

Aus der Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Glückstraße 11, 91054 Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. dent. Manfred G. Wichmann

**Die Wirksamkeit von Clonacepam bei Patienten
mit Burning Mouth Syndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Kristina Korb
aus Lichtenstein/Sa.



Gedruckt mit der Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. J. Schüttler
Referent: PD Dr. med. dent. Dr. phil. S. Heckmann
Korreferent: Prof. Dr. med. dent. M. Wichmann

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2010

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.2	Grundlagen der Arbeit	8
1.2.1	Anatomie der Mundhöhle	8
1.2.2	Nervale Versorgung der Mundhöhle	10
1.2.3	Klinik des Burning Mouth Syndroms	12
1.2.4	Pharmakologische Eigenschaften von Clonazepam	13
1.2.5	Hintergrund der Studie	16
2	Material und Methode	18
2.1	Patienten	19
2.2	Voruntersuchungen	20
2.2.1	Anamnese	20
2.2.2	Inspektion des Mund-, Kiefer und Gesichtsbereiches	21
2.2.3	Schmerzskala	21
2.2.4	Depressionsindizes und Demenzausschluss	22
2.2.5	Schmecktest	22
2.2.6	Riechtest	23
2.2.7	Speichelfließrate	23
2.2.8	Zungenabstrich	23
2.2.9	Laborparameter	24
2.3	Ausschlusskriterien	24
2.4	Randomisierung der Patienten	25
2.5	Verblindung der Studie	25
2.6	Medikation	26
2.7	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	27
4	Diskussion	32
5	Zusammenfassung	34
6	Summary	35
7	Literaturverzeichnis	36
8	Protokolle	40
9	Anhang	58

1 Einleitung

Das Burning Mouth Syndrom (BMS) ist eine komplexe, chronische Störung, welche durch schmerzhafte, brennende Empfindungen in der Mundhöhle, wie Gaumen, Zunge, Vestibulum und Lippen (Huang et al. 1996, Grushka et al. 1987) charakterisiert ist. Des Weiteren sind abnorme Geschmackssensationen und Mundtrockenheit häufig assoziierte Symptome dieser Krankheit (Haneke 1980). Äußerlich sind an der Schleimhaut keine Veränderungen erkennbar, auch klinische Parameter, wie Schleimhautveränderungen und Laborwerte zeigen keine Auffälligkeiten.

Die Patienten beschreiben den Schmerz als dumpf und kontinuierlich. Die Beschwerden setzen am späten Vormittag ein, nehmen im Laufe des Tages zu und erreichen am Abend ihr Maximum. Ein Nachlassen der Symptome ist bei Ablenkung der Patienten zu beobachten, wie z.B. durch Essen, Trinken oder einer anderen Beschäftigung (Haneke 1980).

Zur Bezeichnung dieses Krankheitsbildes verwendet man auch den Begriff Zungenbrennen oder Glossodynie. In der internationalen Fachliteratur wird der Begriff Burning Mouth Syndrom gebraucht, so dass in dieser Arbeit nur dieser Terminus Verwendung findet.

Das Burning Mouth Syndrom tritt häufiger auf als im Allgemeinen angenommen wird. Vorliegende Schätzungen belaufen sich auf 0,7-18 % der Bevölkerung (Hakeberg et al. 1997, Tammiala-Salonen et al. 1993). Die Mehrheit der erkrankten Personen ist zwischen 45 und 60 Jahre alt, wobei Frauen im peri- oder postklimakterischen Alter häufiger betroffen sind. Kinder und Jugendliche sind kaum betroffen, Patienten unter 30 Jahren leiden nur in Ausnahmefällen an BMS (Haneke 1980, Basker et al. 1978, Jääskeläinen et al. 1997). Bei BMS unterscheidet man lokale, systemische und psychogene Ursachen.

Zu den lokalen Faktoren zählen chronisch-traumatische Irritationen der Mundschleimhaut, verursacht durch scharfe Prothesenränder oder Druckstellen, überstehende Füllungs- und Kronenränder, orale Habits wie Zungenpressen und Lippensaugen, sowie allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Restmonomergehalt von Kunststoffprothesen (Grushka et al. 1987, Grinspan et al. 1995, Jääskeläinen et al. 1997, Jerlang 1997). Brennende Schmerzempfindungen können auch bei lokalen Schleimhautveränderungen und Verhornungsstörungen, wie z.B. oralem Lichen und Leukoplakien, auf-

treten. Auch Pilzinfektionen in der Mundhöhle, überwiegend durch *Candida albicans* verursacht, sowie durch Bakterien hervorgerufene Entzündungen der Schleimhaut können den Brennschmerz als Symptom haben.

Als systemische Ursachen sind Diabetes mellitus, Vitaminmangelerkrankungen, Eisenmangelanämie, falsche Ernährung und hormonelle Veränderungen nach der Menopause aufzuführen. Krankheitsursachen von psychogener Natur stellen ein diagnostisches und therapeutisches Problem für den Patienten und auch den behandelnden Arzt dar. Stress, Belastung, Kanzerophobie und Depressionen sind nur einige dieser psychogenen Faktoren, da sie die Schmerzschwelle herabsetzen und somit dieses Syndrom verstärken (Grinspan et al. 1995, Grushka 1987). Oft sind die Patienten durch das ständige Brennen depressiv verstimmt oder zeigen psychische Auffälligkeiten, z.B. Angstzustände. Eine Vielzahl der Patienten gibt jedoch keinen der oben genannten Faktoren in der Anamnese an. Diese Missempfindungen werden dann als BMS unbekanntes Ursprungs oder als ideopathisches BMS bezeichnet.

Die Behandlung des Burning Mouth Syndroms ist als schwierig zu bezeichnen, da alle ursächlichen Therapieversuche noch zu keinem Erfolg geführt haben. Dies ist vor allem auf die Problematik der Ursachenfindung zurückzuführen (Bartkiw und Pynn 1994, Savage 1996, Grushka 1987). Die hartnäckige Therapieresistenz veranlasst die Patienten zum häufigen Arztwechsel in der Hoffnung, dass ihnen endlich geholfen wird (Haneke 1980). Allgemeinerkrankungen sind entsprechend ihrer Ätiologie zu behandeln, ganz gleich, ob sie als Ursache des BMS oder lediglich als Begleiterkrankung angesehen werden. Nicht erfolgreich waren die Therapie mit Vitaminen der B-Gruppe und die Gabe von Sexualhormonen. Eine Östrogentherapie ist im Allgemeinen wirkungslos, andererseits kann jedoch die Gabe von Östrogenen bei Frauen im Klimakterium stark suggestiv wirksam sein. Sexual- und anabole Hormone können in gewissem Maße Symptome einer klimakterischen Involutionen-depression verbessern (Grushka 1987). Haneke verabreichte gering dosierte trizyklische Antidepressiva, welche einen geringen Behandlungserfolg erzielten (Haneke 1980).

Das Burning Mouth Syndrom wird häufig falsch oder gar nicht diagnostiziert und somit schlecht oder gar nicht behandelt (Savage 1996, Bartkiw und Pynn 1994).

Als weitere Ursachen für das Brennen wurde bei Patienten mit Burning Mouth Syndrom eine veränderte Durchblutung der Mundschleimhaut bei Trockeneisstimulation festgestellt, was als abnormale neurovaskuläre-mikrozirkuläre Regulation zu sehen ist (Heckmann et al. 2001) und auf einen neuropathologischen Befund der kranialen Nerven hindeutet.

Eine andere mögliche Ursache für die Brennschmerzen könnte eine Fehlfunktion des VII. Hirnnerven (N. facialis) sein, der im Normalfall die Hirnnerven V (N. trigeminus) und IX (N. glossopharyngeus) hemmt. Somit kann eine Geschmacksstörung mit einem Verlust der zentralen Inhibition der afferenten trigeminalen Schmerzfasern assoziiert sein. Diese kann wiederum zu oralen Brennschmerzen führen (Grushka et al. 2002).

1.2 Grundlagen der Arbeit

1.2.1 Anatomie der Mundhöhle

Die Mundhöhle steht am Anfang des Digestionssystems des Menschen.

Die Verdauung beginnt mit dem Ergreifen der Nahrungsstoffe durch Lippen und Zähne, sowie deren mechanische Zerkleinerung in der Mundhöhle.

Im hinteren Teil beginnt die Einspeichelung der Nahrungsbrocken und das Verschlucken der jeweiligen Bissen. Dieser Ablauf wird als Vorbereitungsphase bezeichnet. Wichtig für die Verdauung und die Abwehr sind die unzähligen Speicheldrüsen. In den vorderen Abschnitt der Mundhöhle münden die gemischten Speicheldrüsen, wie die Gl. labiales, aber auch die großen Unterzungendrüsen, wie die Gl. sublinguales und submandibulares. In den mittleren Teil münden die seröse Gl. parotis und die kleinen serösen Drüsen der Zungenmitte. Im hinteren Drittel sorgen die Gl. pharyngeae und palatinae für eine Einschleimung der Nahrungsbrocken. Lymphatische Zellen am Übergang zum Pharynx dienen der Infektionsabwehr (Waldeyer-Ring).

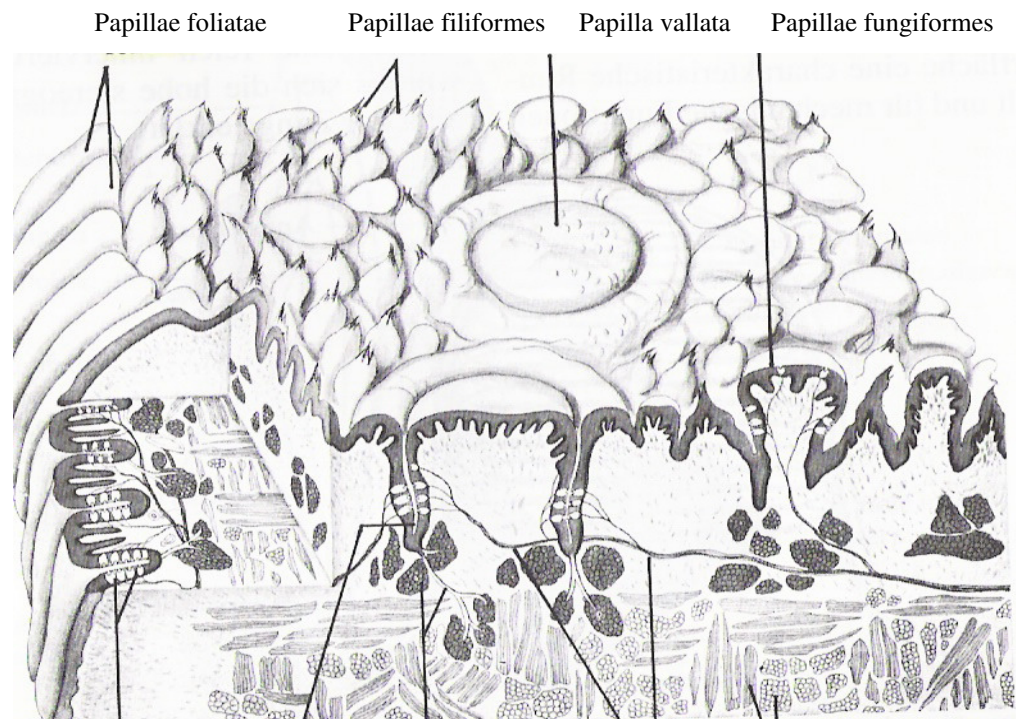
Die Mundschleimhaut besitzt ein hohes Regenerationspotential und eine gute Durchblutung, sie besteht aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, im Aufbau der Epidermis ähnlich. Es finden sich je nach Region unterschiedlich viele kleine Speicheldrüsen. Die Tunica propria ist lockerer als das Korium. Die Submukosa enthält Kollagenfasern, Fettläppchen, Drüsen und elastische Fasern.

Die Mundschleimhaut wird in 3 verschiedene Bereiche eingeteilt:

1. Spezialisierte Mukosa bedeckt den Zungenrücken und enthält Geschmacksknospen
2. Mastikatorische Schleimhaut überzieht den harten Gaumen und die Gingiva
3. Auskleidende Mukosa bedeckt Wangen, Lippen, Mundboden und weichen Gaumen.

Die Gefäßversorgung ähnelt ebenfalls der der Haut, sie ist sehr gut durchblutet und somit verantwortlich für die rote Färbung. Die reiche Innervation der Mundschleimhaut dient nicht zuletzt der nervalen Kontrolle durch sensorische, gustatorische und taktile Informationen.

Die Zunge als massiver Muskelkörper sorgt für die Bewegung der Nahrung, dient der Geschmackswahrnehmung und der Sprechfunktion. Die Zunge kann in einen Zungenkörper und in eine Zungenwurzel eingeteilt werden, welche hinter dem Sulcus terminalis beginnt. Der Sulcus terminalis ist posterior der Papillae vallatae lokalisiert. Die Zungenwurzel besitzt keine Papillen, ist aber mit Lymphfollikeln und den Zungentonsillen ausgestattet. Geschmacksknospen kommen in den Papillen, der Schleimhaut des Gaumens, Oropharynx, Larynx und dem oberen Oesophagus vor. Zu den gustatorischen Papillen zählen die Papillae vallatae, foliatae, sowie fungiformes (Abb. 1).



Geschmacksknospen Wallgraben Spüldrüsen Geschmacksnerven Muskulatur

Abb. 1: Lokalisation der Geschmacksknospen in Bereich der Zungenpapillen

(Rohen und Lütjen-Drecoll, S. 256)

Es gibt ungefähr 4600 Geschmacksknospen, wobei die Papillae vallatae mit 48 % die Mehrheit ausmachen. Diese Papillen liegen anterior des Sulcus terminalis in einer Linie. Sie messen 2 bis 8 mm im Durchmesser und werden von einem Nervenfasergeflecht des N. glossopharyngeus sensorisch versorgt.

1.2.2 Nervale Versorgung der Mundhöhle

Der N. trigeminus ist der wichtigste somatosensible Nerv für das Gesicht und die angrenzenden Regionen. Er übermittelt die Empfindungen für Schmerz und Temperatur, sowie für alle Arten von Berührung und Druck (Abb. 2). Er innerviert mit seinen motorischen Anteilen die Kaumuskulatur, den vorderen Bauch des M. digastricus, den M. mylohyoideus, den M. tensor tympani und den M. tensor veli palatini. Von den Rezeptoren in der Schleimhaut ziehen die Axone über periphere Äste des N. trigeminus in Richtung Gehirn zum Ganglion trigeminale.

