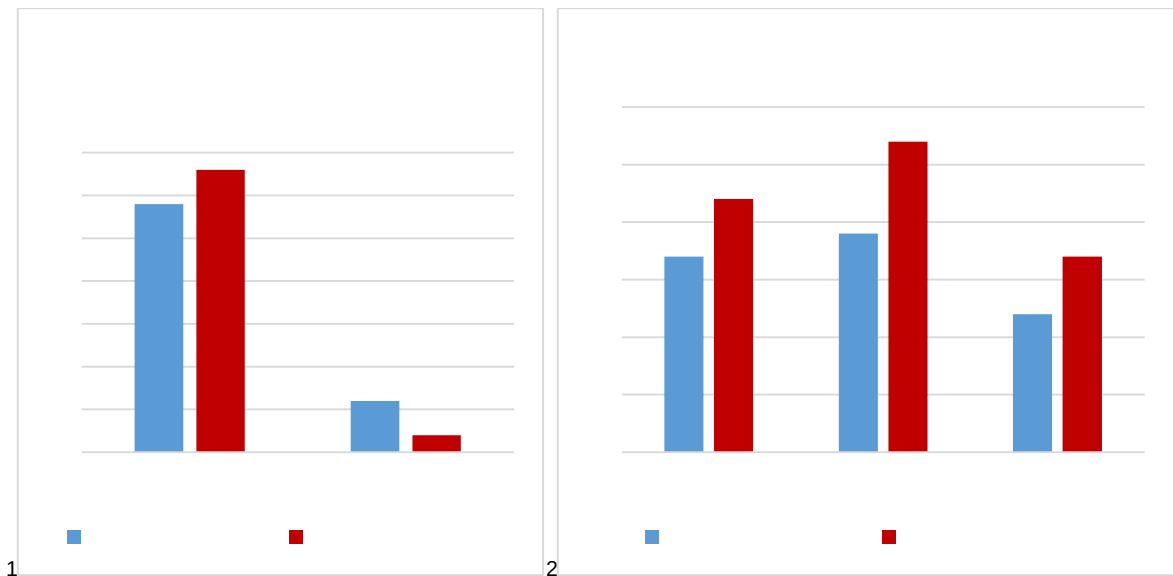
Die folgenden Grafiken stellen die Antworten zu den Befragungen zwecks des häuslichen Mundhygieneverhaltens dar. Außerdem werden die Messergebnisse der klinischen Untersuchung gezeigt. Diese Ergebnisse geben in Kombination Aufschlüsse zur Mundgesundheit der beiden getesteten Kohorten.

Alle Studienteilnehmer:innen gaben an, mindestens einmal pro Tag die Zähne zu putzen. Der Großteil in beiden Kohorten putzte diese zweimal am Tag (Kohorte 0 77,14%, Kohorte 1 85,71%).



Graphische Darstellung 4.6: Übersicht des täglichen Zahnputzverhaltens
blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

Darüber hinaus wurden alle Studienteilnehmer:innen nach Ihrer Benutzung weiterer Mundhygieneartikel befragt. In der Kontrollkohorte (0- Gesund) benutzen 82,86% zusätzliche Artikel. Bei den PIFP-Patient:innen sind es 94,29%. Von diesen Studienteilnehmer:innen benutzen 58,62% der Proband:innen zusätzlich eine Interdentalbürste, 65,52% Zahnseide und 41,38% Mundspüllösung, bei den PIFP-Patient:innen 66,67% eine Interdentalbürste, 81,82% Zahnseide und 51,52% Mundspüllösung. Eine Mehrfachauswahl war in diesem Fall möglich.

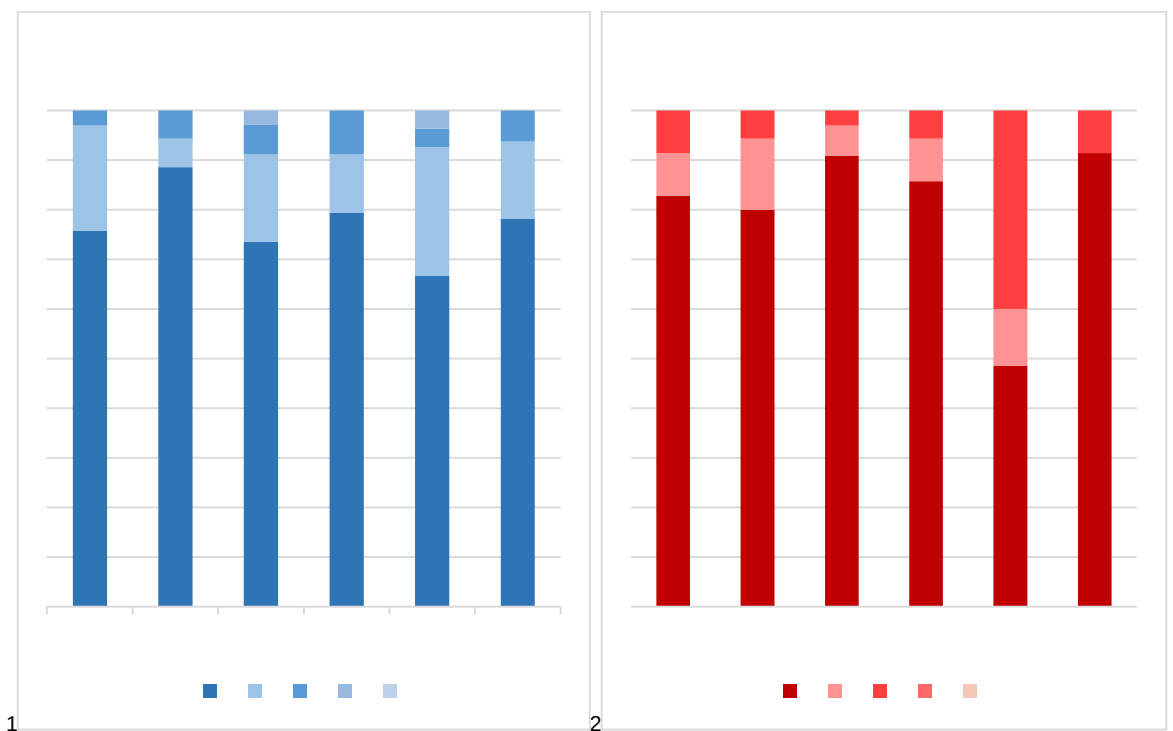


Graphische Darstellung 4.7: Übersicht Benutzung von weiteren Mundhygieneartikel

1- Darstellung ob ein weiterer Mundhygieneartikel verwendet wird

2- Darstellung der Form des weiteren Mundhygieneartikels, wenn einer benutzt wird
blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

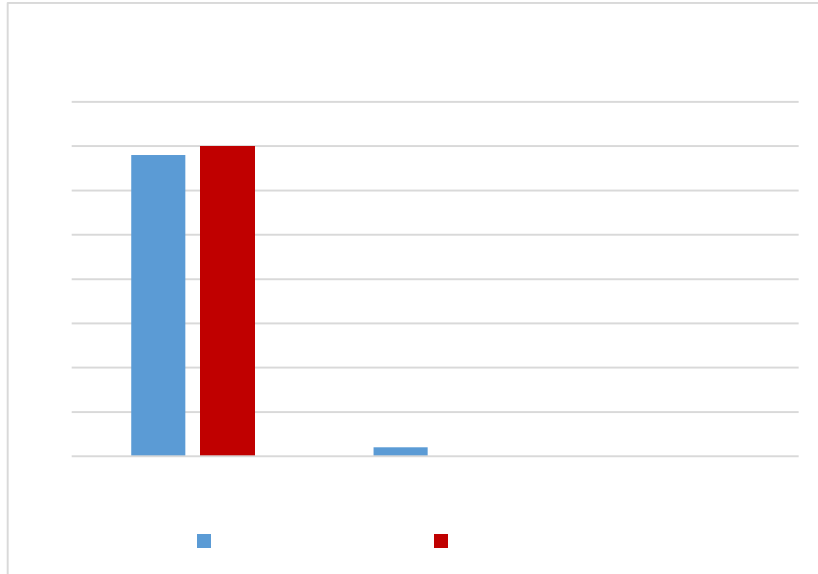
Im Folgenden werden die klinischen Ergebnisse des PSI für beide Kohorten dargestellt. In beiden Kohorten ist Code 0 am häufigsten in allen Sextanten vertreten. Im Gegensatz zu den Patient:innen gibt es bei den Proband:innen auch in seltenen Fällen Code 3. Ist dieser allerdings nur in einem Sextanten vorzufinden, gilt dies als nicht behandlungsbedürftig. Alle Studienteilnehmer:innen sind dementsprechend als parodontal gesund anzunehmen.



Graphische Darstellung 4.8: Übersicht der PSI- Messergebnisse

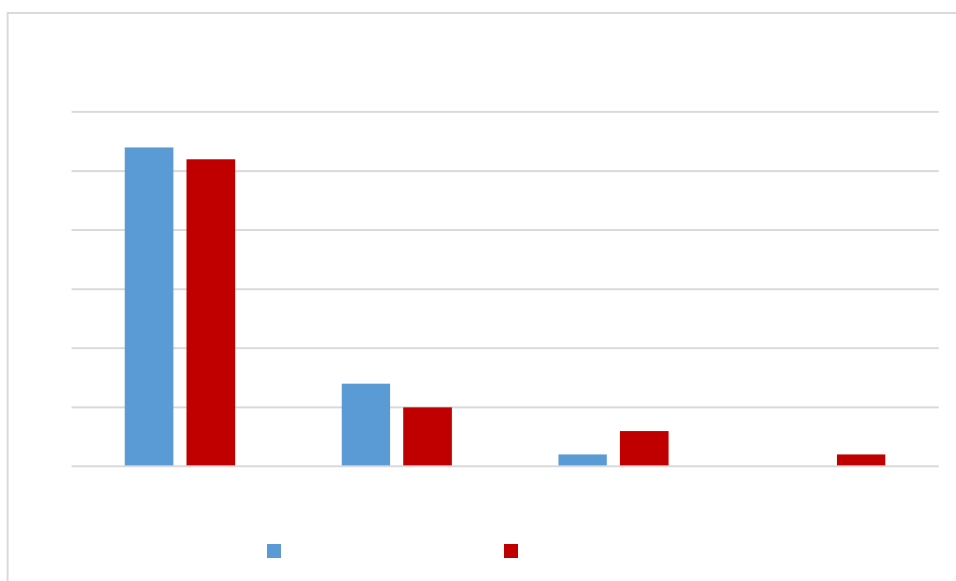
1- blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen; 2- rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

Die grafische Darstellung des API zeigt, dass eine Person (2,86%) der Kontrollkohorte einen API von >40% hat, was mit einer verbesserungsfähigen Mundhygiene zu bewerten ist. Alle anderen Studienteilnehmer:innen (Kohorte 0- 97,14%, Kohorte 1- 100%) haben einen API <40% und damit eine gute Mundhygiene.



Graphische Darstellung 4.9: Übersicht der API- Messergebnisse
 blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

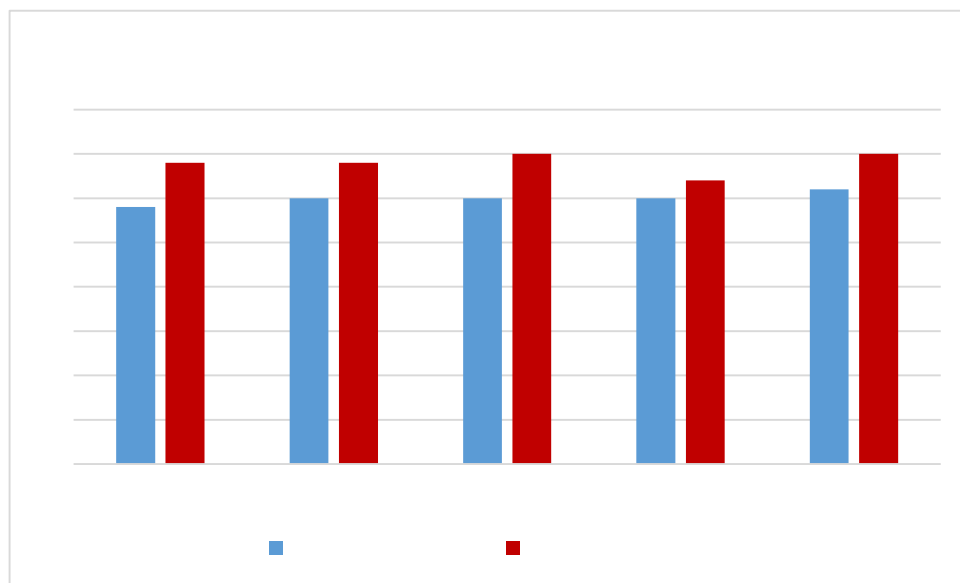
Beim SBI haben <70% beider Gruppen einen Grad 1 und gelten damit als gesund. Grad 2 haben 20% der Kontrollkohorte und 14,29% der PIFP-Kohorte. Nur eine Person der Kontrollkohorte (2,86%) hat einen Grad 3, 8,57% in der PIFP-Kohorte. Grad 4 ist durch eine Person der PIFP- Kohorte (2,86%) vertreten.



Graphische Darstellung 4.10: Übersicht der SBI- Messergebnisse
 blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.1.5 Intraorale Intervention

Neben den Parametern zur Bestimmung der Mundgesundheit wurden während der zahnärztlichen Untersuchungen auch die bis zum Zeitpunkt der Messung erfolgten intraoralen Interventionen festgehalten. Die folgende Darstellung zeigt, ob eine intraorale Intervention in dem jeweilig untersuchten Areal nach Quadranten oder im gesamten Mund stattgefunden hat. Bei allen PIFP-Patient:innen fand mindestens eine zahnärztliche intraorale Intervention im gesamten Mund statt, bei den gesunden Proband:innen bei 88,57%. Somit erhielten 11,43% der untersuchten Proband:innen bislang noch keine Intervention.



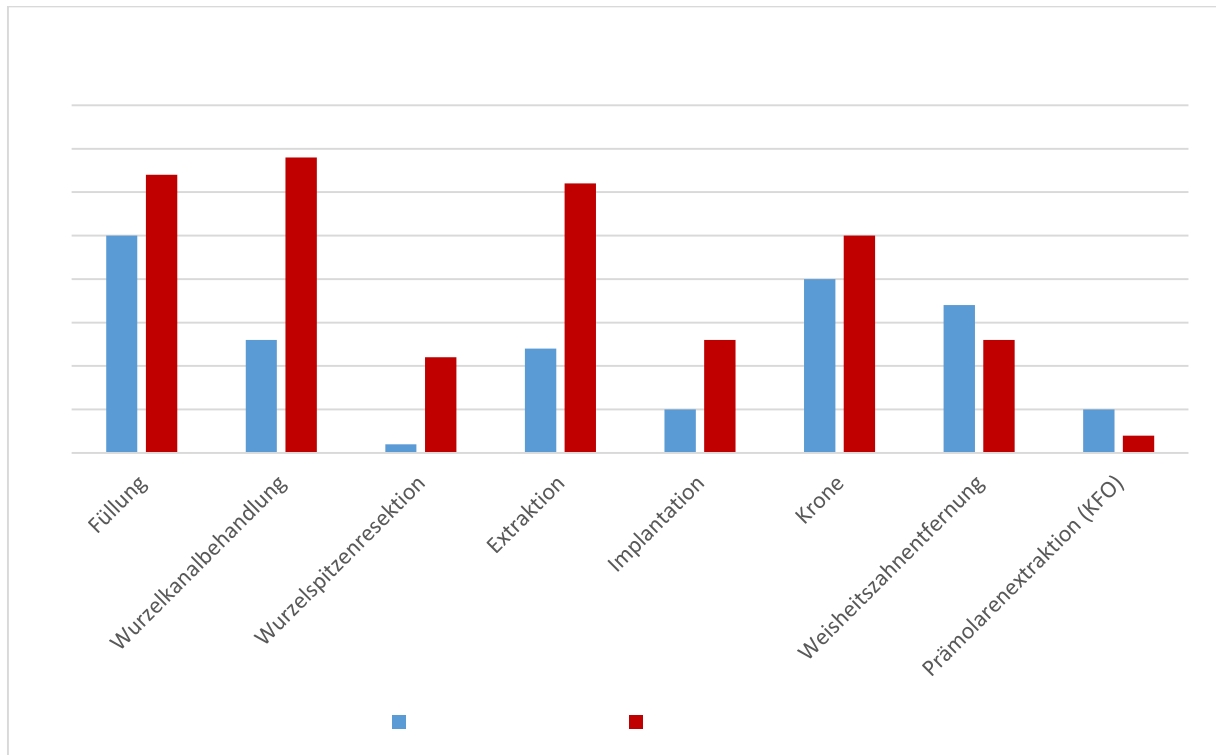
Graphische Darstellung 4.11: Übersicht bereits durchgeführter zahnärztlichen Intervention nach Lokalisation

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

Folgende irreversible intraorale Interventionen wurden unterschieden: Füllung, Wurzelkanalbehandlung, Wurzelspitzenresektion, Extraktion, Implantation, Krone, Weisheitszahnentfernung, Prämolarenextraktion im Rahmen einer kieferorthopädischen Behandlung. Es gilt, dass eine Intervention mindestens einmal im gesamten Mund durchgeführt wurde.

Es sind mehr Proband:innen als PIFP-Patient:innen in den Kategorien Weisheitszahnentfernung (Kohorte 0- 48,57%, Kohorte 1- 37,14%) und Prämolarenextraktion (Kohorte 0- 14,29%, Kohorte 1- 5,71%) vertreten. In allen anderen Kategorien haben mehr PIFP-Patient:innen die Intervention erhalten als die Proband:innen. Besonders hervorzuheben sind die Kategorien Wurzelkanalbehandlung und Extraktion. 97,14% der PIFP-Patient:innen erhielten mindestens eine Wurzelkanalbehandlung, 88,57% sogar eine Extraktion. Eine Wurzelspitzenresektion wurde bei 31,43% der PIFP-

Patient:innen durchgeführt, wobei dieser Eingriff nur bei 2,86% der gesunden Kontrollkohorte erfolgte.