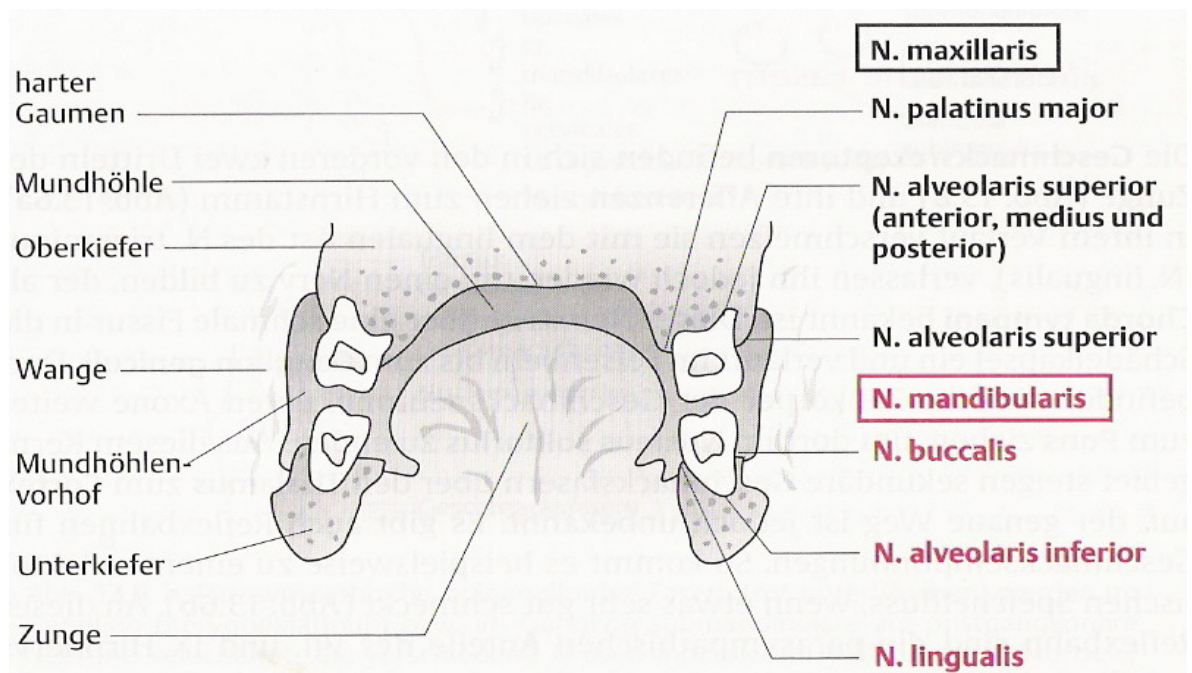


Abb. 2: Sensible Innervation der Zähne und des Zahnfleisches (Gertz S. 85)

Als weiterer wichtiger Nerv ist der N. facialis zu nennen. Er besitzt drei Hauptkomponenten: spezielle sensorische Fasern für Geschmack in den vorderen zwei Dritteln der Zunge; parasympathische Fasern zur Glandula sublingualis, Glandula submandibularis und Glandula lacrimalis, sowie willkürliche motorische Fasern zu den gemischten Muskeln.

Der N. glossopharyngeus hat ebenfalls drei Hauptkomponenten: spezielle sensorische Geschmacksneurone für das hintere Drittel der Zunge; parasympathische Fasern für die Glandula parotis und sensible Neurone für die Tuba auditiva, den Zungengrund, das Trommelfell und den Pharynx. Die peripheren Axone des N. glossopharyngeus versorgen die Geschmacksknospen und übernehmen die sensorische Innervation der Papillae vallatae und foliatae.

Die Hirnnerven VII, IX und X enthalten sensorisch-gustatorische Fasern. Der V. Hirnnerv teilt sich in 3 Hauptäste, V1 als Nervus ophthalmicus, V2 als Nervus maxillaris und V3 als Nervus mandibularis. Der XII. Hirnnerv wird als Nervus hypoglossus bezeichnet, er versorgt motorisch die Zunge.

Der N. vagus innerviert die Geschmacksknospen des Larynx, der Epiglottis und des proximalen Oesophagus. Er innerviert motorisch die Muskulatur des Pharynx und des Larynx. Klinisch wichtige Reflexe, wie der Brechreflex, der Schluckreflex und der Hustenreflex werden von diesem Nerv gesteuert.

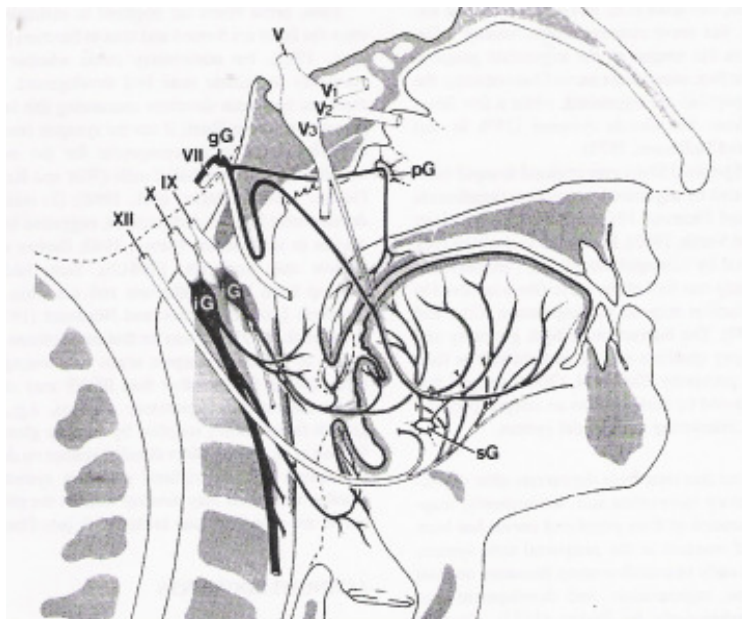


Abb. 3: Darstellung der Innervation der Zunge
und der Geschmacksknospen (Gertz, S. 91)

gG- Ganglion geniculate, pG- Ganglion pterygopalatinum,
iG- Ganglion inferius von IX und X, sG- Ganglion
submandibulare

Der N. facialis innerviert die mimischen Gesichtsmuskeln, den M. stapedius des Mittelohres, die Glandula sublingualis, submandibularis und lacrimalis. Er transportiert die Geschmackssensationen der Geschmacksknospen der fungiformen und filiformen Papillen zu den ipsilateralen vorderen zwei Dritteln der Zunge. Dies geschieht über den N. lingualis zur Chorda thympani. Von den anterioren Anteilen der Zunge folgen die Geschmacksfasern dem Nervus lingualis nahe dem 3. Molar, entlang der medialen Seite der Mandibula. Danach verlassen diese Fasern den N. lingualis und schließen sich der Chorda thympani an, welche das Mittelohr passiert und sich dann dem N. facialis in Richtung Hirnstamm anschließt. Da der N. facialis einen langen und sehr gewundenen Weg geht, ergibt sich ein erhöhtes Verletzungsrisiko an verschiedenen Stellen (Bromley 2000).

1.2.3 Klinik des Burning Mouth Syndroms

Für eine zielsichere Diagnostik ist es sehr wichtig, die Hauptmerkmale des Burning-Mouth-Syndroms zu kennen, welche von der Deutschen-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) zusammengefasst wurden:

- Patienten sind häufig Prothesenträger
- oft erfolgt eine Eigentherapie mit diversen Spüllösungen
- Patienten haben schon mehrere Ärzte erfolglos konsultiert
- im Mund ist kein pathologischer Befund zu erkennen
- der Verlauf ist oft chronisch
- subjektiv empfundene Geschmacksstörungen
- verminderte Speichelflussrate
- anfangs oft phasenhafter Verlauf mit beschwerdefreien Intervallen
- später ansteigender Schmerz, zunehmend im Tagesverlauf
- überwiegend Frauen im mittleren und höheren Lebensalter
- quälender, brennender Schmerz
- häufig vom Patienten beobachteter zeitlicher Zusammenhang des Brennens mit der Eingliederung einer neuen Prothese

Diese Symptome finden sich am häufigsten an der Zungenspitze, des Weiteren im Vestibulum, an den Lippen, den Wangeninnenseiten und dem Gaumendach. Die Beschwerden sind nicht auf ein Innervationsgebiet beschränkt (Haneke 1980). Oft nimmt die Intensität der Schmerzen im Laufe des Tages zu und wird bis zum Abend fast

unerträglich. Das Brennen kann bei der Nahrungsaufnahme oder bei angeregter Tätigkeit verschwinden. Organische Krankheiten als Ursache für das BMS sind selten. Wichtig ist, eine organische Krankheit auszuschließen, wenn die Beschwerden beim Essen nicht nachlassen. Somit lässt sich durch die genaue Beobachtung des Tagesverlaufs der Beschwerden schon eine Verdachtsdiagnose erstellen.

Nach Haneke ist BMS in der überwältigenden Mehrzahl der Fälle Symptom einer psycho-somatischen Erkrankung. Viele BMS-Patienten leiden an einer Depression oder an abnormen Erlebnisreaktionen (Neurosen), bzw. abnormen Persönlichkeitsentwicklungen (Psychopathien) (Haneke 1980).

Heckmann et al. führten 2001 eine Studie mit Trockeneisstimulation der Mundschleimhaut an Patienten mit BMS durch. Dabei wurde eine erhöhte Reaktivität an Zungenspitze und im Vestibulum festgestellt. In einer Pilotstudie befasste man sich mit der Therapie von BMS mit Gabapentin, einem Mittel gegen neuropathische Schmerzen (Heckmann et al. 2006). Dabei betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 3,3 Wochen. Gabapentin wurde 3mal täglich verabreicht und bis zu einer Maximaldosis von 2400 mg/d erhöht. Die BMS-Patienten zeigten leichte Besserungen der Brennschmerzen.

Auf Grund der Ergebnisse dieser früheren Studien ergab sich der Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des BMS zu suchen.

1.2.4 Pharmakologische Eigenschaften von Clonacepam

Im Allgemeinen wirken Benzodiazepine dosisabhängig anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend, hypnotisch und zentral muskelrelaxierend und haben dabei nur geringe kardiopulmonale Nebenwirkungen. Mit der alleinigen Anwendung von Benzodiazepinen, wie Clonacepam, wird keine Analgesie erreicht. Die verschiedenen Benzodiazepine sind alle strukturell ähnlich aufgebaut und haben den gleichen Wirkmechanismus, unterscheiden sich aber in Ihrer Wirkungspotenz und in ihrer Wirkungsdauer.

Benzodiazepine hemmen die Ausbreitung von Anfällen im Gehirn und von generalisierten Krämpfen durch eine Potenzierung der hemmenden Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA im ZNS. Clonacepam findet aufgrund seiner krampfhemmenden Wirkung im Bereich des Zentralnervensystems Anwendung bei der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten

tonisch-klonischen Krisen. Es ist auch bei Epilepsien, besonders fokalen Anfällen, des Erwachsenen angezeigt.

Die Behandlung mit Benzodiazepinen, wie Clonacepam, kann zu Abhängigkeit führen (Grushka et al. 2000, Epstein et al. 1997). Diese ist stärker ausgeprägt bei Patienten mit Alkohol- und Drogenabhängigkeit, auffälligen Persönlichkeitsmerkmalen oder anderen schweren psychiatrischen Erkrankungen. Das Auftreten von Entzugserscheinungen ist abhängig von der Dosis und der Dauer der Therapie und reicht von wenigen Stunden bis zu einer Woche und länger. Die Entzugserscheinungen können sich in Zittern, Schwitzen, Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Muskelschmerzen äußern.

Clonacepam kann das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr erheblich beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol. Die antikonvulsive Wirkung ist stärker ausgeprägt als die anderen Wirkungsqualitäten. Der Wirkungsmechanismus besteht in der Verstärkung der im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemmmechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) beteiligt ist. Benzodiazepine verstärken die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA an seinem Rezeptor (Goddard et al. 2004). Es gibt zwei verschiedene Typen von GABA-Rezeptoren, GABA-A und GABA-B, welche prä- und postsynaptisch liegen können. Die Benzodiazepine wirken zentral am GABA-A-Rezeptor (Charney et al. 2001). Dieser Rezeptorkomplex enthält Bindungsstellen, unter anderem für GABA, Benzodiazepine, Barbiturate, gewisse Steroide und einen Chloridkanal, der durch den inhibitorischen Neurotransmitter GABA geöffnet wird und zu einer Hyperpolarisation der Neurone führt. Die Bindung der Benzodiazepine löst eine allosterische Veränderung des GABA-A-Rezeptors aus, so dass dieser effektiver stimuliert werden kann. Daraus folgt die Öffnung des Chloridkanals und eine verstärkte Hyperpolarisation (Abb. 4). Die Anwesenheit und Bindung von GABA an den Rezeptor induziert eine Veränderung der Benzodiazepinbindungsstelle, was zu einer erhöhten Affinität des Rezeptors für Benzodiazepine führt.

Benzodiazepine antagonisieren daneben zu einem gewissen Teil auch Serotonin und führen dabei zu einer verminderten Freisetzung von Acetylcholin im ZNS.

GABA-A-Rezeptoren bestehen aus fünf Untereinheiten, die eine zentrale Pore mit Selektivität für Chloridionen bilden. Es sind sieben verschiedene Klassen von Untereinheiten mit mehreren Variationen bekannt (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , ρ 1-3). Die meisten GABA-A-Rezeptoren bestehen aus zwei α -, zwei β - und einem γ -Teil. Die

Rolle der δ -, ε - und θ -Untereinheiten ist noch nicht vollständig geklärt (Crestani et al. 2002). Rezeptoren, welche eine $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ und $\alpha 5$ -Untereinheit besitzen, können durch Benzodiazepine moduliert werden. Rezeptoren mit einer $\alpha 4$ - oder einer $\alpha 6$ - Untereinheit sind insensitive für Benzodiazepine (Crestani et al. 2002). Rezeptoren mit einer $\alpha 1$ -Untereinheit sind am häufigsten im ZNS vorhanden, sie machen 60% aller GABA-A-Rezeptoren aus. Rezeptoren mit $\alpha 2$ - oder $\alpha 3$ -Untereinheiten sind im Vergleich dazu weniger häufig, nur je zu 15% im Gehirn vorhanden. Dagegen sind Rezeptoren mit einer $\alpha 5$ -Untereinheit am seltensten und kommen vor allem im Hippocampus vor.