Graphische Darstellung 4.12: Übersicht der Art der bereits durchgeführten zahnärztlichen Intervention
 Die Darstellung zählt die mindestens einmalige Durchführung pro Studienteilnehmer:in, mehrfache Durchführung ist möglich, wurde aber in dieser Darstellung nicht erfasst
 blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.2 Exemplarische Auszüge der Datenerhebung

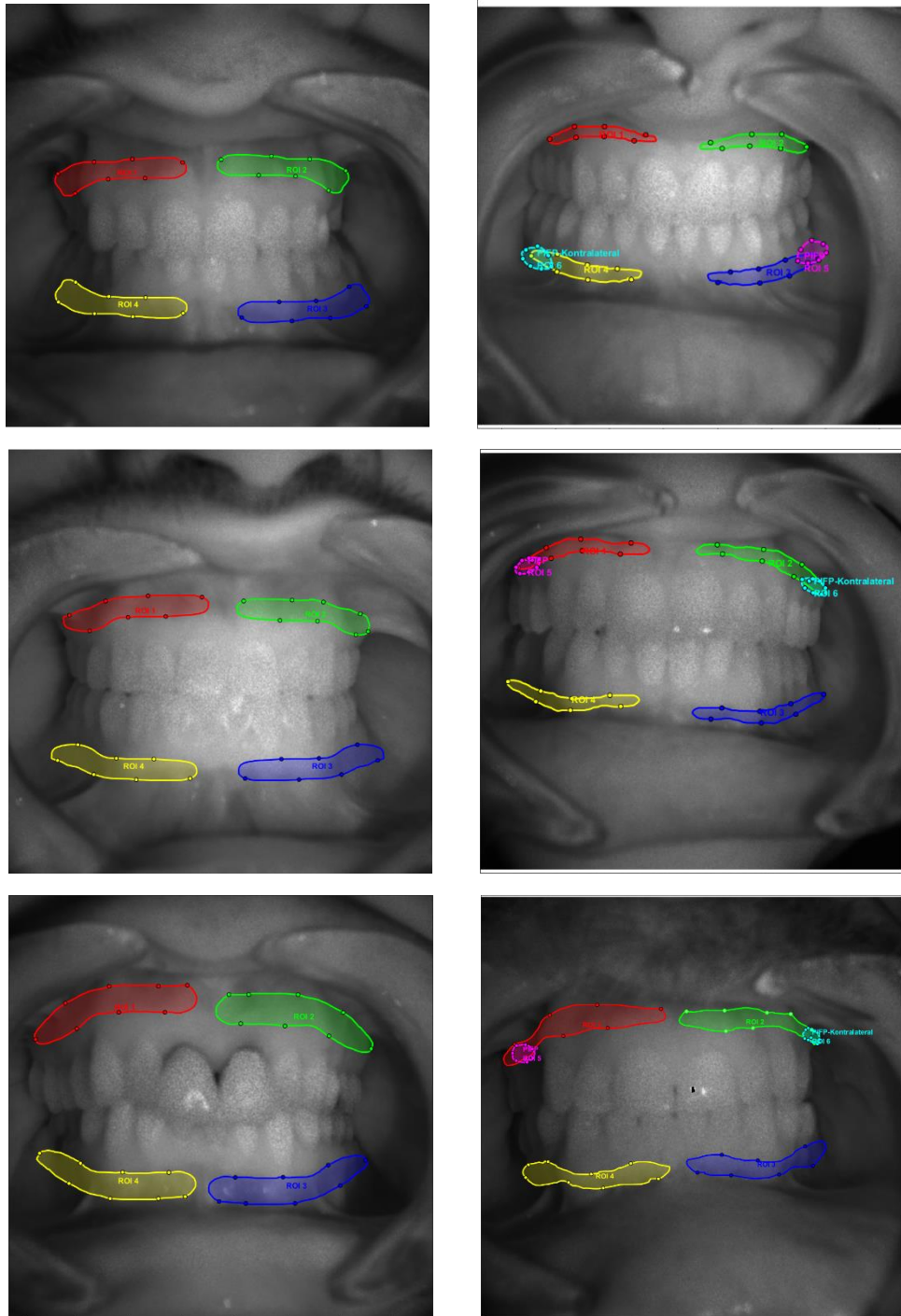


Abbildung 4.1: Beispiele der Datenerhebung

rechts: gesunde Proband:innen, links: PIFP-Patient:innen

rot: OK rechts, Quadrant 1, grün: OK links, Quadrant 2, blau: UK links, Quadrant 3, gelb: UK rechts, Quadrant 4, pink: PIFP-Areal, türkis: PIFP-Areal kontralaterale Seite

4.3 Ergebnisse der PeriCam PSI NR Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Datenanalyse detailliert präsentiert.

In der ersten Analyse wurde ein interindividueller Vergleich zwischen allen gesunden Proband:innen und PIFP- Patient:innen in allen anatomischen Arealen, unabhängig der Schmerzlokalisierung der Patient:innen, in den in 1 beschriebenen Fragestellungen durchgeführt. Dabei wurden die erhobenen Daten der mikrozirkulatorischen Blutflussparametern der gesamten Patient:innenkohorte denjenigen der gematchten gesunden Kontrollkohorte gegenübergestellt.

In einer zweiten Analyse wurde das spezifische Schmerzareal der Patient:innen mit den entsprechenden identischen Stellen bei den gematchten Proband:innen interindividuell verglichen. Um eine Vergleichbarkeit der Größe des Schmerzareals beizubehalten wurden Patient:innen mit bilateraler Schmerzsymptomatik ausgeschlossen. Somit umfasste diese Untersuchung ausschließlich Patient:innen mit unilateraler Schmerzsymptomatik und den dazu gematchten Proband:innen.

Im Rahmen einer dritten Analyse wurde in derselben Patientenkohorte mit unilateralem PIFP ein intraindividueller Seitenvergleich durchgeführt. Hierbei wurde bei den Patient:innen der betroffene schmerzende Bereich im Kiefer (Ober- oder Unterkiefer) mit der kontralateralen, nicht betroffenen schmerzfreien Seite verglichen. Ein entsprechender intraindividueller Seitenvergleich wurde jeweils an der gleichen Stelle auch bei den gematchten Kontrollpersonen durchgeführt.

Die vierte Analyse war spezifisch auf Patient:innen mit bilateraler Schmerzsymptomatik ausgerichtet. Der jeweils betroffene Kiefer wurde mit dem gegenüberliegenden, nicht betroffenen Kiefer verglichen. Ein entsprechender Vergleich wurde hier ebenfalls bei den gematchten gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

4.3.1 Interindividueller Vergleich der Areale aller Studienteilnehmer:innen nach Lokalisation

Die Analyse wurde systematisch von einem globalen zu einem lokalen Maßstab intraoral durchgeführt. Zunächst erfolgte der Vergleich über den gesamten intraoralen Bereich für eine Übersicht. Im nächsten Schritt wurde das Areal auf die Kieferbereiche (Ober- und Unterkiefer) begrenzt. Abschließend wurde das Areal auf die jeweilige Seite des Kiefers begrenzt, im Folgenden Quadranten genannt (Abbildung 4.2). Durch die stufenweise Verkleinerung konnte eine differenzierte Bewertung der anatomischen Grenzen der Versorgung erzielt werden.

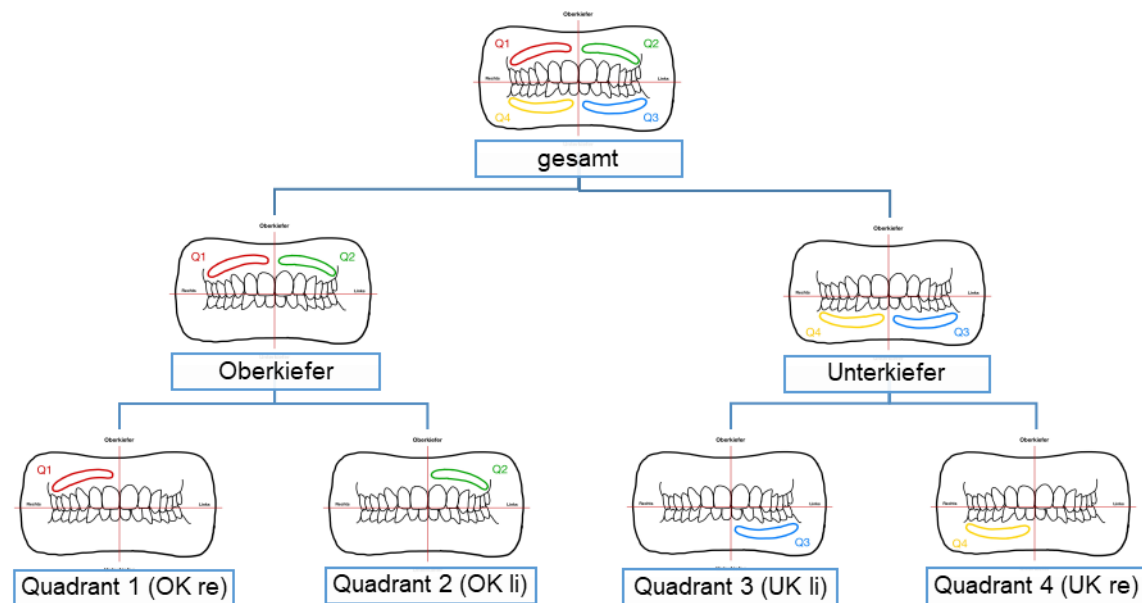


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der eingezeichneten Areale zur Analyse der Fragestellung

4.3.1.1 Basale Durchblutung vor gefäßerweiternder Capsaicin- Stimulation

Die folgende Darstellung bietet einen Überblick über die erhobenen Daten zur Durchblutung während der Ruhemessung. Sie zeigen, dass die mittleren absoluten Werte bei den Patient:innen in allen Bereichen höher sind als bei den gematchten Proband:innen.

Durchblutung während der Ruhemessung: Werte (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))		
	Proband:innen n=35	PIFP-Patient:innen n=35
Gesamter intraoraler Messbereich (Gesamt)	281,25 PU $\pm$ 44,38 PU (167,50; 360,78)	294,81 PU $\pm$ 45,25 PU (211,56; 397,58)
Oberkiefer (OK)	275,35 PU $\pm$ 49,40 PU (164,09; 390,97)	285,45 PU $\pm$ 47,85 PU (193,49; 399,16)
Unterkiefer (UK)	287,15 PU $\pm$ 50,60 PU (170,91; 368,47)	304,16 PU $\pm$ 53,61 PU (217,64; 448,47)
Quadrant 1 (Q1) (OK re)	291,41 PU $\pm$ 55,92 PU (185,10; 427,60)	296,71 PU $\pm$ 56,91 PU (188,42; 430,21)
Quadrant 2 (Q2) (OK li)	259,30 PU $\pm$ 52,20 PU (143,09; 383,40)	274,19 PU $\pm$ 51,29 PU (184,75; 413,16)
Quadrant 3 (Q3) (UK li)	263,33 PU $\pm$ 52,53 PU (156,99; 380,53)	281,31 PU $\pm$ 49,29 PU (204,47; 390,14)

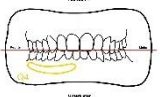
Quadrant 4 (Q4) (UK re)		310,97 PU $\pm$ 58,98 PU (184,84; 431,45)	327,01 PU $\pm$ 64,96 PU (203,58; 506,80)
----------------------------	---	--	--

Tabelle 4.2: Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen
Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.

Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte durch die Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests und zusätzlich des Shapiro-Wilk-Tests (Tabelle 4.3). Der Shapiro-Wilk-Test besitzt eine hohe Sensitivität für kleine Stichproben, während der Kolmogorov-Smirnov-Test die Abweichung der empirischen von der theoretischen Normalverteilung überprüft. Beide Tests basieren auf der Nullhypothese, dass die untersuchten Daten normalverteilt sind. Bei einem p-Wert $>0,05$, wird die Nullhypothese einer bestehenden Normalverteilung der Daten nicht verworfen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist der Shapiro-Wilk-Test vorzuziehen und der Kolmogorov-Smirnov-Test zu vernachlässigen. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit aufgelistet.

Durchblutung während der Ruhemessung: Test auf Normalverteilung				
	Proband:innen		PIPF-Patient:innen	
	Kolmogorov-Smirnov- Test	Shapiro- Wilk- Test	Kolmogorov-Smirnov- Test	Shapiro- Wilk- Test
Gesamt	0,200	0,755	0,200	0,789
OK	0,200	0,761	0,200	0,608
UK	0,200	0,648	0,200	0,490
Q1	0,006	0,072	0,200	0,153
Q2	0,200	0,717	0,200	0,689
Q3	0,200	0,896	0,200	0,351
Q4	0,200	0,677	0,200	0,492

Tabelle 4.3: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen.

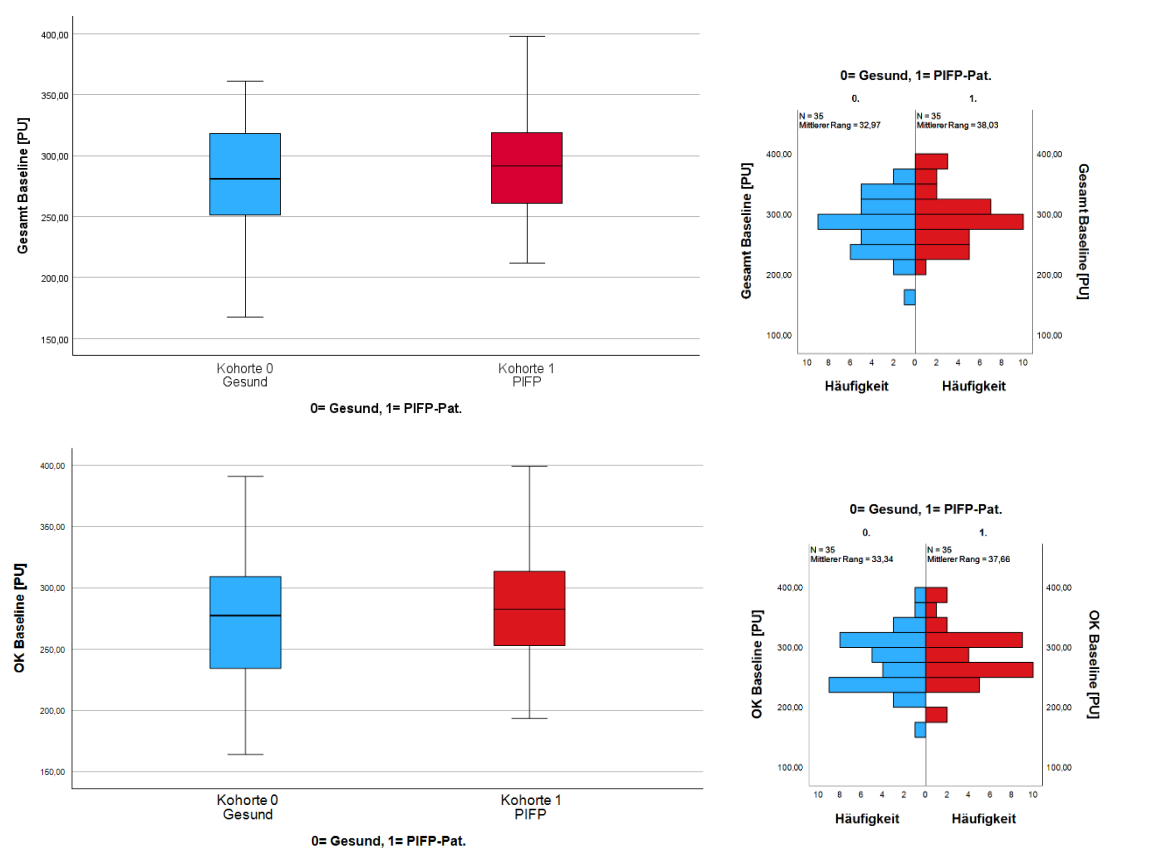
Da die Daten normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels ungepaartem T-Tests

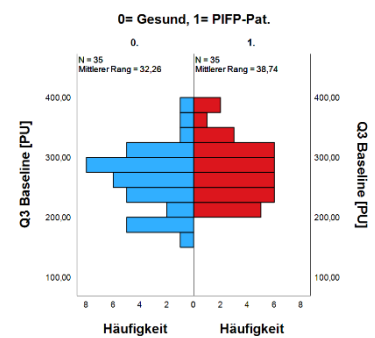
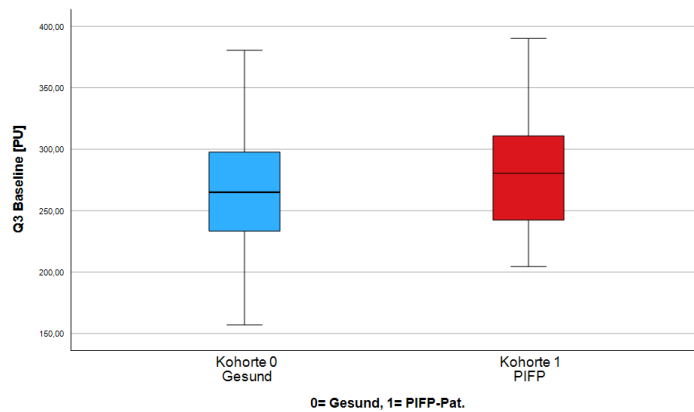
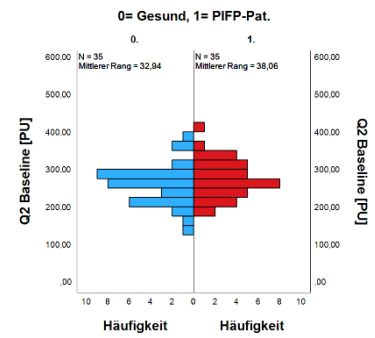
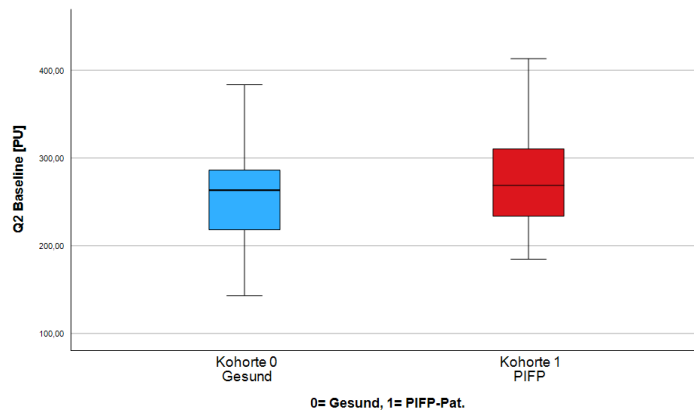
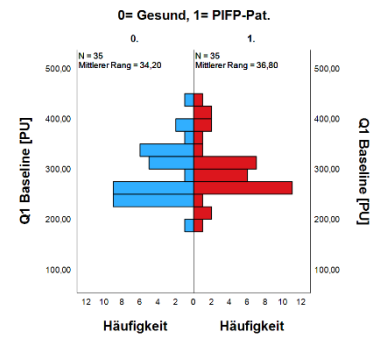
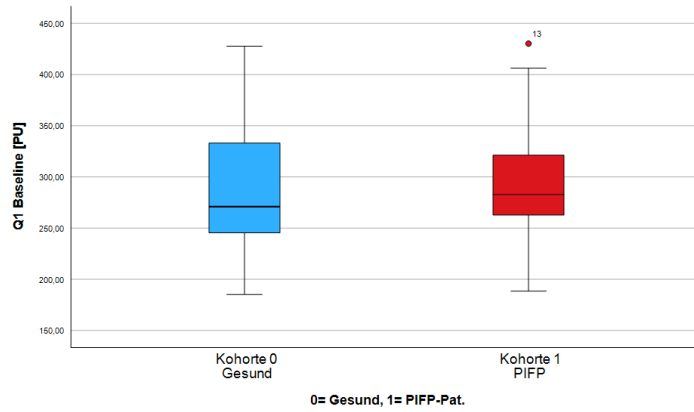
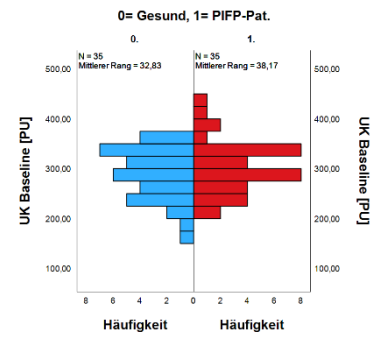
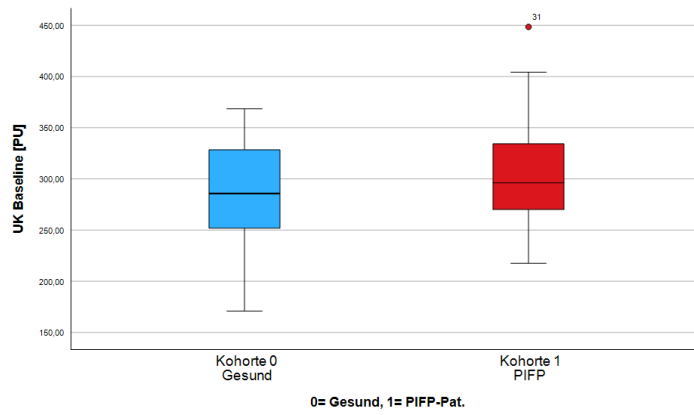
Aufgrund der einheitlichen Normalverteilung der Daten im Shapiro- Wilk- Test erfolgte für die Auswertung die Anwendung des parametrischen ungepaarten T-Test, um zwischen den Kohorten einen möglichen Unterschied im getesteten Merkmal zu analysieren. Dieser Test liefert auch bei kleineren Stichproben und abweichender Verteilungsform robuste Ergebnisse. Bei erfüllter Nullhypothese gibt es keinen Unterschied zwischen den Kohorten auf das jeweils getestete Merkmal.

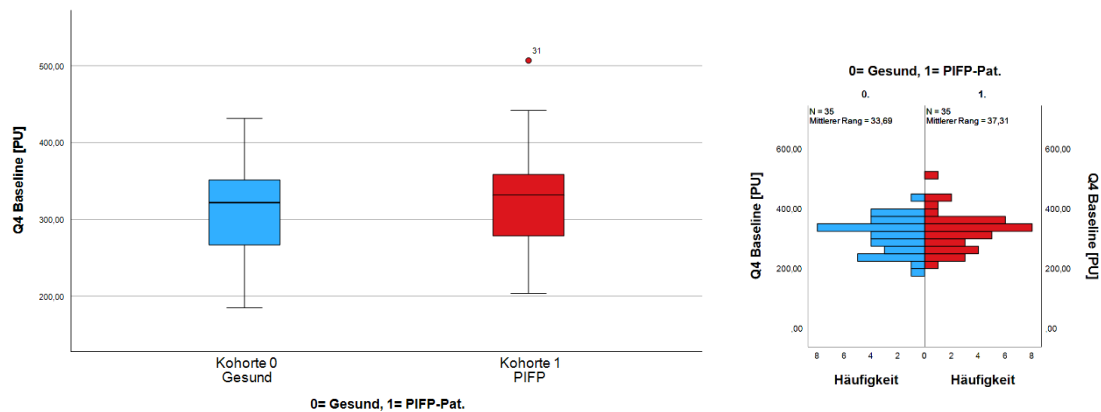
Zum Zeitpunkt der Ruhemessung gibt es zwischen den gesunden Proband:innen und den PIFP-Patient:innen in keinem Areal einen signifikanten Unterschied der Durchblutung (die Signifikanzniveaus sind der Tabelle 4.4 zu entnehmen)

Durchblutung während der Ruhemessung: ungepaarter zweiseitiger T-Test		
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
Gesamt	35; 70	p= 0,210
OK	35; 70	p= 0,388
UK	35; 70	p= 0,177
Q1	35; 70	p= 0,695
Q2	35; 70	p= 0,233
Q3	35; 70	p= 0,144
Q4	35; 70	p= 0,283

Tabelle 4.4: Übersicht des parametrischen Tests für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen.
Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen







Graphische Darstellung 4.13 Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen.

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.3.1.2 Durchblutung nach gefäßerweiternder Capsaicin- Stimulation

Die folgende Darstellung zeigt einen Überblick über die erhobenen Daten zur Durchblutung nach der gefäßerweiternden Stimulation. Außer in den Arealen OK (Oberkiefer) und Q1 (Quadrant 1- OK re) sind alle Werte bei den Patient:innen höher als bei den Proband:innen.

Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation: Werte (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.])))		
	Proband:innen n=35	PIFP- Patient:innen n=35
Gesamt	371,44 PU $\pm$ 81,69 PU (252,33; 615,00)	384,96 PU $\pm$ 88,65 PU (235,06; 597,15)
OK	368,95 PU $\pm$ 90,17 PU (229,80; 621,21)	364,73 PU $\pm$ 94,15 PU (202,77; 554,52)
UK	373,94 PU $\pm$ 87,32 PU (224,11; 608,79)	405,19 PU $\pm$ 94,60 PU (221,62; 644,72)
Q1	394,00 PU $\pm$ 96,85 PU (246,55; 611,31)	382,15 PU $\pm$ 104,64 PU (208,54; 598,51)
Q2	343,90 PU $\pm$ 92,93 PU (180,84; 645,51)	347,30 PU $\pm$ 94,52 PU (197,00; 533,32)
Q3	342,95 PU $\pm$ 83,95 PU (199,18; 556,09)	376,76 PU $\pm$ 101,24 PU (187,24; 572,68)
Q4	404,92 PU $\pm$ 100,45 PU (246,79; 661,48)	433,62 PU $\pm$ 102,62 PU (238,03; 716,77)

Tabelle 4.5: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen

Unterteilt nach den Kohorten 0 gesunde Proband:innen und Kohorte 1 PIFP-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.

Zur Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde erneut der Kolmogorov-Smirnov-Test und zusätzlich der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt (Tabelle 4.6).

Während die meisten Ergebnisse der Daten zur Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation in allen Arealen sowohl bei gesunden Proband:innen als auch bei den PIFP-Patient:innen keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung zeigten, ergab sich in einzelnen Subgruppen (Areal Q1 der Kontrollgruppe) ein Hinweis auf nicht normale Verteilung (Shapiro-Wilk-Test: $p=0,010$).

Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation: Test auf Normalverteilung				
	Proband:innen		PIFP-Patient:innen	
	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test
Gesamt	0,200	0,063	0,200	0,608
OK	0,200	0,079	0,200	0,409
UK	0,020	0,086	0,089	0,309
Q1	0,200	0,111	0,200	0,364
Q2	0,065	0,010	0,200	0,182
Q3	0,200	0,329	0,200	0,460
Q4	0,002	0,075	0,200	0,604

Tabelle 4.6: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen.

Da die Daten nicht einheitlich normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Test

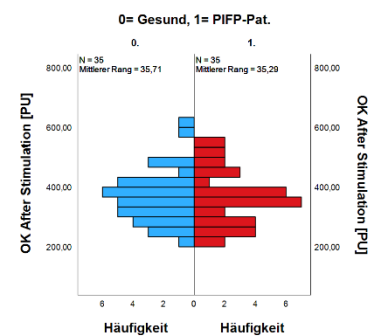
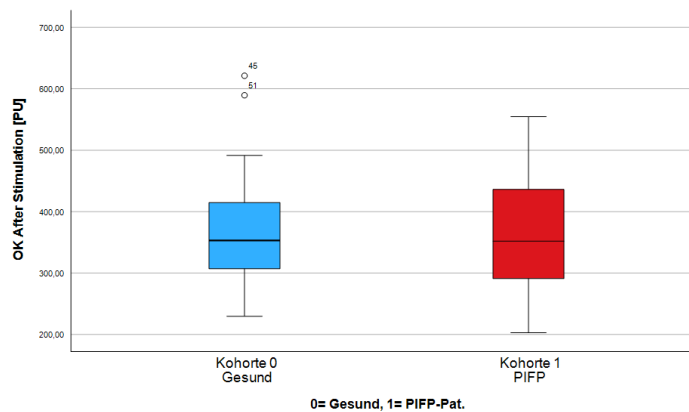
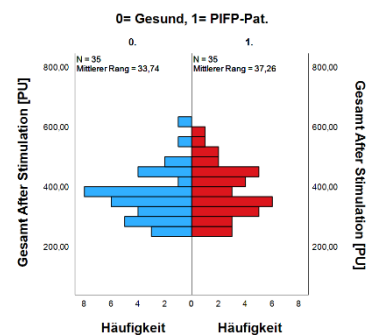
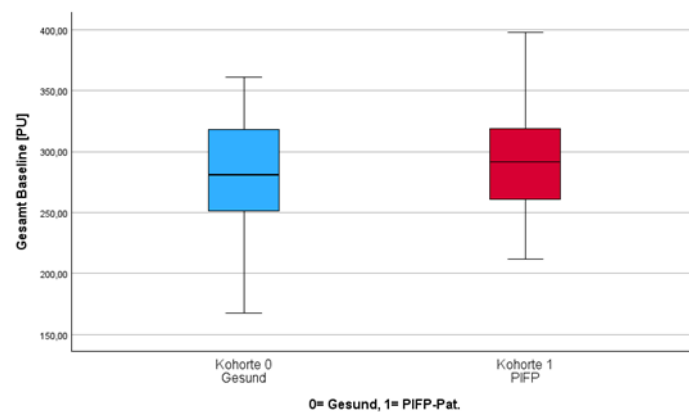
Aufgrund der fehlenden einheitlichen Normalverteilung der Daten wurde, um methodische Inkonsistenzen zu vermeiden und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, auf eine gemischte Anwendung parametrischer und nicht-parametrischer Verfahren verzichtet. Stattdessen erfolgte die Auswertung einheitlich mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests, um zwischen den Kohorten einen möglichen Unterschied im getesteten Merkmal zu analysieren. Dieser Test liefert auch bei kleineren Stichproben und abweichender Verteilungsform robuste Ergebnisse. Bei erfüllter Nullhypothese gibt es keinen Unterschied zwischen den Kohorten auf das jeweils getestete Merkmal.

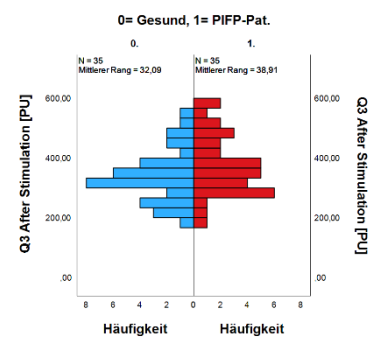
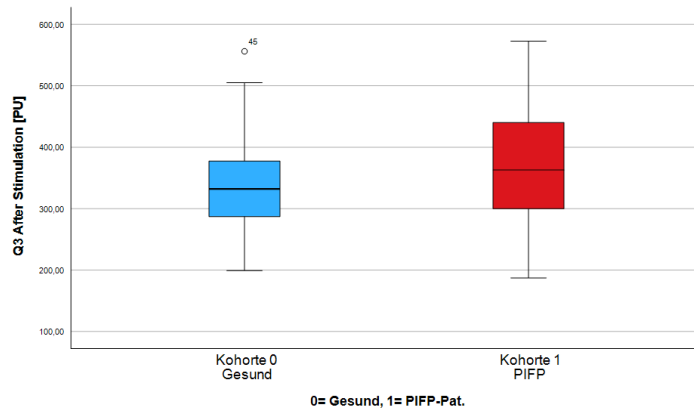
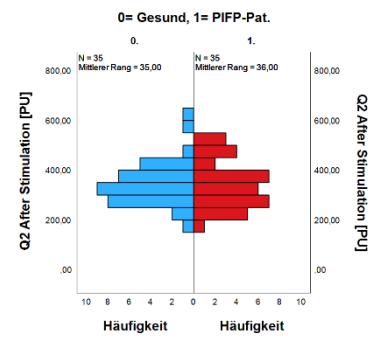
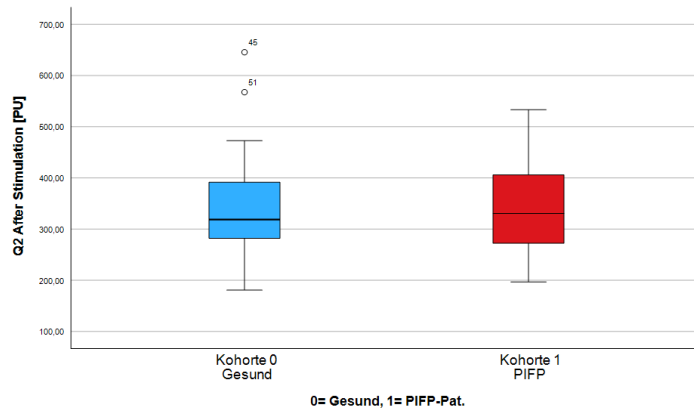
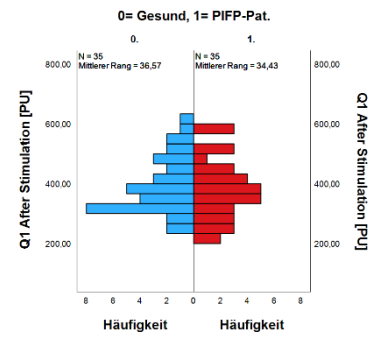
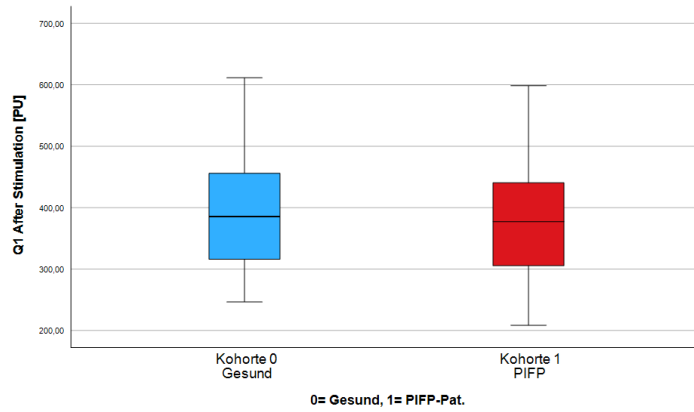
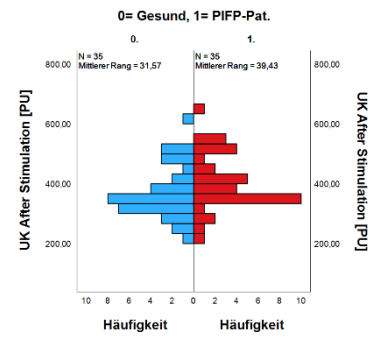
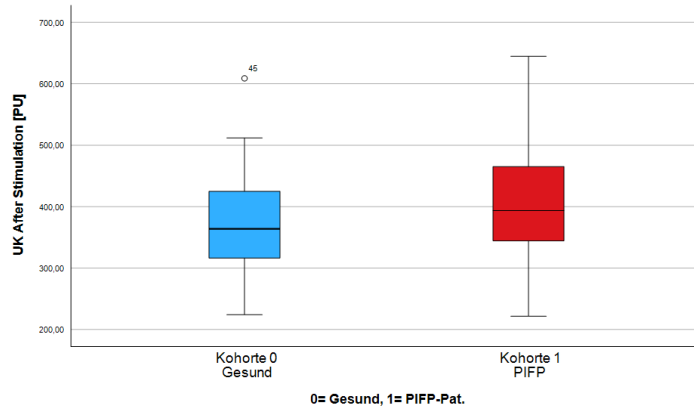
Zum Zeitpunkt nach der gefäßerweiternden Stimulation gibt es zwischen den gesunden Proband:innen und den PIFP Patient:innen in keinem Areal einen signifikanten Unterschied der Durchblutung (die Signifikanzniveaus sind der Tabelle 4.2 zu entnehmen).

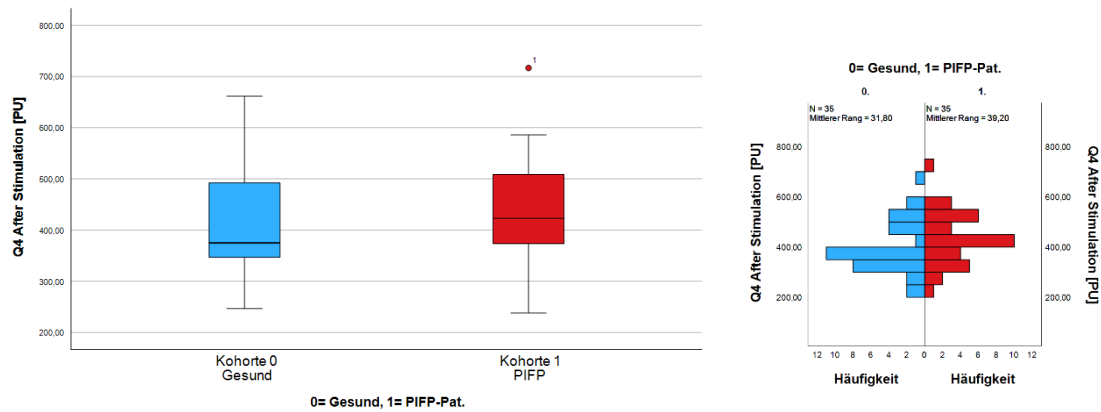
Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation: Mann-Whitney-U-Test		
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
Kohorte 1= PIFP Patient:innen		
	n	Signifikanz
Gesamt	35; 70	p= 0,470
OK	35; 70	p= 0,930
UK	35; 70	p= 0,106
Q1	35; 70	p= 0,660
Q2	35; 70	p= 0,837
Q3	35; 70	p= 0,128
Q4	35; 70	p= 0,668

Tabelle 4.7: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen.

Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen







Graphische Darstellung 4.14: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen.

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.3.1.3 Durchblutungsdifferenz nach gefäßerweiternder Capsaicin-Stimulation

Die folgende Darstellung zeigt einen Überblick über die mittleren Werte der Durchblutungssteigerung aufgrund der Capsaicin-Stimulation. Die Durchblutungsdifferenz ist in den Arealen Gesamt, OK, Q1 und Q2 bei den Patient:innen niedriger als bei den Proband:innen, in den Arealen UK, Q3 und Q4 höher.

Durchblutungsdifferenz nach Capsaicin-Stimulation: Werte (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))		
	Proband:innen n=35	PIFP-Patient:innen n=35
Gesamt	34,01% $\pm$ 28,30% (-7,53%; 115,07%)	31,10% $\pm$ 24,68% (-1,25%; 104,03%)
OK	35,91% $\pm$ 31,71% (-7,39%; 144,91%)	27,94% $\pm$ 26,12% (-8,49%; 111,71%)
UK	32,10% $\pm$ 28,31% (-14,01%; 114,15%)	34,25% $\pm$ 26,26% (-9,21%; 96,35%)
Q1	36,73% $\pm$ 30,80% (-5,75%; 144,63%)	28,53% $\pm$ 25,24% (-10,46%; 88,08%)
Q2	35,10% $\pm$ 35,59% (-9,02%; 145,19%)	27,35% $\pm$ 30,77% (-14,76%; 135,35%)
Q3	32,43% $\pm$ 31,18% (-13,25%; 115,29%)	34,09% $\pm$ 28,84% (-25,87%; 98,66%)

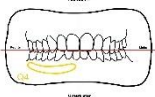
Q4		31,77% ±28,99% (-14,77%; 113,00%)	34,41% ±29,01% (-13,29%; 105,47%)
----	---	--------------------------------------	--------------------------------------

Tabelle 4.8: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen
Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert ± Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.

Zur Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde wieder der Kolmogorov-Smirnov-Test und zusätzlich der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt (Tabelle 4.9). Die Ergebnisse dieser Tests zeigen, dass die Durchblutungsdifferenz bei einem Großteil der Daten nicht normalverteilt ist. Normalverteilt sind sie bei den Proband:innen im Areal UK und Q4 nach dem Shapiro- Wilk-Test, bei den Patient:innen UK, Q3 und Q4.

Durchblutungsdifferenz nach Capsaicin-Stimulation: Test auf Normalverteilung				
	Proband:innen		PIPF-Patient:innen	
	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test
Gesamt	0,029	0,037	0,200	0,047
OK	0,200	0,011	0,200	0,018
UK	0,200	0,088	0,050	0,151
Q1	0,200	0,007	0,200	0,031
Q2	0,056	0,003	0,015	0,003
Q3	0,159	0,038	0,200	0,658
Q4	0,200	0,096	0,177	0,194

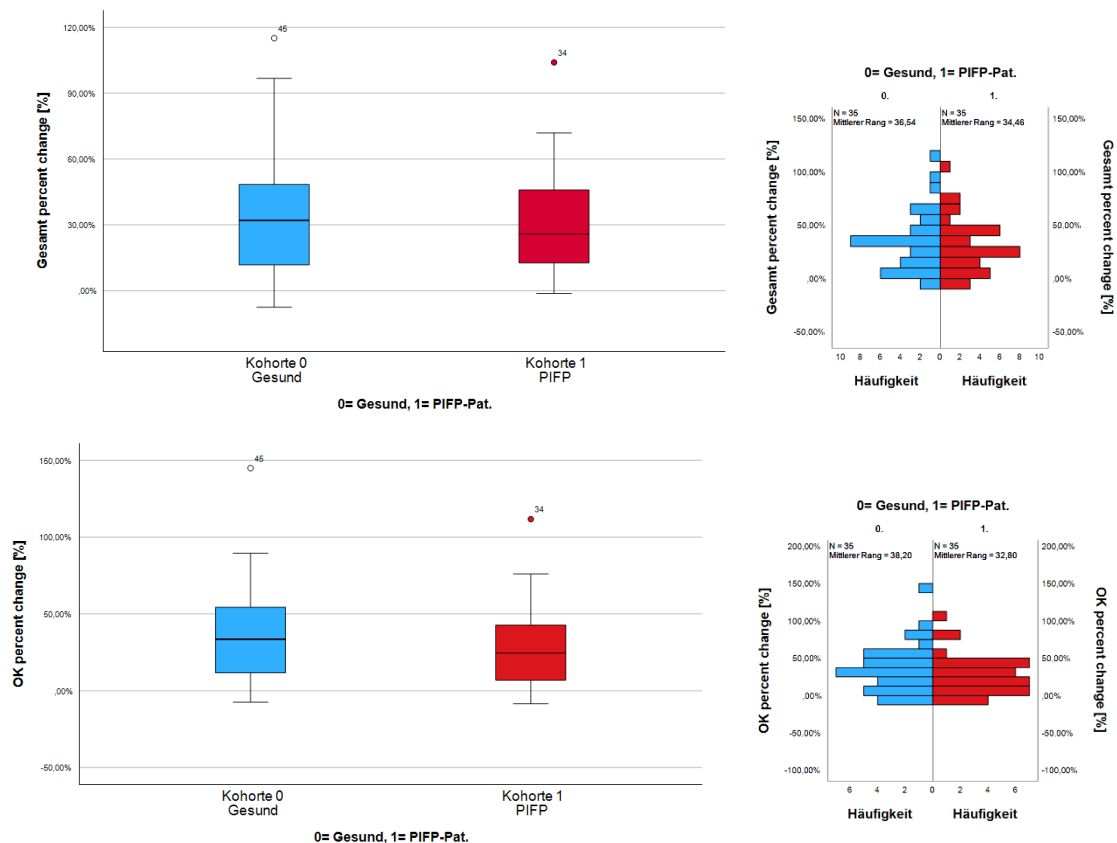
Tabelle 4.9: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen.
Da die Daten nicht normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Tests

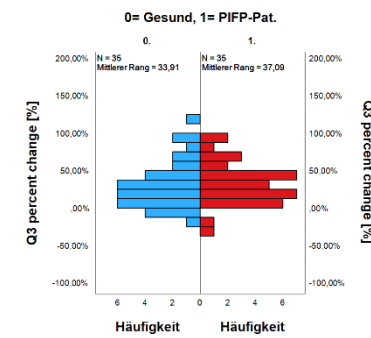
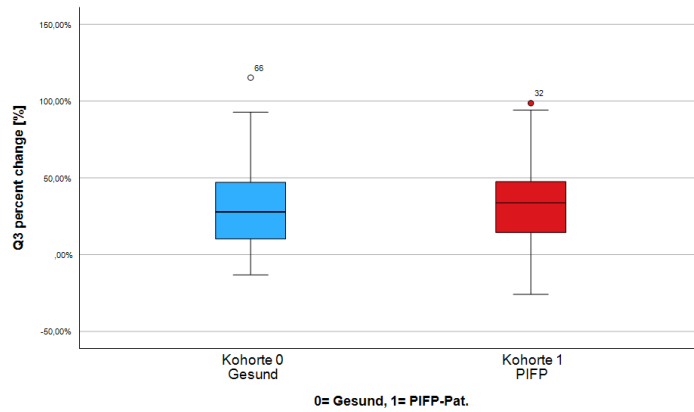
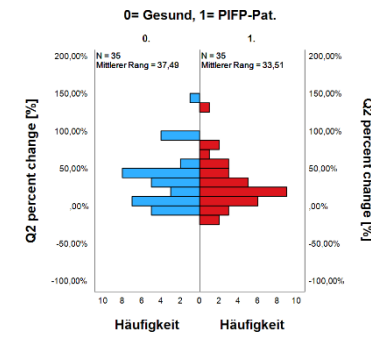
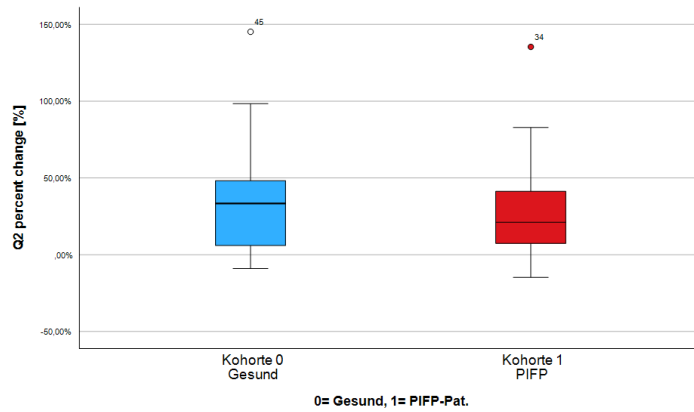
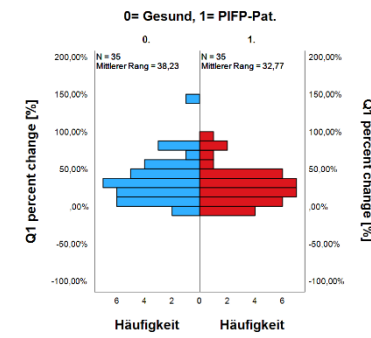
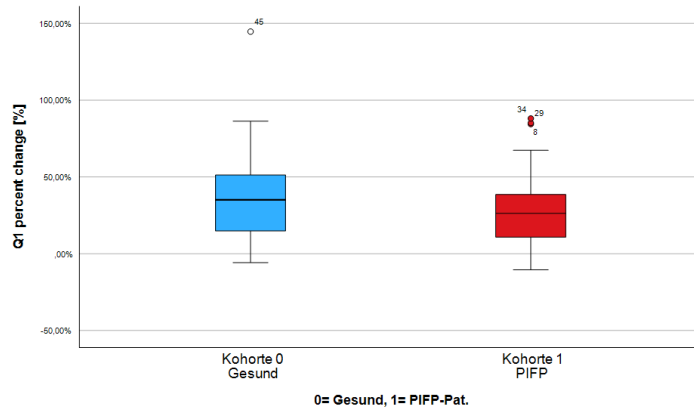
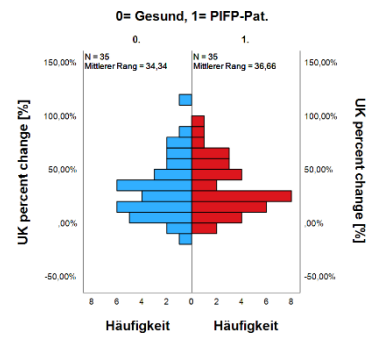
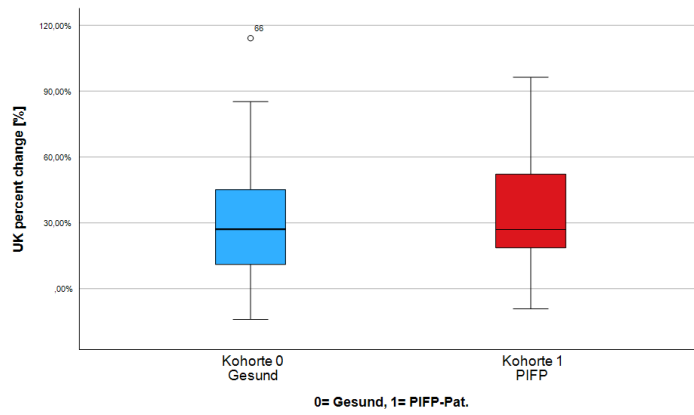
Auch hier wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. In dem Durchblutungsanstieg, also der Durchblutungsdifferenz vor und nach Stimulation, gibt es zwischen den gesunden Proband:innen und den PIPF Patient:innen in keinem Areal einen signifikanten Unterschied. (die Signifikanzniveaus sind der Tabelle 4.10 zu entnehmen).

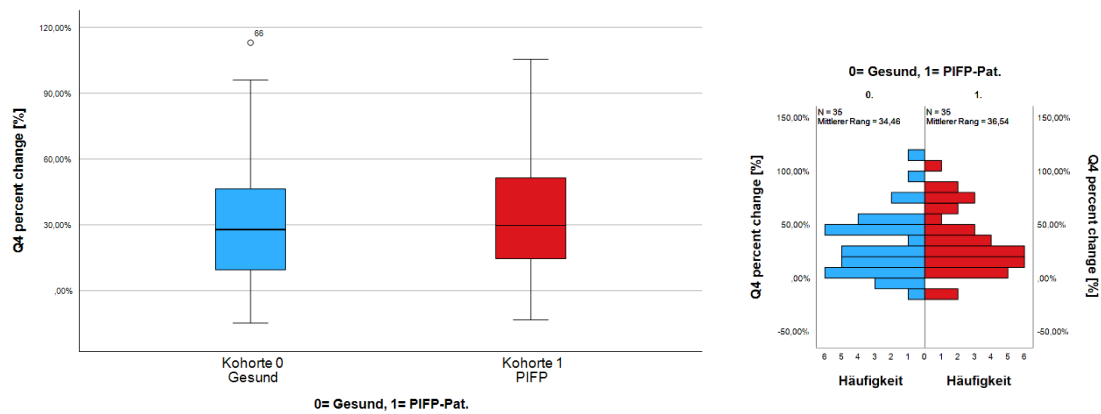
Durchblutungsdifferenz nach Capsaicin-Stimulation: Mann-Whitney-U-Test		
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
Kohorte 1= PIFP Patient:innen		
	n	Signifikanz
Gesamt	35; 70	p= 0,668
OK	35; 70	p= 0,267
UK	35; 70	p= 0,634
Q1	35; 70	p= 0,262
Q2	35; 70	p= 0,414
Q3	35; 70	p= 0,514
Q4	35; 70	p= 0,668

Tabelle 4.10: Übersicht des nicht-parametrischen Test für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen.

Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen







Graphische Darstellung 4.15: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen.

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.3.2 Interindividueller Vergleich des PIFP-Areals bei unilateralem PIFP

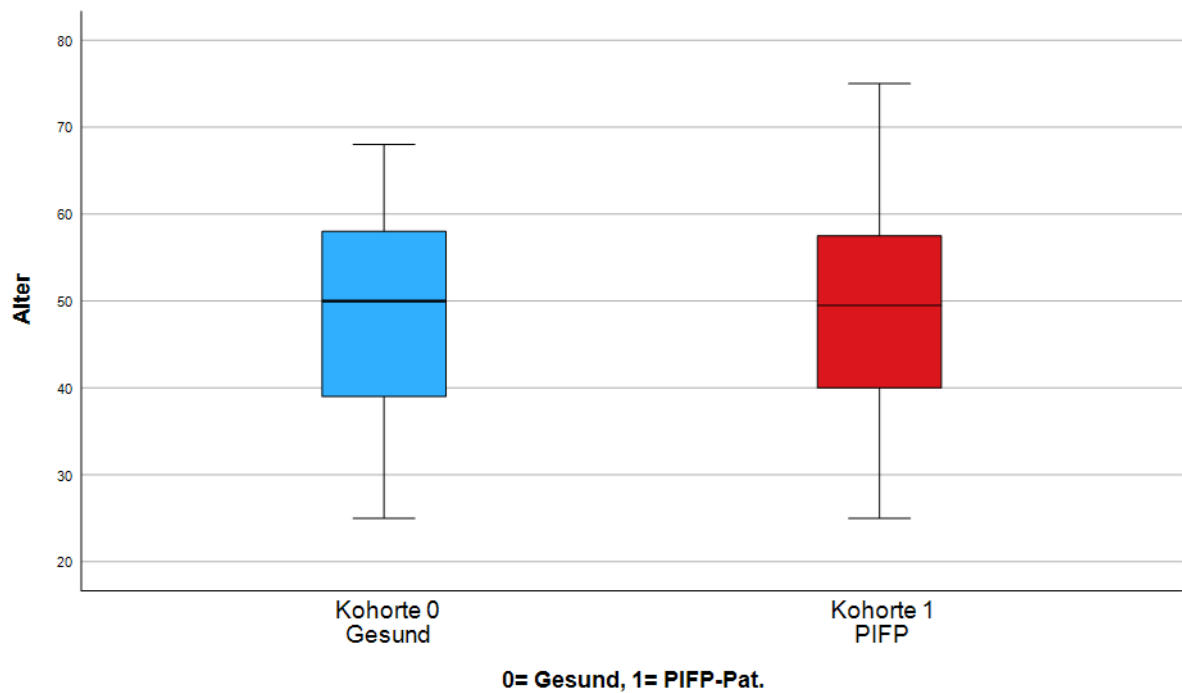
In der zweiten Analyse wurde nur das spezifische Schmerzareal der PIFP-Patient:innen in verschiedenen Größenstufen systematisch interindividuell untersucht.

So wurden zunächst der betroffene Kiefer (Oberkiefer [OK] oder Unterkiefer [UK]), anschließend der betroffene Quadrant (OK re/li oder UK re/li) sowie der entsprechende kontralaterale Quadrant des Kiefers der Patient:innen mit den entsprechenden Arealen bei den gematchten Proband:innen gegeneinander getestet.

Um einen präzisen interindividuellen Vergleich zwischen der schmerzfreien und der betroffenen PIFP-Seite durchzuführen, wurden alle Patient:innen mit bilateraler Schmerzsymptomatik von dieser Analyse ausgeschlossen. Dies betraf sieben Patient:innen, was dazu führte, dass 14 Studienteilnehmer:innen (inklusive der gematchten Proband:innen) aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die nachfolgenden inter- und intraindividuellen sowie inter- und intramaxillären Analysen erfolgten mit einer reduzierten Stichprobengröße von $n = 28$ pro Kohorte, was zu einer Gesamtzahl von $n(\text{gesamt}) = 56$ führte. Die Eigenschaften der Kohorten veränderten sich wie folgt:

	Gesunde Proband:innen	PIFP-Patient:innen
Anzahl der Studienteilnehmer:innen, die in die Analyse eingehen ($n=56$)	28	28
Alter in Lebensjahren (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))	$48,57 \pm 11,755$ (25, 68)	$48,64 \pm 12,187$ (25, 75)
Davon weiblich	18	18
Davon männlich	10	10

Tabelle 4.11: Übersicht der Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen der zweiten Analyse



Graphische Darstellung 4.16: Darstellung des Alters der Studienteilnehmer:innen der zweiten Analyse in den getesteten Kohorten

4.3.2.1 Basale Durchblutung vor gefäßerweiternder Capsaicin-Stimulation

Die folgende Darstellung zeigt einen Überblick der mittleren Werte der basalen Ruhedurchblutung vor Capsaicin-Stimulation. Die mittlere Ruhedurchblutung ist in allen drei getesteten Arealen bei Patient:innen höher als bei Proband:innen.