Die sedative Wirkung, die anterograde Amnesie und zu einem Teil auch die antikonvulsive Wirkung werden durch die $\alpha 1$ -GABA-A-Rezeptoren vermittelt (Crestani et al. 2002). Die anxiolytische Wirkung hingegen kommt durch die Bindung der Benzodiazepine an $\alpha 2$ -GABA-A-Rezeptoren, die vor allem im limbischen System lokalisiert sind, zustande. Die muskelrelaxierende Wirkung der Benzodiazepine wird primär durch $\alpha 2$ -GABA-A-Rezeptoren, bei höheren Konzentrationen aber auch von $\alpha 3$ -GABA-A-Rezeptoren vermittelt. Für die muskelrelaxierende Wirkung sind höhere Dosierungen erforderlich als für die anxiolytische Wirkung.

Im Gegensatz zu anderen Sedativa haben Benzodiazepine nur geringe periphere Wirkungen. Atmung und Kreislauf werden durch klinische Dosierungen nicht beeinflusst. Allerdings kann es bei zu schneller intravenöser Injektion aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung zu einem Atemstillstand kommen. Zusätzlich können Benzodiazepine die atemdepressiven Effekte anderer Anästhetika verstärken.

Die Wirkungen der Benzodiazepine können durch Applikation der spezifischen Antagonisten Flumazenil und Sarmazenil aufgehoben werden.

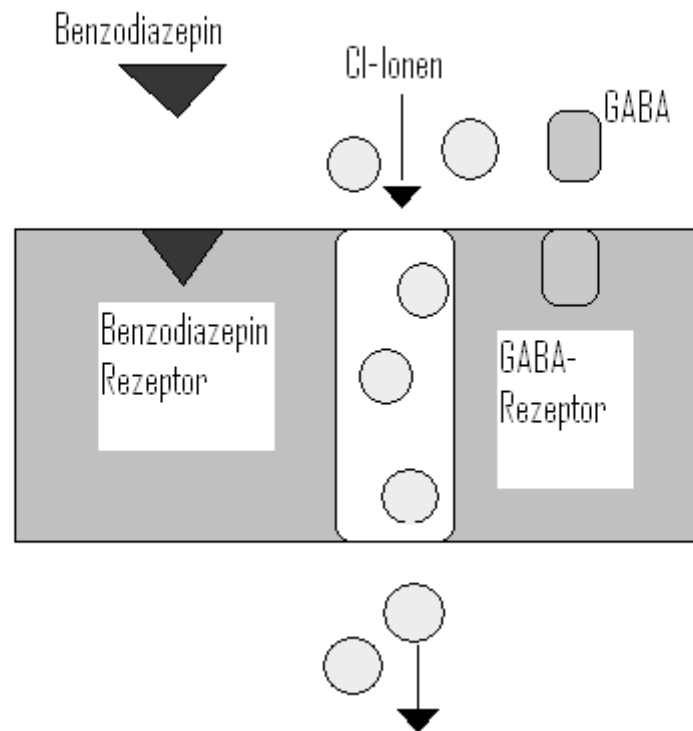


Abb. 4: Wirkung der Benzodiazepine am Chlorid-Ionenkanal

Nach oraler Gabe von Clonacepam werden maximale Plasmakonzentrationen durchschnittlich nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt laut Packungsbeilage des Pharmaherstellers La Roche im Mittel 1,7 Stunden. Ein steady state wird nach 4 bis 6 Tagen erreicht. Von der oralen Dosis werden ca. 50% renal und 9 bis 26 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 bis 40 Stunden. Als Hauptmetaboliten entstehen 7-Amino-Derivat, 7-Acetamino-Derivat und geringe Mengen des 3-Hydroxy-Derivates, wobei diese Metaboliten keine klinisch relevante Aktivität besitzen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 83% bis 87%. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 71 bis 76.

1.2.5 Hintergrund der Studie

Das Krankheitsbild der BMS-Patienten gleicht dem anderer chronisch Kranker mit einer Trigeminusneuralgie, einer Varizella-Zoster-Neuralgie oder mit Phantomschmerz (Lauria et al. 2005). Daher liegt es nahe, dass es sich auch bei BMS um einen chronisch neuropathischen Schmerz handelt. Die angewendeten Therapien mit trizyklischen Antidepressiva oder Sexualhormonen waren bislang erfolglos. BMS-Patienten leiden nicht selten durch den andauernden Brennschmerz an depressiven Verstimmungen, Abgeschlagenheit, Depressionen bis hin zur Suizidgefahr. Clonacepam ist ein GABA-Ago-

nist (Gamma-Amino-Buttersäure-Agonist) und wirkt hemmend auf die Erregungsleitung von Nervenzellen. Clonacepam kann gleichzeitig mit anderen antiepileptischen Mitteln eingesetzt werden. Bei der Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Medikamenten muss die Dosierung jedes einzelnen Medikamentes angepasst werden, da eine gegenseitige Verstärkung möglich ist. In dieser Studie wird Clonacepam als Monopräparat eingesetzt.

Ein ähnlich wirkendes Präparat, namens Gabapentin, sollte laut jüngsten Berichten ebenfalls bei BMS zum Einsatz kommen, da es auch bei neurologischen Schmerzzuständen, idiopathischer Trigeminalneuralgie, Phantomschmerzen und schweren Depressionen erfolgreich an der Therapie beteiligt war (Moretti et al. 2000, Solaro et al. 2000, Ondo et al. 2000, Gorson et al. 1999, Morello et al. 1999, Rosenberg et al. 1997). Gabapentin hat jedoch eine geringe Wirkung auf die Brennschmerzen von BMS-Patienten gezeigt (Heckmann et al. 2005). Clonacepam kann eine geringe bis moderate Besserung des Brennschmerzes bewirken (Culhane et al. 2001). Basierend auf diesen Berichten und der Tatsache, dass das Burning Mouth Syndrom und seine Auslöser noch nicht genügend erforscht sind, wurde an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg eine randomisierte Therapie-Studie an einer Gruppe von BMS-Patienten initiiert. Clonacepam eröffnet eine neue Therapieoption, da es zentral wirksam ist und die Erregungsleitung der Nervenzellen hemmt, welche für die Weiterleitung des Brennschmerzes verantwortlich sind. Das Medikament ist im Allgemeinen gut verträglich. Bei der Einnahme von Clonacepam ist häufiger mit folgenden Reaktionen zu rechnen: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Muskelschwäche, Benommenheit, Ataxie und verlängerte Reaktionszeit. Während der Studie wird das Medikament einmal täglich, nach einer Mahlzeit, mit reichlich Flüssigkeit, eingenommen. Die Tagesdosis von Rivotril® entspricht 0,5 mg Cloacepam für 9 Wochen.

2 Material und Methode

Der Ablauf dieser Studie wurde im Voraus festgelegt und lief bei jedem Patienten in der gleichen Reihenfolge ab (Tab. 1).

2 Wochen vor Beginn	Behandl.-beginn	Nach 3 Wochen	Nach 6 Wochen	Behandl.-ende	2 Wochen nach der Behandl.
Anamnese, Speichel-fließrate	Medi-kament übergeben	Speichel-fließrate	Speichel-fließrate	Speichel-fließrate	Speichel-fließrate
Befund, OPG, Schmerzskala		Schmerz-skala	Schmerz-skala	Schmerz-skala	Schmerz-skala
Schmecktest		Test nach Beck	Test nach Beck	Schmeck-test	Schmeck-test
Riechtest		Test nach Zerssen	Test nach Zerssen	Riechtest	Riechtest
Test nach Beck				Test nach Beck	Test nach Beck
Test nach Zerssen				Test nach Zerssen	Test nach Zerssen
Blutbild				Rivotril [®] -Tropfen mitgegeben	Blutbild
Zungenabstrich				Entblindung	

Tabelle 1: Reihenfolge der durchgeführten Maßnahmen

Zur 1. Sitzung wurden die oben aufgeführten Voruntersuchungen durchgeführt. Nach deren Auswertung wurde festgelegt, ob der Patient an der Studie teilnehmen konnte. Mit dem Patienten wurde erneut ein Termin vereinbart, bei dem das Verum bzw. das Placebo mitgegeben wurde. Die Patienten wurden einmal wöchentlich angerufen, um eventuell aufgetretene Probleme zu diskutieren und zu dokumentieren.

Nach drei und sechs Wochen Medikamenteneinnahme wurden die Patienten in der Zahnklinik vorstellig. Dabei wurden Speichelfließrate, die Höhe der Schmerzen und entstandene Depressionen durch die Medikamenteneinnahme an Hand der Tests nach Beck und Zerssen notiert.

Den nach neun Wochen entblindeten Patienten mit Verum-Einnahme wurden Rivotril[®]-Tropfen zum schleichenden Absetzen des Medikamentes ausgehändigt.

Zwei Wochen nach Medikationsende erfolgte ein Abschlussgespräch mit dem Patienten, wobei die Endbewertung der Studie stattfand. Es wurde ein Schmeck- und Riechtest, sowie die Bestimmung der Speichelfließrate und eine Blutabnahme durchgeführt. Des Weiteren wurde der Test nach Zerssen, Beck und der Mini-Mental-State gemacht, um depressive Verstimmungen oder andere psychische Veränderungen zu dokumentieren. Der Schmerz-Skala, als wichtigster Parameter für diese Studie, galt eine besondere Aufmerksamkeit, da sie über die Wirksamkeit des Verums Auskunft geben konnte.

2.1 Patienten

Die meisten Patienten kamen mit einer Überweisung ihres Zahnarztes in die Sprechstunde für orale Medizin. Einige suchten die Zahnklinik selbständig auf. Nach ausführlicher Eingangsuntersuchung und Einholen ihres Einverständnisses für die vorliegende Untersuchung wurden 20 BMS-Patienten für diese Studie rekrutiert. Es nahmen sieben Männer und 13 Frauen teil (Tab. 2). Das Durchschnittsalter betrug bei den Frauen $63,5 \pm 8,7$ Jahre und bei den Männern $64,7 \pm 12,3$ Jahre. Die mittlere Krankheitsdauer bei den Frauen war 3,5 Jahre, bei den Männern 2,6 Jahre.

Alle Teilnehmer wurden ausführlich über die Ziele der Studie, über mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes und über Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufgeklärt. Weiterhin wurden sie in Kenntnis gesetzt, dass sie entweder ein Placebopräparat oder den Wirkstoff Clonazepam erhalten. Die Untersuchungen wurden gemäß den Bestimmungen der „Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects“ (Declaration von Helsinki/Summerset West 1996) durchgeführt. Das Votum der Ethik-Kommision der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg lag vor (Ethikantrag-Bearbeitungsnr. 3006).

Die Studie konnte vom Patienten jederzeit und ohne Angabe von Gründen beendet werden, was in der Patienteninformation dokumentiert war.

Clonazepam-Gruppe	Frauen: n=5	Männer: n=5
Placebo-Gruppe	Frauen: n=8	Männer: n=2

Tab. 2: Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten

2.2 Voruntersuchungen

Die erste Vorstellung in der prothetischen Abteilung der Zahn-Mund- und Kieferklinik in Erlangen erfolgte zwei Wochen vor Beginn der Medikation. Die Mundhöhle wurde auf pathologische Befunde hin untersucht. Anschließend sind die Patienten nach der Lokalisation, der Dauer, dem Beginn, dem Tagesverlauf und der Intensität der Beschwerden befragt worden.

2.2.1 Anamnese

Zuerst wurden die persönlichen Daten der Patienten aufgenommen. Dabei handelte es sich um Alter, Gewicht, Körpergröße, Beruf und Geschlecht. Festgehalten wurde ebenso die Art des Missempfindens: Brennen, Geschmacksstörung oder eine Kombination aus beidem. Weiterhin erfolgte die Lokalisation des Brenngefühls: Zunge, Lippen, Gaumen und Vestibulum und auch die Dauer des Brennens.

Die Patienten wurden nach einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Candida albicans-Infektionen in der Mundhöhle, sowie Vitamin-B12-Mangel, Asthma, Engwinkel-Glaukom, Schlaf-Apnoe-Syndrom oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems befragt und bei positiver Anamnese daraufhin ausgeschlossen. Dadurch auftretende Komplikationen bei der Medikation sollten damit verhindert werden. Die Patienten wurden auf bestehende und hautärztlich nachgewiesene Allergien angesprochen, wobei Überempfindlichkeitsreaktion auf zahnärztliche Werkstoffe oder allergische Reaktionen auf den Wirkstoff Clonacepam oder andere Benzodiazepine ausgeschlossen werden mussten. Da das Medikament dem Ungeborenen Schaden zufügen kann, wurden Frauen im gebärfähigen Alter auf eine bestehende Schwangerschaft hin befragt. Auch Patienten mit einem eingeschränkten Allgemein- und Ernährungszustand wurden nicht in die Studie aufgenommen, da ein geschwächter Organismus diesem Risiko nicht ausgesetzt werden sollte. Bei Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit wurde das Medikament auch nicht an den Patienten herausgegeben, da die verstärkte Alkoholaufnahme oder Drogeneinnahme die Wirkung von Clonacepam verstärken könnte.

Medikamente, die vor der Studie von den Patienten eingenommen werden, sind nicht abgesetzt worden (Tab. 3).

Patient Nr.	Medikamente
W004	Insulin
W001	Remergil [®]
W006	Hormonpflaster
W008	Ibuprofen, Süßlippmuschelextrakt
W009	Dulcolax [®]
W011	Gingium Forte [®]
M005	Insulin
W012	Cholit-Ursan [®]
W014	Concor [®]
M006	Cholesterinsenker
M007	Ibuprofen

Tabelle 3: Zusätzlich eingenommene Medikamente der Patienten

2.2.2 Inspektion des Mund-, Kiefer und Gesichtsbereiches

Zu Beginn wurde eine Panoramaschichtaufnahme des gesamten Kiefers, ein Zahnbefund mit Zahnstatus, Vitalitätsproben und die Messung aller Taschentiefen vorgenommen. Weiterhin wurden Füllungen, Kronen/Brücken oder herausnehmbarer Zahnersatz dokumentiert. Eine genaue Inspektion der Mundschleimhaut auf Veränderungen sowie die Palpation des Kiefergelenkes und der Kaumuskulatur wurden durchgeführt.

2.2.3 Schmerzskala

Die Probanden mussten ihr Schmerzempfinden an Zunge, Gaumen, Lippen und Vestibulum anhand einer analogen Zehn-Punkte-Schmerzskala beschreiben (Grushka et al. 1998). Der Patient sollte seine Schmerzintensität eigenhändig in eine Liste von null (kein Schmerz) bis zehn (unerträglicher Schmerz) eintragen. Dieser Test wurde zu jeder Sitzung durchgeführt, um Veränderungen der Schmerzen zu dokumentieren.