Durchblutung während der Ruhemessung: Werte (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))		
	Proband:innen n=28	PIFP-Patient:innen n=28
Schmerzender PIFP- Kiefer	282,52 PU $\pm$ 51,57 PU (170,91; 390,7)	297,44 PU $\pm$ 53,62 PU (197,77; 404,32)
Schmerzender PIFP- Quadrant	272,93 PU $\pm$ 49,70 PU (156,99; 374,55)	281,53 PU $\pm$ 52,36 PU (184,75; 405,23)
Kontralateraler Kontroll- Quadrant	292,11 PU $\pm$ 63,15 PU (172,20; 427,60)	313,35 PU $\pm$ 65,03 PU (210,78; 435,33)

Tabelle 4.12: Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen
Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIFP-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.] der Daten.

Die Daten wurden auch in dieser Analyse wie bereits bei der ersten Analyse auf die Normalverteilung mit Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test getestet. In allen Fällen folgen die Daten einer Normalverteilung.

Durchblutung während der Ruhemessung: Test auf Normalverteilung				
	Proband:innen		PIFP-Patient:innen	
	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test
Schmerzender PIFP- Kiefer	0,200	0,942	0,200	0,629
Schmerzender PIFP- Quadrant	0,183	0,291	0,200	0,846
Kontralateraler Kontroll- Quadrant	0,200	0,980	0,200	0,231

Tabelle 4.13: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen.

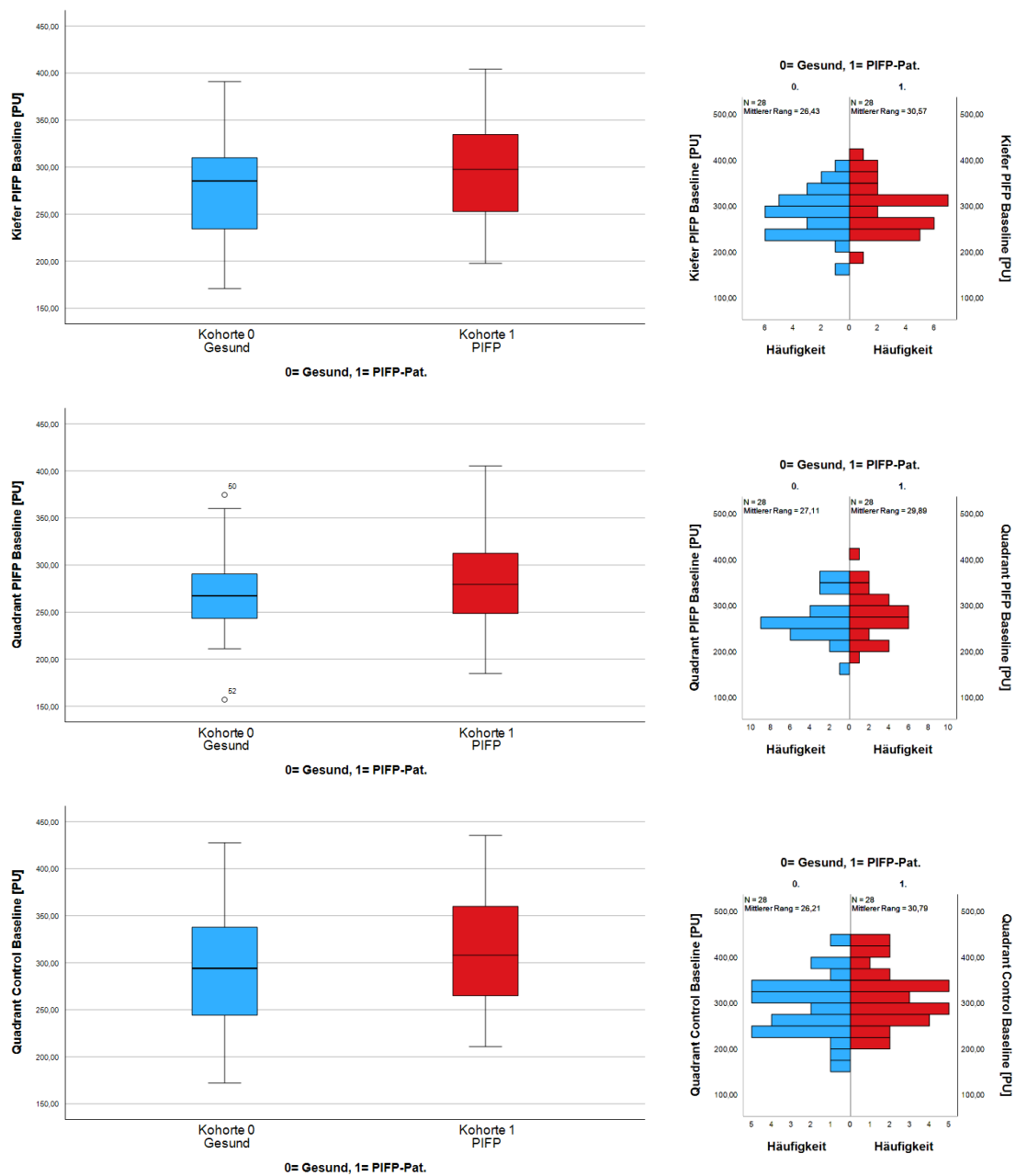
Da die Daten normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels parametrischen T-Test

Wie in 4.3.1.1 erfolgt die weitere Analyse mittels parametrischem ungepaarten T-Test, da die Daten einheitlich eine Normalverteilung zeigen. Laut dieser Überprüfung gibt es keinen signifikanten Unterschied in allen getesteten Arealen zwischen Proband:innen und Patient:innen.

Durchblutung während der Ruhemessung: ungepaarter T-Test		
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
Schmerzender PIFP- Kiefer	28; 56	p= 0,293
Schmerzender PIFP- Quadrant	28; 56	p= 0,531
Kontralateraler Kontroll- Quadrant	28; 56	p= 0,221

Tabelle 4.14: Übersicht des parametrischen Tests für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen.

Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen



Graphische Darstellung 4.17: Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen.

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.3.2.2 Durchblutung nach gefäßerweiternder Capsaicin-Stimulation

Folgend werden die erhobenen Daten bezüglich der Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation dargestellt. Die absoluten maximalen Werte der Proband:innen sind tendenziell höher als die der Patient:innen. Die mittleren Werte sind in beiden Kohorten nahezu gleich.

Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation: Werte (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.])))		
	Proband:innen n=35	PIFP-Patient:innen n=35
Schmerzender PIFP- Kiefer	384,59 PU $\pm$ 94,56 PU (229,80; 621,21)	390,83 PU $\pm$ 103,59 PU (219,91; 554,52)
Schmerzender PIFP- Quadrant	370,34 PU $\pm$ 91,71 PU (244,34; 611,31)	378,36 PU $\pm$ 119,14 PU (213,54; 598,51)
Kontralateraler Kontroll- Quadrant	398,85 PU $\pm$ 110,42 PU (180,84; 645,51)	403,31 PU $\pm$ 103,25 PU (22,61; 586,18)

Tabelle 4.15: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen

Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten..

Der Test auf Normalverteilung zeigt auch hier eine Inkontinuität der Normalverteilung der Daten.

Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation: Test auf Normalverteilung				
	Proband:innen		PIFP-Patient:innen	
	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test
Schmerzender PIFP- Kiefer	0,200	0,357	0,200	0,092
Schmerzender PIFP- Quadrant	0,200	0,020	0,040	0,020
Kontroll- Quadrant	0,200	0,919	0,200	0,521

Tabelle 4.16: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen.

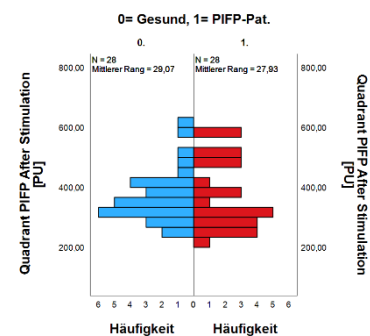
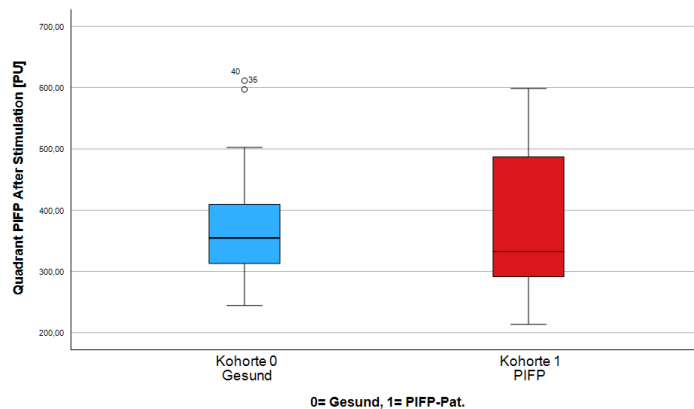
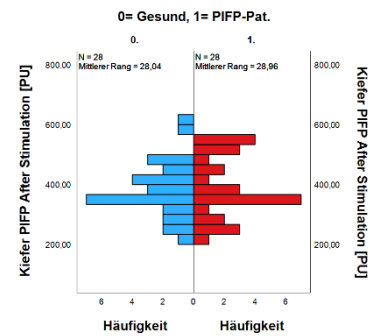
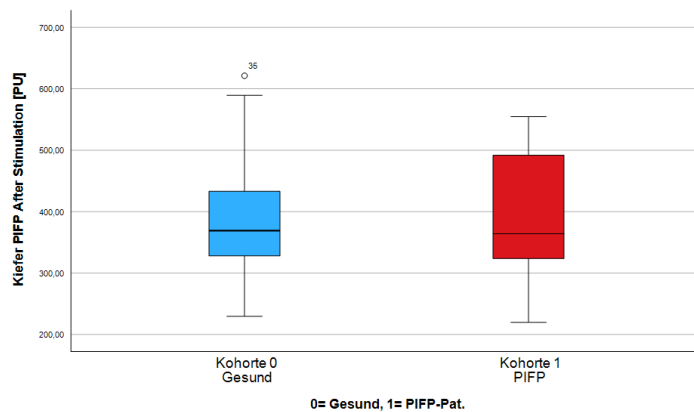
Da die Daten nicht einheitlich normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Test

Es erfolgt wieder der interindividuelle Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in den getesteten Arealen zwischen beiden Kohorten. Die Durchblutung nach Capsaicin- Spülung ist als gleich anzunehmen.

Durchblutung nach gefäßerweiternder Stimulation: Mann-Whitney-U-Test		
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
Schmerzender PIFP- Kiefer	28; 56	p= 0,831
Schmerzender PIFP- Quadrant	28; 56	p= 0,793
Kontroll - Quadrant	28; 56	p= 0,793

Tabelle 4.17: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen.

Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen



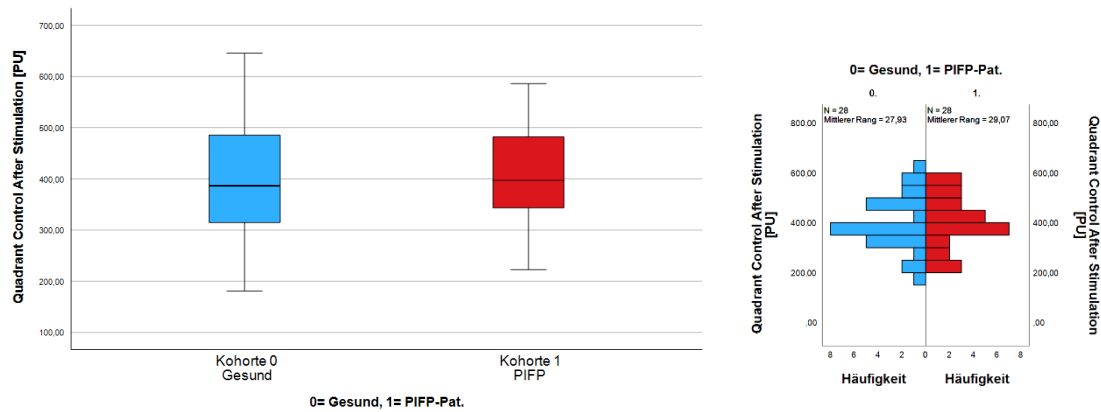


Tabelle 4.18: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen.

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen

4.3.2.3 Durchblutungsdifferenz nach gefäßerweiternder Capsaicin-Stimulation

Die folgende Darstellung zeigt die Werte der Durchblutungsdifferenz zwischen der Durchblutung vor und nach Capsaicin-Stimulation. Die mittleren und maximalen Werte sind bei den Proband:innen deutlich höher als bei den Patient:innen.

Durchblutungsdifferenz nach Capsaicin-Stimulation: Werte (Mittel $\pm$ SD (Minimal [Min]., Maximal [Max.]))		
	Proband:innen n=28	PIFP-Patient:innen n=28
Schmerzender PIFP- Kiefer	37,99% $\pm$ 33,81% (-2,95%; 144,91%)	31,34% $\pm$ 25,94% (-3,91%; 89,63%)
Schmerzender PIFP- Quadrant	38,28% $\pm$ 36,21% (-7,91%; 144,63%)	33,84% $\pm$ 32,03% (-2,56%; 98,66%)
Kontroll- Quadrant	37,70% $\pm$ 33,17% (-0,11%; 145,19%)	28,84% $\pm$ 22,88% (-10,46%; 80,56%)

Tabelle 4.19: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen

Unterteilt nach den Kohorten 0 gesunde Proband:innen und Kohorte 1 PIFP-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maximi [Max.]) der Daten.

Der Test auf Normalverteilung ergibt, dass die Daten zum Teil keiner Normalverteilung folgen. Diese sind bei den Proband:innen im Areal des Kiefers und des Kontrollquadranten, bei den Patient:innen dagegen nur der schmerzende PIFP-Quadrant.

Durchblutungsdifferenz nach Capsaicin-Stimulation: Test auf Normalverteilung		
	Proband:innen	PIFP-Patient:innen

	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Shapiro-Wilk-Test
Schmerzender PIFP- Kiefer	0,029	0,003	0,200	0,089
Schmerzender PIFP- Quadrant	0,043	0,10	0,029	0,004
Kontroll-Quadrant	0,053	<0,001	0,094	0,148

Tabelle 4.20: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen.

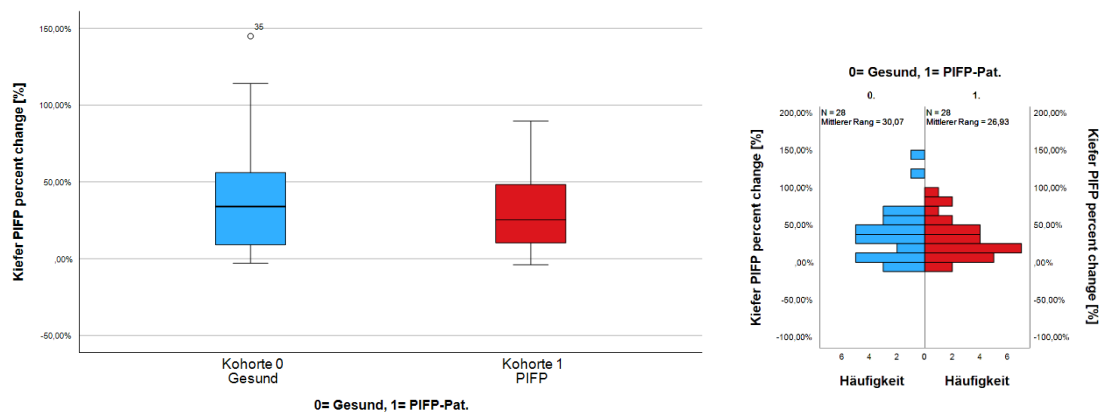
Da die Daten nicht einheitlich normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Test

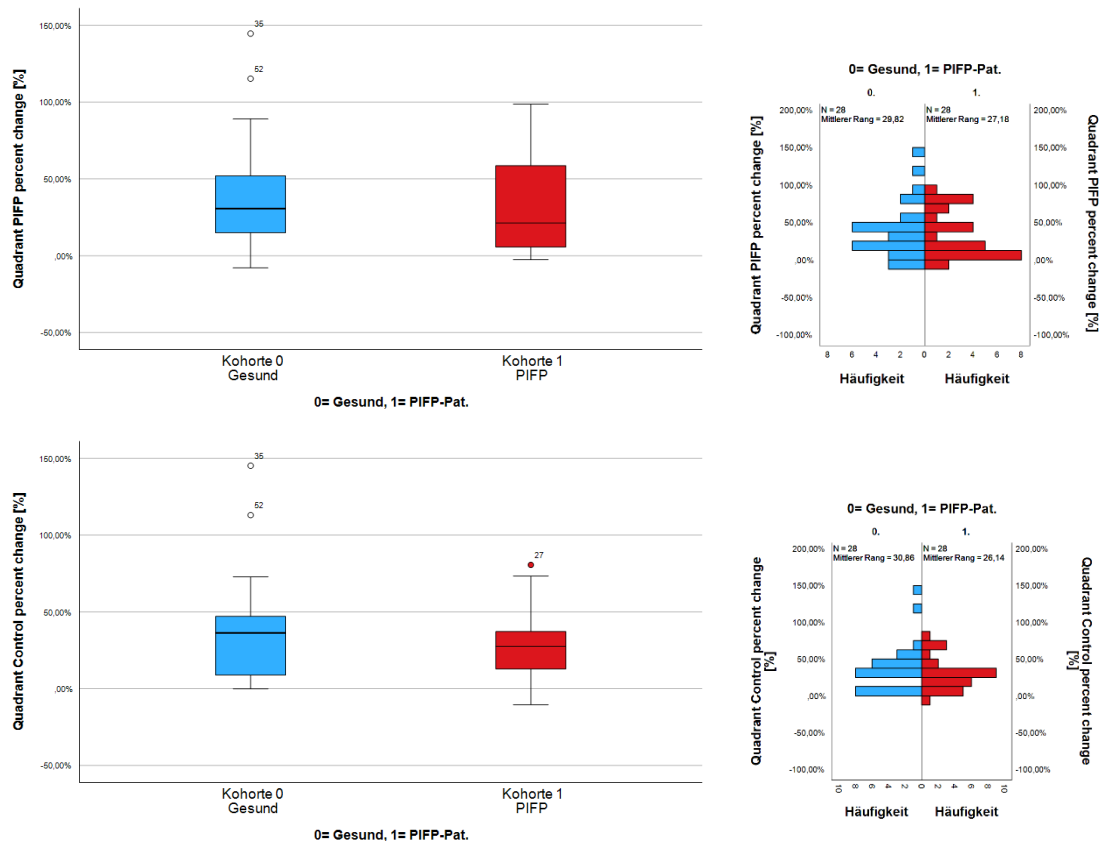
Der Mann-Whitney-U-Test zeigt trotz unterschiedlicher Werte keinen signifikanten Unterschied in allen Arealen.

Durchblutungsdifferenz nach Capsaicin-Stimulation: Mann-Whitney-U-Test		
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
Schmerzender PIFP-Kiefer	28; 56	p= 0,471
Schmerzender PIFP-Quadrant	28; 56	p= 0,544
Kontroll-Quadrant	28; 56	p= 0,297

Tabelle 4.21: Übersicht des nicht- parametrischen Test für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen.

Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen





Graphische Darstellung 4.18: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen.

blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen

4.3.3 Intraindividueller Vergleich des PIFP-Areals bei unilateralem PIFP

Die Studienteilnehmer:innen, die in der zweiten Analyse verwendet wurden, dienten auch der Durchführung eines intraindividuellen Vergleichs der Areale. Es wurde die schmerzfreie und PIFP-betroffene Seite innerhalb derselben Studienteilnehmer:in gegeneinander getestet.

Die folgende Darstellung zeigt die Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs mittels Wilcoxon-Tests im Areal des Quadranten. Hierbei wurde im betroffenen Kiefer der PIFP-betroffene Quadrant gegen den kontralateralen symptomfreien Kontroll-Quadranten getestet.

Dieser Test wurde sowohl in der Kohorte der PIFP-Patient:innen als auch in der Kohorte der gesunden Proband:innen durchgeführt, und zwar zu den Messzeitpunkten vor und nach der Capsaicin-Stimulation sowie unter Berücksichtigung der Durchblutungsdifferenz durch die Stimulation.

Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Durchblutung während der Ruhemessung bei den Patient:innen zwischen schmerzfreier und PIFP-Seite. Die anderen Tests sind unauffällig.

Quadrant PIFP-Quadrant kontralateral; intraindividuell- Wilcoxon-Test		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	28	p= 0,004
nach Stimulation mit Capsaicin	28	p= 0,059
Prozentualer Anstieg der Durchblutung	28	p= 0,480
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	28	p= 0,045
nach Stimulation mit Capsaicin	28	p= 0,084
Prozentualer Anstieg der Durchblutung	28	p= 0,399

Tabelle 4.22: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP Quadranten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung.

Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP-Patient:innen und Kohorte 0- gesunde Proband:innen.

Betrachtet man hingegen ausschließlich das mutmaßlich ursprüngliche PIFP-Areal, basierend auf den von den Patient:innen erstellten Zeichnungen, so zeigt sich im Seitenvergleich kein signifikanter Unterschied.

Areal PIFP- Areal kontralateral; intraindividuell- Wilcoxon-Test		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	28	p= 0,716
nach Stimulation mit Capsaicin	28	p= 0,785
Prozentualer Anstieg der Durchblutung	28	p= 0,509

*Tabelle 4.23: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP Areal zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung.
Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP- Patient:innen*

4.3.4 Intraindividueller Vergleich des PIFP-Areals bei bilateralem PIFP

Für einen intraindividuellen intermaxillären Vergleich zwischen dem schmerzfreien und dem vom PIFP-betroffenem Kiefer bei Patient:innen mit bilateralem Schmerz erfolgte eine vierte und letzte Analyse. Diese schloss die zuvor in den Analysen 2 und 3 ausgeschlossenen sieben Studienteilnehmer:innen inklusive der zugehörigen gematchten gesunden Proband:innen (n=14) ein. Die nachfolgenden rein intraindividuellen und intermaxillären Analysen wurden mit einer Stichprobengröße von n= 7 pro Kohorte und einem Gesamtumfang von n(gesamt)= 14 durchgeführt.

Die folgende Darstellung zeigt die Ergebnisse des intraindividuellen und intermaxillären Vergleichs mittels Wilcoxon-Test. Es wird der symptomatische PIFP-betroffene Kiefer gegen den symptomfreien Kontroll- Kiefer getestet. Der Test erfolgte sowohl in der Kohorte der PIFP-Patient:innen als auch in der Kohorte der gesunden Proband:innen zu den Zeitpunkten vor und nach der Capsaicin-Stimulation, als auch in der Durchblutungsdifferenz infolge der Stimulation. Es gibt keine signifikanten Unterschiede.

Kiefer PIFP-Kiefer kontralateral; intraindividuell- Wilcoxon-Test		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	7	p= 0,075
nach Stimulation mit Capsaicin	7	p= 0,116

Prozentualer Anstieg der Durchblutung	7	p= 0,345
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	7	p= 1,000
nach Stimulation mit Capsaicin	7	p= 0,109
Prozentualer Anstieg der Durchblutung	7	p= 0,285

Tabelle 4.24: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP Kiefer zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung.
Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP-Patient:innen und Kohorte 0- gesunde Proband:innen

Areal PIFP-Areal kontralateral; intraindividuell- Wilcoxon-Test		
Kohorte 1= PIFP-Patient:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	7	p= 0,866
nach Stimulation mit Capsaicin	7	p= 0,612
Prozentualer Anstieg der Durchblutung	7	p= 0,612
Kohorte 0= gesunde Proband:innen		
	n	Signifikanz
während der Ruhemessung	7	p= 0,285
nach Stimulation mit Capsaicin	7	p= 0,285
Prozentualer Anstieg der Durchblutung	7	p= 0,109

Tabelle 4.25: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP- Areal zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung.
Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP-Patient:innen und Kohorte 0- gesunde Proband:innen

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die verschiedenen Testungen dieser Studie lassen sich mehrere Aussagen ableiten. Es konnte festgestellt werden, dass der PIFP in allen Bereichen intraoral auftauchen kann, wobei er im Oberkiefer (71%) häufiger ist als im Unterkiefer. Der PIFP ist häufiger unilateral (80%), kann aber auch bilateral (20%) ausgeprägt sein. Eine bevorzugte Seite der Ausprägung liegt nicht vor. Die Schmerzqualität ist dumpf (65,71%), ziehend (65,71%) und tief (74,29%). PIFP tritt täglich auf.

Die Patient:innen und die Proband:innen betreiben täglich eine gute häusliche Mundhygiene und sind als Mundgesund zu bezeichnen. Die Studienteilnehmer:innen haben Erfahrungen mit zahnärztlichen Interventionen. Invasive Interventionen zur Schmerzbehandlung wie Wurzelkanalbehandlung und Extraktion sind in der PIFP- Kohorte deutlich häufiger vertreten.

Es konnte kein globaler signifikanter Unterschied in der Durchblutung der oralen Schleimhaut oder in der daraus zu schließenden Reaktivität der C- Fasern auf Capsaicin zwischen gesunden Proband:innen und PIFP- Patient:innen festgestellt werden. Auch auf lokaler Ebene zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Proband:innen und Patient:innen mit einem unilateral ausgeprägten PIFP.

Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied in der Ruhedurchblutung im intraindividuellen Seitenvergleich bei Patient:innen mit einem unilateralem PIFP nachgewiesen werden ($p = 0,004$). Dabei zeigte sich, dass der betroffene Quadrant weniger stark durchblutet ist als der gesunde, kontralaterale Quadrant im selben Kiefer. Dieser Unterschied in der basalen Ruhedurchblutung war bei der gesunden Kontrollkohorte nicht zu beobachten. Dieser signifikante Seitenunterschied konnte bei dem Vergleich der kleinen Schmerzareale bei den Patient:innen nicht festgestellt werden.

Bei einem bilateralem PIFP konnte lediglich ein intermaxillärer Vergleich zwischen symptomatischem PIFP- Kiefer und dem gesunden Gegenkiefer durchgeführt werden. Dieser ist bei geringer Stichprobengröße nicht signifikant ($p = 0,075$).

5 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung betrachtet die periphere Trophik und Nervenaktivität der intraoralen Schleimhaut zwischen PIFP- Patient:innen und einer gesunden Kontrollkohorte. Die Ergebnisse zeigen in allen Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten. Eine periphere Ursache im Sinn einer globalen destruktiven Nervenerkrankung gilt daher als nicht wahrscheinlich anzunehmen, kann aber durch diese Arbeit allein auch nicht ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der intraindividuellen Analyse konnte ein signifikanter Seitenunterschied der Ruhedurchblutung zwischen betroffener und nicht betroffener Seite der PIFP-Patient:innen festgestellt werden. Dieser ist aufgrund der allgemeinen Ergebnisse als wahrscheinliche Folge von iatrogenen Schäden einzuordnen.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den bestehenden Studien zum Pathomechanismus idiopathischer orofazialer Schmerzerkrankungen erscheint die Hypothese einer peripheren lokalen Ursache weiterhin plausibel und wird als möglicher Entstehungsort eines PIFPs diskutiert (Forssell et al. 2007; Benoliel und Gaul 2017; Maarbjerg et al. 2017)

Die diagnostischen Abgrenzungen zwischen einem persistenten idiopathischen Gesichtsschmerz (PIFP) und anderen neuropathischen Schmerzerkrankungen wie der posttraumatischen trigeminalen Neuralgie (PTTN) sind aufgrund der überlappenden klinischen Symptomatik häufig schwer zu erfassen (Baron et al. 2010; Sukenaga et al. 2019).

Insbesondere das Auftreten eines vorausgehenden Traumas wird bei der Differenzierung relevant. Bei der PTTN entstehen Schmerzen nach einer direkten Nervenverletzung, wie sie häufig bei Gewalteinwirkungen oder chirurgischen Eingriffen im Kopfbereich, einschließlich intraoraler Operationen, auftritt (Cruccu et al. 2010; Cohen und Mao 2014). Bei anderen spezifischen Neuropathien, wie einer Small Fiber Neuropathie (SFN), kommt es durch unterschiedliche Faktoren zu einer Schädigung der kleinsten Schmerzfasern und so zu einer dauerhaften Schmerzwahrnehmung.

Wie auch die PIFP- Kohorte dieser Studie deutlich zeigt, sind dentale Eingriffe bei den PIFP- Patient:innen bereits vor Diagnose durchgeführt worden. Bei Vielen stehen sie in engem Zusammenhang mit der Schmerzsymptomatik (Vena et al. 2014; Nixdorf et al. 2016; Schweiger et al. 2022). Diese Beobachtung unterstreicht die Hypothese einer sich peripher entwickelnden Erkrankung.

Die Unterscheidung zwischen einem PIFP und einer PTTN anhand somatosensorischer Defizite verliert zunehmend an Bedeutung. Studien und die ICOP weisen darauf hin, dass auch bei einem PIFP sensorische Störungen nachweisbar sind (Baad-Hansen et al. 2013; Siqueira et al. 2013; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) 2020). Diese Überschneidungen in der Symptomatik erschweren die Diagnostik und Abgrenzung des PIFPs. Sie unterstreichen aber auch den Verdacht einer peripheren Schmerzursache. Daher gilt hier der Versuch eines Nachweises eines möglichen peripheren Nervenschadens über die Untersuchung der eng zusammenhängenden Mikrozirkulation bei PIFP.

Neuropathische Schmerzen stehen möglicherweise mit gestörten lokalen und zentralen Durchblutungsprozessen in Verbindung, was eine Schmerzverstärkung und Chronifizierung begünstigen könnte. Studien zeigten bereits, dass die Durchblutung signifikant verändert sein kann, jedoch ist die direkte Auswirkung auf eine Schmerzverstärkung bisher unbestätigt (Archer et al. 1984; Lim et al. 2014; Forstenpointner et al. 2019). Es lässt sich daraus schließen, dass ein Zusammenhang zwischen vaskulären und neuronalen Veränderungen durch verminderte trophische Versorgung oder oxidativen Stress zu einer Beeinträchtigung der Nerven führen kann.

Des Weiteren wurde bei Patient:innen mit neuropathischem Schmerz der therapeutische Einfluss bestimmter Vasodilatoren und physikalischen Therapien untersucht. Diese könnten möglicherweise durch die gesteigerte trophische Versorgung der betroffenen Nervenfasern die Schmerzsymptomatik verbessern (Yuen et al. 2002; Sendel et al. 2023). Vergleichbare Untersuchungen sind bei PIFP bislang noch nicht erfolgt.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied in der regelhaften Durchblutung im intraindividuellen Vergleich zwischen der von PIFP betroffenen und der schmerzfreien, „gesunden“ Kieferhälfte. Die PIFP betroffene Seite ist durchschnittlich signifikant geringer durchblutet als die gesunde Seite. Dies kann auf einen Zusammenhang zwischen einer lokal verminderten Mikrozirkulation und der Pathophysiologie von PIFP sein. Dennoch kann die signifikant verminderte Durchblutung auch durch andere Faktoren bedingt sein, wie frühere intraorale (zahnärztliche) Interventionen.

Ein zentrales Merkmal der PIFP-Kohorte ist, im Gegensatz zur gesunden Vergleichskohorte, die Vielzahl intraoraler, invasiver Eingriffe, die eine wesentliche Rolle in der Veränderung der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut spielen könnten. Diese Eingriffe ziehen iatrogene Schäden der untersuchten Mundschleimhaut nach sich, die sowohl die lokale Perfusion als auch die langfristige Gewebeintegrität beeinflussen.

Die Mundschleimhaut wird durch Äste der Arteria maxillaris und ihren Verzweigungen versorgt, die im Ober- als auch im Unterkiefer ein dichtes Netzwerk kapillarer Gefäße bildet

(Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher, Markus Voll, Karl H. Wesker 2022). Diese intensive vaskuläre Versorgung ist entscheidend für die schnelle Anpassung an physiologische und pathologische Veränderungen und dementsprechend auch Voraussetzung für die Methodik dieser Arbeit.

Invasive Eingriffe im Bereich der Mundschleimhaut wie Zahnextraktionen und Wurzelspitzenresektionen stellen eine erhebliche Belastung für das Gewebe und die Mikrozirkulation dar. Eine Lappenbildung mit Periostschlitzung, wie sie bei vielen chirurgischen Eingriffen notwendig ist, führt oft zu einer vorübergehenden Unterbrechung der lokalen Blutversorgung. Dies beeinträchtigt die Mikrozirkulation, was die Heilung der Mundschleimhaut negativ beeinflussen kann. Eine unzureichende Perfusion kann zu einer verzögerten Wundheilung führen und die Bildung von Narbengewebe fördern. Dies kann vor allem im vestibulären Bereich der Mundschleimhaut, was in dieser Arbeit den Messbereich darstellt, zu ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen führen (Retzepi et al. 2007; Scardina et al. 2013; Shahbazi et al. 2021).

Es ist daher relevant, zu untersuchen, ob bei PIFP-Patient:innen aufgrund der möglicherweise reduzierten Mikrozirkulation eine erhöhte Narbenbildung nach invasiven Eingriffen auftritt, im Vergleich zu gesunden Patient:innen, da eine gestörte Mikrozirkulation aufgrund der chronischen Schmerzerkrankung PIFP den Heilungsprozess beeinflussen und eine ausgeprägte Narbenbildung begünstigen könnte oder die iatrogenen Eingriffe mit nach sich ziehender physiologischen Narbenbildung die verschlechterte Mikrozirkulation begründen.

Die Ergebnisse dieser Studie können den Pathomechanismus von PIFP nicht vollständig erklären, weisen aber darauf hin, dass Störungen der Trophik beim PIFP eine eher untergeordnete Rolle einnimmt.

5.1 Limitationen der Studie

Ein wesentlicher Vorteil der Studie ist die nicht-invasive und einfach durchzuführende Methodik. Die Handhabung der PeriCam ist simpel, sodass mögliche Fehlerquellen minimiert werden können. Eine konstante Umgebungstemperatur, gewährleistet durch klimatisierte Räumlichkeiten, und die einfache und schnelle Kalibrierung der PeriCam vor jeder Messung sind für die Vergleichbarkeit der einzelnen Aufnahmen unerlässlich. Zudem erfordert die Anwendung keine persönliche Schutzausrüstung, wodurch Zeit- und Kostenaufwand minimal gehalten werden können. Dennoch ist der Datenerhebungsprozess mit dieser nicht-invasiven Methodik auf oberflächliche Strukturen

des intraoralen Bereichs begrenzt. Dieser Umstand ist besonders interessant bezüglich der Frage, ob die richtigen C- Fasern stimuliert und gemessen werden, oder die eigentlich schmerzaussendenden Nervenfasern mit dieser Methodik gar nicht erst erreicht werden können.

Nach Angaben der PIFP- Patient:innen ist die Schmerzlokalisierung tiefliegend und nicht oberflächlich, was auch durch die Beschreibung des Gefühls eines Zahnschmerzes unterstützt wird (Maarbjerg et al. 2017; Labanca et al. 2023).

Anatomisch werden die Oberkieferzähne von feinen Verästelungen des Plexus dentales insbesondere des Nervus alveolaris superior des V2 innerviert, während die Unterkieferzähne durch den Nervus alveolaris inferior des V3 innerviert werden. Dieser tritt durch das Foramen mandibulae in den Unterkieferknochen ein. Die Nervenfasern mit begleitenden Gefäßen treten nach dem Verlauf in der Spongiosa in die Alveolen ein und verzweigen sich in Pulpa und Parodontalspalt. Damit verläuft die Blutgefäßversorgung des Parodonts getrennt von der Versorgung der Gingiva (Gängler et al. 2010).

Nach zahnmedizinischen Eingriffen, wie einer Wurzelkanalbehandlung oder Zahnextraktion, können Patient:innen weiterhin anhaltende Schmerzen verspüren, die oft als "Amputationsschmerzen" bezeichnet werden. Diese Art von Schmerz tritt auf, obwohl das betroffene Nervengewebe vollständig entfernt oder abgetrennt wurde (Nixdorf et al. 2016).

Diese tieferen Areale mittels optischen nicht- invasiven Methodiken, wie in dieser Studie, zu untersuchen ist nicht möglich. Alternativ kann eine Stanzbiopsie in Erwägung gezogen werden. Dieses Verfahren wäre für PIFP-Patient:innen aufgrund der Gefahr einer Exazerbation der Schmerzen und dem individuellen Kosten- Nutzen-Verhältnis jedoch zum aktuellen Zeitpunkt unzumutbar. Der Aufwand und die Kosten eines solchen Studiendesigns sind immens. Eine simple, kostengünstige und nicht-invasive Methodik wie in dieser Arbeit ist für eine erste wegweisende Untersuchung angesichts der unklaren Studienlage vorzuziehen, auch wenn die Aussage der Ergebnisse zunächst unzureichend und kritisch anzusehen ist.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Limitationen ist die Behandlerabhängigkeit der erhobenen Daten. Die korrekte Einstellung der PeriCam, die Durchführung der Mundhygieneindizes sowie die anschließende Bildanalyse, insbesondere das Einzeichnen der zu untersuchenden Areale, sind stark abhängig von der Genauigkeit und Sorgfalt des Behandlers. Um diese potenziellen Fehlerquellen zu minimieren, wurde die Datenerhebung in dieser Studie von nur einer Person durchgeführt, was die Schwankungen aufgrund

unterschiedlicher Behandler ausschließt. Aufgrund der technischen Bedingung ist ein direktes Einzeichnen des PIFP- Areal durch die PIFP- Patient:innen nicht möglich und erfolgt indirekt durch die Studienleitung in der Analyse.