2.2.4 Depressionsindizes und Demenzausschluss

Der Fragebogen nach Beck diente dazu, die Stimmung des Teilnehmers zu beschreiben und eventuelle Depressionen ausfindig zu machen, da diese zum Ausschluss aus der Studie führten (Lotrich et al. 2007). Der Patient sollte die Antwort ankreuzen, welche seine gegenwärtige Verfassung und Stimmungslage am genauesten beschreibt (Beck et al. 1961). Eine Depression zu erkennen ist häufig schwierig, da viele Patienten eine psychische Ursache ihres Leidens kategorisch ablehnen. Sie geben an, nicht niedergeschlagen zu sein, und auch andere Ärzte hatten ihnen bestätigt, dass bei ihnen keine Depression vorliegt. Somit wurde bei dieser Untersuchung nach den häufigsten Symptomen einer Depression gefragt, wie innere Unruhe, Tagesmüdigkeit, Konzentrationschwäche, Schwunglosigkeit und Minderwertigkeitsgefühlen (Haneke 1980). Bei diesem Test wurde eine niedrige Punktzahl angestrebt, denn je weniger Punkte erreicht wurden, desto weniger depressiv war der Patient. Eine Maximalpunktzahl von 62 Punkten wurde in dieser Studie nicht erreicht.

Bei der Mini-Mental-Skala wurden den Probanden einfache Fragen zu Datum, Aufenthaltsort, Wochentag oder simple mathematische Aufgaben gestellt (Moretti et al. 2000). Es konnten maximal 30 Punkte erreicht werden. Diese Prüfung sollte Demenz ausschließen (Folstein et al. 1975). Ein Punktergebnis unter 24 führte zum Ausschluss aus dieser Studie.

Mit den psychologischen Parametern nach Zerssen konnte das Vorliegen von Depressionen festgestellt werden (Crozier et al. 2004, Ladwig et al. 2004). Anhand von 28 gegensätzlichen Eigenschaftspaaren, wie zum Beispiel aufgeschlossen vs. gehemmt, trübsinnig vs. guter Dinge wurde der momentane Stimmungszustand ermittelt. Als weitere Antwortmöglichkeit gab es auch „weder-noch“. Den Antworten der Patienten wurden Punkte zugewiesen, welche in einem Summenwert zusammengefasst worden sind. Die Punkteverteilung ist wie folgt aufgegliedert: 0-6 euphorisch, 7-16 ausgeglichen, 17-27 bedrückt, 27-41 leicht und mäßig depressiv, 42-56 ausgesprochen depressiv. Ein Punktergebnis von 27 und höher führte zum Studienausschluss.

2.2.5 Schmecktest

An allen Patienten wurde ein Test durchgeführt, welcher auf der Identifikation der vier Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter basiert (Müller et al. 2003). Den Patienten wurden zu diesem Zweck 16 Papierstreifen mit jeweils vier unterschiedlichen

Intensitäten in jeder Geschmacksrichtung zur Identifikation für 3 Sekunden auf die herausgestreckte Zunge gelegt. Die Teststreifen waren für den Patienten nicht sichtbar nummeriert und wurden in einer festgelegten Reihenfolge angeboten. Für die süßen Streifen wurde Saccharose, für die bitteren Streifen Chinin, für die salzigen Streifen Natriumchlorid und für die sauren Zitronensäure verwendet. Der Patient musste sich auf eine Geschmacksqualität festlegen. Die Patienten sollten zwischen den Teststreifen gründlich mit Wasser ausspülen. Die Summe der richtig festgestellten Teststreifen wurde dokumentiert und ausgewertet. Es konnte eine Maximalpunktzahl von 16 richtig erfassten Teststreifen erreicht werden.

2.2.6 Riechtest

Dieser Test zeigte, wie gut der Patient Gerüche unterscheiden kann. 16 handelsübliche Riechstifte (Sniffin' Sticks, Burghart Instruments, Wedel) mit unterschiedlichen Aromen, wobei es von Duftstoffen über Nahrungsmittelgerüche bis zu lösemittelhaltigen Stoffen verschiedene Gerüche gibt, kamen zur Anwendung. Der Testperson wurden in einer willkürlichen Reihenfolge diese Riechstifte für drei Sekunden unter die Nase gehalten (Daum et al. 2000, Hummel et al. 1997). Dabei musste sich der Patient auf eine der vier vorgegebenen Lösungen festlegen. Die Summe der positiven Testergebnisse wurden in einem Auswertungsbogen festgehalten, wobei maximal 16 Punkte erreicht werden konnten.

2.2.7 Speichelfließrate

Für die Ermittlung der Speichelfließrate wurde auf die Zunge des Patienten ein zuvor gewogener Baumwolltupfer für eine Minute gelegt. Danach wurde der Tupfer auf einer Briefwaage gewogen und die daraus ermittelte Differenz ergab die jeweilige Speichelfließrate, welche sich zwischen 1 bis 4 g/min bewegte. Dies wurde zwei Wochen vor der Medikation, in Woche drei, sechs, neun und zwei Wochen nach der Behandlung kontrolliert und protokolliert.

2.2.8 Zungenabstrich

Ein Abstrich von Zunge und Wangen mit einem sterilen Abstrichtupfer, welcher in einem Nährmedium aufbewahrt wurde, sollte eine Infektion von *Candida albicans*

ausschließen, da eine vorliegende Sprosspilzinfektion der Mundhöhle als Ausschlusskriterium für diese Studie galt. Der Abstrich wurde an das mikrobiologische Institut der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg zur Auswertung gesendet.

2.2.9 Laborparameter

Bevor den Patienten das Medikament verabreicht werden konnte, wurde ihnen Blut entnommen und zur Auswertung in das Labor der Kopfklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg geschickt. Der Bluttest umfasste das kleine Blutbild, Blutzuckerwerte, Leberwerte, Elektrolytwerte, die Harnstoffkonzentration und einen Immunologiestatus.

2.3 Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Studie wurden genaue Kriterien zum Ausschluss aus der Studie festgelegt, um Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, eine Verstärkung der Symptomatik bestehender Erkrankungen oder Allergien gegen den Wirkstoff bzw. andere Bestandteile des Medikamentes zu vermeiden. Nach der vollständigen Auswertung aller o. g. Voruntersuchungen wurde über die Teilnahme der Patienten entschieden.

Bei Lebererkrankungen, wie Leberzirrhose oder Hepatitiden erfolgt die Metabolisation von Clonacepam nur in verminderter oder in gar keiner Form. Ein Vitamin-B12-Mangel oder eine Canida-Albicans-Infektion in der Mundhöhle können als Symptom einen Brennschmerz haben, welcher ursächlich anders zu therapieren ist. Bei einem bestehenden Asthma bronchiale kann die Einnahme von Clonacepam einen Asthmaanfall provozieren. Clonacepam kann bei Engwinkelglaukom, Parkinson, Epilepsie, Myasthenia gravis oder Schlaf-Apnoe-Syndrom die Symptome durch dessen zentral dämpfenden Effekt verstärken. Ferner wurden Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems meist schon mit Benzodiazepinen therapiert. Deshalb würde die Clonacepam-Einnahme zu einer Überdosierung führen. Diese Patienten wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Der Wirkstoff kann die Suizidgefahr durch Intensivierung von Depressionen erhöhen, aus diesem Grund wurden Patienten mit vorhandenen Depressionen nicht in diese Studie aufgenommen. Alkoholiker wurden von dieser Studie ausgeschlossen, da Alkohol die Wirkung des Medikamentes drastisch verstärken kann. Schwangere und Mütter in der Stillzeit dürfen Clonacepam nicht einnehmen, da es zu einer Fruchtschädigung, bzw. Schädigung des Neugeborenen kommen kann.

Das Auftreten von Ausschlusskriterien in der Anamnese bedeutet den Ausschluss des Patienten aus der Studie.

2.4 Randomisierung der Patienten

Ein unabhängiger Mitarbeiter der Carl-Gustav-Universität Dresden führte die Randomisierung durch, bevor die ersten Patienten aufgenommen wurden. Hierzu benutzte der Mitarbeiter eine spezielle Software (Randlist[®], DatInf, Tübingen). Es wurden zwei Randomisierungslisten getrennt für Männer und Frauen erstellt, damit eine bessere Verteilung des Medikamentes und des Placebopräparates sichergestellt werden konnte. Gebildet wurden dreistellige Nummern, beginnend mit W-001 für Frauen und M-001 für Männer. Die Patienten wurden in Vierergruppen aufgeteilt, von denen je zwei den Wirkstoff Clonacepam und zwei das Placebopräparat erhalten. So wird gewährleistet, dass 50% der Probanden das Verum bekommen. Im nächsten Schritt teilte die Software nach dem Zufallprinzip immer zwei aus jeder Gruppe ein A und ein B zu, für Verum oder Placebo. Diese Listen wurden zusammen mit den zugehörigen Notfalllisten für unvorhergesehene Zwischenfälle oder schwere Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine allergische Reaktion auf das verabreichte Medikament, in der Universitätsapotheke der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg hinterlegt.

2.5 Verblindung der Studie

Die Verblindung der Studie war die Aufgabe einer unabhängigen Person der Universitätsapotheke in Erlangen. Dabei wurden den Buchstaben „A“ und „B“ auf den Randomisierungslisten Placebo und Verum zugeordnet. Es wurden 63 Kapseln pro Patient ausreichend für neun Wochen vorbereitet. Die Kapseln, beschriftet mit den Initialen des Patienten und seiner Randomisierungsnummer, sowie dem Vermerk, dass sich sowohl Placebo als auch der Wirkstoff darin befinden könnte, befanden sich in einer Schraubverschluss-Flasche. Auf Grund der Verblindung kannte weder der Behandler, noch der Patient den genauen Inhalt der Kapseln, was den doppelblinden Charakter der Studie gewährleistete. Bei Abbruch der Studie wegen Nebenwirkungen oder anderen Zwischenfällen konnte vor Medikationsende entblindet werden.

2.6 Medikation

Unter Beachtung aller Ausschlusskriterien wurde den Patienten das Medikament überreicht, wobei sie auf einem Medikationsmerkblatt sorgfältig jede Medikamenteneinnahme mit Datum und Tablettenmenge eintragen mussten. Anbei bekamen die Patienten eine genaue schriftliche Anleitung über die Einnahme von Clonacepam. Es wurde darauf hingewiesen, dass eine Kapsel mit 0,5mg Clonacepam täglich für neun Wochen einzunehmen sei. Diese Kapsel sollte nach einer Mahlzeit mit reichlich Wasser eingenommen werden. Die Kontrollgruppe erhielt ein optisch identisches Placebo auf Stärkebasis.

Die Patienten wurden einmal wöchentlich angerufen, um die regelmäßige Einnahme und eventuelle Verbesserungen zu dokumentieren. Da die längere Einnahme des Medikaments zu Abhängigkeiten führen könnte, wurde es schleichend abgesetzt. Nach dem Entblinden nahmen die Patienten, welche das Verum erhalten hatten, das gleiche Präparat mit der Dosis von 0,1 mg Clonacepam je Tropfen. Die Tropfenform ermöglichte eine einfache Dosisreduktion von vier Tropfen nach den ersten zwei Tagen und danach um einen Tropfen alle zwei Tage bis keine Tropfen mehr eingenommen wurden.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS 11.5 für Windows™. Die in den Voruntersuchungen erfassten Daten von Riechtest, Geschmackstest, Schmerzskala, Speichelfließrate, Test nach Beck und Zerssen und der Mini-Mental-Skala wurden varianzanalytisch untersucht („Analysis of variance“, ANOVA, generelles, lineares Modell für Messwiederholungen), wobei die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser angepasst wurden.

3 Ergebnisse

Patienten, welche Placebo (n=10) oder Clonacepam (n=10) erhielten (Tab. 4) unterschieden sich nicht wesentlich in Alter, Verteilung des Geschlechts, Dauer der Erkrankung, der Speichelmenge, den erreichten Punktzahlen von Schmeck- und Riechtest, sowie denen der Tests nach Beck und Zerssen zu Beginn der Studie.

Parameter	Gruppe	Mittelwert	St.-abw.
Alter [in Jahren]	Placebo	62.9	8.7
	Clonacepam	65.0	12.4
Test nach Zerssen [max 56, min 0 Pkte.]	Placebo	7.2	3.1
	Clonacepam	8.6	2.5
Depressionsindex nach Beck [min 0, max 62 Pkte.]	Placebo	0.6	1.1
	Clonacepam	0.5	0.8
Mini-Mental-State [max. 30]	Placebo	30.0	-
	Clonacepam	30.0	-
Schmerzskala [min 0, max 10 Pkte.]	Placebo	6.0	2.2
	Clonacepam	7.4	2.4
Speichelmenge [mg pro Minute]	Placebo	3,0	8
	Clonacepam	2,4	12
Schmecktest [Min. 0, Max. 16 Pkte.]	Placebo	11.7	2.6
	Clonacepam	10.6	3.1
Riechtest [Min 0, Max 16 Pkte]	Placebo	12.5	3.9
	Clonacepam	13.2	2.1

Tab. 4: Charakteristika der beiden Patientengruppen (Placebo: n=10; Clonacepam: n=10)

Die Ergebnisse der durchgeführten Tests zu Beginn der Studie unterschieden sich in den Gruppen Placebo und Verum nur gering, was eine gleichmäßige Ausgangssituation gewährleistet.

Die Intensität des Brennschmerzes vermindert sich beträchtlich während der verschiedenen Sitzungen mit anfangs hohen Werten ($F[4,72]=16.8, p<0.001$) (Abb. 5).

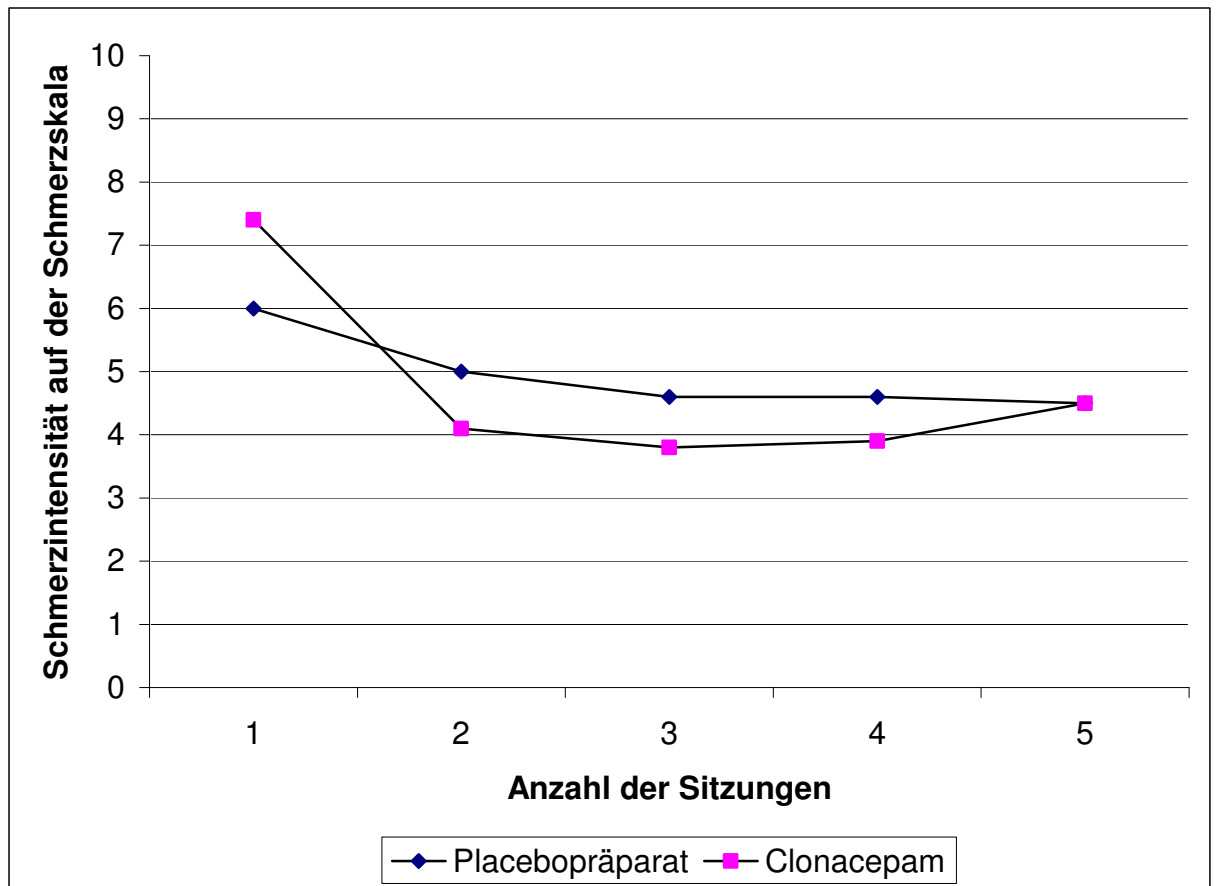


Abb. 5: Durchschnittswerte der Schmerzintensität (analoge Schmerzskala) von Patienten mit Placebo und mit Clonacepam über die verschiedenen Sitzungen.

- 1: Zwei Wochen vor der Behandlung
- 2: Drei Wochen nach Behandlungsbeginn
- 3: Sechs Wochen nach Behandlungsbeginn
- 4: Neun Wochen nach Behandlungsbeginn
- 5: Zwei Wochen nach Behandlungsende

Es gibt eine signifikante Beziehung zwischen dem Faktor „Sitzung“ und „Gruppe“ ($F[4,72]=3.51$, $p=0.042$). Die Verringerung des Brennschmerzes ist bei Patienten mit Clonacepam-Einnahme größer und kontinuierlicher (7.4 ± 2.4) als bei den Patienten mit Placebo-Einnahme (6.0 ± 2.1).

Die Medikation zeigt kaum einen Effekt auf den Depressions-Index nach Beck (Verum-Gruppe 0.5 ± 0.8 ; Placebogruppe 0.6 ± 1.1) und den Test nach Zerrssen (Verum-Gruppe 8.6 ± 2.5 ; Placebo-Gruppe 7.2 ± 3.1). (Abb.6).

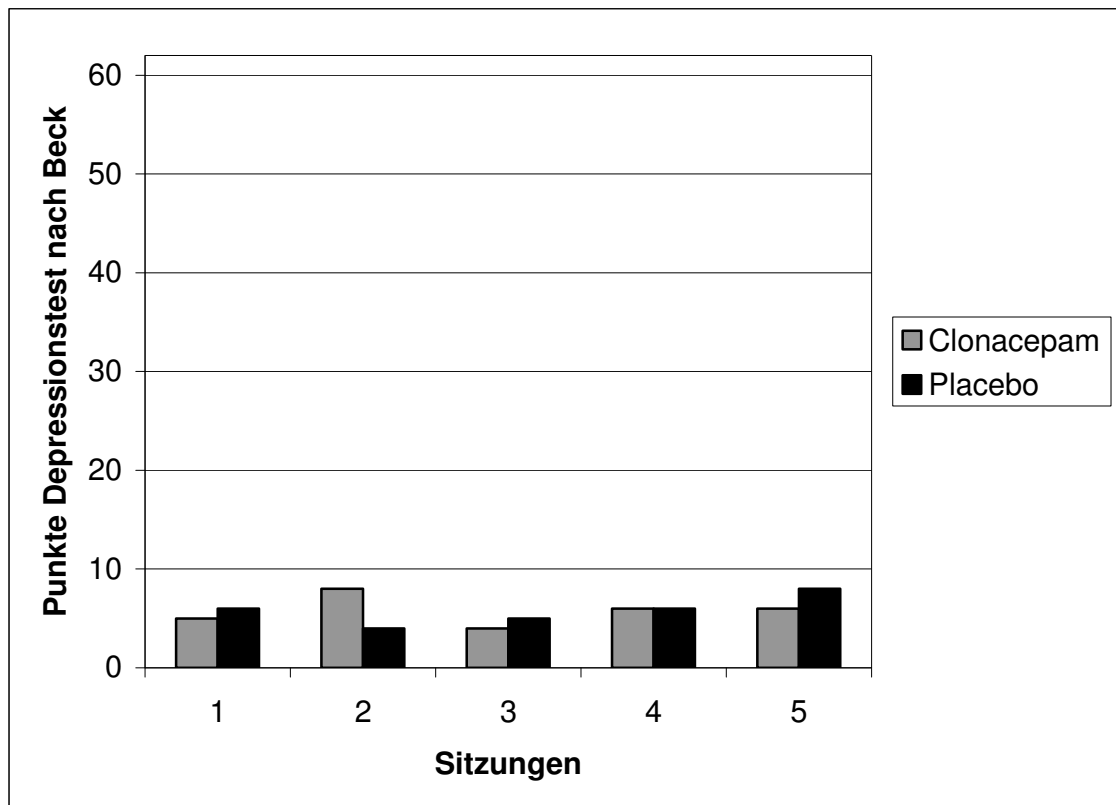


Abb.6: Wirkung von Clonacepam und Placebo auf den Depressionstest nach Beck

Mit jeder Wiederholung der Tests während der Medikation verbesserten sich die Ergebnisse des Riechtests ($F[2,36]=7.61, p=0.006$) (Abb. 7).

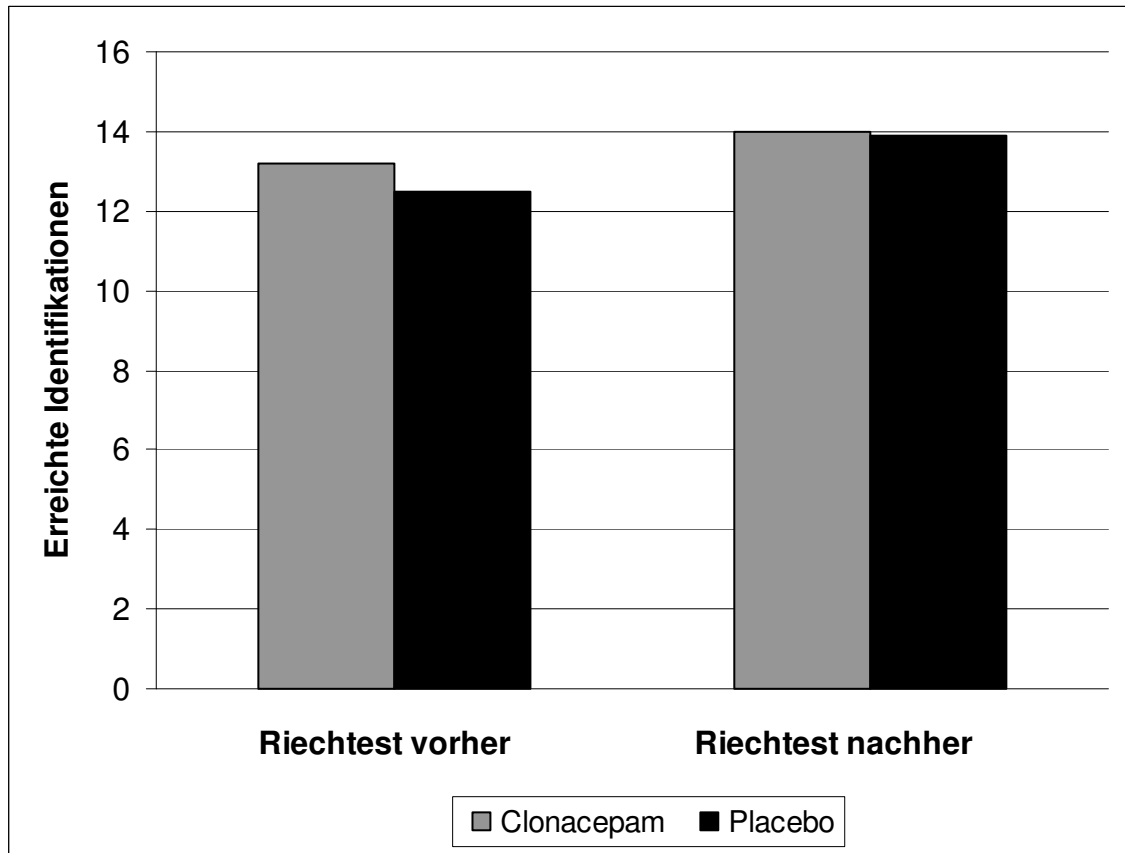


Abb. 7: Darstellung der richtigen Identifikationen des Riechtests vor und nach der Medikation

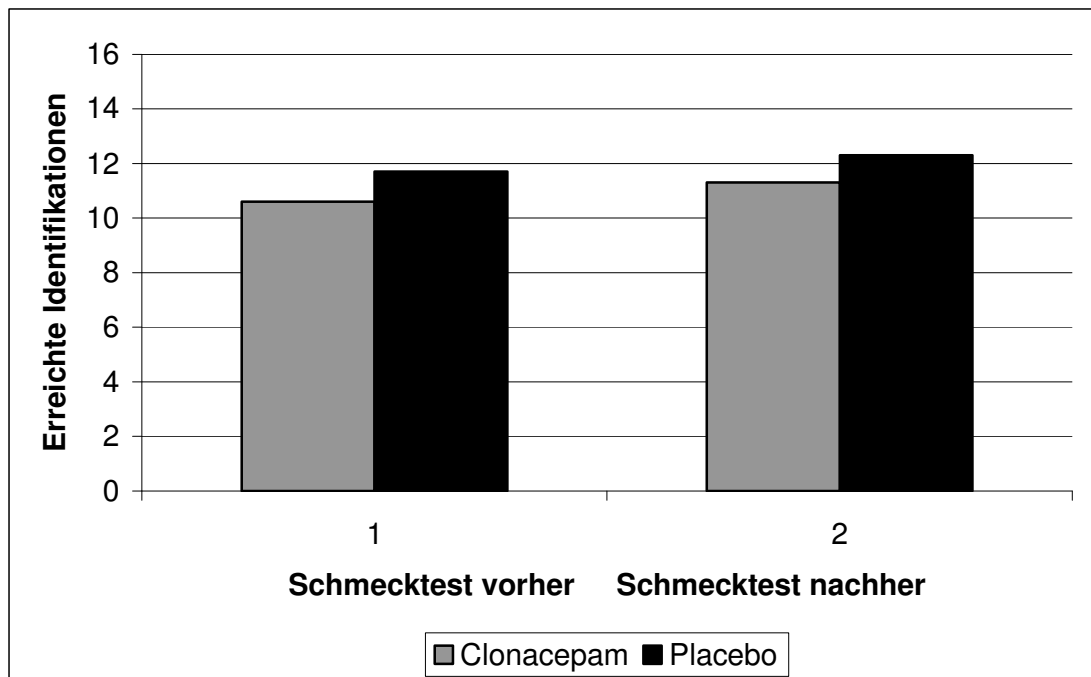


Abb. 8: Darstellung der richtigen Identifikationen des Schmecktests vor der Medikation und danach

Auch bei den richtigen Identifikationen im Geschmackstest zeigt sich eine leichte Steigerung zum Ende der Medikation hin ($F[2,36]=4.18$, $p=0.024$) (Abb. 8).

Die Speichelmenge pro Minute nimmt zum Ende der Studie wieder zu ($F[4,72]=2.79$, $p=0.041$, Abb. 9).

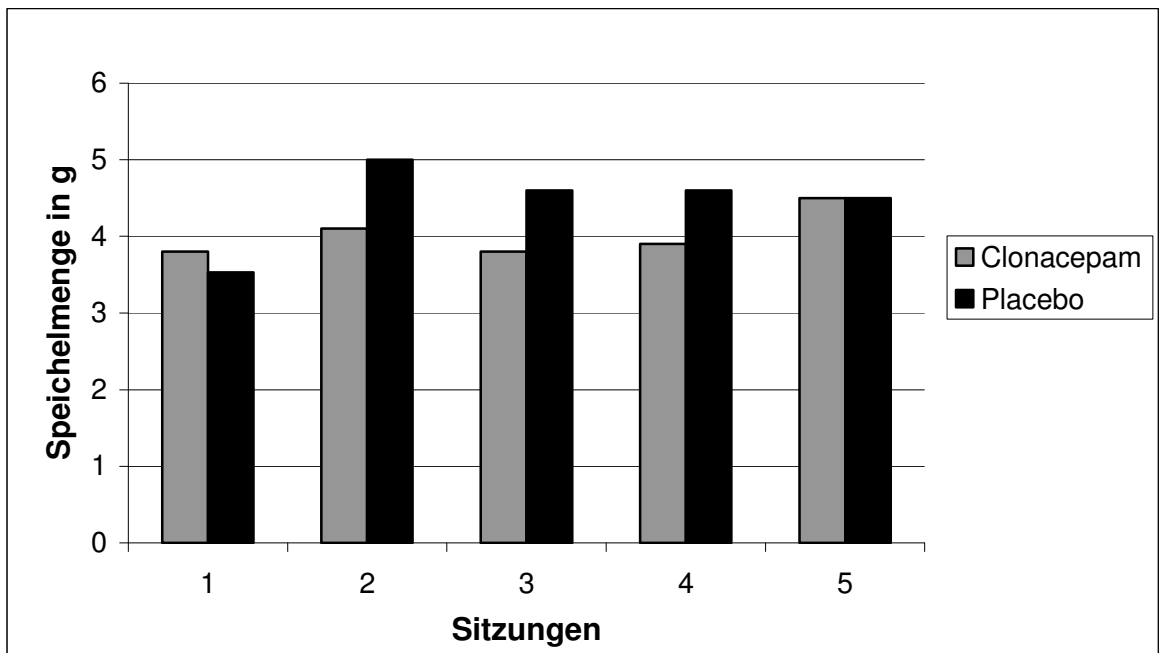


Abb. 9: Darstellung der Speichelmenge vor und während der Medikamenteneinnahme

Für keinen der aufgeführten Parameter zeigen die Gruppen ein signifikantes Verhalten während der Sitzungen. Es bestand keine bedeutende Wechselwirkung zwischen dem Faktor „Sitzung“ und „Gruppe“.

Placebo und Verum werden von den Patienten gut vertragen. Als Nebenwirkungen treten bei einigen Patienten Schwindel und Müdigkeit auf. Eine Patientin klagt über leicht aggressives Verhalten und Gewichtszunahme. Eine andere Patientin äußert sich positiv über einen besseren Schlaf, sowie über nachlassende Rückenschmerzen unter der Medikation mit Clonacepam.

4 Diskussion

Das Burning Mouth Syndrom ist definiert durch Brennschmerzen an den vorderen zwei Dritteln der Zunge, dem anterioren Teil des harten Gaumens, den Lippen und dem Unterkiefervestibulum, ohne klinische oder laboranalytische Symptome zu verursachen.

Bislang gab es noch keinen Konsens zu Ursache, Pathogenese oder Therapie des Burning Mouth Syndromes (Grushka et al. 2002). Basierend auf den meisten bis heute veröffentlichten Studien ist festzustellen, dass das Burning Mouth Syndrom häufiger Frauen im postklimakterischen Alter betrifft (Ship et al. 1995).

In dieser Studie befanden sich ausschließlich Patienten mit idiopathischen BMS, somit waren Patienten, welche an symptomatischer BMS leiden (sie kommt bei Diabetes mellitus, Sjögren-Syndrom, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen oder Eisenmangelerscheinungen vor) von dieser Studie ausgeschlossen. In anderen Studien über BMS werden Patienten mit jeglichen BMS-Symptomen aufgenommen, was eine erhöhte Streuung der Messergebnisse zur Folge hat. Dies erklärt auch die große Verteilungsrate von 5-18% (Tammiala-Salonen et al. 1993) von BMS in der Bevölkerung.

Eine Störung der autonomen Innervation in der Mundhöhle muss nach neuesten Studien ebenfalls diskutiert werden (Jääskeläinen et al. 1997). Dabei weist diese Studie einige Unregelmäßigkeiten beim „Blinkreflex“ von Patienten mit BMS auf und beruft sich auf eine Störung des trigemino-fazialen Reflexbogens. 1991 führten Grushka und Sessele eine Studie an 43 BMS-Patienten durch und testeten dabei im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die taktile Zwei-Punkt-Diskrimination, die Wahrnehmung von Temperaturunterschieden und die Schmerzschwelle bei Hitzeapplikation. Mit Ausnahme der Hitzeapplikation waren alle anderen Parameter ohne Unterschied zwischen gesunden Patienten und denen mit BMS. Somit ergeben sich spezifische Veränderungen in peripheren oder zentralen sensorischen Funktionen (Grushka und Sessele 1991). Andere Forscher weisen darauf hin, dass auch Parafunktionen, wie Zungenpressen, Lippenpressen oder Bruxismus den Blutfluss in der Mundhöhle verändern können. 61% der Patienten mit BMS zeigen die oben genannten Verhaltensweisen (Paterson et al. 1995). Die Ergebnisse anderer Studien lassen auf eine gestörte Durchblutung in der Mundhöhle bei BMS-Patienten schließen. Da eine gestörte Mikrozirkulation auch eng mit der Auslösung von Schmerzen verbunden sein kann, schließt sich hier der Kreis wieder.

Die vorliegende Studie soll den therapeutischen Effekt von Clonacepam auf das Schmerzempfinden der BMS-Patienten darlegen. Grushka zeigte, dass die Mehrheit der BMS-Patienten, welche Clonacepam verwendeten, eine Erleichterung erfahren haben, da Clonazepam ein Agonist des Neurotransmitters GABA ist, welchen man in der Geschmacksbahn wieder findet (Grushka et al. 1998).

Grushka unterstützt den Gebrauch von niedrig dosiertem Clonacepam und trizyklischen Antidepressiva, wobei in der vorliegenden randomisierten klinischen Studie dargelegt werden konnte, dass Clonacepam die größte therapeutische Wirkung in geringer Dosierung beim Burning Mouth Syndrom aufweist.

Ein Effekt von niedrig dosiertem Clonacepam besteht darin, kontinuierlich die Schmerzen bei den betroffenen Patienten zu senken, ohne einen größeren Einfluss auf die Psyche des Patienten zu haben.

Weiter führende Studien sind notwendig, um die Dosierung weiter zu präzisieren und mehr Erkenntnisse über die Dauer der Behandlung und deren Nachhaltigkeit zu gewinnen.

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund und Ziele

Das Burning Mouth Syndrom (BMS) ist ein chronisches Schmerzsyndrom mit Schmerzen an Zunge, Gaumen, Vestibulum und Lippen. Frauen in der Peri- und Postmenopause sind häufiger betroffen. In der vorliegenden Untersuchung wird die therapeutische Wirkung des Benzodiazepines Clonacepam überprüft.

5.2 Methode

An der Studie nahmen 20 an idiopathischem BMS leidende Patienten teil.

Es erfolgte eine randomisierte Zuweisung von 13 Frauen ($63,5 \pm 8,7$ Jahre) und sieben Männern ($64,7 \pm 12,3$ Jahre) in eine Verum-Gruppe (Krankheitsdauer $2,8 \pm 1,9$ Jahre) und eine Placebo-Gruppe (Krankheitsdauer $3,6 \pm 2,4$ Jahre). Für neun Wochen wurden 0,5 mg Clonacepam rezipiert; die Kontrollgruppe erhielt ein Placebopräparat auf Stärkebasis. Alle drei Wochen und zwei Wochen nach Medikationsende wurden Untersuchungen über das derzeitige Schmerzempfinden, ein Riech-, Schmecktest, Depressionstest und die Bestimmung der Speichelfließrate durchgeführt.

5.3 Ergebnisse

Die Schmerzintensitäts-Kurve fällt bei Patienten mit Clonacepameinnahme steiler und kontinuierlicher ab als in der Placebogruppe. Die Depressionsindizes nach Beck und Zerssen weisen nur geringe Veränderungen während und nach der Medikation auf. Leichte Verbesserungen konnten beim Schmeck- und Riechtest durch die Medikation mit Clonacepam erzielt werden.

5.4 Schlussfolgerungen

Die Auswertung der vorliegenden Studie ergibt einen kontinuierlichen Rückgang der Schmerzen bei den Patienten mit Clonacepam-Einnahme. Weiterführende Studien sind jedoch nötig, um auch die Nachhaltigkeit der Behandlung zu überprüfen und um ggf. die Möglichkeit der Langzeitmedikation in Erwägung ziehen zu können.

6. Summary

6.1 Background

Burning mouth syndrome is a complex disorder characterized by painful and burning sensations of the oral cavity often including perioral structures such as the lips.

The aim of this clinical trial was to investigate the effect of clonacepam in a double-blinded, randomized, controlled study in burning mouth syndrome-patients.

6.2 Methods

Twenty patients (13 female and 7 male, age range 47-86 years) were enrolled in this study after receiving detailed information about the possible risks and benefits of their participation. The subjects took one capsule containing 0,5 mg of clonacepam or placebo orally once a day for nine weeks.

Patients were tested two weeks before beginning the study, at week three, six and nine during medication period and two weeks after the end of the therapy. The tests contained the scale of pain, Beck depression inventory, Zerssen mood scale, and salivary flow rate, smell and taste test.

6.3 Results

The medication has not much effect on both Zerssen and Beck depression inventory scores indicating that clonacepam produced no major change in psychological states.

Pain ratings decreased significantly between sessions with highest ratings at baseline. Most importantly, there was a significant interaction between factors “session” and “group” indicating that the decrease of pain ratings was much more pronounced in subjects taking clonacepam compared to those taking placebo.

6.4 Conclusions

The evaluation showed a continuous drop of the pain ratings in subjects taking clonacepam. Further studies are necessary to inspect the lasting effect of clonacepam.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC:
Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes.
Br Dent J 145, 9-16 (1978)
- 2 Bartkiw TP, Pynn BR:
Burning mouth syndrome: an overlooked condition in the geriatric population. Although the health profession has known about BMS for many years, diagnosis and treatment are still difficult.
Geriatr Nurs 15, 241-245 (1994)
- 3 Bromley SM:
Smell and taste disorders: a primary care approach.
Am Fam Physician 61, 427-436 (2000)
- 4 Charney DA, Paraherakis AM, Gill KJ:
Integrated treatment of comorbid depression and substance use disorder.
J Clin Psychiatry 62, 672-677 (2001)
- 5 Crestani F, Keist R, Fritschy JM, Benke D, Vogt K:
Trace fear conditioning involves hippocampal alpha5 GABA(A) receptors.
Proc Natl Acad Sci 25, 8980-8985 (2002)
- 6 Crozier TA, Kietzmann D, Döbereiner B:
Mood change after anaesthesia with remifentanyl or alfentanil.
Eur J Anaesthesiol 21, 20-24 (2004)
- 7 Culhane NS, Hodle AD:
Burning mouth syndrome after taking clonazepam.
Ann Pharmacother 35, 874-876 (2001)
- 8 Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK),
Patienteninformation für Zungen- und Schleimhautbrennen
- 9 Epstein JB, Grushka M:
Topical clonidine for orofacial pain: a pilot study.
J Orofac Pain 11, 346-352 (1997)
- 10 Gertz S: Basiswissen Neuroanatomie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2000, S. 91
- 11 Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorguieva R, Behar KL, Krystal JH:
Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder.
Am J Psychiatry 161, 2186-2193 (2004)

- 12 Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM:
Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 66, 251-253 (1999)

- 13 Grinspan D, Fernández Blanco G, Allevato MA, Stengel FM:
Burning mouth syndrome.
Int J Dermatol 34, 483-487 (1995)

- 14 Grushka M:
Clinical features of burning mouth syndrome.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63,30-36 (1987)

- 15 Grushka M, Sessle BJ, Howley TP:
Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome.
Pain 28, 169-184 (1987)

- 16 Grushka M, Epstein JB, Gorsky M:
Burning mouth syndrome.
Am Fam Physician 65, 615-620 (2002)

- 17 Grushka M, Epstein J, Mott A:
An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 86, 557-561 (1998)

- 18 Grushka M, Sessle BJ:
Burning mouth syndrome.
Dent Clin North Am 35, 171-184 (1991)

- 19 Hakeberg M, Berggren U, Hägglin C, Ahlqwist M:
Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women.
Eur J Oral Sci 105, 539-543 (1997)

- 20 Haneke E:
Zungen- und Schleimhautbrennen.
Carl Hanser Verlag, München 1980

- 21 Heckmann SM, Heckmann JG, HiIz MJ, Popp M, Marthol H, Neundörfer B, Hummel T:
Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome.
Pain 90, 281-286 (2001)

- 22 Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T:
Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome-
results of an open-labelpilot study.
Eur J Neurol 13, 6-7 (2006)

- 23 Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM:
The burning mouth syndrome.
J Am Acad Dermatol 34, 91-98 (1996)
- 24 Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G:
'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold.
Chem Senses 22, 39-52 (1997)
- 25 Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O:
Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome.
Pain 73, 455-460 (1997)
- 26 Jerlang B:
Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexithymia- a preliminary study.
J Oral Pathol Med 26, 249-253 (1997)
- 27 Ladwig KH, Marten-Mittag B, Baumert J, Löwel H, Döring A:
Case-finding for depressive and exhausted mood in the general population: reliability and validity of a symptom-driven diagnostic scale. Results from the prospective MONICA/KORA Augsburg Study.
Ann Epidemiol 14, 332-328 (2004)
- 28 Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R:
Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome.
Pain 115, 332-337 (2005)
- 29 Lotrich FE, Rabinovitz M, Girona P, Pollock BG:
Depression following pegylated interferon-alpha: Characteristics and vulnerability.
J Psychosom Res 63, 131-135 (2007)
- 30 Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA:
Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain.
Arch Intern Med 159, 1931-1937 (1999)
- 31 Moretti R, Torre P, Antonello RM, Nasuelli D, Cazzato G:
Opsoclonus-myoclonus syndrome: gabapentin as a new therapeutic proposal.
Eur J Neurol 7, 455-456 (2000)
- 32 Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G:
Ten-Point Clock test: a correlation analysis with mini-mental state and proverb interpretation score in Alzheimer's disease.
Eur J Neurol 7, 74-76 (2000)
- 33 Müller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G:
Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips".
Rhinology 41, 2-6 (2003)

- 34 Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J:
Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial.
Mov Disord 15, 678-682 (2000)
- 35 Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey PJ:
Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits.
J Oral Pathol Med 24, 289-292 (1995)
- 36 Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A:
Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103, 36-38 (2007)
- 37 Rohen J-W, Lütjen-Drecoll E: Funktionelle Histologie, 4. Auflage, S. 256,
Schattauer Verlag Stuttgart, 2000
- 38 Savage NW:
Burning mouth syndrome: patient management.
Aust Dent J 41, 363-366 (1996)
- 39 Schatton R, Riechelmann H:
Burning mouth syndrome.
Laryngorhinootologie 86, 454-464 (2007)
- 40 Solaro C, Messmer M, Uccelli A, Leandri M, Mancardi GL:
Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis.
Eur Neurol 44, 45-48 (2000)
- 41 Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S:
Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome.
Clin J Pain 9, 207-215 (1993)
- 42 Tammiala-Salonen T, Hiidenkari T, Parvinen T:
Burning mouth in a Finnish adult population.
Community Dent Oral Epidemiol 21, 67-71 (1993)
- 43 Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM:
Interventions for the treatment of burning mouth syndrome.
Cochrane Database Syst Rev 1, 25-30 (2005)

8 Protokolle

8.1 Einverständniserklärung

**Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**



Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik

Friedrich-Alexander-Universität

Direktor: Prof. Dr. Manfred G. Wichmann

Patient:

Name:.....

Vorname:.....

Strasse:.....

PLZ, Wohnort:.....

Tel.-Nr.:.....

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung zur Therapie von Zungenbrennen mit Rivotril®.

Projektleiter: PD Dr. Dr. S. M. Heckmann

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der Clonacepam-Studie zur Therapie von Zungen- und Gaumenbrennen einverstanden.

Die Studie beinhaltet folgende Maßnahmen:

1. Blutanalyse (Serumelektrolyte, Leberwerte, harnpflichtige Substanzen, Eisenstoffwechsel und eine immunologische Untersuchung).
Bei einer Blutabnahme können folgende Komplikationen auftreten:
Hämatome (Blutergüsse) um die Entnahmestelle, Infektionen, Allergien auf Pflaster und Desinfektionslösungen, Verletzungen der Gefäßwand
2. Durchführung eines Schmeck- und Riechtestes.
3. Bestimmung der Speichelmenge.
4. Zungenabstrich.
5. Neurophysiologische Untersuchung (Test nach Beck und Zerrssen, Mini-Mental-State).
6. Im Anschluss an diese Untersuchungen erhalten Sie das Medikament Rivotril® oder ein Placebopräparat.

Im Rahmen der Studie werden die Patienten vom Computer zufällig in zwei Gruppen eingeteilt (randomisiert), wobei eine Gruppe das Medikament mit dem Wirkstoff und die andere ein Placebopräparat (Traubenzucker) erhält.

Ausschlusskriterien:

1. Vorliegende Schwangerschaft, Stillzeit.
2. Vorliegen einer schweren Allgemeinerkrankung (Diabetes mellitus, Hepatitis, HIV).
3. Vitamin-B12-Mangel
4. Pilzinfektion der Mundhöhle.
5. Hinweis auf Allergien durch zahnärztliche Werkstoffe und Inhaltsstoffe des verabreichten Medikamentes.

Medikament:

Rivotril® 0,5 mg; enthält den Wirkstoff Clonacepam. Für 9 Wochen einmal täglich zur oralen Einnahme.

Nebenwirkungen:

Häufige Reaktionen:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, verminderter Muskeltonus, Muskelschwäche, Schwindel, Benommenheit, Ataxie, verlängerte Reaktionszeit.

Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduzierung während der Behandlung.

Konzentrationsstörungen, Unruhe, Verwirrtheit, Desorientierung und anterograde Amnesie wurden ebenfalls beobachtet. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkungen steigt mit unangemessen Verhaltensweisen.

Paradoxe Reaktionen:

Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität, Unruhe, Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen.

Seltene Reaktionen:

Hautausschlag, vorübergehender Haarausfall, Pigmentverschiebung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, Libidoverlust, Impotenz, Harninkontinenz, Atemdepression, allergische Reaktionen.

Reaktionen bei Langzeitbehandlung und hoher Dosis:

Reversible Störungen, wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen, Bewegungsunsicherheit, Sehstörungen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:

Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels könne Nebenwirkungen, wie Sedation oder Apathie häufiger auftreten. Gleichzeitig verabreichte Leberenzyminduktoren (Barbiturate, Hydantoine, Carbamazepine) können den Abbau von Clonacepam beschleunigen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin oder Primidon wurde vereinzelt ein Anstieg ihrer Spiegel im Blut beobachtet. Die Kombination von Clonacepam mit Valporinsäure kann gelegentlich zur Ausbildung eines Petit-Mal-Status führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Medikamenten, z.B. Antikonvulsiva, Narkosemitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka, teils auch Schmerzmitteln und Muskelrelaxanzien kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkung kommen.

Für alle Patienten besteht absolutes Alkoholverbot, da dieser die Wirkung von Rivotril® verändert, den Behandlungserfolg beeinträchtigen oder unvorhergesehene Nebenwirkungen hervorrufen kann.

Behandlungshintergrund:

1. Das Medikament Rivotril® ist in Deutschland als Antiepileptikum zugelassen.
2. Der Wirkstoff verstärkt die im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) beiteiligt ist.
3. Das Medikament ist in der Regel sehr gut verträglich.
4. Das mögliche Risiko der Nebenwirkungen erscheint im Verhältnis zu dem zu erwartenden Nutzen vertretbar.
5. In dieser Studie wird Rivotril® bei Brennschmerzen in der Mundhöhle eingesetzt.
6. Das Medikament wird 9 Wochen lang einmal täglich oral eingenommen.
7. Die Patienten werden alle drei Wochen während der Medikation kontrolliert.
8. Die Patienten werden zusätzlich zwei Wochen nach Medikationsende untersucht.

Für die Patienten der Clonacepam-Studie ist eine Versicherung nach § 40 des Arzneimittelgesetzes abgeschlossen worden, die unter folgenden Bedingungen gilt:

1. Dass sich der Patient während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem Prüfarzt unterzieht (außer Notfälle).
2. Dass eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Behandlung eingetreten sein könnte, dem Versicherer und/oder dem Prüfarzt unverzüglich angezeigt wird.
3. Dass den Beauftragten der Versicherung im Schadensfall Zugang zu den Patientendaten gewährt wird.

Bitte ziehen Sie sich die Versicherungsbedingungen der Versicherung heran (Gerling-Konzern, Gereonshof 8, 50597 Köln).

Über die möglichen Risiken dieser Studie bin ich hinreichend aufgeklärt worden. Meine Teilnahme an dieser Studie geschieht freiwillig und ich habe jederzeit die Möglichkeit, ohne Angaben von Gründen die Teilnahme zu beenden. Auch willige ich ein, dass meine Daten zur Auswertung der Ergebnisse erfasst werden.

Erlangen, den

.....
Unterschrift des Patienten

.....
Unterschrift des Arztes

8.2 Patienteninformation



Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik

Friedrich-Alexander-Universität

Direktor: Prof. Dr. Manfred G. Wichmann

Patienteninformation zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung zur Therapie von Zungenbrennen mit Rivotril®.

Projektleiter: PD Dr. Dr. S. M. Heckmann

Die Studie beinhaltet folgende Maßnahmen:

1. Blutanalyse (Serumelektrolyte, Leberwerte, harnpflichtige Substanzen, Eisenstoffwechsel und eine immunologische Untersuchung).
Bei einer Blutabnahme können folgende Komplikationen auftreten:
Hämatome (Blutergüsse) um die Entnahmestelle, Infektionen, Allergien auf Pflaster und Desinfektionslösungen, Verletzungen der Gefäßwand
2. Durchführung eines Schmeck- und Riechtestes.
3. Bestimmung der Speichelmenge.
4. Zungenabstrich.
5. Neurophysiologische Untersuchung (Test nach Beck und Zerrssen, Mini-Mental-State).
6. Im Anschluss an diese Untersuchungen erhalten Sie das Medikament Rivotril® oder ein Placebopräparat.

Im Rahmen der Studie werden die Patienten vom Computer zufällig in zwei Gruppen eingeteilt (randomisiert), wobei eine Gruppe das Medikament mit dem Wirkstoff und die andere ein Placebopräparat (Traubenzucker) erhält.

Ausschlusskriterien:

1. Vorliegende Schwangerschaft, Stillzeit.
2. Vorliegen einer schweren Allgemeinerkrankung (Diabetes mellitus, Hepatitis, HIV).
3. Vitamin-B12-Mangel
4. Pilzinfektion der Mundhöhle.

5. Hinweis auf Allergien durch zahnärztliche Werkstoffe und Inhaltsstoffe des verabreichten Medikamentes.

Medikament:

Rivotril® 0,5 mg; enthält den Wirkstoff Clonacepam. Für 9 Wochen einmal täglich zur oralen Einnahme.

Nebenwirkungen:Häufige Reaktionen:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, verminderter Muskeltonus, Muskelschwäche, Schwindel, Benommenheit, Ataxie, verlängerte Reaktionszeit.

Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduzierung während der Behandlung.

Konzentrationsstörungen, Unruhe, Verwirrtheit, Desorientierung und anterograde Amnesie wurden ebenfalls beobachtet. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkungen steigt mit unangemessen Verhaltensweisen.

Paradoxe Reaktionen:

Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität, Unruhe, Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen.

Seltene Reaktionen:

Hautausschlag, vorübergehender Haarausfall, Pigmentverschiebung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, Libidoverlust, Impotenz, Harninkontinenz, Atemdepression, allergische Reaktionen.

Reaktionen bei Langzeitbehandlung und hoher Dosis:

Reversible Störungen, wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen, Bewegungsunsicherheit, Sehstörungen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:

Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels könne Nebenwirkungen, wie Sedation oder Apathie häufiger auftreten. Gleichzeitig verabreichte Leberenzyminduktoren (Barbiturate, Hydantoine, Carbamazepine) können den Abbau von Clonacepam beschleunigen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin oder Primidon wurde vereinzelt ein Anstieg ihrer Spiegel im Blut beobachtet. Die Kombination von Clonacepam mit Valporinsäure kann gelegentlich zur Ausbildung eines Petit-Mal-Status führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Medikamenten, z.B. Antikonvulsiva, Narkosemitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka, teils auch Schmerzmitteln und Muskelrelaxanzien kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkung kommen.

Für alle Patienten besteht absolutes Alkoholverbot, da dieser die Wirkung von Rivotril® verändert, den Behandlungserfolg beeinträchtigen oder unvorhergesehene Nebenwirkungen hervorrufen kann.

Behandlungshintergrund:

1. Das Medikament Rivotril® ist in Deutschland als Antiepileptikum zugelassen.

2. Der Wirkstoff verstärkt die im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) beiteiligt ist.
3. Das Medikament ist in der Regel sehr gut verträglich.
4. Das mögliche Risiko der Nebenwirkungen erscheint im Verhältnis zu dem zu erwartenden Nutzen vertretbar.
5. In dieser Studie wird Rivotril® bei Brennschmerzen in der Mundhöhle eingesetzt.
6. Das Medikament wird 9 Wochen lang einmal täglich oral eingenommen.
7. Die Patienten werden alle drei Wochen während der Medikation kontrolliert.
8. Die Patienten werden zusätzlich zwei Wochen nach Medikationsende untersucht.

Für die Patienten Der Clonacepam-Studie ist eine Versicherung nach § 40 des Arzneimittelgesetzes abgeschlossen worden, die unter folgenden Bedingungen gilt:

1. Dass sich der Patient während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem Prüfarzt unterzieht (außer Notfälle).
2. Dass eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Behandlung eingetreten sein könnte, dem Versicherer und/oder dem Prüfarzt unverzüglich angezeigt wird.
3. Dass den Beauftragten der Versicherung im Schadensfall Zugang zu den Patientendaten gewährt wird.

Bitte ziehen Sie sich die Versicherungsbedingungen der Versicherung heran (Gerling-Konzern, Gereonshof 8, 50597 Köln).

8.3 Anamnesebogen

Anamnesebogen- Rivotril®(Clonacepam) bei Patienten mit BMS

Patient.....

Randomnr.....

...

Geburtsdatum.....

Allgemeine Angaben

Alter (in Jahren)..... Körpergröße in
cm).....

Körpergewicht (in kg)..... Geschlecht männlich weiblich

Beruf.....

Welcher Art ist das Missempfinden? Brennen Geschmackstörungen
 Beides

Wo ist das Brenngefühl lokalisiert? Zunge Lippen
 Gaumen Vestibulum

Seit wann haben Sie diese Erscheinungen?

(In Monaten).....

Vorgeschichte (Ausschluss- Screening)

Bestehen oder bestanden folgende Krankheitsbilder?

Allgemeine Erkrankungen:

Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) nein ja

Hepatitis, Gelbsucht, Leberschäden, -entzündung nein ja

HIV nein ja

Vitamin B₁₂- Mangel nein ja

Asthma nein ja

Engwinkelglaukom (grüner Star) nein ja

Schlafapnoe-Syndrom (Clonacepam verstärkt Effekt) nein ja

Eingeschränkter Allgemeinzustand (Schwäche, Mangelernährung) nein ja

Candidainfektion im Mundbereich nein ja

Allergien:

gegen zahnärztliche Werkstoffe nein ja

gegen Benzodiazepine (Clonacepam) nein ja

Erkrankungen **des ZNS** (Clonacepam zentral wirksam):

Nerven-, Hirnerkrankungen (Epilepsie, Parkinson, u.a.) nein ja

Psychische Erkrankungen:

Essstörungen (Anorexie, z.B. Bulimie) nein ja

Suizidgefahr nein ja

Sind Sie wegen Depressionen in Behandlung? nein ja

Myasthenia gravis nein ja

Bestrahlungstherapie nein ja

Schwangerschaft oder Stillzeit (bei Frauen im gebärfähigen Alter) nein ja

Trinken Sie regelmäßig Alkohol? nein ja

Wenn erste Frage mit ja beantwortet wurde:

Trinken Sie mehr als eine Fl. Wein oder 2 Fl. Bier am Tag? nein ja

Ich habe Inlays oder Füllungen Brücke(n) Teilprothese Vollprothese

Datum..... Unterschrift.....

Unterschrift Behandler.....

8.4 Schmerz-Skala

Schmerz-Skala

Wie stark ist heute Ihr Brennschmerz?

Bitte kreuzen Sie die Zahl von 0 bis 10 an, die Ihrer momentanen
Empfindung am nächsten kommt.

0 ... kein Schmerz

1 ...

2 ...

3 ...

4 ...

5 ...

6 ...

7 ...

8 ...

9 ...

10...unerträglicher Schmerz

Name:..... Datum:.....

Sitzung: Nr.1; Nr.2; Nr.3; Nr.4; Nr.5; Nr.6

8.5 Depressions- Index nach Beck

Lesen Sie bitte zunächst alle Aussagen des Abschnittes A und kreuzen Sie nur diejenige Aussage an, welche am ehesten auf Sie zutrifft. In den folgenden Abschnitten B, C, D usw. gehen Sie bitte in gleicher Weise vor.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin schwermütig oder traurig.
- 2 Ich bin dauernd schwermütig oder traurig und kann aus dieser Stimmung nicht herauskommen.
- 2 Ich bin so traurig und unglücklich, dass es mich quält.
- 3 Ich bin so traurig und unglücklich, dass ich es nicht mehr aushalten kann.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders ängstlich oder mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich glaube, ich habe nichts mehr zu erwarten.
- 2 Ich fürchte, ich werde aus meinen Schwierigkeiten nicht mehr herauskommen.
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und die Dinge sich nicht zum Besseren wenden können.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich glaube, ich habe öfter versagt als die meisten anderen Menschen.
- 2 Ich glaube, ich habe im Leben wenig geschafft, was sich gelohnt hätte oder was von Bedeutung ist.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich glaube, ich bin ein völliger Versager (als Vater, Mutter, Ehemann, Ehefrau).

D

- 0 Ich bin nicht unzufrieden.
- 1 Ich fühle mich meist gelangweilt.
- 1 Ich kann mich nicht mehr so freuen wie früher.
- 2 Mich kann nichts mehr befriedigen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden.

E

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe oft das Gefühl, dass ich schlecht oder wertlos bin.
- 2 Ich habe ziemlich oft Schuldgefühle.
- 2 Ich habe dauernd das Gefühl, schlecht und wertlos zu sein.
- 3 Ich glaube, dass ich ein sehr schlechter, wertloser Mensch bin.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, vom Schicksal gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, dass mir etwas Schlimmes zustoßen könnte.
- 2 Ich glaube, dass das Schicksal mich straft oder strafen wird.
- 3 Ich fühle, dass ich solche Schicksalsschläge verdiene.
- 3 Ich wünsche mir, dass ich bestraft werde.

G

- 0 Ich bin mit mir nicht unzufrieden.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 1 Ich kann mich selbst nicht leiden.
- 2 Ich ekele mich vor mir selber.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich meine nicht, dass ich schlechter bin als sonst irgend jemand.
- 1 Ich bin sehr kritisch, was meine Schwächen oder Fehler angeht.
- 2 Ich mache mir Vorwürfe bei allem, was schief geht.
- 3 Ich glaube, dass ich viele schlimme Fehler habe.

I

- 0 Ich käme nicht auf die Idee, mir selber etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal daran, mir etwas anzutun, aber ich brächte es nicht fertig.
- 2 Ich glaube, es wäre besser wenn ich tot wäre.
- 2 Ich habe bestimmte Vorstellungen, wie man Selbstmord verübt.
- 2 Ich glaube, meine Familie wäre besser dran, wenn ich tot wäre.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine häufiger als früher.
- 2 Ich weine jetzt dauernd. Ich kann auch nicht aufhören zu weinen.
- 3 Früher konnte ich weinen; aber jetzt habe ich keine Tränen mehr, selbst wenn ich weinen möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als früher.
- 1 Ich werde leichter ungeduldig oder gereizt als früher.
- 2 Ich bin dauernd gereizt.
- 3 Was mich sonst geärgert hat, regt mich nun schon nicht mehr auf.

L

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen nicht verloren.
- 1 Mich interessieren andere Leute weniger als früher.
- 2 Ich kümmere mich kaum noch um andere Menschen und kann wenig für sie empfinden.
- 3 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen verloren und kümmere mich nicht mehr um sie.

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- 1 Ich bin unsicherer geworden und versuche, Entschlüsse aufzuschieben.
- 2 Ich kann mich ohne fremde Hilfe zu nichts mehr entscheiden.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entschlüsse mehr fassen.

N

- 0 Ich finde, dass ich nicht schlechter aussehe als früher.
- 1 Es bekümmert mich, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich spüre, dass ich mich in meinem Aussehen dauernd ändere und dadurch immer

- unattraktiver werde.
- 3 Ich glaube, dass ich häßlich oder abstoßend aussehe.
- O
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie immer.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich etwas anfangen.
- 1 Ich arbeite nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich muss mich geradezu zwingen, etwas zu tun.
- 3 Ich kann gar nichts mehr tun.
- P
- 0 Ich schlafe so gut wie immer.
- 1 Ich wache neuerdings morgens unausgeruht auf.
- 2 Ich wache jetzt immer eine bis zwei Stunden früher auf und schlafe nur schlecht wieder ein.
- Q
- 0 Ich ermüde nicht schneller als früher.
- 1 Ich bin leichter ermüdet als früher.
- 2 Schon die geringste Anstrengung ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um irgend etwas zu tun.
- R
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mir schmeckt es nicht mehr so wie früher.
- 2 Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
- S
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 5 Pfund verloren.
- 2 Ich habe mehr als 10 Pfund verloren.
- 3 Ich habe mehr als 15 Pfund verloren.
- T
- 0 Ich Sorge mich um meine Gesundheit nicht mehr als gewöhnlich.
- 1 Ich Sorge mich um Schmerzen, Magendrücken, Verstopfung und andere körperliche Beschwerden.
- 2 Ich bin so mit dem beschäftigt, wie es mir geht und was ich fühle, dass ich kaum an etwas anderes denken kann.
- 3 Ich bin vollkommen damit beschäftigt zu beobachten, wie ich mich fühle.
- U
- 0 Ich kann in letzter Zeit keine Veränderungen in meinem sexuellen Interesse feststellen.
- 1 Ich habe weniger sexuelles Verlangen als früher.
- 2 Ich habe kaum noch sexuelles Verlangen.
- 3 Ich habe gar kein Verlangen mehr nach sexueller Betätigung.

8.6 Befindlichkeitsskala

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie - ohne lange zu überlegen - welche der beiden Eigenschaften ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in der Spalte "weder-noch". Lassen Sie bitte keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt

	eher		eher	weder - noch	
1	<input type="checkbox"/>	aufgeschlossen	<input type="checkbox"/>	gehemmt	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	guter Dinge	<input type="checkbox"/>	trübsinnig	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	antriebslos	<input type="checkbox"/>	betriebsam	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	anfällig	<input type="checkbox"/>	robust	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	zielstrebig	<input type="checkbox"/>	ziellos	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	ernst	<input type="checkbox"/>	heiter	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	einfallsarm	<input type="checkbox"/>	einfallsreich	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	empfindlich	<input type="checkbox"/>	unempfindlich	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	pessimistisch	<input type="checkbox"/>	optimistisch	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	sorglos	<input type="checkbox"/>	grüblerisch	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	zerschlagen	<input type="checkbox"/>	munter	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	liebesfähig	<input type="checkbox"/>	liebesunfähig	<input type="checkbox"/>
13	<input type="checkbox"/>	schuldig	<input type="checkbox"/>	unschuldig	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/>	erschöpft	<input type="checkbox"/>	erholt	<input type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/>	lebensmüde	<input type="checkbox"/>	lebenslustig	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	gut	<input type="checkbox"/>	böse	<input type="checkbox"/>
17	<input type="checkbox"/>	fröhlich	<input type="checkbox"/>	traurig	<input type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/>	geliebt	<input type="checkbox"/>	ungeliebt	<input type="checkbox"/>
19	<input type="checkbox"/>	träge	<input type="checkbox"/>	aktiv	<input type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/>	verschlossen	<input type="checkbox"/>	zugewandt	<input type="checkbox"/>
21	<input type="checkbox"/>	lebendig	<input type="checkbox"/>	leblos	<input type="checkbox"/>
22	<input type="checkbox"/>	temperamentvoll	<input type="checkbox"/>	lahm	<input type="checkbox"/>
23	<input type="checkbox"/>	aufmerksam	<input type="checkbox"/>	zerstreut	<input type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/>	verzweifelt	<input type="checkbox"/>	hoffnungsvoll	<input type="checkbox"/>
25	<input type="checkbox"/>	zufrieden	<input type="checkbox"/>	unzufrieden	<input type="checkbox"/>
26	<input type="checkbox"/>	ängstlich	<input type="checkbox"/>	draufgängerisch	<input type="checkbox"/>
27	<input type="checkbox"/>	kraftvoll	<input type="checkbox"/>	kraftlos	<input type="checkbox"/>
28	<input type="checkbox"/>	ausgeglichen	<input type="checkbox"/>	rastlos	<input type="checkbox"/>

8.7 Auswertungsscheme Befindlichkeitsskala

Helle Felder je 2 Punkte, "weder noch" je ein Punkt

	eher	eher	weder - noch
1	<input type="checkbox"/> aufgeschlossen	<input type="checkbox"/> gehemmt	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/> guter Dinge	<input type="checkbox"/> trübsinnig	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/> antriebslos	<input type="checkbox"/> betriebsam	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/> anfällig	<input type="checkbox"/> robust	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/> zielstrebig	<input type="checkbox"/> ziellos	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/> ernst	<input type="checkbox"/> heiter	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/> einfallsarm	<input type="checkbox"/> einfallsreich	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/> empfindlich	<input type="checkbox"/> unempfindlich	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/> pessimistisch	<input type="checkbox"/> optimistisch	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/> sorglos	<input type="checkbox"/> grüblerisch	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/> zerschlagen	<input type="checkbox"/> munter	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/> liebesfähig	<input type="checkbox"/> liebesunfähig	<input type="checkbox"/>
13	<input type="checkbox"/> schuldig	<input type="checkbox"/> unschuldig	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/> erschöpft	<input type="checkbox"/> erholt	<input type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/> lebensmüde	<input type="checkbox"/> lebenslustig	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/> gut	<input type="checkbox"/> böse	<input type="checkbox"/>
17	<input type="checkbox"/> fröhlich	<input type="checkbox"/> traurig	<input type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/> geliebt	<input type="checkbox"/> ungeliebt	<input type="checkbox"/>
19	<input type="checkbox"/> träge	<input type="checkbox"/> aktiv	<input type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/> verschlossen	<input type="checkbox"/> zugewandt	<input type="checkbox"/>
21	<input type="checkbox"/> lebendig	<input type="checkbox"/> leblos	<input type="checkbox"/>
22	<input type="checkbox"/> temperamentvoll	<input type="checkbox"/> lahm	<input type="checkbox"/>
23	<input type="checkbox"/> aufmerksam	<input type="checkbox"/> zerstreut	<input type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/> verzweifelt	<input type="checkbox"/> hoffnungsvoll	<input type="checkbox"/>
25	<input type="checkbox"/> zufrieden	<input type="checkbox"/> unzufrieden	<input type="checkbox"/>
26	<input type="checkbox"/> ängstlich	<input type="checkbox"/> draufgängerisch	<input type="checkbox"/>
27	<input type="checkbox"/> kraftvoll	<input type="checkbox"/> kraftlos	<input type="checkbox"/>
28	<input type="checkbox"/> ausgeglichen	<input type="checkbox"/> rastlos	<input type="checkbox"/>

0-6 euphorisch

7-16 ausgeglichen

17-26 bedrückt

27-41 leicht und mäßig depressiv

42-56 ausgesprochen und extrem depressiv

8.8 Mini-Mental-State

Instruktion durch den Tester:

"Die folgenden, sehr einfachen Fragen sollen herausfinden, wie weit Sie die Fragen in diesem Fragebogen verstanden haben. Bitte beantworten Sie die Fragen, auch wenn Sie Ihnen sehr einfach erscheinen."

<i>Instruktion</i>	<i>erreichte Punktzahl</i>	<i>Punktzahl</i>
"Welche(s) Jahr Jahreszeit Datum Tag Monat ist heute?"		5 Punkte
"Wo sind wir hier? (Staat, Bundesland, Stadt, Krankenhaus, Stockwerk)"		5 Punkte
Der Untersucher bezeichnet 3 Dinge im Raum. Der Patient wird gebeten, die 3 Dinge zu wiederholen.		3 Punkte
<i>Falls die Dinge noch nicht gelernt wurden, soll der Patient die Dinge so oft wiederholen, bis sie gelernt wurden.</i>		
"Bitte zählen Sie von 100 an in Schritten von 7 rückwärts" (93, 86, 79, 72, 65)		5 Punkte
Fragen Sie nach den 3 gelernten Dingen.		3 Punkte
"Bitte benennen Sie einen Stift, eine Uhr"		2 Punkte
"Bitte wiederholen Sie: Fischers Fritz fischt frische Fische"		1 Punkt
"Bitte folgen Sie meinen Instruktionen: Nehmen Sie bitte dieses Blatt in Ihre rechte Hand, falten es in der Mitte und legen es auf den Boden"		3 Punkte

Bitte lesen und befolgen Sie folgende Anweisungen:

"Bitte schließen Sie für 3 Sekunden Ihre Augen" 1 Punkt

"Bitte schreiben Sie einen Satz auf dieses Blatt" 1 Punkt

"Bitte zeichnen Sie diese Figur nach" 1 Punkt

8.9 Schmecktest

Schmecktest für Patienten mit BMS

Name des
Patienten:.....

Randomisierungsnr.:.....

Süß	Ergebnis
1	
2	
3	
4	

Sauer	Ergebnis
5	
6	
7	
8	

Bitter	Ergebnis
9	
10	
11	
12	

Salzig	Ergebnis
13	
14	
15	
16	

Ergebnis (Summe der richtigen Identifikationen):

Reihenfolge der Teststäbchen: 4;8;12;16;7;15;3;11;14;10;6;2;5;13;1;9

8.10 Riechtest

Untersuchungsprotokoll Identifikation- Riechen

Datum:..... Uhrzeit:Proband:.....

beidseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummib	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen)

beidseits

Danksagung

Herrn Prof. Dr. M. Wichmann und Herrn PD Dr. Dr. S. Heckmann für die Überlassung des Themas und die umfangreiche Unterstützung

Prof. Dr. Th. Hummel für die statistische Auswertung und die umfassende Hilfe

Klinikdezernent Dipl.-Theol.(Univ.) H. Treske für die freundliche Unterstützung bei allen Anträgen

Apotheker Herrn M. Baier für die Bereitstellung des Medikamentes

9 Lebenslauf

Name: Korb
Vorname: Kristina
Geb.-datum: 11.03.1980
Geburtsort: Lichtenstein/Sa.
Eltern: Elke Korb, geb. Zimmermann
 Diplombetriebswirtin
 Hans-Jürgen Korb, Zahnarzt
Schulabschluss: 1991-1998 Gymnasium Prof. Dr. Max Schneider
 Lichtenstein
 1998 Abitur am Gymnasium
 Prof. Dr. Max Schneider
Studium: ab 2000 Studium der Zahnmedizin an der
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen/Nürnberg
zahnärztliche Vorprüfung: Februar 2003 Friedrich-Alexander-
 Universität Erlangen/Nürnberg.
Zahnärztliche Approbation: im Anschluss an das SS 2005 an der
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen/Nürnberg, Approbationsurkunde am
 20.12.05 erhalten
Vorbereitungsassistentin 01.01.06 bis 31.12.07 in der Zahnarztpraxis
 Dipl.-Med. Hans-Jürgen Korb in Lichtenstein
Entlastungsassistentin ab 01.01.08 in der Zahnarztpraxis
 Dipl.-Med. Hans-Jürgen Korb in
 Lichtenstein
Vertragszahnärztin in
Gemeinschaftspraxis 01.07.2008 Gemeinschaftspraxis mit
 Dipl.-Med. Hans-Jürgen Korb in
 Lichtenstein

Lichtenstein, den 03.06.2009