Zudem führt die zweidimensionale Darstellung eines dreidimensionalen Objekts immer zu einem Informationsverlust. Dennoch konnte der Informationsverlust durch das Studien- und Analysedesign auf ein Minimum reduziert werden. Dadurch ist es möglich unabhängig von der Schmerzlokalisierung in der Tiefe (Seitenzahnbereich) einen allgemeinen Trend in dieser Studie erfassen zu können.

Die Stichprobengröße der Studie mit insgesamt 84 Teilnehmer:innen ist adäquat. Allerdings wird die Kohortengröße durch die Aufteilung in PIFP- und Kontrollgruppen sowie durch die unterschiedlichen Lokalisationen des PIFPs weiter reduziert. Demnach wäre idealerweise eine höhere Stichprobengröße wünschenswert, um eine höhere Aussagekraft gewährleisten zu können. Dennoch sind die Stichprobengröße und die Ergebnisse ausreichend, um deutliche Trends zu erkennen, insbesondere durch die konsistenten Negativergebnisse.

Positiv hervorzuheben ist die Auswahl der PIFP-Patient:innen, die ,wie die Ergebnisse zeigen, den Kriterien der ICOP entsprechen und eine repräsentative Stichprobe für die PIFP-Kohorte darstellen.

5.2 Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie bieten wertvolle Einblicke in die Pathophysiologie des PIFPs und legen nahe, dass weitere Studien notwendig sind, um die Ergebnisse zu validieren und zu vertiefen. Zukünftige Forschungsarbeiten sollten vor allem zwei wesentliche Ansätze verfolgen.

Zum einen sollte die Methodik der Studie bestätigt werden, indem Patient:innen mit einer nachweislich destruktiven Nerverkrankung wie einer Neuropathie mit demselben Studiendesign intraoral gemessen werden. Der neuropathische Schmerz sollte sich in den in dieser Arbeit getesteten Arealen befinden und denen der PIFP- Kohorte entsprechen. Dadurch können die aufgeführten Limitationen und Fragestellungen dieser Arbeit eruiert werden. Die erwartenden Ergebnisse dieser Studie sollten ausgehend der Ergebnisse dieser Arbeit signifikante Unterschiede in der Trophik und der indirekt gemessenen Nervenaktivität zu einer entsprechenden gesunden Kontrollkohorte zeigen. Damit würde die Hauptaussage dieser Arbeit bezüglich einer unwahrscheinlichen peripheren Ursache eines PIFPs bestätigt werden können.

Zum anderen sollte dieses Studiendesign an einer gesunden Kontrollkohorte durchgeführt werden, die invasive intraorale Eingriffe mit Narbenbildung erfahren haben, wie in der PIFP-Kohorte dargestellt. Diese Studie würde Aufschluss darüber geben, wieso signifikante intraindividuellen Seitenunterschiede in der Ruhedurchblutung der PIFP- Patient:innen beobachtet wurden. Wenn diese in der Tat auf iatrogene Schäden und Folgeerscheinungen, wie postoperativer Narben, zurückzuführen wären, würde dies die beobachteten Veränderungen in der Mikrozirkulation und Nervenaktivität erklären können.

Für die weitere Erforschung des Pathomechanismus des PIFPs sollten nach den überwiegend Negativergebnissen dieser Studie vor allem Forschungsansätze im Bereich der zentralen Schmerzverarbeitung des trigeminalen Systems in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend hat diese Studie durch die Anwendung einer neuen nicht- invasiven Methodik einen wertvollen Beitrag zum Verständnis des Pathomechanismus des PIFPs beigetragen. Periphere Schädigungen der Nervenfasern sowohl pathophysiologischer Natur als auch iatrogener Natur sind durch den Trend auszuschließen. Der Fokus der Forschung ist verstärkt auf zentrale Schmerzmechanismen zu richten, wodurch künftige Studien zielgerichteter durchgeführt werden können.

Es gibt durch diese Studie keinen Anlass die weitere klinische Behandlung von PIFP-Patient:innen mit zentral wirkenden Pharmaka bei Verbesserung der Symptomatik anzupassen. Eine invasive intraorale Behandlung als Ursache der chronischen Schmerzen in Form eines PIFPs wird nicht in Betracht gezogen. Diese Erkenntnisse können ein zuvor geschildertes schwieriges Arzt- Patient:in- Verhältnis positiv beeinflussen.

Auch wenn durch diese Studie keine abschließende Erklärung über den Pathomechanismus des PIFPs liefert, tragen die Ergebnisse dennoch einen wichtigen Teil zu dem weiteren Prozess bei. Die bisher schmale Studienlage des PIFPs und die geringe Bekanntheit spiegeln die Schwierigkeit wider, verlässliche diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Die hier vorgestellte Methodik bietet jedoch eine vielversprechende Grundlage für zukünftige Forschungsideen sowohl in der trigeminalen Schmerzverarbeitung als auch in allen Bereichen, in denen die intraorale Trophik Anwendung findet.

6 Zusammenfassung

Der persistierend idiopathische Gesichtsschmerz (PIFP) stellt diagnostisch und therapeutisch eine anspruchsvolle Schmerzerkrankung dar, da er weder mit strukturellen Läsionen noch mit eindeutig abgrenzbaren pathophysiologischen Mechanismen einhergeht.

Ziel dieser Arbeit war es, die periphere Trophik und Nervenaktivität in den intraoralen trigeminalen Versorgungsgebieten des zweiten und dritten Asts bei betroffenen Patient:innen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte zu untersuchen.

Hierzu wurde die Gewebepfusion der intraoralen Schleimhaut sowohl in schmerzhaften als auch in nicht-schmerzhaften Arealen zunächst unter Ruhebedingungen und anschließend nach topischer Capsaicin-Applikation gemessen, um über die durch C-Faser-Aktivierung vermittelte Hyperämie (via Calcitonin Gene-related Peptide) Rückschlüsse auf die Nervenfunktion zu ermöglichen.

Die Ergebnisse wurden sowohl interindividuell als auch intraindividuell im Seitenvergleich analysiert. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte basale Durchblutung im betroffenen Quadranten bei unilateralen PIFP-Patient:innen im Vergleich zur kontralateralen Seite, während zwischen Patient:innen und gesunden Kontrollen keine signifikanten Unterschiede in der Perfusion oder der Capsaicin-Reaktion festgestellt wurden.

Dies spricht gegen eine primär periphere Ursache des Schmerzes und unterstützen vielmehr die Annahme zentral vermittelter Mechanismen innerhalb des trigeminalen Systems.

Persistent idiopathic facial pain (PIFP) represents a diagnostically and therapeutically challenging pain condition, as it is neither associated with structural lesions nor with clearly delineable pathophysiological mechanisms.

The aim of this study was to investigate peripheral trophic status and nerve activity within the intraoral trigeminal territories of the second and third branches in affected patients, in comparison with a healthy control cohort.

To this end, mucosal tissue perfusion was assessed in both painful and non-painful intraoral areas-initially under resting conditions and subsequently following topical application of capsaicin-in order to evaluate nerve function via capsaicin-induced hyperaemia mediated by C-fibre activation and the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP).

Perfusion data were analysed both interindividually and intraindividually through side-to-side comparisons. A significantly reduced baseline blood flow was observed in the affected quadrant of unilateral PIFP patients compared with the contralateral side, while no significant differences in perfusion or capsaicin response were detected between the patient group and healthy controls.

These findings contradict the hypothesis of a primarily peripheral origin of the pain and instead support the involvement of centrally mediated mechanisms within the trigeminal system.

7 Literaturverzeichnis

- Archer AG, Roberts VC, Watkins PJ (1984): Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 27, 563–567
- Baad-Hansen L, Pigg M, Ivanovic SEím, Faris H, List T, Drangsholt M, Svensson P (2013): Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia—a controlled multicenter quantitative sensory testing study. *Pain* 154, 1287–1294
- Baron R, Binder A, Wasner G (2010): Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology* 9, 807–819
- Benigeri M, Brodeur J, Payette M, Charbonneau A, Ismaïl AI (2000): Community periodontal index of treatment needs and prevalence of periodontal conditions. *J Clin Periodontology* 27, 308–312
- Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen H-U, Jensen TS (2007): Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 127, 199–203
- Benoliel R, Gaul C (2017): Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia* 37, 680–691
- Benoliel R, Eliav E, Sharav Y (2010): Classification of chronic orofacial pain: applicability of chronic headache criteria. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 110, 729–737
- Bontrager KL, Lampignano JP: Textbook of radiographic positioning and related anatomy. 8th edition; St. Louis (Mo.): Elsevier Mosby 2014
- Burgess PR, Perl ER (1967): Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *The Journal of Physiology* 190, 541–562
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997): The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816–824
- Cohen SP, Mao J (2014): Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 348, f7656
- Cruccu G (2004): AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede R -D. (2010): EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Euro J of Neurology* 17, 1010–1018
- Derbyshire SW, Jones AK, Devani P, Friston KJ, Feinmann C, Harris M, Pearce S, Watson JD, Frackowiak RS (1994): Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57, 1166–1172
- Dubin AE, Patapoutian A (2010): Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120, 3760–3772
- Durham J, Exley C, John MT, Nixdorf DR (2013): Persistent Dentoalveolar Pain: The Patient's Experience. *J Orofac Pain* 27, 6–13

- Fazekas R, Molnár E, Lohinai Z, Dinya E, Tóth Z, Windisch P, Vág J (2018): Functional characterization of collaterals in the human gingiva by laser speckle contrast imaging. *Microcirculation* 25, e12446
- Forssell H, Tenovuo O, Silvoniemi P, Jaaskelainen SK (2007): Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology* 69, 1451–1459
- Forstenpointner J, Naleschinski D, Wasner G, Hüllemann P, Binder A, Baron R (2019): Sensitized vasoactive C-nociceptors: key fibers in peripheral neuropathic pain. *PAIN Reports* 4, e709
- Frias B, Merighi A (2016): Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules* 21, 797
- Frisco CL, Bramson JB (1993): Periodontal Screening and Recording Perceptions and Effects on Practice. *The Journal of the American Dental Association* 124, 226–232
- Gängler P, Hoffmann T, Willershausen B, Schwenzer N, Ehrenfeld M, Arnold WH, Beer R, Marroquin BB, Burgemeister S, Christoffers AB, et al.: *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie*. 3., unveränderte Auflage; Thieme Verlag 2010
- Gerwin R (2020): Chronic Facial Pain: Trigeminal Neuralgia, Persistent Idiopathic Facial Pain, and Myofascial Pain Syndrome—An Evidence-Based Narrative Review and Etiological Hypothesis. *IJERPH* 17, 7012
- Györfi A, Fazekas Á, Rosivall L (1992): Neurogenic inflammation and the oral mucosa. *J Clinic Periodontology* 19, 731–736
- Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Någren K, Eskola O, Jääskeläinen SK (2003): Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. *Pain* 106, 43–48
- Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG (2004): Altered Sodium Channel Expression in Second-Order Spinal Sensory Neurons Contributes to Pain after Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci* 24, 4832–4839
- Hals EKB, Stubhaug A (2011): Mental and somatic co-morbidities in chronic orofacial pain conditions: Pain patients in need of multiprofessional team approach. *Scandinavian Journal of Pain* 2, 153–154
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (2018) *Cephalalgia* 38, 1–211
- Heeman W, Steenbergen W, Van Dam GM, Boerma EC (2019): Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review. *J Biomed Opt* 24, 1
- Hughes S r., Brain S d. (1994): Nitric oxide-dependent release of vasodilator quantities of calcitonin gene-related peptide from capsaicin-sensitive nerves in rabbit skin. *British Journal of Pharmacology* 111, 425–430
- Ibrahimi K, Vermeersch S, Danser A, Villalón C, Van Den Meiracker A, De Hoon J, MaassenVanDenBrink A (2014): Development of an experimental model to study trigeminal nerve-mediated vasodilation on the human forehead. *Cephalalgia* 34, 514–522

- Ichikawa H, Fukuda T, Terayama R, Yamaai T, Kuboki T, Sugimoto T (2005): Immunohistochemical localization of γ and β subunits of epithelial Na⁺ channel in the rat molar tooth pulp. *Brain Research* 1065, 138–141
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) (2020) *Cephalalgia* 40, 129–221
- Julius D, Basbaum AI (2001): Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203–210
- Kim Juyong, Lee S, Kim Jaekyoon, Ham S, Park JHY, Han S, Jung Y-K, Shim I, Han J-S, Lee KW, Kim Jiyoung (2020): Ca²⁺-permeable TRPV1 pain receptor knockout rescues memory deficits and reduces amyloid- β and tau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics* 29, 228–237
- Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CGM, Sturkenboom MCJM (2009): Incidence of facial pain in the general population. *PAIN* 147, 122
- Kuncz A, Vörös E, Barzó P, Tajti J, Milassin P, Mucsi Z, Elek P, Benedek K, Tarjányi J, Bodosi M (2006): Comparison of Clinical Symptoms and Magnetic Resonance Angiographic (MRA) Results in Patients with Trigeminal Neuralgia and Persistent Idiopathic Facial Pain. Medium-Term Outcome after Microvascular Decompression of Cases with Positive MRA Findings. *Cephalalgia* 26, 266–276
- Labanca M, Gianò M, Franco C, Rezzani R (2023): Orofacial Pain and Dentistry Management: Guidelines for a More Comprehensive Evidence-Based Approach. *Diagnostics* 13, 2854
- Lange DE, Plagmann HC, Eenboom A, Promesberger A (1977): [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch Zahnärztl Z* 32, 44–47
- Lim TKY, Shi XQ, Martin HC, Huang H, Luheshi G, Rivest S, Zhang J (2014): Blood-nerve barrier dysfunction contributes to the generation of neuropathic pain and allows targeting of injured nerves for pain relief. *PAIN* 155, 954
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L (2014): Trigeminal Neuralgia – A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache* 54, 1574–1582
- Maarbjerg S, Wolfram F, Heinskou TB, Rochat P, Gozalov A, Brennum J, Olesen J, Bendtsen L (2017): Persistent idiopathic facial pain – a prospective systematic study of clinical characteristics and neuroanatomical findings at 3.0 Tesla MRI. *Cephalalgia* 37, 1231–1240
- Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV (2002): Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 30, 52–60
- Machado R, Pereira JA, Vitali FC, Bolan M, Rivero ERC (2022): Persistent pain after successful endodontic treatment in a patient with Wegener's granulomatosis: a case report. *Restor Dent Endod* 47, e26
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, et al. (2010): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150, 439–450

- May A (2011): Structural Brain Imaging: A Window into Chronic Pain. *Neuroscientist* 17, 209–220
- Merskey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain (Hrsg.): Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed; IASP Press, Seattle 1994
- Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher, Markus Voll, Karl H. Wesker: Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 6. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland. 2022
- Millan MJ (1999): The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology* 57, 1–164
- Mohapatra DP, Nau C (2005): Regulation of Ca²⁺-dependent Desensitization in the Vanilloid Receptor TRPV1 by Calcineurin and cAMP-dependent Protein Kinase. *Journal of Biological Chemistry* 280, 13424–13432
- Molnár E, Fazekas R, Lohinai Z, Tóth Z, Vág J (2018): Assessment of the test-retest reliability of human gingival blood flow measurements by Laser Speckle Contrast Imaging in a healthy cohort. *Microcirculation* 25, e12420
- Moran MM, Xu H, Clapham DE (2004): TRP ion channels in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology* 14, 362–369
- Mueller D, Obermann M, Yoon M-S, Poitz F, Hansen N, Slomke M-A, Dommes P, Gizewski E, Diener H-C, Katsarava Z (2011): Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. *Cephalalgia* 31, 1542–1548
- Newbrun E (1996): Indices to measure gingival bleeding. *J Periodontol* 67, 555–561
- Nixdorf DR, Drangsholt MT, Ettlin DA, Gaul C, De Leeuw R, Svensson P, Zakrzewska JM, De Laat A, Ceusters W (2012): Classifying orofacial pains: a new proposal of taxonomy based on ontology. *J of Oral Rehabilitation* 39, 161–169
- Nixdorf DR, Law AS, Lindquist K, Reams GJ, Cole E, Kanter K, Nguyen RH, Harris DR, Group NDPC (2016): Frequency, Impact, and Predictors of Persistent Pain Following Root Canal Treatment: A National Dental PBRN Study. *Pain* 157, 159
- Patel B: Pain of Odontogenic and Non-odontogenic Origin. 2015, 1–19
- Peng K-P, Oppermann T (2022): Orofacial pain disorders: An overview and diagnostic approach. *Cephalalgia Reports* 5, 251581632210973
- Prakash S, Rathore C, Makwana P, Dave A (2016): A Cross-Sectional Clinic-Based Study in Patients With Side-Locked Unilateral Headache and Facial Pain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 56, 1183–1193
- Retzepi M, Tonetti M, Donos N (2007): Gingival blood flow changes following periodontal access flap surgery using laser Doppler flowmetry. *Journal of Clinical Periodontology* 34, 437–443
- Robinson PP, Boissonade FM, Loescher AR, Smith KG, Yates JM, Elcock C, Bird EV, Davies SL, Smith PL, Vora AR (2004): Peripheral mechanisms for the initiation of pain following trigeminal nerve injury. *J Orofac Pain* 18, 287–292

- Roustit M, Cracowski J-L (2013): Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends in Pharmacological Sciences* 34, 373–384
- Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL (2010): Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvascular Research* 80, 505–511
- Sann H, Pierau F-K (1998): Efferent functions of C-fiber nociceptors. *Zeitschrift für Rheumatologie* 57, S8–S13
- Scardina GA, Carini F, Noto F, Messina P (2013): Microcirculation in the healing of surgical wounds in the oral cavity. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 42, 31–35
- Schmelz M (2000): Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain* 123, 560–571
- Schmidt, R.F., Thews, G., & Lang, F. .: *Physiologie des Menschen*. Springer, Heidelberg 2000
- Schweiger V, Nocini R, De Santis D, Procacci P, Zanette G, Secchettin E, Del Balzo G, Fior A, Martini A, Nizzero M, et al. (2022): Persistent Idiopathic Facial Pain (PIFP) in Patients Referred to a Multidisciplinary Centre in Italy: A Retrospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine* 11, 3821
- Sendel M, Dunst A, Forstenpointner J, Hüllemann P, Baron R (2023): Capsaicin treatment in neuropathic pain: axon reflex vasodilatation after 4 weeks correlates with pain reduction. *PAIN* 164, 534
- Serra J, Campero M, Ochoa J (1998): Flare and Hyperalgesia After Intradermal Capsaicin Injection in Human Skin. *Journal of Neurophysiology* 80, 2801–2810
- Sessle BJ (2000): Acute and Chronic Craniofacial Pain: Brainstem Mechanisms of Nociceptive Transmission and Neuroplasticity, and Their Clinical Correlates. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 11, 57–91
- Sessle BJ (2005): Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* 71
- Shahbazi A, Feigl G, Sculean A, Grimm A, Palkovics D, Molnár B, Windisch P (2021): Vascular survey of the maxillary vestibule and gingiva—clinical impact on incision and flap design in periodontal and implant surgeries. *Clin Oral Invest* 25, 539–546
- Shaikh S: Management of Odontogenic and Nonodontogenic Oral Pain. In: Cascella M (Hrsg.): *From Conventional to Innovative Approaches for Pain Treatment*. IntechOpen, Rijeka 2019
- Siqueira SRDT de, Siviero M, Alvarez FK, Teixeira MJ, Siqueira JTT de (2013): Quantitative sensory testing in trigeminal traumatic neuropathic pain and persistent idiopathic facial pain. *Arq Neuro-Psiquiatr* 71, 174–179
- Smith JH, Cutrer FM (2011): Numbness matters: A clinical review of trigeminal neuropathy. *Cephalalgia* 31, 1131–1144
- Stjärne P, Lundblad L, Lundberg JM (1993): Mechanical Stimulation and Capsaicin Evoked Vasodilation by Parasympathetic Reflex Mechanisms in the Pig Nasal Mucosa. *Acta Oto-Laryngologica* 113, 649–654

- Sukenaga N, Matsuki Y, Maeda L, Nagai T, Hashimoto K, Takao Y, Hirose M (2019): Neuropathic Characteristics In Patients With Persistent Idiopathic Facial Pain. *Journal of Pain Research* 12, 2801–2805
- Sun W, Miao B, Wang X-C, Duan J-H, Wang W-T, Kuang F, Xie R-G, Xing J-L, Xu H, Song X-J, et al. (2012): Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain* 135, 359–375
- Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR (2007): The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 6, 357–372
- Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, Luutonen S, Pertovaara A, Jääskeläinen S (2011): Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scandinavian Journal of Pain* 2, 155–160
- Treede R-D (2008): Neuropathic pain.
- Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, et al. (2019): Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN* 160, 19
- Ulfenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J (2006): Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neuroscience Letters* 399, 85–90
- Van Der Schueren BJ, De Hoon JN, Vanmolkot FH, Van Hecken A, Depre M, Kane SA, De Lepeleire I, Sinclair SR (2007): Reproducibility of the capsaicin-induced dermal blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imaging. *Brit J Clinical Pharma* 64, 580–590
- Van Zundert J, Hartrick C, Patijn J, Huygen F, Mekhail N, Van Kleef M (2011): Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses. *Pain Practice* 11, 423–429
- Vena DA, Collie D, Wu H, Gibbs JL, Broder HL, Curro FA, Thompson VP, Craig RG (2014): Prevalence of Persistent Pain 3 to 5 Years Post Primary Root Canal Therapy and Its Impact on Oral Health–Related Quality of Life: PEARL Network Findings. *Journal of Endodontics* 40, 1917–1921
- Wirz S, Ellerkmann RK, Buecheler M, Putensen C, Nadstawek J, Wartenberg H-C (2010): Management of Chronic Orofacial Pain: A Survey of General Dentists in German University Hospitals. *Pain Med* 11, 416–424
- Xu C, Wang A, Hoskin ER, Cugini C, Markowitz K, Chang TL, Fine DH (2021): Differential Effects of Antiseptic Mouth Rinses on SARS-CoV-2 Infectivity In Vitro. *Pathogens* 10, 272
- Yuen KCJ, Baker NR, Rayman G (2002): Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy With Isosorbide Dinitrate Spray: A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 25, 1699–1703
- Zakrzewska JM (2013): Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain* 14, 37

- Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P, Wöber-Bingöl Ç (2006): Facial Pain and the Second Edition of the International Classification of Headache Disorders. *Headache* 46, 259–263
- Ziebolz D, Szabadi I, Rinke S, Hornecker E, Mausberg RF (2011): Initial periodontal screening and radiographic findings - A comparison of two methods to evaluate the periodontal situation. *BMC Oral Health* 11, 3
- Ziegeler C, May A (2020): The ICHD definition of ‘facial pain’ should be revised. *Cephalalgia* 40, 1398–1399
- Ziegeler C, Schulte LH, May A (2021): Altered trigeminal pain processing on brainstem level in persistent idiopathic facial pain. *PAIN* 162, 1374
- Permit Instruments. <http://www.perimed-instruments.de/content/pericam-psi-nr/>; abgerufen am 18.07.2024a
- Permit Instruments. http://www.perimed-instruments.de/wp-content/uploads/2019/05/PeriCam_PSI_1200x900px-1030x773.jpg
- Strahlenschutzverordnung. https://www.gesetze-im-internet.de/strlschv_2018/StrlSchV.pdf; abgerufen am 17.07.2024

8 Abkürzungsverzeichnis

AML.....	<i>Acanthiomeateallinie</i>
API	<i>Approximalraum- Plaque- Index</i>
CCD	<i>Charge Coupled Device</i>
CGRP	<i>calcitonin gene- related peptide</i>
CMD	<i>Craniomandibuläre Dysfunktion</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DVT	<i>Digitale Volumentomographie</i>
ICHD-3	<i>The International Classification of Headache Disorders 3rd edition</i>
ICOP	<i>International Classification of Orofacial Pain</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
IOML	<i>Infraorbitallinie</i>
LASCA	<i>Laser Speckle Contrast Analysis</i>
MRA	<i>Magnetresonanzangiographie</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
N.	<i>Nervus</i>
OML	<i>Orbitomeateallinie</i>
PIDAP	<i>Persistent Idiopathic Dentoalveolar Pain</i>
PIFP	<i>Persistierend idiopathischer Gesichtsschmerz</i>
PSA	<i>Panoramaschichtaufnahme</i>
PSI	<i>Parodontaler Screening Index</i>
PTTN.....	<i>Posttraumatische Trigeminale Neuropathie</i>
QST.....	<i>Quantitativ Sensorische Testung</i>
SBI	<i>Sulcus- Blutungs- Index</i>
TRPV1	<i>transient receptor potential vanilloid 1</i>
TST	<i>Taschensondierungstiefe</i>
V1.....	<i>N. ophthalmicus</i>
V2.....	<i>N. maxillaris</i>
V3.....	<i>N. mandibularis</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Zeichnung des menschlichen knöchernen Schädels. OML: Orbitomeateallinie, IOML: Infraorbitallinie, AML:Aacanthiomeateallinie Ziegeler, C., & May, A. (2020). The ICHD definition of 'facial pain' should be revised. Cephalalgia, 40(12), 1398-1399.	6
Abbildung 2.2: Verlauf des Nervus trigeminus und seiner drei Hauptäste. Braus, Hermann; Elze, Curt (1960): Anatomie des Menschen. Periphere Leitungsbahnen II Centrales	13
Abbildung 2.3: Strukturformel Capsaicin C (blau): Seitenkette, lipophiler Teil; B (grün): Säureamidbindung; A (orange): aromatischer Ring, Vanillylteil Basith S, Cui M, Hong S, Choi S. Harnessing the Therapeutic Potential of Capsaicin and Its Analogues in Pain and Other Diseases. Molecules. 2016 Jul 23;21(8):966.....	20
Abbildung 2.4: Darstellung des PeriCam PSI NR Systems. Permit Instruments, 2024, http://www.perimed-instruments.de/wp-content/uploads/2019/05/PeriCam_PSI_1200x900px-1030x773.jpg , 15.08.2024	23
Abbildung 3.1: Darstellung des Studiendesigns	27
Abbildung 3.2:Vorbereitetes Tray vor der Messung von links nach rechts: WHO- Sonde, zahnärztlicher Spiegel, Capsaicin- Einmalspritze, Einwegtrinkhalm, Einwegbecher, Spandex®- Wangen- und Lippenhalter	28
Abbildung 3.3: Schematische Darstellung des Untersuchungsfeldes	29
Abbildung 3.4: Messbereich intraoral mit eingesetztem Wangenhalter Beide Seiten des Spandex®- Wangen- und Lippenhalter umfassen links und rechts die Lippen von innen und außen und spannen diese auf. Die Zahnreihen zur Einstellung der PeriCam und das Vestibulum für die Durchblutungsmessung sind freigegeben. Die Zunge verbleibt durch die Zahnreihen intraoral.....	30
Abbildung 3.5: Position der Studienteilnehmer:innen mit passend eingestellter PeriCam während der Messung	30
Abbildung 3.6: Eigenständige Applikation der Capsaicin- Mundspüllösung durch die Studienteilnehmer:innen	31
Abbildung 3.7: Entsorgung der Capsaicin- Mundspüllösung mittels Einwegtrinkhalm und Einwegbecher durch die Studienteilnehmer:innen	31
Abbildung 4.1: Beispiele der Datenerhebung rechts: gesunde Proband:innen, links: PIFP- Patient:innen rot: OK rechts, Quadrant 1, grün: OK links, Quadrant 2, blau: UK links, Quadrant 3, gelb: UK rechts, Quadrant 4, pink: PIFP- Areal, türkis: PIFP- Areal kontralaterale Seite	44
Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der eingezeichneten Areale zur Analyse der Fragestellung	46

10 Graphische Darstellungsverzeichnis

Graphische Darstellung 4.1: Darstellung des Alters der Studienteilnehmer:innen in den getesteten Kohorten blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen.....	36
Graphische Darstellung 4.2: Übersicht der Verteilung des Alters der Studienteilnehmer:innen blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP-Patient:innen.....	36
Graphische Darstellung 4.3: Lokalisation PIFP 1- Darstellung der absoluten Verteilung der intraoralen Lokalisation des PIFPs in Kohorte 1 als Balkendiagramm; 2- Darstellung der absoluten Verteilung der intraoralen Lokalisation des PIFPs in Kohorte 1 als Kreisdiagramm; 3- Darstellung der absoluten Seitenverteilung des PIFPs in Kohorte 1 im Oberkiefer; 4- Darstellung der absoluten Seitenverteilung des PIFPs in Kohorte 1 im Unterkiefer;	37
Graphische Darstellung 4.4: Schmerzqualität PIFP	38
Graphische Darstellung 4.5: Schmerzquantität PIFP	38
Graphische Darstellung 4.6: Übersicht des täglichen Zahnputzverhaltens blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen	39
Graphische Darstellung 4.7: Übersicht Benutzung von weiteren Mundhygieneartikel 1- Darstellung ob ein weiterer Mundhygieneartikel verwendet wird 2- Darstellung der Form des weiteren Mundhygieneartikels, wenn einer benutzt wird blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen	40
Graphische Darstellung 4.8: Übersicht der PSI- Messergebnisse 1- blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen; 2- rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	40
Graphische Darstellung 4.9: Übersicht der API- Messergebnisse blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	41
Graphische Darstellung 4.10: Übersicht der SBI- Messergebnisse blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	41
Graphische Darstellung 4.11: Übersicht bereits durchgeführter zahnärztlichen Intervention nach Lokalisation blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	42
Graphische Darstellung 4.12: Übersicht der Art der bereits durchgeführten zahnärztlichen Intervention Die Darstellung zählt die mindestens einmalige Durchführung pro Studienteilnehmer:in, mehrfache Durchführung ist möglich, wurde aber in dieser Darstellung nicht erfasst blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	43

Graphische Darstellung 4.13 Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen. blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen	50
Graphische Darstellung 4.14: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen. blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen	54
Graphische Darstellung 4.15: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen. blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	58
Graphische Darstellung 4.16: Darstellung des Alters der Studienteilnehmer:innen der zweiten Analyse in den getesteten Kohorten	59
Graphische Darstellung 4.17: Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen. blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen	61
Graphische Darstellung 4.18: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen. blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	66

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Übersicht der Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen	35
Tabelle 4.2: Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.....	47
Tabelle 4.3: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen. Da die Daten normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels ungepaartem T-Tests.....	47
Tabelle 4.4: Übersicht des parametrischen Tests für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen. Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIPF-Patient:innen.....	48
Tabelle 4.5: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen Unterteilt nach den Kohorten 0 gesunde Proband:innen und Kohorte 1 PIPFPatient:innen jeweils Mittelwertl $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maximl [Max.]) der Daten.....	50
Tabelle 4.6: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen. Da die Daten nicht einheitlich normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Test	51
Tabelle 4.7: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen. Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP-Patient:innen.....	52
Tabelle 4.8: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.....	55
Tabelle 4.9: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen. Da die Daten nicht normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Tests.....	55
Tabelle 4.10: Übersicht des nicht- parametrischen Test für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen. Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP- Patient:innen.....	56

Tabelle 4.11: Übersicht der Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen der zweiten Analyse.....	58
Tabelle 4.12: Übersicht der erhobenen Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.....	59
Tabelle 4.13: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen. Da die Daten normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels parametrischen T- Test	60
Tabelle 4.14: Übersicht des parametrischen Tests für die Daten während der Ruhemessung in den unterschiedlichen Messbereichen. Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIPF-Patient:innen.....	60
Tabelle 4.15: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen Unterteilt nach den Kohorten 0- gesunde Proband:innen und Kohorte 1- PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maxima [Max.]) der Daten.....	62
Tabelle 4.16: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen. Da die Daten nicht einheitlich normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Test	62
Tabelle 4.17: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen. Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIPF- Patient:innen.....	63
Tabelle 4.18: Übersicht der erhobenen Daten nach gefäßerweiternder Stimulation in den unterschiedlichen Messbereichen. blau: Kohorte 0- gesunde Proband:innen, rot: Kohorte 1- PIPF-Patient:innen	64
Tabelle 4.19: Übersicht der erhobenen Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen Unterteilt nach den Kohorten 0 gesunde Proband:innen und Kohorte 1 PIPF-Patient:innen jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Minima [Min]., Maximl [Max.]) der Daten.....	64
Tabelle 4.20: Übersicht des Tests auf Normalverteilung für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen. Da die Daten nicht einheitlich normalverteilt sind, empfiehlt sich die weitere Datenanalyse mittels nicht-parametrischen Test	65

Tabelle 4.21: Übersicht des nicht- parametrischen Test für die Daten der Durchblutungsdifferenz in den unterschiedlichen Messbereichen. Darstellung des Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut zwischen gesunden Proband:innen und PIFP- Patient:innen.....	65
Tabelle 4.22: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP Quadranten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung. Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP-Patient:innen und Kohorte 0- gesunde Proband:innen.....	67
Tabelle 4.23: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP Areal zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung. Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP- Patient:innen.....	68
Tabelle 4.24: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP Kiefer zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung. Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP-Patient:innen und Kohorte 0- gesunde Proband:innen	69
Tabelle 4.25: Übersicht des nicht- parametrischen Tests für die intraindividuellen Daten im PIFP- Areal zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung. Darstellung des intraindividuellen Vergleichs der Durchblutung der Mundschleimhaut bei Kohorte 1- PIFP-Patient:innen und Kohorte 0- gesunde Proband:innen	69

12 Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich von Herzen bei all den Menschen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben. Die vergangenen Jahre waren nicht nur arbeitsintensiv, sondern auch geprägt von wertvollen Begegnungen, inspirierenden Gesprächen und kontinuierlicher Unterstützung- fachlich wie menschlich.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Arne May für die Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit, die klinischen Untersuchungen am Zentrum für Experimentelle Medizin des UKE durchführen zu dürfen. Seine fachliche Expertise, sein konstruktives Feedback und seine motivierende Art haben meine Arbeit entscheidend geprägt und mir geholfen, in schwierigen Phasen den Fokus zu bewahren.

Ebenso danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Hauke Basedau für seine engagierte Betreuung während der gesamten Promotionszeit. Mit seinem Blick fürs Detail, seiner Geduld und seinem stetigen fachlichen Input war er für mich eine wichtige Konstante. Seine Ermutigung und Gesprächsbereitschaft haben wesentlich zur inhaltlichen und strukturellen Gestaltung dieser Arbeit beigetragen.

Dem gesamten Team des Instituts für systemische Neurowissenschaften und der Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz danke ich für die freundliche und offene Aufnahme, die kollegiale Zusammenarbeit und das Gefühl, von Anfang an Teil einer wertschätzenden Gemeinschaft zu sein. Die angenehme Arbeitsatmosphäre und der offene Austausch haben diese Zeit für mich besonders gemacht.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meiner Familie und meinen Freund:innen- für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre aufrichtige Anteilnahme.

Besonders danke ich meinen Eltern Friedrich-Wilhelm und Susanne für ihre bedingungslose Unterstützung, ihre unerschütterliche Zuversicht und das Vertrauen, das sie mir immer entgegengebracht haben. Ohne euch wäre vieles nicht möglich gewesen. Von Herzen danke ich meinem langjährigen Freund Jobin Strunk, der mich über all die Jahre hinweg mit persönlicher Rückendeckung, klarem Rat und tiefgründigem, inspirierendem Austausch begleitet hat. Seine Unterstützung war für mich weit mehr als nur eine Hilfe bei dieser Arbeit – sie war ein stetiger Rückhalt.

Mit großer Dankbarkeit blicke ich auf diesen Lebensabschnitt zurück – und bin sehr froh, ihn gemeinsam mit all jenen gegangen zu sein, die mich auf so vielfältige Weise begleitet haben.

13 Erklärung des Eigenanteils

Die vorliegende Dissertation entstand unter wesentlicher eigener Mitarbeit. Frau Natascha Pape war verantwortlich für die Studienkonzeption, die vollständige Datenerhebung sowie die Interpretation und Analyse der erhobenen Daten. Darüber hinaus erfolgte die Erstellung der gesamten Dissertation durch Frau Pape.

Herr Priv.-Doz. Dr. Hauke Basedau wirkte an der Studienkonzeption mit und unterstützte die Interpretation sowie die Analyse der Ergebnisse.

Herr Prof. Dr. Arne May war an der Studienkonzeption beteiligt.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift