

Behandlungsinduzierte kortikale Reorganisation und Analgesie bei neuropathischen Schmerzen – eine fMRI- und MEG-Studie

Dissertation

der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl.-Psych. Sylvia Gustin
aus Ruit

Tübingen
2006

Tag der mündlichen Qualifikation:

13. 12. 2006

Dekan:

Prof. Dr. Michael Diehl

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Niels Birbaumer

Die Studie zur vorliegenden Arbeit wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen in Kooperation mit der Abteilung für Hand-, Plastische-, Rekonstruktive- und Verbrennungschirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen denen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich bedanken bei

Herrn **Prof. Dr. Niels Birbaumer** und Herrn **Prof. Dr. Martin Hautzinger**, deren freundliche, hilfreiche und fachkundige Betreuung und Unterstützung mir jeder Zeit sicher war,

Anja Schwarz, die zu einer richtig guten Freundin wurde. Ohne sie wäre das Projekt nicht möglich gewesen - und auch die Zeit der Dissertation wäre niemals so positiv und schön verlaufen. Ihr gilt mein besonderer Dank,

Martin Lotze, der die Studie in allen Fragen des fMRI-Designs, bei allen Problemen um die fMRI-Messung und Auswertung ständig betreut hat. Für seine ständige Hilfsbereitschaft und Unterstützung möchte ich mich besonders bedanken,

Anne-Christine Schmid, die durch ihre engagierte Mitarbeit sehr viel zum Gelingen der Studie beigetragen hat,

Ralf Veit, der bei sämtlichen Problemen um die fMRI-Messung ständig ansprechbar war,

Herrn **Prof. Dr. Wolfgang Larbig** für seinen Einsatz in der aufwendigen Betreuung der Patienten,

Hubert Preissl und **Christoph Braun**, mit denen ich jedes Problem diskutieren konnte,

Michaela Burkhardt, die mir immer hilfreich zur Seite stand,

Anja Wühle für die freundliche Zusammenarbeit in diesem Projekt,

Jürgen Dax für seine wertvolle Unterstützung im Programmieren,

Herrn **Dr. Nektarios Sinis** für die freundliche Kooperation,

Andreas Brohl, der mir beim Korrigieren der Arbeit sehr geholfen hat,

allen **Patienten**, die an dieser Studie teilgenommen haben,

Monika Köpf für die hervorragende Textkorrektur,

meinem Bruder **Wolfgang Gustin**, der mich schon früh in meiner beruflichen Entwicklung unterstützt und bestärkt hat,

und vor allem bei meinem Vater **Arthur Gustin**, der mir diesen Weg ermöglichte und dem ich sehr viel zu verdanken habe.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC	anteriorer zingulärer Kortex
ADL	activity of daily life
ADSK	allgemeine Depressions-Skala-Kurzform
AFNI	Analysis of Functional Neuroimages
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat
BA	Brodman-Areal
BOLD	blood oxygenation level dependent
CRPS	komplexes regionales Schmerzsyndrom
D I	Daumen
D V	kleiner Finger
DI	disability index
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echo-Planar-Imaging
ESCS	epidural spinal cord stimulation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FSS	Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen
FWE	family-wise error
GE	Gradientenecho
IASP	International Association for the Study of Pain
IC	insuläre Kortex
KA	Kainat
LTP	Langzeitpotenzierung
M	Mittelwert
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	Morphinsulfat
n.s.	nicht signifikant
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika
PCP	Phencyclidin
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontale Kortex
QSART	quantitative sudomotor axon reflex testing
QST	quantitativ sensorische Testung
SD	Standardabweichung
SEF	somatosensorisch evoziertes Feld
SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
SF	Fragebogen zum Gesundheitszustand
SI	primäres somatosensorisches Kortexareal
SII	sekundäres somatosensorisches Kortexareal
SIP	sympathetically independent pain
SMA	supplementary motor cortices
SMP	sympathetically maintained pain
SPM	statistical parametric mapping
SQUID	superconducting quantum interference device
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TSK	Tamper Scale of Kinesiophobia
VAS	visuelle Analogskala
VPL	ventralis posterolateralis
VPM	ventralis posteromedialis
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

0. Zusammenfassung	0
I. Theoretischer Teil	
1. Einleitung	1
2. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS)	4
2.1 Definition und Beschreibung	4
2.2 Vorkommen und Häufigkeit	6
2.3 Klinisches Bild	7
2.3.1 Somatosensorische Symptome und Schmerz	8
2.3.2 Autonome Symptome	8
2.3.3 Trophische Symptome	8
2.3.4 Motorische Symptome	9
2.3.5 Gelenk- und Knochenveränderungen	10
2.4 Stadien und Verlauf	11
2.5 Diagnostik	13
2.6 Differentialdiagnose	17
2.7 Pathogenese und Ätiologie	18
2.7.1 Die sympathisch-afferente Kopplung	20
2.7.2 Pathophysiologie der autonomen Symptome	21
2.7.3 Exkurs Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung	22
2.7.4 Inflammatorische Entstehungshypothese	33
2.7.5 Genetische Aspekte	34
2.7.6 Psychische Faktoren	35

2.8 Therapie	36
2.8.1 Physiotherapie, Ergotherapie und Schienenbehandlung	38
2.8.2 Psychotherapie	39
2.8.3 Pharmakotherapie	40
2.8.4 Interventionelle Therapiemaßnahmen am sympathischen Nervensystem	43
2.8.5 Sympathektomie und spinale Stimulationstechniken	44
3. NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie	45
3.1 NMDA-Rezeptorantagonisten	46
3.2 Effekt von NMDA-Antagonisten auf neuropathische Schmerzen	51
3.3 Exkurs Opioide	55
3.4 Kombinationsmedikation NMDA-Antagonist und Opioid	57
4. Kortikale Plastizität	61
4.1 Kortikale Repräsentation von Schmerz	65
4.1.1 Primärer somatosensorischer Kortex (S1)	66
4.1.2 Sekundärer somatosensorischer Kortex (S2)	67
4.1.3 Inselkortex	68
4.1.4 Anteriorer zingulärer Kortex (ACC)	70
4.1.5 Präfrontaler Kortex	71
4.1.6 Motorischer Kortex	71
4.2 Chronischer Schmerz und kortikale Reorganisation	73
4.3 Gebrauchsbedingte Stimulation und kortikale Reorganisation	78
5. Methoden zur Messung des Zusammenhangs zwischen neuropathischem Schmerz und kortikaler Reorganisation	80
6. Zusammenfassung und Entwicklung der Fragestellung	85

II. Experimenteller Teil

7. Studie: Kontrollierte, doppelblinde Studie zur Effektivität der Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten mit einem Opiat auf kortikale Reorganisation und Schmerz bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS)

7.1 Hypothesen	86
7.2 Methodik	88
7.2.1 Experimentelles Design	88
7.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	89
7.2.3 Stichprobe	91
7.2.4 Prüfmedikation	89
7.2.5 Physio- und Ergotherapie	93
7.2.6 Psychometrische Messinstrumente	96
7.2.7 Magnetoenzephalographie (MEG)	98
7.2.8 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	100
7.2.9 Quantitativ sensorische Testung (QST)	102
7.2.10 Ablaufplan	103
7.2.11 Drop-outs	106
7.2.12 Datenauswertung, Datenreduktion und statistische Analyse	106
8. Ergebnisse	110
9. Diskussion	130
10. Synopse und Ausblick	143
11. Literatur	146
12. Anhang	170

0. Zusammenfassung

Aktuelle Studien unterstützen eine zentral-nervöse Komponente in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS). Das Wissen um diese Beteiligung des ZNS legt die Anwendung von zentral-wirksamen Medikamenten zur Behandlung des CRPS nahe. Aus Tierstudien ist bekannt, dass im Rahmen von neuropathischen Schmerzerkrankungen die Ausbildung einer Toleranz unter Opioidtherapie durch gleichzeitige Gabe eines NMDA-Antagonisten verhindert werden kann. Das Ziel dieser Studie war es, die Frage eines verstärkten analgetischen Effektes der Kombinationsmedikation des NMDA-Antagonisten Memantine mit Morphin bei CRPS zu klären.

Es wurde eine plazebokontrollierte, doppel-blinde, randomisierte Studie an CRPS-Patienten der oberen Extremität durchgeführt. Die Verum-Gruppe wurde 8 Wochen mit einer Kombination aus den Medikamenten Memantine und Morphin behandelt, während die Kontroll-Gruppe Morphin und ein Plazebopräparat erhielt. Um die analgetische Wirkung zu erfassen, wurden die Schmerzen auf einer visuellen Analogskala (VAS, 0 = keine Schmerzen, 10 = maximale Schmerzen) täglich abgefragt. Hierbei wurde zwischen Ruhe- und Bewegungsschmerz differenziert. Weiterhin wurden bildgebende (Magnetoenzephalographie, funktionelle Kernspintomographie) und psychometrische (DI, ADSK, SF 36, FSS, TSK) Verfahren eingesetzt, um das Behandlungsziel – Analgesie, zu evaluieren.

Während die Kombination aus Memantine und Morphin eine signifikante Schmerzlinderung in Ruhe und Bewegung erzielte, konnte bei der alleinigen Gabe von Morphin keine signifikante Schmerzreduktion beobachtet werden. Weiterhin konnte in der Verumgruppe im Gegensatz zur Plazebo-Gruppe eine behandlungsinduzierte signifikante kortikale Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) der betroffenen Extremität bestätigt werden. Ebenso präsentierte sich ein therapieinduzierter positiver Zusammenhang ($r=0,56$) zwischen dem Rückgang der kortikalen Reorganisation in SI und der Reduktion der Schmerzen. Zusätzlich wurde nach der Behandlung mit Memantine und Morphin ein signifikanter Rückgang der BOLD-Aktivität in SI links (kontralateral), im frontalen superioren medialen Kortex links und im anterioren zingulären Kortex (ACC) links festgestellt. In der Plazebogruppe wurde keine signifikante behandlungsinduzierte Veränderung der kortikalen Organisation somatosensorischer und schmerzassoziierter Gehirnareale ermittelt. Auch hier fand sich ein therapieinduzierter signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und schmerzassozierten kortikalen Arealen sowie dem Bewegungsschmerz und schmerzassozierten kortikalen Arealen. Zudem zeigten die Ergebnisse der psychologischen Schmerzdiagnostik eine signifikante Abnahme der subjektiven Beeinträchtigung in der Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe, in der sich keine signifikante Verbesserung ergab.

Diese Ergebnisse deuten auf einen viel versprechenden Ansatz in der Therapie von CRPS-Schmerzen durch die Kombinationsmedikation aus Morphin mit dem NMDA-Antagonisten Memantine hin.

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die neuropathische Schmerzerkrankung „komplexes regionales Schmerzsyndrom“ (complex regional pain syndrome; CRPS) hat allein in Deutschland eine Inzidenz von jährlich 15.000 neuen Fällen (Dertwinkel et al., 1999). Das CRPS ist grundsätzlich ein neuropathisches Krankheitsbild, das sich jedoch von anderen neuropathischen Schmerzerkrankungen durch wenige Charakteristika unterscheidet. Bei der CRPS-Erkrankung besteht nahezu obligat eine Mitbeteiligung von Gelenk- und Weichteilstrukturen mit zusätzlicher Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zur Versteifung. Weiterhin begrenzen sich die Schmerzen und die übrigen Symptome nicht nur auf das Ausbreitungsgebiet des betroffenen Nervs. Heftige, meistens brennende oder bohrende Schmerzen in Ruhe sind ständig vorhanden. Die Spontanschmerzen werden diffus und tief in der distalen Extremität angegeben. Leichte Bewegungen der Finger bzw. Zehen oder Druck auf die Gelenke sind äußerst schmerzhaft, obwohl diese nicht vom auslösenden Trauma betroffen waren. Die begleitenden neurologischen Symptome basieren auf Störungen der Sensibilität, der Motorik und des autonomen Nervensystems (Baron et al., 2001). Die Stärke der Beschwerden steht in keinem Verhältnis zum auslösenden Trauma, das in vielen Fällen eine Bagatellverletzung wie z. B. eine Verstauchung darstellt. Für die meisten CRPS-Patienten ist der Schmerz das Symptom, das für sie die Krankheit unerträglich macht.

Trotz aller neuen Erkenntnisse macht es beim CRPS das unzureichende Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und der Mangel an objektiven Diagnosekriterien schwierig, ein standardisiertes Therapiekonzept zu etablieren. Daher stützt sich das therapeutische Vorgehen auf Ergebnisse von Studien, die Therapien bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen untersucht haben. Da in den meisten Fällen der neuropathische Schmerz das Hauptsymptom ist, der die CRPS-Erkrankung für den Patienten unerträglich macht, ist eine effiziente Pharmakotherapie notwendig.

Derzeit ist jedoch für CRPS-Patienten keine etablierte Pharmakotherapie verfügbar. Nach bisherigem Verständnis der Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes muss davon ausgegangen werden, dass der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor eine wichtige Schlüsselfunktion in der Therapie dieses Krankheitsbildes darstellt (Weber, 1998; Woolf & Salter, 2000; Ji & Woolf, 2001). Einige Wissenschaftler (Sang, 2000; Portenoy, 2000; Maier et al., 2003) beschreiben die Lösung aus dem pharmakotherapeutischen Dilemma mit der Kombination von Medikamenten wie Opioiden mit NMDA-Blockern. In Tierstudien wurde bereits die additive analgetische Wirkung von einem NMDA-Antagonisten mit einem Opiad bestätigt (Popik & Skolnick, 1996; Quartaroli et al., 2001; Martinez et al., 2002; Kozela et al., 2003). Bisher existieren jedoch kaum klinische Studien zur Effizienz der Kombination eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzen.

Ziel dieser Dissertation ist, die Frage der Effizienz der Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei CRPS zu klären und damit neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der CRPS-Erkrankung zu liefern. Um das Behandlungsziel – Analgesie - zu evaluieren, werden bildgebende Verfahren (Magnetoenzephalographie, funktionelle Magnetresonanztomographie) eingesetzt, da die Forschung der letzten Jahre deutlich gemacht hat, dass chronische Schmerzen zu Veränderungen der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize führen.

Die gesamte Studie wurde aufgrund ihrer Komplexität zusammen mit Frau Dipl.-Psych. Anja Schwarz durchgeführt. In der Studie wurden dieselben Patienten mit den gleichen Untersuchungsmethoden: dem Magnetoenzephalographen (MEG), dem funktionellen Kernspintomographen (fMRI) und der quantitativ sensorischen Testung (QST) untersucht. Durch die gleichen Untersuchungsmethoden und die gleiche Patientenstichprobe, ergeben sich ähnliche Themenschwerpunkte im experimentellen Teil der beiden Arbeiten.

Die Arbeit leitet das Thema: „Behandlungsinduzierte kortikale Reorganisation und Analgesie bei neuropathischen Schmerzen“ im theoretischen Teil behandlungsorientiert her. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt in der Darstellung und Behandlung der CRPS-Erkrankung (Kapitel 2). Dabei wird auf das klinische Bild, den Verlauf der Erkrankung, die Diagnostik, die Entstehung, die Pathogenese und die Ätiologie sowie die Behandlung genau eingegangen. In Kapitel 3 wird eine wirksame medikamentöse Behandlung für

CRPS erörtert. Kapitel 4 und 5 beschreiben die Untersuchungsmethoden, die eingesetzt werden, um das Behandlungsziel – Analgesie, zu evaluieren.

Im experimentellen Teil werden ein Plan der Studie, eine detaillierte Beschreibung der eingesetzten Untersuchungen sowie eine Beschreibung der klinischen Parameter der Studienteilnehmer aufgezeigt (Kapitel 7). Bei den Ergebnissen (Kapitel 8) wird die Untersuchung der magnetischen Felder, der BOLD-Aktivität und der klinischen Parameter dargestellt. In der Diskussion der Ergebnisse (Kapitel 9) wird geprüft, ob die hier eingesetzte Behandlungsmethode ein viel versprechender Ansatz in der Therapie von CRPS ist.

Nachfolgend wird in einer Tabelle dargestellt, in welchen Bereichen diese Dissertation sich von der Arbeit meiner Kollegin Frau Dipl.-Psych. Anja Schwarz unterscheidet, ähnelt oder gleich ist.

THEORETISCHER TEIL	UNTERSCHIEDET SICH	ÄHNLICH	GLEICH
0. Zusammenfassung	X		
1. Einleitung	X		
2. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS)	X		
3. NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie		X	
4. Kortikale Plastizität		X	
5. Methoden zur Messung des Zusammenhangs zwischen neuropathischem Schmerz und kortikaler Reorganisation		X	
6. Zusammenfassung und Entwicklung der Fragestellung	X		

EXPERIMENTELLER TEIL	UNTERSCHIEDET SICH	ÄHNLICH	GLEICH
7.1 Hypothesen		X	
7.2 Methodik		X	
8. Ergebnisse MEG fMRI QST Fragebögen		X X X	X
9. Diskussion		X	
10. Synopse und Ausblick		X	
11. Literatur		X	
12. Anhang		X	

2. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS)

2.1 Definition und Beschreibung

Der Arzt Weir Mitchell beschrieb 1865 ein Syndrom, das nach peripheren Nervenläsionen bei verwundeten Soldaten auftrat und durch brennende Schmerzen und autonome Störungen in der betroffenen Extremität charakterisiert war (Mitchell et al., 1864). Mitchell prägte dafür den Begriff „Kausalgie“ (griechisch: brennender Schmerz). Der deutsche Chirurg Paul Sudeck berichtete um 1900 über Patienten mit chronischen brennenden Schmerzen nach Gelenkentzündungen ohne Läsion größerer Nerven. Als typisches Merkmal zeigten diese Patienten im Verlauf fleckige Entkalkungen der Knochen („aktive Atrophie“). Im Laufe der nächsten 100 Jahre wechselte der Begriff für diese Erkrankung mehrfach („Morbus Sudeck“, „Reflexdystrophie“, „Algodystrophie“), bis 1995 auf Initiative der International Association for the Study of Pain (IASP) eine fachübergreifende, rein beschreibende, klinisch orientierte Definition dieser Erkrankung verfasst wurde (Stanton-Hicks et al., 1995). Heute spricht man deshalb von einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom („complex regional pain syndrome“-CRPS). Heute werden zwei Typen des CRPS definiert. Bei Typ I handelt es sich um eine chronische Schmerzerkrankung ohne gravierende Nervenverletzung. Das CRPS I beginnt häufig nach Schmerzen im Bereich einer Extremität als Folge von kleineren Traumata (z.B. Verstauchungen, Quetschungen, Hautläsionen, Erfrierungen), von Frakturen oder von Operationen (Wasner et al., 2003). Am häufigsten scheint sich ein CRPS I nach einer distalen Radiusfraktur („Colles fracture“) zu entwickeln (Field & Atkins, 1997). In einer Untersuchung an 274 Patienten fanden sich bei 28% typische klinische Symptome bereits eine Woche nach Fraktur; hierbei kam es im weiteren Verlauf bei einem Großteil zu Spontanremissionen (Bickerstaff & Kanis, 1994). Selten entwickelt sich die Erkrankung nach einem viszeralem Trauma, wie einem Herzinfarkt, oder nach zentralen Läsionen, wie einem Hirninfarkt oder einem Querschnittssyndrom. In keinem Fall findet sich eine Affektion größerer peripherer Nerven (Sudeck, 1902). Neuere histopathologische Untersuchungen an CRPS-Patienten, die sich einer Beinamputation unterziehen mussten, haben Läsionen im Bereich der dünnen Nervenfaserafferenzen nachgewiesen (Laan & Goris, 1998). Klinisch ist das CRPS I durch sensorische, autonome, trophische und

motorische Symptome charakterisiert (Oyen et al., 1993; Veldmann, 1995; Blumberg et al., 1996; Schott, 2001) (Abb.1). Für alle Symptome des CRPS I ist charakteristisch, dass sie unverhältnismäßig schwerer ausgeprägt sind, als das initiale Trauma erwarten lassen würde. Ebenso besteht kein Bezug zu Art und Lokalisation des Traumas (Evans, 1946; Pak et al., 1970).



Abb. 1: Patient mit einem akuten CRPS, das sich nach einer distalen Radiusfraktur links entwickelte (Baron et al., 1999). Akutphase mit ausgeprägtem Ödem.

Bei CRPS Typ II ist hingegen eine klinisch oder elektrophysiologisch (somatosensorisch evozierte Potentiale, Elektromyographie, Nervenleitgeschwindigkeit) nachweisbare Nervenläsion obligat, bei ansonsten gleicher Symptomatik (somatosensorische, autonome, trophische und motorische Symptome) wie bei CRPS Typ I (Baron & Jänig, 1998). Das CRPS II entsteht in der distalen Extremität nach einer partiellen peripheren Nervenläsion (Wasner et al., 2003). Mitchell berichtete in den frühen Beschreibungen der Kausalgie, dass die Patienten neben einem Spontanschmerz besonders unter einer Allodynie der Haut bei leichter Berührung litten (Mitchell et al., 1865; Richards, 1967). Die distale Extremität

war geschwollen, glänzend, marmoriert und in den meisten Fällen kalt und schwitzig. Diese sensiblen und trophischen Symptome breiteten sich nach distal generalisierend über das Innervationsgebiet des betroffenen Nervs aus.

Die klinischen Zeichen von CRPS I/II sind äußerst variabel und beinhalten folgende Kriterien:

- sensible Störungen einschließlich spontaner Brennschmerz und Allodynie,
- Veränderungen des Blutflusses und der Schweißentwicklung im Bereich der betroffenen Extremität sowie eine ödematöse Schwellung,
- Störungen des motorischen Systems, hauptsächlich eine aktive und passive Funktionseinschränkung und seltener ein Tremor oder eine Dystonie, sowie
- trophische Veränderungen an der Haut, den Gelenken und Knochen.

Die Symptome sind nicht auf das Ausbreitungsgebiet peripherer Nerven oder Nervenwurzeln begrenzt und bestehen auch in Arealen, die im Rahmen des ursprünglichen Traumas nicht involviert waren (Backonja et al., 1994).

2.2 Vorkommen und Häufigkeit

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom hat allein in Deutschland eine Inzidenz von jährlich 15.000 neuen Fällen (Dertwinkel et al., 1999). CRPS kommt in jedem Lebensalter vor. Das bevorzugte Alter für das Auftreten eines CRPS liegt zwischen dem 40. bis 60. Lebensjahr. Der Altersdurchschnitt liegt bei 50 Jahren. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (Blumberg, 1992). Kinder entwickeln nur extrem selten dieses Krankheitsbild. Die obere Extremität ist im Vergleich zur unteren Extremität mit 2:1 häufiger befallen. Besonders häufig sind die Hand mit dem Unterarm sowie der Fuß mit dem Unterschenkel betroffen. Aber auch die Hüfte, die Schulter oder der Ellenbogen können betroffen sein. CRPS Typ I ist häufiger als CRPS Typ II (Birklein & Handwerker, 2001).

2.3 Klinisches Bild

Das CRPS ist grundsätzlich ein neuropathisches Krankheitsbild, das sich jedoch von anderen neuropathischen Schmerzen durch wenige Charakteristika unterscheidet. Bei der CRPS-Erkrankung besteht nahezu obligat eine Mitbeteiligung von Gelenk- und Weichteilstrukturen mit zusätzlicher Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zur Versteifung. Weiterhin zeigen alle Symptome eine Tendenz zur distalen Generalisierung, d.h. sie sind z.B. an der Hand stärker ausgeprägt als am Arm, betreffen aber fast immer die gesamte Extremität, unabhängig von Ort und Art des auslösenden Ereignisses. Des Weiteren begrenzen sich die Schmerzen und die übrigen Symptome nicht nur auf das Ausbreitungsgebiet des betroffenen Nervs. Die neurologischen Symptome basieren auf charakteristischen Störungen der Sensibilität, der Motorik und des autonomen Nervensystems (Baron et al., 2001). Jedes Symptom (auch der Schmerz) kann fehlen und die interindividuelle Ausprägung extrem variieren (Veldmann et al., 1993; Galer et al., 1998; Baron et al., 2001, Rommel et al., 2001; Bruhl et al., 2002). Zusätzlich bestehen oft komplexe Störungsmuster mit einem Ausbreitungsmuster, das für eine Erkrankung des ZNS charakteristisch ist (Rommel et al., 2001; Birklein & Handwerker, 2001; Baron et al., 2001). Dazu zählen Koordinationsstörungen, sensible Hemisynndrome und eine gestörte Regulation der Temperatur.

Zusammenfassend kann man das typische klinische Bild des CRPS durch autonome, motorische und sensorische Störungen an der distalen Extremität sowie durch Veränderungen an den distalen Gelenken beschreiben. Selten sind eher lokalisierte Formen (z. B. einzelne Finger).

2.3.1 Somatosensorische Symptome und Schmerz

Heftige, meistens brennende oder bohrende Schmerzen in Ruhe sind ständig vorhanden (Spontanschmerzen zu Beginn der Erkrankung bei 90% der Patienten) und werden bei körperlicher Belastung und unter Orthostasebedingungen (Herabhängen) verstärkt (Wasner et al., 1998). Die Spontanschmerzen werden diffus und tief in der distalen Extremität angegeben. Leichte Bewegungen der Finger bzw. Zehen oder Druck auf die Gelenke sind äußerst schmerzhaft, obwohl diese nicht vom auslösenden Trauma betroffen waren. Die Stärke der Beschwerden steht in keinem Verhältnis zum auslösenden Trauma. Typisch für CRPS sind evozierte Schmerzen. Diese sind die dynamische und statische

Berührungsalldynie, die Hyperpathie (schmerzhafte Berührungsempfindlichkeit), unangenehme Dysästhesien sowie die Kälte- und Wärmealldynie (Birklein et al., 1997; Sieweke et al., 1999). Negative sensible Störungen wie Hypästhesie (Mindergefühl der Haut) und Hypalgesie, manchmal sogar in Form eines sensorischen Hemisyndroms sind beschrieben (Blumberg, 1992; Rommel et al., 1999).

2.3.2 Autonome Symptome

Bei normaler Raumtemperatur ist die distale erkrankte Extremität bei 80% im Vergleich zur gesunden Seite entweder kälter (20%) oder wärmer (60%). Der Hauttemperaturunterschied beträgt mehr als 2°C und spiegelt eine abnorme Hautdurchblutung wider (Baron et al., 2002). Das sympathische Nervensystem sorgt normalerweise durch eine Vasokonstriktion oder -dilatation der Hautgefäße für eine annähernd gleiche Temperatur an allen Extremitäten. Diese Reaktion ist bei CRPS-Patienten charakteristisch verzögert (Wasner et al., 2001; Baron et al., 2002). Deswegen klagen sie bei warmer Temperatur eher über Kältemissempfindungen, bei Kälte dagegen über eine zu warme Extremität. Während in der Akutphase oft eine Überwärmung der betroffenen Extremität beschrieben wird, nimmt im Verlauf der Erkrankung der Anteil von Patienten mit kühlerer Extremität im Seitenvergleich zu. Nach Birklein & Handwerker 2001 ist die Schweißproduktion ebenfalls häufig gestört (60% Hyper-, 20% Hypohidrosis). Zudem zeigen etwa 70% der Patienten typischerweise in der Akutphase eine zum Teil sehr ausgeprägte, zumeist dorsal betonte Schwellung der betroffenen distalen Extremität (Abb. 1). Schmerzhafte Bewegungen, z.B. zu intensive, passive Krankengymnastik, und orthostatische Belastungen können das Ödem sehr verstärken.

2.3.3 Trophische Symptome

Bei 30–40% der CRPS-Patienten, vorwiegend in fortgeschrittenen Stadien, bilden sich trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde aus (Baron et al., 2002). Ein gestörtes Nagel- und Haarwachstum (Fingernägel wachsen schneller oder langsamer, die Behaarung nimmt zu oder ab (Abb. 2)), eine Hautfibrosierung (Veränderung des Bindegewebes) und Hyperkeratose (Verdickung der Hornschicht) sowie eine Hautatrophie werden beschrieben. Im Verlauf der Erkrankung können die Ausprägung und die Art der Symptomatik mehrfach wechseln.



Abb. 2: Patient mit einem CRPS I. Die Behaarung an der betroffenen Extremität ist verstärkt im Gegensatz zur gesunden Extremität.

2.3.4 Motorische Symptome

In 90% der CRPS-Fälle besteht eine aktive Einschränkung der willkürlichen Kraft aller distalen Muskeln (Galer et al., 1998; Birklein & Handwerker, 2001). Insbesondere sind komplexe Bewegungen, wie z. B. der Faustschluss oder die Opposition des Daumens (D I) zum kleinen Finger (D 5), betroffen. Bei einem Teil der CRPS-Patienten besteht ein motorisches Neglect-like-Syndrom, d. h. gezielte Bewegungen (z. B. Greifen eines kleinen Gegenstandes) können meist nur unter visueller Blickkontrolle ausgeführt werden (Galer, et al., 1998). Die Paresen (Lähmungen) sind im Frühstadium der Erkrankung nicht nur durch passive Einschränkungen, durch Ödeme, Schmerz oder Kontrakturen zu erklären. Die Muskeleigenreflexe sind meistens seitengleich auslösbar. Ferner findet man bei nahezu 50% der Patienten mit Erkrankung der oberen Extremität einen feinschlägigen Tremor bei intendierenden Bewegungen (Deuschl et al., 1991). Selten kann sich beim chronischen CRPS I eine Dystonie ausbilden (Bhatia et al., 1993; Schwartzman & Kerrigan, 1990).

2.3.5 Gelenk- und Knochenveränderungen

Eine charakteristische Besonderheit der CRPS-Erkrankung ist die Beteiligung der peripheren Gelenke (Baron et al., 2001). Bei einigen Patienten kommt es sehr rasch, bei anderen erst nach längerem Verlauf zu einer Gelenkversteifung mit nicht allein schmerzbedingter Beuge- oder Streckkontraktur. Das klassische Kontrakturmuster beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom zeigt eine Beugung im Handgelenk, überstreckte Fingergrundgelenke verbunden mit Streckdefiziten in den Fingermittelgelenken („Affenhand“). Am Daumen findet sich häufig eine Fehlstellung in Adduktionshaltung, die Greifübungen unmöglich macht. Das Ausmaß des Gelenkbefalls ist interindividuell sehr variabel. Im weiteren Verlauf der Krankheit treten Sehnenverkürzungen und Muskelatrophien auf, die die aktive und passive Bewegungseinschränkung akzentuieren (Abb. 3).



Abb. 3: Patient mit einem chronischen CRPS I mit Kontrakturen und Flexionsstellung im Handgelenk. Die Langfinger sind in den Grundgelenken gestreckt, in den Mittelgelenken gebeugt. Der Daumen steht adduziert („Affenhand“) (Baron, et al., 2001).

Fleckige Knochenentkalkungen im Röntgenbild sind nicht in der Frühphase der CRPS-Erkrankung vorhanden, sondern entstehen erst nach Wochen bis Monaten (Abb. 4a). Demgegenüber sind in der 3-Phasen-Skelettszintigraphie bereits frühe Veränderungen des Knochenstoffwechsels mit hoher Sensitivität zu erkennen (periartikuläre Mehrbelegung an

distalen Gelenken). Pathognomonisch für das komplexe regionale Schmerzsyndrom ist die periartikuläre Anreicherung aller akralen, seltener auch der proximalen Gelenke, in der Spätaufnahme, während Veränderungen in der Frühaufnahme (Blutpool) variabel sind (Abb. 4b). Mit der Magnetresonanztomographie (T1- und T2-gewichteten Aufnahmen nach i.v.-Gadolinium-DTPA-Gabe) konnte ebenfalls schon in frühen Krankheitsphasen Weichteil- und Knochensignalveränderungen festgestellt werden (Schimmerl et al., 1991).

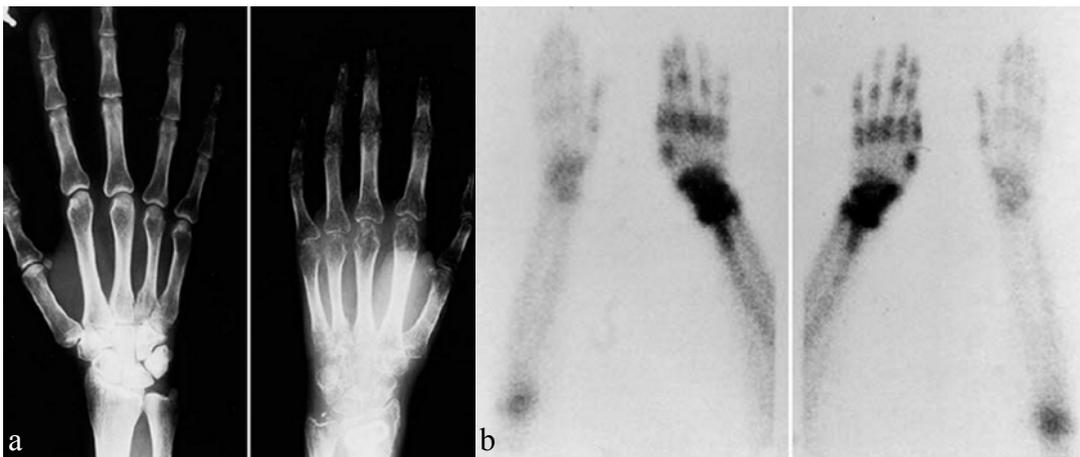


Abb. 4a: Röntgen-Übersichtsaufnahme beider Hände eines CRPS I Patienten. Fleckförmige Entkalkungen der Knochen an der betroffenen linken Extremität (rechts im Bild) im fortgeschrittenen Stadium. Abb. 4b: 3-Phasen-Skelettszintigraphie mit periartikulärer Mehrbelegung an distalen Gelenken eines CRPS I Patienten (Baron, e al., 2001).

2.4 Stadien und Verlauf

Der Verlauf des komplexen regionalen Schmerzsyndroms wird in 3 Stadien eingeteilt. Alle 3 Stadien unterliegen keiner zeitlichen Begrenzung. Stadium 1 ist gleichzusetzen mit dem niedrigsten Schweregrad, während Stadium 3 dem stärksten Schweregrad entspricht.

Stadium I:

- akuter Beginn (Stunden/Tage) nach einem Trauma
- entzündliche Phase mit Hyperämie (verstärkte Durchblutung)
- ödematöse Schwellung

- Bewegungs- und Belastungsschmerz
- überwärmte, oft glänzende Haut (rötlich/livide)
- schmerzbedingte endgradige Bewegungseinschränkung (Bewegungsausmaß im Seitenvergleich [Quotient] $> 0,8$ cm im Handgelenk, Fingerballenabstand 0-1 cm)
- Hyperhidrosis (übermäßiges Schwitzen), Hypertrichosis (übermäßige Dichte der Körperbehaarung), gesteigertes Nagelwachstum

Stadium II:

- Dystrophie (reversible leichte Zellschädigung ohne Funktionsstörung)
- Schwellungsrückbildung
- Bewegungs- und Ruheschmerz mit Linderung bei Hochlagerung oder Belastungsreduktion
- starke Bewegungseinschränkung (Fingerballenabstand bis zu 3 cm, Beweglichkeit mehrerer Gelenke $< 20^\circ$)
- Weichteilschrumpfung
- blasse, kühle, glänzende Haut (Glanzhaut)

Stadium III:

- Atrophie (Gewebeschwund)
- ausgeprägter Funktionsverlust
- Kontrakturen
- atrophische, trockene Wachshaut
- Ruhe- und Belastungsschmerz ohne Linderung bei Hochlagerung oder Belastungsreduktion
- kontrakte Beuge- und/oder Streckdefizite an > 3 Gelenken, Fingerballenabstand über 3 cm)
- Muskelatrophie
- Kraftminderung

Es existieren vermutlich eine Reihe sehr leichter Verlaufsformen, die mit und ohne Therapie wieder abklingen, sofern nicht eine Dekompensation durch inadäquate

somatische Interventionen oder/und psychische Belastungen ausgelöst wird (Frettlöh & Maier, 2004). Bei Patienten mit höherem Schweregrad ist die Prognose, zumindest hinsichtlich einer vollständigen Wiederherstellung der Funktion der betroffenen Extremität, eher ungünstig. Diese Verläufe können in eine chronische Invalidität münden, die mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität, psychischen Sekundärschäden oder erhöhtem Suizidrisiko einhergeht (Bonica, 1990; Geertzen et al., 1998a, b). Mehr als 60 % der CRPS-Patienten leiden trotz intensiver Therapie noch Jahre später an ihrer primären Symptomatik (Karstetter & Sherman, 1991). Fast 70% aller CRPS-Patienten klagen noch nach 5 Jahren über eine schwache Muskelkraft, Ruheschmerz oder Gelenksteife. Die Feinmotorik ist bei 30% dauerhaft gestört. Diese Patienten können nur unter visueller Kontrolle greifen, leiden zum Teil dauerhaft unter Tremor oder dystonen Bewegungsstörungen, was eine berufliche Reintegration stark erschwert (Frettlöh & Maier, 2004). Die Häufigkeit von bleibenden Funktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads ist sehr hoch (Atkins et al., 1990; Maier, 1996, Geertzen et al., 1998, a, b).

2.5 Diagnostik

Die Diagnose der CRPS-Erkrankung basiert hauptsächlich auf einer Anamnese (initialem Extremitätentrauma, partielle Nervenläsion) und den klinischen Kriterien (somatosensorische, autonome, trophische und motorische Störungen) (Beek et al., 2002). Es sollten Zeitverlauf, räumliche Verteilung und Charakteristik der Schmerzen abgefragt werden. Die Untersuchung der evozierten Schmerzen sollte die Allodynien und Hyperalgesien sowohl der Haut (z. B. die mechanischen dynamischen Berührungallodynie durch Streichen mit einem Wattebausch) als auch der tiefen Gewebe (Bewegung und Druck im Bereich der distalen Gelenke) erfassen (Baron, 2000). Zusätzlich ist eine neurologische Untersuchung erforderlich, in der auf Ödeme, Hidrosis, trophische Störungen und Hauttemperatur im betroffenen Areal geachtet werden muss. Die Untersuchung der Motorik sollte sowohl die passive Beweglichkeit in den Gelenken als auch eine detaillierte Kraftmessung der Extremität enthalten. Bei Erhebung der somatosensorischen Störungen ist zu bedenken, dass diese weit über die betroffene Extremität bis zu einer Halbseitensymptomatik hinausgehen können (Wasner, 2003).

Zusammenfassend sind 3 Aspekte für die CRPS-Diagnostik wichtig, um die Erkrankung von anderen neuropathischen Syndromen abzugrenzen (Baron & Jänig, 1998; Maier, 1996):

- die Lokalisation der Beschwerden (distale Generalisierung),
- der Zusammenhang von charakteristischem Schmerz einerseits mit der neurologischen Symptomatik, an der in unterschiedlicher Ausprägung alle Systeme (somatosensorische, autonome, trophische und motorische Symptome) Anteil haben, sowie den Veränderungen der peripheren Gelenkfunktion,
- und der zeitliche Ablauf: Das CRPS entwickelt sich meist rapide nach einem Trauma. Die Kardinalsymptome entstehen innerhalb von Stunden bis Tagen. Die Frühsymptome sind Spontanschmerzen, Bewegungsschmerzen, eine generalisierte Schwellung und Hauttemperaturunterschiede. Eine zeitliche Entwicklung des Schmerzcharakters kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Vor der Entstehung des CRPS ist der Schmerz hauptsächlich im direkt traumatisierten Bereich lokalisiert (Distorsion, Fraktur usw.). Entwickelt sich ein CRPS, ändert er sich und wird diffus und tief im Bereich der gesamten distalen Extremität angegeben.

Neben der klinischen Anamnese sollten technische Zusatzuntersuchungen stattfinden, um die ergänzenden diagnostischen Informationen über die autonomen, motorischen und sensiblen Störungen zu liefern. Mit der Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie lassen sich Stoffwechseleränderungen des Knochens nachweisen. Die Anreicherung entspricht einer gelenknahen Steigerung der Knochenresorption (Bickerstaff et al., 1993). Signifikante Veränderungen sind allerdings nur in der akuten und subakuten Krankheitsphase (bis ein Jahr) zu erwarten (Kozin et al., 1981, Gellmann et al., 1991; Atkins et al., 1993; Schiepers 1997; Sintzoff et al., 1997). Charakteristisch ist eine „bandenförmige“ periartikuläre Anreicherung des radioaktiv markierten Nuklids an allen distalen, z. T. auch proximalen Gelenken der betroffenen Extremität (Abb. 4b), wobei in Einzelfällen auch bilaterale Veränderungen bestehen können (Demangeat et al., 1988). Diese treten in derart „generalisierter“ Form weder nach unkomplizierten Frakturen noch nach längerer Immobilisation, bei anderen Schmerzsyndromen oder bei Osteomyelitis auf. Insbesondere scheint die pathologische Traceranreicherung in der späten (dritten) Phase hoch spezifisch und sensitiv für das CRPS zu sein (Zyluk, 1999) (Abb. 4b).

Das MRT und konventionelle Röntgenaufnahmen können weiterhin wertvolle Informationen erbringen. Durch das MRT kann man in frühen Krankheitsphasen Weichteil- und Knochensignalveränderungen feststellen (Schimmerl et al., 1991). Mit Hilfe des Nativröntgens der betroffenen distalen Extremität lassen sich Veränderungen der Mineralisierung des Knochens (Abb. 4a) darstellen, die sich allerdings nur im chronischen Erkrankungsstadium bei einem Teil der Patienten findet.

Die quantitative sensorische Testung (QST) liefert Informationen über Funktion und Dysfunktion der nicht und dünn myelinisierten Afferenzen, zu denen auch die nozizeptiven Bahnen gehören. Dazu werden psychophysikalisch die thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen untersucht. Durch Untersuchung des Vibrationsempfindens lassen sich auch die dicken myelinisierten Afferenzen messen (Price et al., 1989; Wahren et al., 1991; Price et al., 1992; Wahren & Torebjörk, 1992; Birklein et al., 2000). Mit der QST lassen sich viele Funktionsstörungen dieser Fasersysteme detektieren, ohne dass es ein charakteristisches Verteilungsmuster für die Erkrankung CRPS gibt.

Für das CRPS II gelten die gleichen Aussagen, hinzu kommt der Nachweis einer peripheren Nervenläsion. Konventionelle elektrophysiologische Untersuchungen dienen dem Ausschluss einer Nervenläsion beim CRPS I bzw. dem positiven Nachweis einer solchen beim CRPS II. Dabei sollten nur Oberflächenelektroden verwandt werden, beispielsweise zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit oder der Durchführung evozierter Potentiale. Von Nadelelektroden sollte abgesehen werden, da die Invasivität zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen kann (Wasner et al., 2003).

Zur Untersuchung der autonomen Störungen gibt es inzwischen eine Reihe von technischen Möglichkeiten, wie die Infrarot-Thermometrie, die Laser-Doppler-Flowmetrie (Baron & Maier, 1996; Birklein et al., 1998; Schürmann et al., 1999; Schürmann et al., 2000), die Infrarot-Thermographie (Brühl et al., 1996; Gulevich et al., 1997) und den quantitativen Sudomotor-Axonreflex-Test (Low et al., 1994; Chelimsky et al., 1995; Birklein et al., 1997).

Die Messung der Temperaturdifferenzen zwischen gesunder und betroffener distaler Extremität kann diagnostisch hilfreich sein (Baron & Jänig, 1998; Wasner, et al., 1998). Die Seitendifferenz ist nicht statisch, sondern ändert sich dynamisch in Abhängigkeit der zugrunde liegenden sympathischen Hautvasokonstriktoraktivität. Die Temperaturdifferenzen sind am deutlichsten bei hoher und mittlerer sympathischer Aktivität (Wasner et al., 2001; Wasner et al., 2002). Die Sensitivität dieser Seitendifferenzmessungen beträgt allerdings nur 32%, wenn sie bei Raumtemperatur

durchgeführt wird. Hauttemperaturunterschiede sind nur aussagekräftig, wenn die Temperatur der gesunden Hand ca. 29–32°C beträgt (Baron & Maier, 1996). Durch kontrollierte Änderung der sympathischen Aktivität durch Ganzkörperkühlung und Ganzkörperwärmung mit Hilfe eines Thermoanzugs lässt sich die Sensitivität auf 76% steigern. Eine Seitendifferenz von über 2,2°C hat eine Spezifität fürs CRPS von 93% (Wasner et al., 2002). Bei Patienten mit Extremitätenschmerzen anderer Genese und bei Gesunden konnten keine Hauttemperaturunterschiede nachgewiesen werden.

Mit dem „quantitative sudomotor axon reflex testing“ (QSART) lassen sich Störungen der Sudomotorik quantifizieren (Birklein et al., 1997). Das Ödem lässt sich über das Wasservolumen messen, das beim Eintauchen der Extremität in ein gefülltes Gefäß verdrängt wird.

Weiterhin ist für eine CRPS-Diagnose die Untersuchung von sympathisch unterhaltenen Symptomen bedeutsam. Serien von Sympathikusblockaden bilden einen entscheidenden therapeutischen Ansatz beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom. Es profitieren leider nicht alle Patienten von dieser Maßnahme, obwohl die klinische Symptomatik identisch ist. Man bezeichnet das Syndrom und die Schmerzen als sympathisch unterhalten (sympathetically maintained pain, SMP) oder als sympathisch unabhängig (sympathetically independent pain, SIP). Nach dieser Definition sind SMP bzw. SIP als mögliches Symptom der CRPS-Erkrankung oder als krankheitsassoziiertes Merkmal zu verstehen und nicht als klinische Entität oder Diagnose (Stanton-Hicks et al., 1995; Stanton-Hicks & Jänig, 1996; Maier, 1996; Maier & Gleim, 1998).

Der Erfolg von Sympathikusblockaden ist nicht Voraussetzung für die Diagnose CRPS. Sowohl bei CRPS I als auch bei CRPS II kommen Patienten mit SMP und SIP vor. Ein SMP kann nach längerem Krankheitsverlauf in einen SIP übergehen (Torebjörk et al., 1995). Das Kriterium für die Einordnung der CRPS in SMP und SIP ist die Wirksamkeit „diagnostischer“ Sympathikusblockaden (Grenzstrangblockaden mit Lokalanästhetika oder regionale Guanethidin-Blockaden).

3 Untergruppen können differenziert werden (Baron et al., 2001):

- SMP-Sympathikusblockaden beeinflussen das Krankheitsbild maßgeblich (Schmerzreduktion >75%) und auf Dauer.

- SMP-Komponente. Sympathikusblockaden führen zwar zu einer reproduzierbaren, >75%igen Schmerzreduktion, das Krankheitsbild wird jedoch nicht auf Dauer entscheidend beeinflusst.
- SIP-Erkrankungen mit sympathisch unabhängigen Symptomen.

Ein Grossteil der beschriebenen Untersuchungsverfahren ist für Patienten mit einem länger bestehenden CRPS. Ganz anders stellt sich die Situation in der Akutphase der Entstehung eines CRPS dar. Bisher gibt es kein ausreichend sensitives Untersuchungsverfahren, das beispielsweise dem Chirurgen wenige Wochen nach Operation einer distalen Radiusfraktur anzeigen könnte, dass sich ein CRPS entwickelt (Wasner et al., 2003).

2.6 Differentialdiagnose

Die derzeit angewandten diagnostischen Kriterien für das CRPS erscheinen ausreichend sensitiv, d.h., ein manifestiertes CRPS lässt sich gut detektieren. Allerdings zeigen interne und externe Validierungen bei Schmerzspezialisten, dass das CRPS überdiagnostiziert ist, in Diskrepanz zur Unterdiagnostizierung beim nicht spezialisierten Hausarzt (Bruehl et al., 1999; Harden et al., 1999; Allen et al., 1999). Mögliche Gründe dafür sind der fehlende diagnostische Goldstandard und dass viele letztlich unklare Schmerzsyndrome fälschlicherweise als CRPS diagnostiziert werden (Galer et al., 1998; Schott 2001). Daher sollten immer alle klinischen Kriterien abgefragt werden und eine typische Anamneseerhebung stattfinden, bevor die Diagnose eines CRPS gestellt wird. Von den komplexen regionalen Schmerzsyndromen müssen chronische Erkrankungen nach peripheren Nervenläsionen abgegrenzt werden, die keine oder eine nur sehr geringe Tendenz zur generalisierten Ausbreitung der Symptome zeigen. Sind die Störungen exakt auf das Versorgungsgebiet des meist mechanisch geschädigten peripheren Nerven begrenzt, bezeichnet man nach der Klassifikation der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) diese Syndrome als Neuralgie (Schmerz im Ausbreitungsgebiet eines verletzten Nerven). Bei anderen schmerzhaften Syndromen nach Nervenverletzungen können zwar sensible Symptome, meist evozierte Schmerzen (dynamische Berührungsalloodynie, Kältealloodynie, Hyperalgesie) das Innervationsgebiet des

geschädigten Nerven überschreiten, die für die CRPS so typische distale Generalisierung aller Symptome fehlt allerdings. Hier sind Schmerzsyndrome nach mechanischen oder entzündlichen Nervenläsionen zu nennen (posttraumatische oder postherpetische Neuralgie). Bei diesen Syndromen wird der Spontanschmerz oberflächlich empfunden, nicht tief in der Extremität wie beim CRPS, und ist nicht von der Lage der Extremität abhängig. Schmerzen, die durch Bewegung, Druck und Belastung auf die Gelenke ausgelöst werden, fehlen; Störungen des Knochenmetabolismus ebenfalls.

Des Weiteren sollten differentialdiagnostisch Erkrankungen, die Schmerzen in Kombination mit unilateralen vaskulären Störungen verursachen, wie beispielsweise Entzündungen (z.B. rheumatisch) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, ausgeschlossen werden.

Dem Chirurgen stellt sich das Problem der Differentialdiagnose des CRPS gegenüber anderen chronischen Schmerzsyndromen frühzeitig, da er ein sich entwickelndes CRPS gegenüber einem „noch normalen“ posttraumatischen Heilungsverlauf abgrenzen muss. Die klinischen diagnostischen Kriterien und die apparativen Zusatzuntersuchungen sind häufig nicht Wegweisend, da die Übergänge fließend sind und es auch „Grenzfälle“ sowie spontane Remissionen gibt, bevor sich ein CRPS manifestiert (Gradl et al., 2003). Entscheidend sind in solchen Fällen engmaschige klinische Verlaufskontrollen, um die wichtige frühzeitige Krankheitserkennung nicht zu verpassen.

2.7 Pathogenese und Ätiologie

Das CRPS wird wahrscheinlich durch eine unphysiologische Aktivierung nozizeptiver Afferenzen durch das ursprüngliche Trauma initiiert (Jänig, 1993). Diese entwickeln Spontanaktivität oder antworten verstärkt auf mechanische, thermische und chemische Reize (periphere Sensibilisierung). Die Veränderungen an afferenten Neuronen bilden die Basis für spontane und zum Teil auch für evozierte Schmerzen (Abb. 5.1).

Bei einigen Patienten können adrenerge sympathische Axone Zugang zu diesen pathologisch veränderten afferenten Neuronen bekommen, so dass bei Erregung der

sympathischen Neurone Impulse auf afferente Neurone übertreten können (Abb. 5.2). Diese Kopplung ist pathologisch und bildet die Grundlage für den therapeutischen Erfolg von Sympathikusblockaden. In Kapitel 2.7.1 erfolgt eine Beschreibung dieser Kopplung. Infolge der gestörten afferenten Transmission in der Peripherie verändert sich auch die Informationsverarbeitung afferenter Impulse im Rückenmark und Gehirn (zentrale Sensibilisierung). Diese zentralen Mechanismen können die Generalisierungstendenz der sensiblen Störungen und insbesondere der evozierten Schmerzen erklären (Abb. 5.3). Für die meisten CRPS-Patienten ist der Schmerz das Symptom, das für sie die Krankheit unerträglich macht. Hierzu ein Tagebuchauszug einer Patientin mit CRPS (Frettlöh & Maier, 2004):

„Ich bin ein richtiges Häuflein Elend geworden. Ständig diese Schmerzen, diese Nächte mit Herumwandern und Jammern. Ich schaue oft schon mit richtiger Abscheu auf meinen rechten Arm, kann ihn nicht mehr akzeptieren, ich will ihn nicht mehr! Abhacken möchte ich mir den Ellbogen, wenn es dann besser würde mit den Schmerzen.“

Da für die meisten Patienten der Schmerz das unangenehmste Krankheitszeichen ihres CRPS ist, wird in Kapitel 2.7.3 genau auf die physiologischen Grundlagen der Schmerzentstehung eingegangen.

Zentrale Mechanismen betreffen nicht nur somatosensible, afferente Systeme, sondern auch somatomotorische und sympathische Systeme. Die Entladungsmuster, insbesondere die Spontanaktivität und das Reflexverhalten der sympathischen Neurone, verändern sich als Folge der zentralen Reorganisation (Abb. 5.4). Dies führt zu autonomen Störungen (veränderte Regulation des Blutflusses (Abb. 5.7) und Schwitzen (Abb. 5.6)) sowie trophischen Störungen (Abb. 5.9) und Schwellung (Abb. 5.8). Der Schmerz kann dadurch weiter verstärkt werden. In Kapitel 2.7.2 wird die Pathophysiologie der autonomen Symptome detaillierter ausgeführt.

Die Entladungsmuster in den zentralen Motoneuronen ändern sich (verminderte Aktivität) ebenso als Folge des pathologischen zentralen Prozesses (Abb. 5.5), wahrscheinlich aufgrund eines gestörten spinalen Reflexes. Dies führt zu motorischen Funktionsstörungen wie Parese, Dystonie und Tremor. Etwa 50% der Patienten haben einen verstärkten physiologischen Tremor zentraler Genese (Deuschl et al., 1991). Darüber hinaus leiden

viele CRPS-Patienten unter einer Neglekt ähnlichen Symptomatik mit motorischer Vernachlässigung der betroffenen Extremität (Galer et al., 1995; Galer & Jensen, 1998).

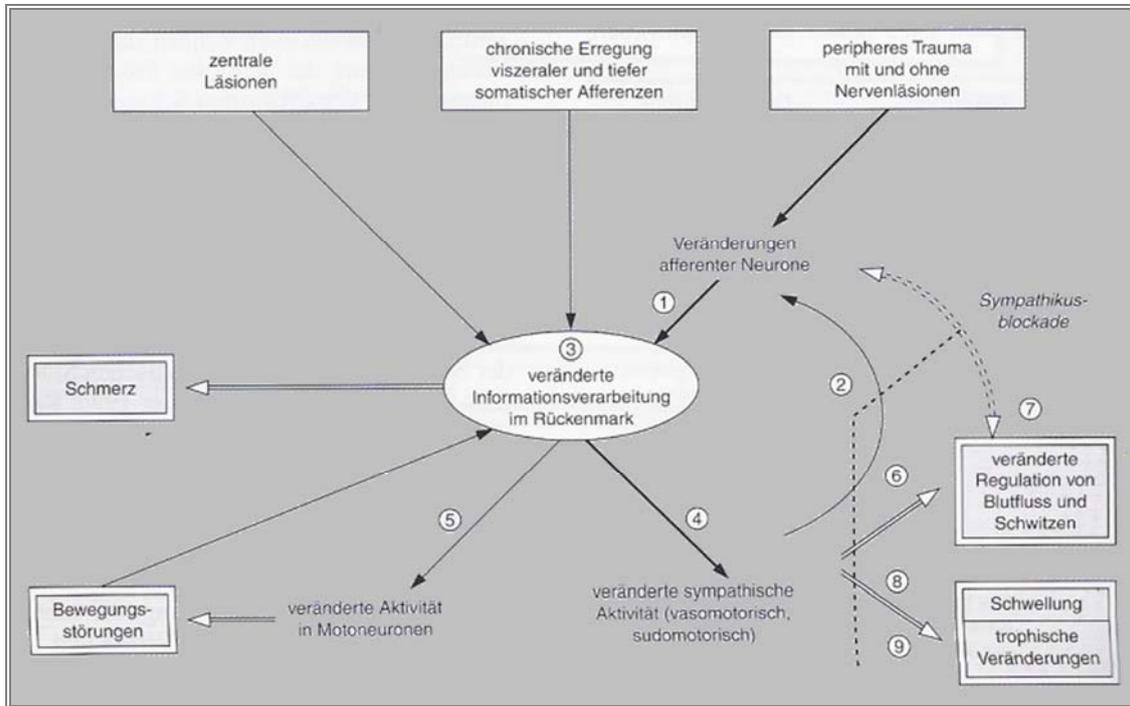


Abb. 5: Theorie zur Entstehung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (Jänig, 1993). 5.1: Periphere Sensibilisierung. 5.2: Kopplung noradrenerger sympathischer Axone mit afferenten Neuronen. 5.3: Zentrale Sensibilisierung. 5.4: Veränderung der Entladungsmuster in den sympathischen Neuronen. 5.5: Veränderung der Entladungsmuster in den Motoneuronen. 5.7: Autonome Veränderungen mit Schwitzen (5.6). 5.9: Trophische Veränderungen mit Schwellung (5.8).

2.7.1 Die sympathisch-afferente Kopplung

Eine Läsion peripherer Nerven kann die Afferenzen chemisch gegenüber noradrenergen Substanzen sensibilisieren. Es kommt zu einer pathologischen Interaktion zwischen sympathischen und afferenten, meist nozizeptiven Neuronen am Ort der Nervenläsion (pathologisches Coupling). Geschädigte primäre nozizeptive Neurone exprimieren noradrenerge Rezeptoren, so dass aus sympathischen Fasern freigesetztes Noradrenalin die nozizeptiven Afferenzen nachhaltig aktivieren kann. Weiterhin induziert eine mechanische Nervenläsion die Aussprossung sympathischer postganglionärer Fasern im Spinalganglion mit der Folge, dass eine funktionelle Kopplung zwischen sympathischer Aktivität und den

afferenten (nozizeptiven und nicht-nozizeptiven) Nervenzellen des Spinalganglions entsteht (McLachlan et al., 1995; Shi et al., 2000). Durch diese pathologische Interaktion zwischen Sympathikus und dem somatosensiblen System wird die periphere und in der Folge die zentrale Sensibilisierung verstärkt und der Schmerz wahrscheinlich langfristig unterhalten (Baron et al., 2003). Diese Kopplung bildet die Grundlage für den therapeutischen Erfolg von Sympathikusblockaden.

2.7.2 Pathophysiologie der autonomen Symptome

Bei CRPS-Patienten sind die Hauttemperatur, Hautdurchblutung und Schweißproduktion an der gesamten distalen Extremität pathologisch verändert – auch in Bereichen, die nicht durch denjenigen Nerven versorgt werden, dessen Äste evtl. geschädigt worden waren. Neue Untersuchungen konnten eine komplexe Störung der sympathischen Regulation nachweisen (Baron et al., 2003). Hiernach findet man, je nach thermodynamischem Gleichgewicht, sowohl eine überschießende als auch eine abgeschwächte sympathische Reflexantwort auf der kranken Seite. Die Ursache der autonomen Symptome liegt wahrscheinlich in einer einseitigen zentralen Störung der sympathisch vermittelten Hautdurchblutung (Baron & Maier, 1996; Birklein et al., 1998).

Einem CRPS II geht immer eine partielle periphere Nervenläsion voraus. Die Störungen der Hautdurchblutung und der Hauttemperatur im Ausbreitungsgebiet der geschädigten Nerven sind auf die direkte sympathische Denervation zurückzuführen. In den ersten Wochen nach der Durchtrennung sympathischer Vasokonstriktorfasern kommt es dementsprechend zu einer Vasodilatation und Erwärmung im partiell denervierten Hautareal. Danach nimmt die Hautdurchblutung allmählich ab, bis sie schließlich deutlich niedriger ist als auf der gesunden Seite. Die Ursache dieser Phänomene liegt in einer Veränderung der neurovaskulären Übertragung (adaptive Supersensibilität der Rezeptoren gegenüber Noradrenalin und Adrenalin). Diese Mechanismen führen im Verlauf der Erkrankung zu einer konstanten Vasokonstriktion der Gefäße, die nahezu unabhängig von der noch vorhandenen sympathischen Innervation ist. Ursachen der autonomen Störungen außerhalb des Ausbreitungsgebietes der geschädigten Nerven sind mit denen beim CRPS I identisch.

2.7.3 Exkurs: Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung

Der Begriff „Schmerz“ kann entweder einen seelischen Zustand oder ein Sinneserlebnis beschreiben (Treede, 2001). Schmerz als Sinneserlebnis ist ein Bewusstseinsvorgang, der von physiologischen Vorgängen der schädlichen Reizung, Nervenerregung und Nervenweiterleitung (Nozizeption) detektiert wird. Erst im Gehirn werden die aus der Peripherie eintreffenden Impulse schädlicher Reize zu einem Schmerzerlebnis verarbeitet (Perzeption). Ein schädlicher thermischer, mechanischer oder chemischer Reiz bewirkt eine Aktivierung peripherer Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren), die den Reiz in einen elektrischen Impuls umwandeln. Dieser wird zentralwärts ins Rückenmark geleitet und dort synaptisch auf ein nachgeschaltetes Neuron umgeschaltet. Erst bei Ankunft des Impulses im Gehirn wird der Reiz im Kontext zu früheren Erlebnissen als Schmerz wahrgenommen.

In diesem Exkurs sollen periphere, spinale und zentrale Mechanismen, die an der Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervösen Verarbeitung noxischer Stimuli beteiligt sind, dargestellt und aufgezeigt werden, wie die Aktivierung des nozizeptiven Systems zur Schmerzempfindung führen kann.

Periphere Mechanismen:

Die Wahrnehmung von Druck und Berührung wird hauptsächlich durch die Mechanorezeptoren (A-beta-Nervenfasern) der Haut vermittelt (Handwerker, 1998). Sie besitzen eine niedrige Reizschwelle und spezialisierte Nervenendigungen, die mechanische Einwirkungskräfte in elektrische Signale umwandeln.

Die Wahrnehmung von Wärme und Kälte wird durch spezialisierte Thermorezeptoren (A-delta-/C-Nervenfasern) der Haut vermittelt (Handwerker, 1998). Kälterezeptoren (A-delta-Nervenfasern) werden in einem Temperaturbereich von 1-20°C unterhalb der normalen Hauttemperatur (37°C) aktiviert. Wärmerezeptoren (C-Nervenfasern) werden in einem Temperaturbereich von 32-45°C der Hauttemperatur aktiviert. Bei Temperaturreizen größer als 45°C bzw. mehr als 20°C unterhalb der Körpertemperatur werden weder Wärme- noch Kälterezeptoren, sondern entsprechende Thermo-Nozizeptoren aktiviert, die einen Hitze- bzw. Kälteschmerz verursachen.

Rezeptoren der Haut, die eine drohende Gewebeerstörung (noxische Reize) anzeigen, werden Schmerzrezeptoren bzw. Nozizeptoren (A-delta-/ C-Nervenfasern) genannt

(Handwerker, 1998). Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, d.h. sie reagieren sowohl auf mechanische, thermische als auch chemische Reize (Handwerker, 1998). Es gibt auch unimodale Nozizeptoren, die z.B. nur auf Hitze oder mechanische Reizung reagieren. Die Weiterleitung noxischer Signale erfolgt durch zwei Typen von Nervenfasern: dünne markhaltige A-delta-Fasern und marklose C-Fasern. Schmerzreize (z.B. Verbrennungen), die über die schnell leitenden A-delta-Nervenfasern geleitet werden, werden nicht erst bewusst wahrgenommen, sondern lösen unmittelbar einen Flucht-Reflex aus. Sie sind durch scharfe, stechende Schmerzempfindungen gekennzeichnet. Thermale und mechanische Nozizeptoren haben dünn myelinisierte A-delta-Fasern mit einem kleinen Durchmesser (Leitungsgeschwindigkeit von c. 2,5-30 m/s). Polymodale Nozizeptoren werden durch eine Reihe hochintensiver mechanischer und chemischer Reize sowie Hitze- oder Kältereize aktiviert. Sie haben nichtmyelinisierte C-Fasern mit einem kleinen Durchmesser (Leitungsgeschwindigkeit von ca. 1 m/s). Schmerzreize, die über die langsameren C-Nervenfasern geleitet werden, resultieren in einer bewußten Schmerzwahrnehmung. Sie sind durch eine dumpfe, brennende Schmerzempfindung gekennzeichnet. Bei einer akuten Verletzung kommt es oft zu einer zeitlichen Aufeinanderfolge dieser beiden Schmerzempfindungen. Unmittelbar nach dem Reiz (Schnittverletzung) wird ein kurzer, stechender Schmerz wahrgenommen, der nach einem freien Zeitintervall von einem länger andauernden brennenden Schmerz abgelöst wird. Dies ist dadurch zu erklären, dass A-delta-Nervenfasern schnell adaptieren, sodass bei wiederholter Reizung der stechende Schmerz allmählich abnimmt, während der durch C-Nervenfasern hervorgerufene brennende Schmerz nach wiederholter Reizung in seiner Intensität weiter zunimmt.

Der Nozizeptor ist eine freie Nervenendigung, die im Lichtmikroskop als einfache Verzweigung des afferenten Axons ohne spezialisierte korpuskuläre Struktur erscheint (Abb. 6a). Teilweise sind die Nervenendigungen von Schwannzellen bedeckt, und teilweise grenzt die Membran der Nervenfaser direkt an das umgebende Gewebe. Das Axoplasma enthält Mitochondrien als Energielieferanten sowie verschiedene Vesikel mit gespeicherten Substanzen (Abb. 6b) wie z.B. Substanz P und andere Neuropeptide, die bei Erregung der Nervenendigung in die Umgebung freigesetzt werden. Substanz P hat eine ausgeprägte Wirkung auf Blutgefäße (dilatierend und permeabilitätssteigernd) und

beeinflusst so die Mikrozirkulation in der Umgebung des Nozizeptors im Sinne einer Durchblutungssteigerung und eventueller Ödembildung (Mense, 2004).

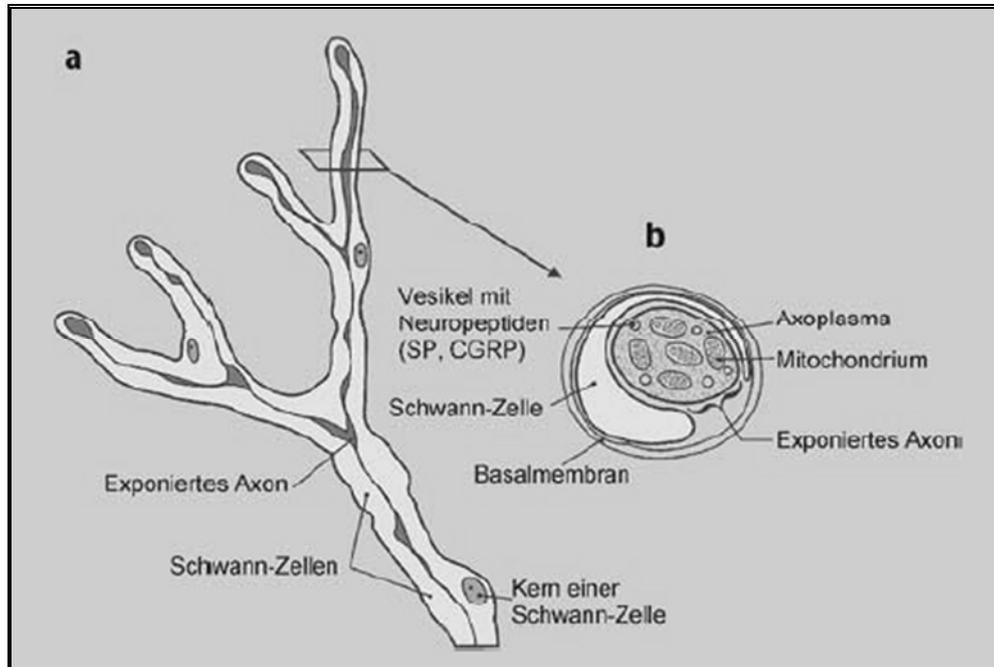


Abb. 6a: Freie Nervenendigung; 3D-Rekonstruktion aus elektronenmikroskopischen Schichten. Abb. 6b: Querschnitt durch einen Ast der Endigung.

Nozizeptoren sind Primärafferenzen, die auf die Detektion von potentiell oder aktuell gewebeschädigenden Reizen spezialisiert sind. Sie haben rezeptive Felder, von denen sie erregt werden können. Werden diese Felder mit Reizstärken gereizt, die noxisch sind, dann werden Aktionspotentiale ausgelöst, die zum Rückenmark geleitet werden. Ein noxischer Reiz aktiviert die Nozizeptoren durch Depolarisierung der Membran der sensorischen Endigung. Transduktion beschreibt die Umwandlung von noxischen Reizen in elektrische Potentiale in den sensorischen Endigungen. Der genaue Mechanismus der Transduktion ist noch unbekannt (Schäfer, 2001). Höchstwahrscheinlich erfolgt sie über eine Aktivierung von membranständigen Ionenkanälen (Na^+ - und zu einem geringen Anteil auch an Ca^{2+} -Ionenkanälen (Caterina & Julius, 1999).

Ein Nozizeptor hat eine im Vergleich zu anderen rezeptiven Endigungen hohe Reizschwelle. Seine Erregung durch mechanische Reize erfordert Kräfte, die im

gewebebedrohlichen Bereich liegen. Unter normalen Umständen (ohne Einwirkung von Schmerzreizen) ist der Nozizeptor nicht aktiv, d.h. er generiert keine Aktionspotentiale. Durch eine Gewebeschädigung können Nozizeptoren sensibilisiert werden (Hyperalgesie). Die Aktivierungsschwelle wird gesenkt bzw. das Ausmaß der empfundenen Schmerzen durch denselben Stimulus ist erhöht. Hierbei wird unterschieden zwischen primärer und sekundärer Hyperalgesie. Primäre Hyperalgesie meint eine Sensibilisierung der Nozizeptoren am Ort der Gewebsverletzung, während sekundäre Hyperalgesie sich auf umliegendes, nicht verletztes Gewebe bezieht. Insbesondere für noxische Hitzereize konnten Schwellenveränderungen beobachtet werden, während noxische mechanische Reize nicht die Schwelle verringern. Sie können vielmehr umliegende Nozizeptoren, die zuvor nicht auf mechanische Reize reagierten, sensibilisieren. Dies geschieht möglicherweise durch Veränderungen in der synaptischen Effizienz an zentralen Terminalen primärer afferenter Neurone im Rückenmark oder Gehirn. Die Ausbreitung der Hyperalgesie in der Peripherie könnte durch eine Sensibilisierung von Nozizeptoren mit diffusen kollateralen Verzweigungen erfolgen, von denen eine den Verletzungsort innerviert. Verantwortlich für die Sensibilisierung sind Entzündungsmediatoren, die auf Rezeptoren in den sensorischen Endigungen wirken. Die Entzündungsmediatoren haben unterschiedlichen zellulären Ursprung und verringern die Schwelle und aktivieren sogar die Nozizeptoren. So aktiviert zum Beispiel Histamin, das von verletztem Zellgewebe ausgelöst wird, polymodale Nozizeptoren, während ATP, Acetylcholin und Serotonin allein oder in Kombination Nozizeptoren für andere Transmitter sensibilisieren. Prostaglandin führt zu Hyperalgesie und sensibilisiert die Nozizeptoren. Bradykinin aktiviert sowohl A- als auch C-Nozizeptoren und erhöht die Synthese und Freisetzung des Prostaglandins von umliegenden Zellen. Die Nozizeptoren selbst setzen Peptide frei, die wiederum sensorische Endigungen sensibilisieren. Die Substanz P trägt z.B. zur Ausbreitung von Ödemen und Hyperalgesie durch Vasodilatation und Freisetzung von Histaminen aus Mastzellen bei (das auch wiederum direkt an den sensorischen Endigungen wirkt).

Neben der afferenten sensorischen Funktion (Reizaufnahme und Weiterleitung des Aktionspotentials zum Rückenmark) haben Nozizeptoren eine efferente Funktion, die dazu führt, daß Neuropeptide aus der sensorischen Endigung freigesetzt werden und im Gewebe eine neurogene Entzündung erzeugen. Die Aktivität efferenter Fasern des sympathischen Nervensystems, die peripheren Nervenläsionen folgt, kann auch brennenden Schmerz

triggern. Dies nennt man Kausalgie. Im Gegensatz zum Deafferenzierungsschmerz kann Kausalgie durch Sympathikusblockade oder Entfernung von Katecholaminen aus sympathischen Nervenendigungen gelindert werden. Man nimmt an, daß sympathische efferente Aktivität Schmerz verursacht durch direkte Aktivierung beschädigter nozizeptiver Afferenzen oder durch nichtsynaptischen elektrischen cross-talk (ephaptische Transmission). Chen, Michaelis, Janig & Devor (1996) fanden, dass diese Prozesse vorwiegend durch Alpha 2- oder Alpha 1-Adrenorezeptoren mediiert wird.

Spinale Mechanismen:

Die aus der Peripherie kommenden sensorischen Nervenfasern enden zentral im Hinterhorn des Rückenmarks, wo die eintreffenden elektrischen Impulse durch synaptische Übertragung auf ein zweites sensorisches Neuron übergeleitet werden (Woolfe & Salter, 2000). Die C-Fasern werden meist im oberflächlichen Hinterhorn (der Lamina I und II nach Rexed) und im Hals des Hinterhorns (Lamina IV–VI) auf das zweite nozizeptive Neuron umgeschaltet. A-delta-Fasern haben die erste Synapse häufig in Lamina I, der am weitesten dorsal gelegenen Schicht des Hinterhorns. Hier finden sich nozizeptiv spezifische Neuronen, die ausschließlich auf Schmerzreize reagieren. Dagegen liegen im Hals des Hinterhorns vorwiegend konvergente Neuronen, die Antrieb sowohl von nozizeptiven als auch nichtnozizeptiven Rezeptoren (z. B. von den Mechanorezeptoren der Haut und von tiefen Geweben) erhalten. Die Axone der nachgeschalteten Zellen kreuzen auf die kontralaterale Seite des Rückenmarks und steigen hier in den nozizeptiven Trakten auf.

Die elektrochemische Übertragung des Schmerzimpulses vom ersten auf das zweite sensorische Neuron erfolgt am synaptischen Spalt zwischen beiden Neuronen. Er löst eine Freisetzung von Überträgerstoffen (Neurotransmitter) und Neuropeptiden aus, die korrespondierende Rezeptoren prä- und postsynaptisch aktivieren (Woolfe & Salter, 2000). Die für eine Erregung wichtigsten Neurotransmitter sind die exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat. Für die Dauer von Millisekunden bis Sekunden werden diese in den synaptischen Spalt freigesetzt und aktivieren postsynaptische Na^+ - und Ca^+ -Ionenkanäle. Weiterhin werden Neuropeptide (z.B. Substanz P) für die Dauer von Sekunden aus den afferenten Neuronen freigesetzt und aktivieren korrespondierende Rezeptoren auf prä-, post-synaptischen oder auch entfernter gelegenen Zellmembranen. Dies führt zu einer lang anhaltenden Erregung der Hinterneurone. Während durch die

exzitatorischen Aminosäuren Informationen über Lokalisation, Intensität und Dauer übertragen werden, dienen freigesetzte Neuropeptide eher der räumlichen und zeitlichen Bahnung des schmerzhaften Impulses.

In Abb. 7 ist eine nozizeptive Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks dargestellt. Auf der präsynaptischen Seite befindet sich die Endverzweigung der afferenten nozizeptiven Faser mit den Vesikeln für den nozizeptiven Haupttransmitter Glutamat sowie den Neuromodulator Substanz P (SP). Auf der postsynaptischen Seite befinden sich das Rezeptormolekül für SP (Neurokinin 1) sowie eine Vielzahl von Rezeptoren für Glutamat. Die abgebildeten Glutamatrezeptoren steuern Ionenkanäle, d. h. die tunnelförmigen Membranproteine werden nach Bindung von Glutamat für bestimmte Ionen durchlässig. Dargestellt sind in dieser Abbildung nur 2 Haupttypen der Glutamatrezeptoren, der NMDA-Rezeptor (NMDA: *N*-Methyl-D-Aspartat), der einen Kalziumkanal kontrolliert, und die so genannten AMPA/KA-Rezeptoren (AMPA: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat; KA: Kainat;), die einen Natriumkanal steuern (Choi, 1992; Coderre & Melzack, 1992; Dougherty et al., 1992; Basbaum & Jessell, 1995). Kalziumionen sind sekundäre Botenstoffe, die durch Aktivierung von Enzymen die Erregbarkeit der postsynaptischen Zelle langfristig verändern können.

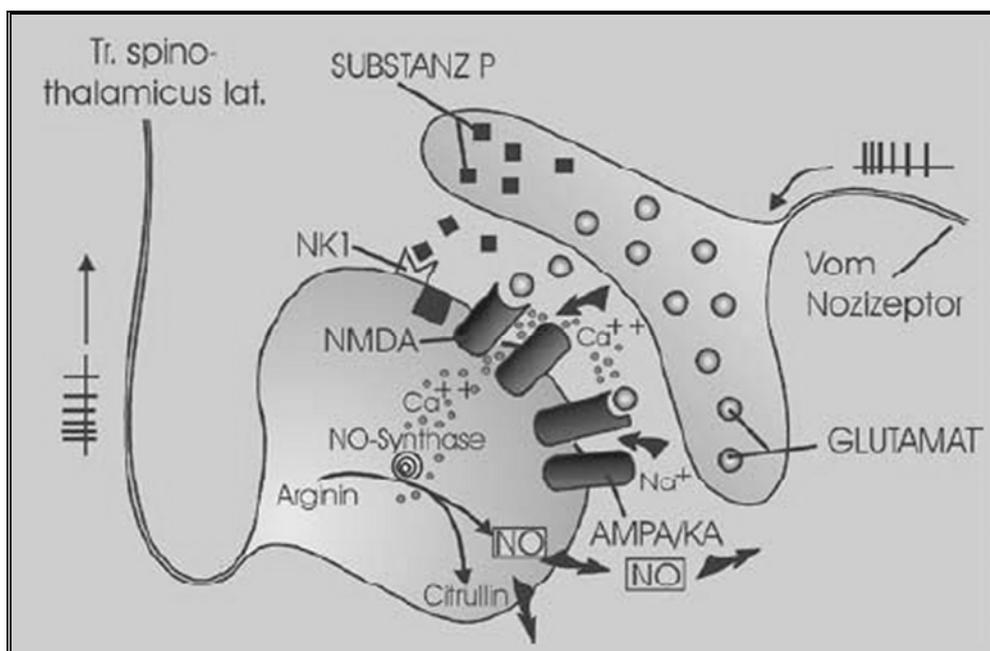


Abb. 7: Vorgänge an einer nozizeptiven Synapse des Hinterhorns des Rückenmarks.

Eine Synapse hat zwei grundlegend unterschiedliche Funktionszustände (Mense, 2004):

1. Bei einem niedrigfrequenten Impulseinstrom über die afferente Faser wird nur Glutamat freigesetzt. Glutamat bindet sowohl an die NMDA als auch die Nicht-NMDA-Kanäle, kann ohne SP aber nur die Nicht-NMDA-Kanäle öffnen. Dies beruht darauf, dass der NMDA-Kanal im Ruhezustand durch ein Magnesiummolekül blockiert ist und diese Blockade durch die Bindung von Glutamat nicht aufgehoben wird. Die Folge ist eine kurze Entladung des nachgeschalteten Neurons durch einströmende Natriumionen, für welche die Nicht-NMDA-Kanäle permeabel sind. Danach fällt das Neuron wieder auf den alten Stand der Erregbarkeit zurück.

2. Bei einem hochfrequenten Impulseinstrom werden Glutamat und SP zusammen freigesetzt. Die Freisetzung der Substanz P geschieht hauptsächlich durch langsamleitende C-nozizeptive Fasern. Endogene und exogene Opiate können die Freisetzung von SP blockieren. Substanz P führt zu einer Prädepolarisation des 2. Neurons. Dies beseitigt den Magnesiumblock des NMDA-kontrollierten Kanals. Nun kann Glutamat nach Bindung an die NMDA-Rezeptoren die Kalziumkanäle öffnen. Kalziumionen sind sekundäre Botenstoffe, die im 2. Neuron eine große Zahl von Enzymen aktivieren und die Transkription im Kern des Neurons ändern. Unter anderem werden dadurch die Nicht-NMDA-Kanäle phosphoryliert (mit einem Phosphatrest versehen), was deren Durchlässigkeit für Ionen erhöht. Des Weiteren werden durch einen hochfrequenten Impulseinstrom so genannte stumme Synapsen aktiviert. Nicht alle spinalen Synapsen besitzen den durch AMPA/KA-Rezeptoren kontrollierten Natriumkanal. Dies bedeutet, dass sie im Normalfall (bei geringer afferenter Aktivität) nicht aktiviert werden, weil sie nur mit NMDA-Kanälen ausgestattet sind, die für ihre Öffnung einen hochfrequenten Impulseinstrom benötigen. Insgesamt führt die Öffnung der NMDA-gesteuerten Kanäle zu einer Erniedrigung der Reizschwelle des nachgeschalteten Neurons, der Langzeitpotenzierung (LTP). LTP ist ein Synonym für Sensibilisierung. Sensibilisierung stellt einen Prozess dar, bei dem die zentralen Neuronen ohne afferenten Input aktiv bleiben. Diese Vorgänge spielen für viele klinische Fälle der Hyperalgesie eine entscheidende Rolle.

Die Schmerzweiterleitung erfolgt über verschiedene aufsteigende Bahnsysteme, von denen der tractus spinothalamicus lateralis (Vorderseitenstrangbahnen) die bekannteste

Schmerzbahn darstellt (Abb. 8a). Diese steigt in Richtung Hirnstamm auf und vereinigt sich dort mit nozizeptiven Afferenzen aus dem Nervus trigeminus auf dem Weg zum Thalamus. Im Thalamus besitzt der Trakt 2 Endgebiete, eines im lateralen Thalamus (Nucleus ventralis posterolateralis (VPL)) und eines im medialen Thalamus (u. a. Nucleus centralis lateralis und medianus). Der Weg über den VPL wird auch als Tractus neo-spinothalamicus bezeichnet, weil er phylogenetisch jung ist, während der mediale Weg Tractus paläo-spinothalamicus genannt wird. Der laterale Weg projiziert im Kortex hauptsächlich auf den Gyrus postcentralis und vermittelt offensichtlich die sensorisch-diskriminative Komponente einer Schmerzempfindung. Der mediale Weg hat dagegen diffuse kortikale Projektionen und ist eher für die affektiv-emotionale Komponente zuständig (Mense, 2004).

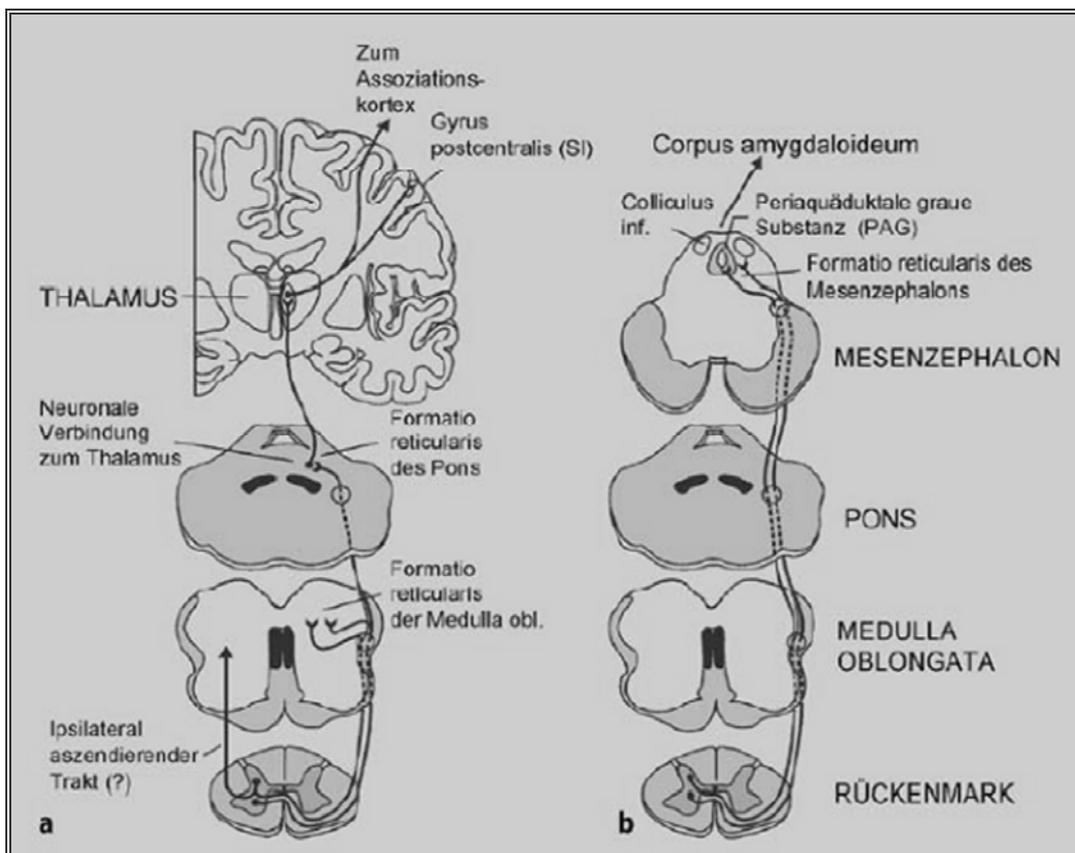


Abb. 8a: Tractus spinothalamicus lateralis. Abb. 8b: Tractus spinomesencephalicus (Mense, 2004).

Der tractus spinoreticularis, spinotectalis, spinoolivaris und spinomesencephalicus sind ebenfalls an der Schmerzweiterleitung beteiligt. Der Tractus spinoreticularis hat dieselben Ursprungsneuronen im Hinterhorn wie der Tractus spinothalamicus lateralis und steigt

nach der Kreuzung des Axons ebenfalls im kontralateralen Vorderseitenstrang auf. Im Gegensatz zum Tractus spinothalamicus lateralis ist er auf seinem Weg zum Thalamus (mehrfach) durch Synapsen unterbrochen und hat Zwischenstationen in der Formatio reticularis, der Medulla oblongata und des Pons. Von hier ziehen dann Verbindungen zum medialen Thalamus. Der Trakt ist wahrscheinlich an der Vermittlung der vegetativ-autonomen (und affektivemotionalen) Schmerzkomponente beteiligt. Ungeklärt bleibt die Frage, ob der Tractus spinoreticularis zusätzlich ipsilateral aufsteigende Anteile besitzt. Diese Frage ist von klinischer Bedeutung, da ihre Beantwortung eine Erklärung für die Rückkehr der Schmerzen bei Patienten nach einer Durchtrennung des Vorderseitenstrangs (Chordotomie) bieten könnte (Mense, 2004).

Der Tractus spinomesencephalicus (Abb. 8b) leitet im Gegensatz zu den bisher beschriebenen die nozizeptive Information nicht zum Thalamus und danach zum Kortex, sondern zum Mesenzephalon und zur dort gelegenen Formatio reticularis in der Nähe der periaquäduktalen grauen Substanz (PAG) und dem parabrachialen Areal. Von diesen Kerngebieten gibt es eine Projektion zum Corpus amygdaloideum, einem Teil des limbischen Systems. Das limbische System ist für die Entstehung von Affekten (Stimmungen) und für Gedächtnisprozesse von Bedeutung. Die Amygdala scheint an der Entstehung von subjektiver Angst und von Angstreaktionen beteiligt zu sein. Aufgrund dieser Eigenschaften der Zielgebiete könnte der Tractus spinomesencephalicus zur Vermittlung der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente beitragen (Mense, 2004).

Der menschliche und tierische Organismus verfügt über eine Reihe von Möglichkeiten, die Aktivität seiner zentralnervösen nozizeptiven Systeme zu modulieren (körpereigene Schmerzkontrolle). Dabei handelt es sich zum einen um das endogene Opiatsystem und zum anderen um deszendierende absteigende Hemmsysteme. Das endogene Opiatsystem (mit den Opiaten Endorphine, Enkephaline und Dynorphin) setzt an der Hemmung der Schmerzempfindung an, ohne wesentliche Beeinflussung der anderen Sinnesmodalitäten. Die Wirkung der Opiate beruht auf der Existenz spezifischer Opiatrezeptoren an den Neuronen des nozizeptiven Systems. Deszendierende Hemmsysteme nehmen ihren Ursprung in umschriebenen supraspinalen Arealen (nucleus raphé magnus, nucleus paragigantocellularis (oder magnocellularis) der Formatio reticularis) und führen direkt über absteigende Bahnen in das Rückenmark. Ihre Aktivierung hemmt die Weiterleitung nozizeptiver Information im Hinterhorn. Aufgrund experimenteller Befunde ist anzunehmen, dass die analgetischen Effekte, vermittelt über die deszendierenden Bahnen

und die der exogenen und endogenen Opiate, über dieselben neuronalen Systeme vermittelt werden. Die Angriffspunkte zur Hemmung nozizeptiver Signale liegen im Hinterhorn des Rückenmarks. Vermutlich werden die analgetischen Wirkungen aus dem Hirnstamm über mehrere absteigende Bahnsysteme vermittelt unter der Beteiligung monoaminerger Transmitter (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin). Die periaquadukte graue Substanz, der locus coeruleus, das parabrachiale Areal, der nucleus raphé magnus, die retikuläre Formation, der anteriore prätektale Nucleus, Thalamus, Kortex sowie limbische Strukturen sind involviert in die deszendierende Schmerzmodulation (Willis & Westlund, 1997).

Subkortikale und kortikale Mechanismen:

Die letzte Station der Verarbeitung nozizeptiver Information vor dem Kortex findet im Thalamus statt. Zum medialen nozizeptiven Thalamus gehören die Nuclei intralaminare sowie der Nucleus centrolateralis und der Nucleus centromedianus. Die lateralen nozizeptiven Kerne bestehen aus den kaudalen Teilen des VPL für den Körper und des Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) für das Gesicht. Diese kaudalen Teile bilden kleinzellige Unterkerne, den Nucleus ventrocaudalis parvocellularis externus und internus (Hassler, 1966). Neben den parvocellulären Kernen am Kaudalrand des Thalamus gibt es aber wahrscheinlich noch zusätzliche nozizeptive Umschaltstellen im Hauptkern des VPL und VPM. Von diesen nozizeptiven Bereichen des Thalamus bestehen Projektionen auf die verschiedenen Kortexareale, die mit der Verarbeitung nozizeptiver Information befasst sind. Der Kortex ist als Entstehungsort bewusster Schmerzempfindungen anzusehen. Erst dort entsteht die Sinnesempfindung Schmerz als Ergebnis der Verarbeitung in untergeordneten nozizeptiven Strukturen. Die derzeit bekannten Kortexareale mit nozizeptiver Funktion sind der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex (SI, SII), der vordere zinguläre Kortex (ACC), der insuläre Kortex (IC) und der präfrontale Kortex (PFC) und der Thalamus (Apkarian et al., 2005). Die Funktion der Kortexareale wird in Kapitel 4.1 genau beschrieben.

Die neueren Erkenntnisse über die Beteiligung dieser Areale an Schmerzempfindungen stammen meist aus Untersuchungen mit dem Einsatz von bildgebenden Verfahren (funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Magnetoenzephalographie (MEG) und

Positronenemissionstomographie (PET)) bei schmerzhafter Reizung in der Körperperipherie.

Andersson et al. (1996) haben versucht, die topographische Repräsentation noxischer Verarbeitung in den somatosensorischen Kortizes (SI und SII) mittels PET zu untersuchen. Dazu wurde bei 6 gesunden Personen mittels intrakutaner Capsaicin-Injektion (die vorrangig C-Fasern aktiviert) Schmerz induziert im Dorsum der rechten Hand und des rechten Fußes. Erhöhte Aktivierungen durch Schmerzinduktion wurden im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI), im kontralateralen vorderen zinguären Kortex und im ipsilateralen anterioren insulären Kortex sowohl während noxischer Hand- als auch Fußreizung aufgezeichnet. Während noxischer Stimulation der Hand wurde außerdem der kontralaterale sekundäre somatosensorische Kortex (SII) aktiviert. Interessant war insbesondere, daß SI-Aktivierungen für die Hand- und Fußstimulation räumlich separiert waren, wobei jede Aktivierung entsprechend der Somatotopie für taktile Reize lokalisiert werden konnte. Die Resultate zeigen, daß SI für die sensorisch diskriminative Komponente des Schmerzes verantwortlich ist. Coghill et al. (1994) verglichen die Aktivierung von Hirnstrukturen während der Darbietung schmerzhafter Hitzereize und nicht schmerzhafter Vibrationsreize. Während schmerzhaftes Stimulation kontralaterale Aktivierung in SI, SII, dem anterioren Gyrus cinguli, der anterioren Insula, den supplementären motorischen Kortizes (supplementary motor cortices (SMA)) und dem Thalamus hervorrief, ergab die vibrotaktile Stimulation eine Aktivierung im kontralateralen SI, bilateral in SII und den posterioren insularen Kortizes. Ein direkter Vergleich der Aktivierungsorte ergab, daß beide Reize eine ähnliche Aktivierung von Regionen des SI und SII bewirkten. Schmerzhaftes Reize aktivierten deutlich stärker die anteriore Insula, die sowohl mit dem somatosensorischen als auch mit dem limbischen System verbunden ist und für das Schmerzgedächtnis von Bedeutung zu sein scheint. Zusammenfassend indizieren die Daten dieser Studie, daß schmerzbezogene Aktivierung, obwohl prädominant kontralateral zu finden, weiter verteilt ist über kortikale und thalamische Regionen als die, die durch nichtschmerzhaftes vibrotaktile Stimulation ausgelöst wird. Casey et al. (1994) fanden mittels PET nach Stimulation mit schmerzhaften Hitzereizen signifikante Veränderungen im regionalen kortikalen Blutfluß im kontralateralen Thalamus, im Gyrus cinguli, in SI und SII sowie der Insula. Auch der ipsilaterale SII und der Thalamus sowie das medial-dorsale Mittelhirn und die Vermis zeigten eine erhöhte Aktivierung auf akute schmerzhaftes Hitzereize. Rainville et al. (1997) verwendete Hypnose, um selektiv die Aversivität noxischer Reize ohne Intensitätsveränderungen zu verändern, um kortikale Gebiete, die

zum Schmerzaffekt beitragen, zu differenzieren. PET-Scans wurden abgeleitet während folgender Untersuchungsbedingungen: Wachkontrolle, Hypnosekontrolle, Hypnose-suggestion für erhöhte Angenehmheit versus Aversivität. Während jedes Scans wurden tonische Stimuli an der linken Hand durch passives Eintauchen in neutrales (35°C) oder schmerzhaft heißes (47°C) Wasser verabreicht. Danach wurden die wahrgenommene Intensität und Aversivität eingeschätzt (VAS). Während der Wachkontrolle wurden schmerzbezogene Aktivierungen in SI, SII, der rostralen Insel und dem anterioren Gyrus cinguli nachgewiesen. Dasselbe Bild ergab sich in der Hypnosekontrollbedingung, auch subjektive Einschätzungen waren unverändert gegenüber der Wachkontrollbedingung. Während der hypnotischen Suggestion traten sowohl Veränderungen im schmerzbezogenen Affekt als auch in einigen schmerzbezogenen kortikalen Regionen. In beiden Suggestionenbedingungen veränderten sich sowohl die Aversivitäts-Einschätzungen als auch die Aktivierung in SI, der rostralen Insel und dem anterioren Gyrus cinguli, während in SII keine Veränderungen auftraten. In der unangenehmen Hypnosesuggestionenbedingung verringerte sich die Aktivität in SI und erhöhte sich die subjektiv eingeschätzte Aversivität als auch die Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli. Die Aktivierung des anterioren gyrus cinguli korrelierte mit der schmerzaffektiven Abwesenheit von Veränderungen in den sensorischen Komponenten des Schmerzes und dem Ausbleiben ähnlicher Modulationen in anderen schmerzbezogenen kortikalen Strukturen. PET ergab signifikante Veränderungen in der schmerzevozierten Aktivität innerhalb des anterioren Gyrus cinguli, konsistent mit der Enkodierung der wahrgenommenen Aversivität, während die Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex unverändert blieb. Diese Befunde liefern direkten empirischen Beweis, dass beim Menschen der Schmerzaffekt mit limbischer Aktivierung im Frontallappen verbunden ist.

2.7.4 Inflammatorische Entstehungshypothese

Bereits Sudeck postulierte, dass akute Entzündungsmechanismen eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie des CRPS spielen (Sudeck, 1902). Klinisch sind einige Symptome des akuten CRPS mit einer Entzündung vereinbar (Leitha et al., 1996; Laan et al., 1997; Calder et al., 1998). Dementsprechend können Kortikoide in der akuten Krankheitsphase therapeutisch eingesetzt werden (Christensen et al., 1982). Neuere Studien deuten darauf hin, dass eine lokalisierte neurogene Entzündung bei den Schmerzen, dem akuten Ödem

und der Vasodilatation von Bedeutung ist (Wasner et al., 2003). Szintigraphische Untersuchungen mit radioaktiv markierten Immunglobulinen zeigen eine vermehrte Plasmaextravasation beim akuten CRPS (Oyen et al., 1993). Dazu passend ließ sich plethysmographisch eine erhöhte Permeabilität im Kapillarbett der betroffenen Extremität nachweisen (Schürmann et al., 2001). Bei Analysen der Gelenkflüssigkeit und Biopsien der Synovia fanden sich erhöhte Proteinkonzentrationen, eine Hypervaskularisation der Synovia und eine Infiltration neutrophiler Granulozyten (Kozin et al., 1976; Hannigton, 1977; Schürmann et al., 2000). In der Kernspintomographie ließ sich vermehrt synoviale Ergussflüssigkeit in den betroffenen Gelenken nachweisen (Graif et al., 1998). Durch transkutane elektrische Stimulation nozizeptiver C-Fasern ließ sich bei akuten CRPS-Patienten eine Plasmaextravasation in der betroffenen Extremität auslösen, nicht aber kontralateral (Wasner et al., 2003). Das könnte ein Hinweis auf eine Beteiligung des neurogenen Entzündungspeptids Substanz P sein (Weber et al., 1991). Als weiteres Zeichen eines neurogenen Entzündungsprozesses war die Konzentration von „calcitonin gene related peptide“ (CGRP) im venösen Blut erhöht (Birklein et al., 2001). Die Zytokine Interleukin 6 und Tumor-Nekrose-Faktor als lokale Entzündungsmarker waren ebenfalls erhöht (Huygen et al., 2002). Schließlich ließ sich eine vermehrte Stickstoffmonoxidproduktion nach Stimulation mit Interferon- γ in peripheren Monozyten bei CRPS-Patienten nachweisen (Hartrick, 2002). Zusammenfassend gibt es also viele Hinweise, dass Entzündungsmechanismen beim akuten CRPS involviert sind, ohne dass die genaue Pathophysiologie bekannt wäre.

2.7.5 Genetische Aspekte

Die Tatsache, dass viele Patienten ein vergleichbares Extremitätentrauma erleiden, aus dem sich aber nur selten ein CRPS entwickelt, führt zu der Frage, ob genetische Faktoren bei der Pathophysiologie eine Rolle spielen. In zwei Studien wurden Unterschiede zwischen CRPS-Patienten und einem Kontrollkollektiv bei der Kodierung der Histokompatibilitätsantigene auf Chromosom 6 festgestellt (Mailis & Wade, 1994; Kemler et al., 1999; Mailis & Wade, 2001). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist derzeit noch unklar, und es müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden, um den Stellenwert möglicher genetischer Faktoren beim CRPS klären zu können.

2.7.6 Psychische Faktoren

Bei im Vordergrund stehenden stärksten Schmerzen klagen viele CRPS-Patienten über psychische Symptome. Hierbei sind depressive Verstimmungen und Angststörungen am häufigsten, so dass eine entsprechende psychologische Betreuung wichtig ist (Wasner et al., 2003). Einige Untersucher behaupten, dass es sich beim CRPS insgesamt um eine psychogene Erkrankung handelt, zumal sich neurophysiologisch keine Auffälligkeiten finden (Egle & Hofmann, 1990; Van Houdenhove et al., 1992; Ochoa, 1999; Verdugo & Ochoa, 2000). Gegen diese Behauptung sprechen kontrollierte Studien, die zeigen, dass die psychischen Symptome Folge und nicht Ursache des CRPS sind (Lynch, 1992; Ciccone et al., 1997; Geertzen et al., 1998; Laan et al., 1999).

Mary Lynch (1992) kommt in ihrer Übersichtsarbeit, in der sie 28 Artikel aus den Jahren 1942-1990, die größtenteils als Case Reports angelegt waren, zusammenfasste, zu dem Schluss, dass CRPS-Patienten zu Beginn der Erkrankung eine eher stabile Persönlichkeit, bei zunehmender Erkrankungsdauer jedoch emotionale und behaviorale Beeinträchtigungen aufweisen. Nach Ausheilung des CRPS fanden die meisten Patienten wieder zu einer stabilen und unauffälligen Persönlichkeit zurück. Ciccone et al. (1997) untersuchten 25 CRPS-Patienten, 21 Patienten mit lokalem neuropathischen Schmerz sowie 44 Rückenschmerzpatienten mit einer Testbatterie, die psychosoziale Merkmale wie „Beeinträchtigung“, „Befinden“, „Krankheitsverhalten“, „Disstress“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“ und „erlebte Kindheitstraumata“ beinhaltete. Die CRPS-Patienten unterschieden sich nicht von den Patienten mit lokaler Neuropathie, während sich die Patienten mit Rückenschmerzen in einigen Merkmalen von beiden Gruppen unterschieden. Die Autoren zeigten, dass die im CRPS-Kontext vielfach diskutierten Kindheitstraumata in allen 3 Untersuchungsgruppen gleich häufig vertreten war. Monti et al. (1998) zeigten bei einem Vergleich von CRPS- und Rückenschmerzpatienten, daß in beiden Gruppen psychische Störungen sowie Persönlichkeitsstörungen annähernd gleich häufig auftraten. Psychische Störungen wurden bei 22 % und Persönlichkeitsstörungen bei 62 % der Gesamtstichprobe gefunden. Die Autoren bewerten die Störungen als Folge des hochchronifizierten Schmerzstatus. Geertzen et al. (1998) verglichen bei CRPS-Patienten und präoperativen Patienten mit pathologischen Befunden an der Hand deren Angaben zu belastenden Lebensereignissen und legte zudem beiden Untersuchungsgruppen die Symptomcheckliste SCL 90 vor. Diese wies bei den männlichen CRPS-Patienten einen höheren Angstscore, bei den CRPS-Patienten einen höheren Score auf den Skalen „Depressivität“, „Unsicherheit im Sozialkontakt“ und „psychische Belastung“ auf. In der

CRPS-Gruppe wurden signifikant häufiger belastende Lebensereignisse angegeben, alters- oder geschlechtsspezifische Effekte traten dabei nicht auf. Die Autoren interpretierten ihre Befunde dahingehend, dass belastende Lebensereignisse bei der Auslösung und Aufrechterhaltung von CRPS durchaus eine Bedeutung zukommt, die aber nicht als unmittelbarer kausaler Zusammenhang, sondern als multidimensionales Geschehen zu sehen ist.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Beteiligung psychischer Faktoren beim CRPS noch nicht annähernd geklärt wurde. Weder die Frage, welche psychischen Auffälligkeiten für CRPS-Patienten typisch sind, und noch weniger die Frage, ob psychische Auffälligkeiten als Ursache oder als Folge des CRPS angesehen werden können, sind bis jetzt wissenschaftlich fundiert zu beantworten. Die geringe Aussagekraft der bisherigen Arbeiten ist darauf zurückzuführen, dass bis 1990 größtenteils nur kasuistische Beschreibungen vorlagen. Erst die letzten Jahre fanden sich vermehrt Studien, in denen CRPS-Patienten und Kontrollgruppen verschiedene psychometrische Tests vorgelegt wurden (Frettlöh & Maier, 2004). Die Befundlage ist uneinheitlich, die Designs und Auswertungen oft lückenhaft und die aus den Befunden abgeleiteten Rückschlüsse entsprechend fragwürdig.

2.8 Therapie

Trotz aller neuen Erkenntnisse macht es beim CRPS das unzureichende Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und der Mangel an objektiven Diagnosekriterien schwierig, ein standardisiertes Therapiekonzept zu etablieren. Die wenigen derzeit publizierten Literaturübersichten zu Therapiestudien beim CRPS zeigen unterschiedliche Ergebnisse (Kingery, 1997; Perez et al., 2001). Daher stützt sich das therapeutische Vorgehen auch auf Ergebnisse von Studien, die Therapien bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen untersucht haben und auf Erfahrungen am eigenen Krankengut. Entscheidender Baustein zur erfolgreichen Therapie des CRPS ist der frühzeitige Behandlungsbeginn einer multidisziplinären Therapie. Dies bedeutet, in Abhängigkeit vom Verlaufsstadium und dem Schweregrad des CRPS, die Behandlung der Schmerzen, der autonomen Funktionsstörungen (z. B. Ödem), der Bewegungseinschränkungen, der

Kontrakturen sowie der psychischen Begleitstörungen aufeinander abzustimmen und zu verbinden. Da in den meisten Fällen der Schmerz das Symptom ist, das für die Patienten die Krankheit unerträglich macht, ist es notwendig, eine gute Pharmakotherapie durchzuführen. Ohne Schmerztherapie ist die Krankengymnastik, Schienenbehandlung und Ergotherapie nicht möglich, aber ohne diese drei Bausteine der Physiotherapie ist die Rehabilitation, d.h. eine funktionelle Wiederherstellung der Extremitätenfunktion, nicht zu erwarten.

Es hat sich bewährt, die Therapiemaßnahmen nach dem Schweregrad zu richten (Baron et al., 2002; Tab. 1). Steht in der Akutphase die Schmerzbehandlung durch Ruhigstellung, Hochlagerung, Analgetikagabe und Sympathikusblockaden im Vordergrund, so rückt mit zunehmender Schmerzlinderung die Wiederherstellung der Extremitätenfunktion in den therapeutischen Mittelpunkt. Prinzipiell ist die Therapiestrategie beim CRPS I und II vergleichbar. Generell gilt, dass die Therapie keine zusätzlichen Schmerzen verursachen darf. Wenn eine Therapiemaßnahme zu Schmerzen führt, muss sie zurückgestellt werden. Führt eine Therapie zu einer Symptomverstärkung, muss diese zurückgestellt oder vorerst aufgegeben werden. Die Therapie erfordert Geduld, weil hastige Intensivierung der Maßnahmen kontraproduktiv sein kann.

Des Weiteren sollte begleitend zur Pharmakotherapie und Physio- und Ergotherapie eine psychologische Psychotherapie stattfinden, mit der die Patienten einen normalen Umgang mit der erkrankten Extremität erlernen.

Zusammenfassend kann man hier nennen, dass die CRPS-Therapie auf drei Säulen basiert: der Pharmakotherapie zur Schmerzreduzierung, der Physio- und Ergotherapie zur Wiederherstellung der Beweglichkeit sowie sensorischen Leistung der erkrankten Extremität und der Psychotherapie zum Erlernen eines normalen Umgangs mit der betroffenen Extremität.

Therapie-relevanter Schweregrad-Score (severity score) beim CRPS ^a		
Schmerz (Pain)	Definition	Therapeutische Relevanz
P0	Kein Schmerz in Ruhe oder unter adäquater Belastung	Ipsilaterale KG und Übungsbehandlung
P1	Schmerzfrei in Ruhe, jedoch Schmerz bei Bewegung /geringer Belastung	Physio- und Ergotherapie bis zur Schmerzschwelle, Schmerztherapie: Kortikoide, Blockaden nur bei Verbesserung der Mobilität/Funktion
P2	Schmerzen in Ruhe, jedoch ausreichende Linderung bei Hochlagerung und Belastungsreduktion	Vorrangig Schmerztherapie (Optimierte Lagerung, Analgetika, bei Persistenz Sympathikusinterventionen)
P3	Schmerzen in Ruhe, keine Linderung durch vorgenannte Maßnahmen	Vorrangig Schmerztherapie (u.a. Sympathikusinterventionen)

^a KICK Kieler CRPS Klassifikation

Tab. 1: Therapie relevante Schweregrad-Score beim CRPS (Kieler CRPS-Klassifikation (Kick); Baron et al., 2002).

2.8.1 Physiotherapie, Ergotherapie und Schienenbehandlung

Die klinische Erfahrung und 2 prospektive Studien verdeutlichen die Wichtigkeit der Physiotherapie für die Rehabilitation und die Wiederherstellung der Funktion der betroffenen Extremität beim CRPS (Oerlemans et al., 1999; Sherry et al., 1999; Lee et al., 2002). Da die Therapie nicht zu einer Schmerzverstärkung führen darf, sollte im akuten Erkrankungsstadium mit im Vordergrund stehenden starken Schmerzen lediglich die kontralaterale Extremität beübt werden; hierbei wird die betroffene Extremität immobilisiert und hoch gelagert. Eine ergänzende Lymphdrainage ist gerade im Akutstadium zur Ödemreduktion sinnvoll. In späteren Erkrankungsstadien folgen zuerst isometrische und aktive isotonische Übungen (Wasner et al., 2003).

Die Ergotherapie ist ebenfalls im akuten Stadium des CRPS kontraindiziert, da bereits die geringsten somatosensiblen Stimuli den Schmerz verschlimmern können. Zu einem späteren Zeitpunkt können Konditionierungsmaßnahmen zu Desensibilisierung durchgeführt werden. Leichte Greifübungen im Linsen- oder Sandbad sowie Pinselungen der Haut bereiten die weitere funktionelle Übungsbehandlung vor, die anfangs aus

Übungen mit geringem Widerstand besteht (z.B. Faustschlussübungen mit Schaumstoffball, Weben am Webrahmen, Peddigrohrarbeiten, Greifübungen mit leichten „Widerstandsklammern“ oder Stickübungen auf grobem Stoff). Alle Therapiemaßnahmen haben das Ziel, die Beweglichkeit der Fingergelenke wiederherzustellen und die gestörte Koordination und Feinmotorik zu verbessern. Bei allen Übungen darf nur bis zur Schmerzgrenze gearbeitet werden.

Bei einigen Patienten hat sich die Anlage von Schienen bewährt, um Gelenkkontrakturen, die durch falsche Lagerung verursacht werden, entgegenzuwirken. Die CRPS-Erkrankung führt in vielen Fällen über die Schrumpfung des Kapsel-Band-Apparates der Fingergelenke und später der Handbinnenmuskulatur zu Bewegungseinschränkungen. Daher muss möglichst früh eine Lagerungsposition erreicht werden, in der die Seitenbänder der Fingergelenke gespannt sind. Es muss allerdings vermieden werden, dass die externe Fixation eine weitere Reizung verursacht. Der Patient muss sich in der Schiene wohl fühlen und keine weiteren Schmerzen durch sie erhalten. Im akuten Stadium sind statische thermoplastische Lagerungsschienen sinnvoll, die leicht individuell angepasst werden können und angenehm zu tragen sind. Später ergänzen dynamische Schienen die Physio- und Ergotherapie, indem die Patienten durch eigenständiges aktives Üben die Beweglichkeit der Fingergrund- und Mittelgelenke verbessern und damit die funktionelle Rehabilitation der Hand fördern (Baron et al., 2003). Eine meistens mit der Kontraktur der Langfinger einhergehende ungünstige Stellung des Daumens in „Affenhandposition“ kann ebenfalls über einen Splint angegangen werden. Wesentlich aufwendiger und langwieriger ist die Behandlung in chronischen Stadien mit schmerzarmen Gelenkversteifungen. In dieser Phase wird neben verstärkten physikalischen Maßnahmen in Form von Wärme auch passive mobilisierende Krankengymnastik angewandt, wobei wiederum die Schmerzgrenze respektiert werden muss (Baron et al., 2002). Mit Traktionsübungen für eingesteifte Gelenke kann der Bandapparat gedehnt und gelockert werden.

2.8.2 Psychotherapie

Obwohl es sich beim CRPS um keine primär psychische Erkrankung handelt, ist die begleitende Psychotherapie von großer Bedeutung, um einen dysfunktionalen Umgang mit der betroffenen Extremität zu vermeiden (Wasner et al., 2003). Viele Patienten zeigen im akuten Stadium mit starken Ruheschmerzen eine Affektlabilität, vermehrte Ängste und

eine depressive Verstimmung mit emotionaler Ablehnung gegenüber der betroffenen Extremität. Dies führt zu einer übertriebenen Schonung und Missachtung der betroffenen Extremität. Aber auch das gegenteilige Verhalten mit Bagatellisierung der Erkrankung und entsprechender Überbelastung wird beobachtet. Ziel der Psychotherapie ist daher die Vermittlung regulierender Verhaltensstrategien, um Vermeidungsverhalten und Inaktivität, aber auch vorschnelle Überbelastung zu vermeiden. Hier haben sich verhaltenstherapeutische Ansätze besonders bewährt. Auch Entspannungstechniken und Biofeedback-Methoden wurden mit Erfolg beim CRPS eingesetzt. So konnten mittels spezieller Techniken zur Regulation der Hauttemperatur und -durchblutung eine Schmerzreduktion erzielt werden (Baron et al., 2003).

2.8.3 Pharmakotherapie

Neben den bereits vorgestellten Therapiesäulen Physio- und Ergotherapie mit Schienenbehandlung und Psychotherapie wird nun auf die dritte Therapiesäule der CRPS-Erkrankung, die für die meisten Patienten das unerträglichste Symptom - den Schmerz - bekämpfen soll, näher eingegangen: die Pharmakotherapie.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID; z.B. Diclofenac, Indometacin oder Ibuprofen), Pyrazolone (z.B. Metamizol) und Anilinderivate (z.B. Paracetamol) sind nicht systematisch beim CRPS untersucht worden. Bei neuropathischen Schmerzen sind diese Substanzen eher wenig wirksam und es kann in den meisten Fällen keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden. Wenn überhaupt sollten diese Medikamente bei sehr frühen, mild ausgeprägten Formen zum Einsatz kommen (Baron et al., 2002). Mögliche ernste Nebenwirkungen der NSAID sind gastroenterale Ulzera oder eine toxische Nierenschädigung. Bei Paracetamol sind Leberfunktionsstörungen, bei Metamizol Agranulozytose und Kreislaufschock zu nennen.

Trizyklische Antidepressiva, wie der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer Amitriptylin und der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Desipramin sind bei neuropathischen Schmerzen wegen ihrer guten Effektivität die am häufigsten untersuchten Medikamente (Watson et al., 1982; Max et al., 1992; Max, 1994). Diese Substanzen blockieren die Wiederaufnahme der monoaminergen Transmitter Noradrenalin und/oder Serotonin im Rückenmark. Diese Transmitter sind in Schmerz-hemmenden deszendierenden Bahnsystemen, die vom Hirnstamm bis zum Hinterhorn des Rückenmarks projizieren, enthalten. Durch die erhöhte Transmitterkonzentration wird die nozizeptive

Transmission durch das Rückenmark gehemmt. Weiterhin blockieren diese Substanzen spannungsunabhängige Natriumkanäle und haben sympatholytische Eigenschaften. Die wirksame Dosis liegt dabei deutlich unter der antidepressiven Dosierung. Die analgetische Wirkung setzt nach 1–2 Wochen mit Wirkungsmaximum nach 4–6 Wochen ein (Max, 1994). Neben dem Schmerz lassen sich auch der Schlaf, die Stimmung und die Ängste positiv beeinflussen. Als Nebenwirkungen sind die Harnretention, Gedächtnisstörungen, Herzrhythmusstörungen und Mundtrockenheit zu nennen. Systematische Studien beim CRPS gibt es zwar nicht, aber ein Therapieversuch sollte in Kombination mit anderen analgetischen Maßnahmen durchgeführt werden (Wasner et al., 2003).

Glukokortikoide können im akuten Stadium die postulierte Entzündungskomponente positiv beeinflussen. Die Effektivität einer oralen Kortisonstoßtherapie beim CRPS ist belegt (Christensen et al., 1982).

Natriumkanalblocker, wie die Antiarrhythmika der Klasse Ib Lidocain, Mexiletin und Tocainid und das Antikonvulsivum Carbamazepin sind über eine Blockade der Natriumkanäle beim neuropathischen Schmerz wirksam (Dejgard et al., 1988; Rowbotham et al., 1991; Backonja, 2002). Die Effektivität von intravenösem Lidocain beim CRPS ist nachgewiesen (Wallace et al., 2000). Allerdings ist der primäre Einsatz von Antiarrhythmika wegen des weiten Nebenwirkungsspektrums nicht zu empfehlen. Insbesondere sind die Kontraindikationen, wie koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Störungen der linksventrikulären Funktion, zu bedenken.

Bei Carbamazepin geht eine zu rasche Dosiserhöhung häufig einher mit Benommenheit, Schwindel und Ataxie. EKG-Veränderungen, Störungen des Elektrolythaushaltes, Leberschäden sowie Blutbildveränderungen sind zu beachten.

GABA-Agonisten, wie Baclofen, Valproat, Vigabatrin und Benzodiazepine, interagieren mit der GABAergen Übertragung und können neuropathische Schmerzen lindern. Klinisch scheinen diese Substanzen keinen direkten antinozizeptiven Effekt zu haben, mit Ausnahme von Baclofen bei der Trigeminusneuralgie (Wasner et al., 2003).

Die transdermale Applikation des α_2 -Adrenoceptoragonisten Clonidin kann bei kleineren hyperalgetischen Arealen hilfreich sein. Es wird eine verminderte Freisetzung von Katecholaminen als Mechanismus angenommen (Davis et al., 1991; Byas-Smith et al., 1995).

Die subkutane Gabe von Kalzitonin hat nur einen moderaten Effekt auf den Spontanschmerz (Gobelet et al., 1992). Dagegen ließen sich der Schmerz, das Ödem und die Beweglichkeit in der betroffenen Extremität durch die intravenöse Gabe von

Bisphosphonaten (Alendronat, Clodronat) positiv beeinflussen (Adami et al., 1997; Varenna et al., 2000)

Die Wirksamkeit von Gabapentin beim neuropathischen Schmerz ließ sich in großen Studien nachweisen (Backonja et al., 1998; Rowbotham et al., 1998). Kasuistiken und eine kleinere Studie konnten einen positiven Effekt beim CRPS zeigen (Mellick et al., 1995).

Die Erkenntnis, dass es sich bei der Schmerzverarbeitung um einen dynamischen Prozess handelt, an dem Faktoren auf allen Ebenen der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, hat in den letzten Jahren zu neuen Ansätzen in der Schmerztherapie geführt. Unter den peripheren und zentralen Rezeptor- und Transmittersystemen, die einen Einfluß auf die Schmerzverarbeitung haben, wurde dem N-methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptor die größte Bedeutung bei der Chronifizierung von Schmerzen beigemessen (Dickenson, 1995). Ihre Aktivierung zieht neuroplastische Veränderungen nach sich, die zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzzustände beitragen können. Mittlerweile liegen Ergebnisse aus Untersuchungen am Menschen wie am Tier vor, die den Effekt dieser Substanzklasse auf die Schmerzwahrnehmung belegen (Weber, 1998). Klinisch zur Verfügung stehen Ketamin, Dextromethorphan, Memantine und Amantadin, die eine gewisse Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen zu haben scheinen (Amin & Sturrock, 2003; Nelson et al., 1997). Ein positiver Effekt ließ sich kasuistisch für das Ketamin beim akuten CRPS zeigen (Ushida et al., 2002). Im folgenden Kapitel wird die schmerzlindernde Wirkung der NMDA-Rezeptor-Antagonisten näher beschrieben.

Eine Wirksamkeit von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen wurde inzwischen durch mehrere Studien belegt (Rowbotham et al., 1991; Maier, 1996; Watson & Babul, 1998; Sindrup & Jensen, 1999). Trotz fehlender systematischer Untersuchungen beim CRPS sollten Opioide eingesetzt werden, weil sie bei rechtzeitiger Anwendung erfahrungsgemäß bei einigen Patienten zu einer deutlichen Schmerzlinderung führen (Wasner et al., 2003). Eine unter Opioidgabe mögliche Wirkung ist die Toleranzentwicklung der analgetischen Wirkung (Freye & Latasch, 2003). Dies geht mit einer steten Dosissteigerung und damit mit einer Steigerung der Nebenwirkungen einher. Der Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie wird im folgenden Kapitel näher diskutiert.

Derzeit ist für CRPS-Patienten keine etablierte Pharmakotherapie verfügbar. Nach bisherigem Verständnis der Pathophysiologie des Schmerzes bei der CRPS-Erkrankung

muss davon ausgegangen werden, dass der NMDA-Rezeptor eine wichtige Schlüsselfunktion in der Therapie dieses Krankheitsbildes darstellt. Sowohl tierexperimentell als auch in Versuchen mit Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Blockade der NMDA-Rezeptoren zur Schmerzreduktion führen kann. Ebenso können Opioidanalgetika häufig eine Schmerzlinderung erzeugen. Beide Substanzen zählen zu den wichtigen Komponenten in der Therapie gegen neuropathische Schmerzen. Im folgenden Kapitel 3 wird genau auf diese beiden Substanzen eingegangen, da gezeigt werden soll, dass gerade die Kombination der beiden Medikamente eine neue, effektive Pharmakotherapie darstellen könnte.

2.8.4 Interventionelle Therapiemaßnahmen am sympathischen Nervensystem

Bei schweren Fällen und bei Versagen der medikamentösen Therapie sollten möglichst frühzeitig diagnostische Sympathikusblockaden (Grenzstrangblockaden mit Lokalanästhetika) durchgeführt werden, um sympathisch unterhaltene (SMP) von sympathisch unabhängigen (SIP) Schmerzsyndromen zu unterscheiden (Baron et al., 2002). Eine Hemmung des Sympathikus im Bereich der betroffenen Extremität ist seit vielen Jahren ein etabliertes Therapieverfahren beim CRPS, obwohl es keine ausreichend gesicherten kontrollierten größeren Studien dazu gibt (Kingery et al., 1997; Schott, 1998). Daher ist das Konzept des sympathisch unterhaltenen Schmerzes nicht unumstritten (Verdugo & Ochoa, 1994; Ochoa, 1999). Andererseits berichten zahlreiche unkontrollierte Studien in der Literatur über die Wirksamkeit sympatholytischer Maßnahmen beim CRPS. Wasner et al. (2003) sind der Auffassung, dass bei schweren Verläufen oder Versagen der konservativen Therapie frühzeitig diagnostische Sympathikusblockaden durchgeführt werden sollten. Zwei bis drei Grenzstrangblockaden mit Lokalanästhetika erscheinen ausreichend, um die Frage nach dem Vorliegen eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes zu beantworten. Voraussetzungen sind dabei die technisch einwandfreie Durchführung und die Dokumentation einer suffizienten Hemmung der sympathischen Aktivität in der betroffenen Extremität. Daher sollte mindestens ein entsprechender Temperaturanstieg dokumentiert werden und, wenn möglich, auch ein Ausfall der sympathischen Reflexe, z. B. mit der Laser-Doppler-Flowmetrie (Wasner et al., 2003). Beim Vorliegen eines SMP können weitere therapeutische Blockaden zu einer progredienten und anhaltenden Besserung führen, die nicht nur die Schmerzen, sondern auch autonome und motorische Symptome sowie das Ödem einschließen kann.

Eine weitere Möglichkeit, die sympathische Aktivität in der erkrankten Extremität zu beeinflussen, besteht in der ganglionären lokalen Opioidapplikation (z. B. 0,03mg Buprenorphin) an den Grenzstrang. Mit diesem Verfahren wird die sympathische Aktivität nicht blockiert. Vorstellbar ist allerdings eine Modulation des Entladungsmusters der sympathischen Neurone durch an ihrer Oberfläche exprimierte Opioidrezeptoren. Diese risikoärmere Technik hat einen vergleichbaren Therapieeffekt wie die Sympathikusblockaden. Blockaden sensibler Nerven (z.B. Plexusblockaden oder -katheter) erlauben keine abgestufte Therapie anhand des klinischen Verlaufs. Diese Verfahren bergen sogar die Gefahr, dass die beim CRPS so wichtige Warnfunktion des Schmerzes bei zu forcierter Therapie ausgeschaltet wird (Baron et al., 2002).

2.8.5 Sympathektomie und spinale Stimulationstechniken

Bei den wenigen Patienten, bei denen wiederholte Sympathikusblockaden zwar effektiv aber nur kurzzeitig wirksam sind, kann eine Sympathektomie erwogen werden. Allerdings gibt es keine kontrollierten Studien zum Langzeiterfolg, und es kann ein schmerzhaftes „Postsympathektomiesyndrom“ auftreten (Kramis et al., 1996). Ebenso kann die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) bei einigen Patienten schmerzlindernd wirken mit allgemein sehr guter Verträglichkeit. Die epidurale spinale Rückenmarkstimulation („epidural spinal cord stimulation“, ESCS) führte in einer kontrollierten Studie bei einer Gruppe von chronischen CRPS-Patienten zu einer signifikanten Schmerzreduktion (Kumar et al., 1997; Kemler et al., 2000). Der Effekt war nicht von einer Vasodilatation oder einer Änderung der sensiblen Schwellen begleitet, so dass eine zentrale Hemmung als schmerzlindernder Mechanismus postuliert wird (Kemler et al., 2000; Kemler et al., 2001). Weitere Stimulationstechniken, wie die periphere Nervenstimulation mit implantierten Elektroden und die Tiefenhirnstimulation im Bereich des Thalamus und des Lemniscus medialis scheinen in ausgewählten Fällen wirksam zu sein (Hassenbusch et al., 1996).

3. NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie

In den letzten Jahren haben sich die Therapieoptionen zur Behandlung des chronischen Schmerzes deutlich verbessert. Trotz aller Bemühungen ist derzeit für Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) keine etablierte Therapie verfügbar. Unter all den an der Schmerzverarbeitung beteiligten peripheren und zentralen Rezeptor- und Transmittersystemen wurde dem NMDA-Rezeptor in den letzten Jahren die größte Bedeutung am Zustandekommen zentraler Veränderungen, die pathophysiologisches Korrelat verschiedener Schmerzzustände sein könnten, zugemessen (Davies & Lodge, 1987; Yaksh & Malmberg, 1994; Yaksh & Malmberg, 1994; Dickenson, 1995; Dickenson, 1995; Gordh, 1995; Garraghty & Muja; 1996; Weber, 1998; Woolf & Salter, 2000; Ji & Woolf, 2001). Die Aktivierung spinaler NMDA-Rezeptoren durch verstärkte Freisetzung von Glutamat und Neuropeptiden wie Substanz P und Neurokinin A aus stimulierten Afferenzen (Nowak et al, 1994; Gordh, 1995) bewirkt nicht nur eine akute Modulation der zentralen Reizverarbeitung, sondern zieht auch neuroplastische Veränderungen nach sich, die wahrscheinlich zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzzustände beitragen. So scheinen NMDA-Rezeptor-vermittelte spinale Sensibilisierungsprozesse zu den pathologischen Korrelaten von Symptomen wie Allodynie und sekundärer Hyperalgesie, insbesondere bei chronischen, neuropathischen Schmerzzuständen, zu gehören (Weber, 1998). Möglicherweise ist auch die häufig zu beobachtende reduzierte Ansprechbarkeit dieser Schmerzzustände auf Opioide und die Entwicklung einer Opioidtoleranz auf solche zentralen „wind-up“-Prozesse zurückzuführen (Weber, 1998). Die Beteiligung des NMDA-Rezeptors an der Schmerzchronifizierung wurde bereits im Kapitel 2.7.3 „Exkurs Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung“ genau beschrieben. Obwohl spinale Sensibilisierungsprozesse nur einen Teil des zentralen Schmerzverarbeitungsprozesses darstellen, scheint der Einsatz von NMDA-Rezeptorantagonisten einen vielversprechenden pharmakologischen Ansatz für eine begleitende adjuvante Schmerztherapie darzustellen (Dickenson, 1994; Ren, 1994).

3.1 NMDA-Rezeptorantagonisten

Die NMDA-Rezeptor-vermittelten Wirkungen, die an der Entstehung der zentralen Sensibilisierung bei wiederholter noxischer Reizung oder bei Entzündungen in der Peripherie beteiligt sind, können durch kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten blockiert werden. Je nach Bindungsstelle und Wirkmechanismus werden 4 Antagonistentypen unterschieden:

1. Nicht-kompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten wie Ketamin, Phencyclidin (PCP), Dizocilpin (MK 801), Dextromethorphan ((+)-3-methoxy-17-methylmorphinan), Memantine (1-Amino-3,5-Dimethyl-Adamantan) und Amantadinsulfat (1-Amino-Adamantan)
2. Kompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten wie AP5 (2-Amino-5-phosphonvalerat) oder D-CPP (3((R)-2-Carboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-phosphonat)
3. Glycinantagonisten wie Kynurensäure
4. Antagonisten der rezeptoreigenen Polyaminbindungsstelle

Ein Großteil der klinischen Untersuchungen wurde mit Substanzen der ersten und zweiten Gruppe durchgeführt (Weber, 1998). Während die kompetitiven Antagonisten wie ein Agonist am Rezeptor binden, dort jedoch keinen Effekt auslösen können, sind die nicht-kompetitiven Antagonisten in der Lage, auf mehrere Arten die Funktion des Rezeptors zu blockieren (Mutschler, 1996). Einerseits können sie an einer anderen Stelle als der endogene Ligand am Rezeptormolekül angreifen und zu einer Konfigurationsänderung des Rezeptors führen, so daß der körpereigene Ligand nicht binden kann (allosterische Wirkung). Zum anderen können sie auch Einfluss auf die Vorgänge nehmen, die durch die Bindung des Liganden am Rezeptor angestoßen werden. Die meisten der nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten (z.B. Ketamin, Memantine, Amantadin) binden an den Phencyclidinrezeptor spinaler und cerebraler NMDA-assoziiierter Ionen-Kanäle (Mori et al., 1992) und verhindern somit den Einstrom von Ca^{++} -Ionen und die Aufhebung der Magnesiumblockade (Abb. 9). Die ausbleibende Freisetzung der Phospholipase C bewirkt eine Deaktivierung der second-messenger-Systeme,

Mediatorkaskaden und Enzyme (NO, Proteinkinase C, Eikosanoide), die ihrerseits nachhaltige neuroplastische Veränderungen bewirken.

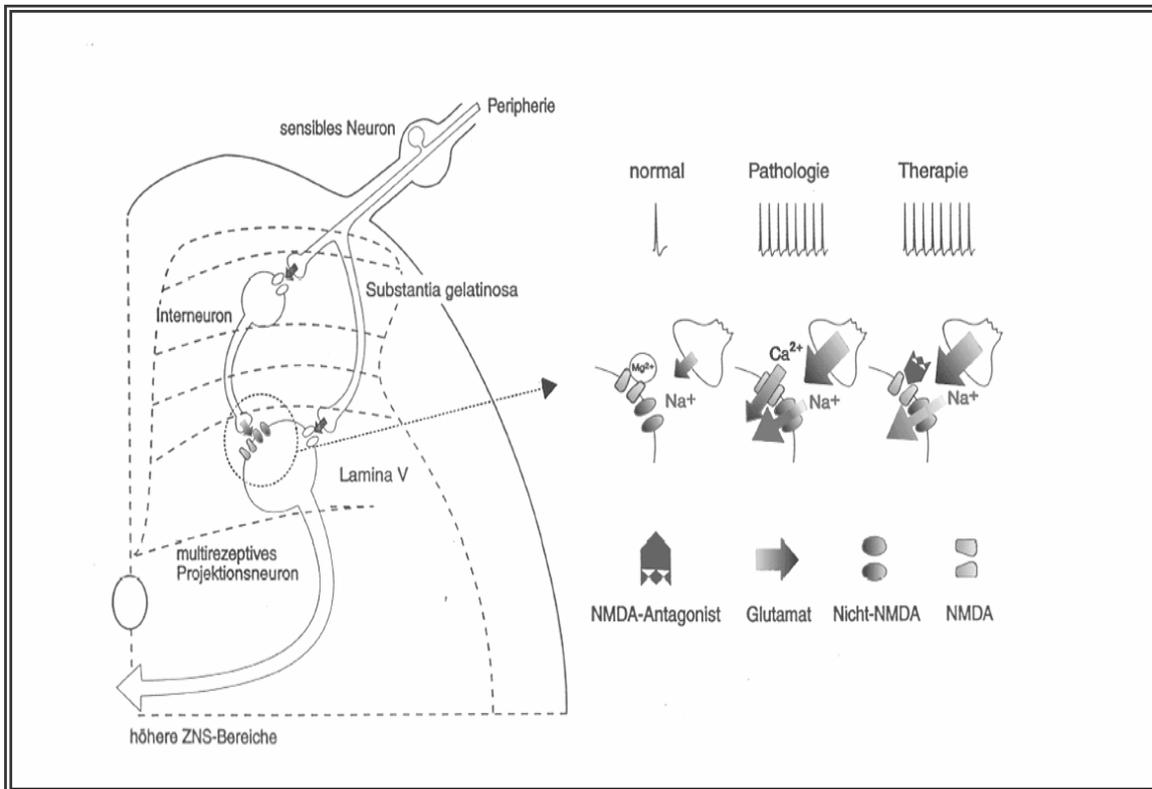


Abb. 9: Einfluss der NMDA-Blocker auf die zentrale Sensibilisierung am dorsalen Hinterhorn (Quack, 1995)

Für den klinischen Gebrauch stehen derzeit vor allem die nicht-kompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten wie Memantine, Amantadinsulfat, Ketamin, und Dextrometorphan zur Verfügung. Diese Substanzen werden therapeutisch bei Hirnleistungsstörungen und Bewegungsstörungen eingesetzt. Des Weiteren wird eine neuroprotektive Wirkung angenommen. Sie sollen bei einem Schlaganfall und chronisch-neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimerschen Erkrankung dem Untergang von Neuronen vorbeugen.

Weiterhin beeinflusst die Aktivität an NMDA-Rezeptoren das Schmerzgeschehen über eine Interaktion mit Opioidrezeptoren. Substanzen, die am Opioidrezeptor wirken, zeigen einen Einfluß auf NMDA-vermittelte Phänomene wie Hyperalgesie, Allodynie oder wind-up (Chapman et al., 1994). In Abhängigkeit vom Opioidrezeptorsubtyp, an dem die Substanz

wirkt, werden Prozesse an NMDA-Rezeptoren entweder verstärkt oder vermindert (Mao, 1999). Auf der anderen Seite beeinflussen Substanzen, die an NMDA-Rezeptoren wirken, die Effekte, die über Opioidrezeptoren vermittelt werden (Elliott et al., 1995). NMDA-Rezeptorantagonisten verringern dabei meist die Entwicklung der Toleranz gegenüber Opioiden und verstärken auf diese Weise den analgetischen Effekt dieser Substanzklasse (Price et al., 2000; Christensen et al., 2000; Mao, 1999). Auf diesen Kombinationseffekt wird im Folgenden noch genau eingegangen.

Mit den NMDA-Antagonisten MK-801 und PCP liegen zwei potente Vertreter dieser Stoffgruppe vor, die sich durch eine hohe Rezeptoraffinität zum σ -Rezeptor auszeichnen. Sie greifen an der geöffneten Form des Ca^{2+} -Kanals an und verhindern so die Rezeptoraktivierung. Ihre Anwendung ist jedoch in hohem Maße mit psychomimetischen Nebenwirkungen verbunden. Der σ -Rezeptor ist ein Subtyp des Opioid-Rezeptors, dessen Aktivierung durch MK-801 und PCP für visuelle und auditorische Halluzinationen bei nicht euphorisierender Wirkung verantwortlich ist. Zusätzlich zu den psychomimetischen Effekten wurde unter Gabe von MK-801 eine vakuoläre Degeneration der großen Neurone im Limbischen System beobachtet. Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen ist MK-801 und PCP nicht für den Einsatz im Humanbereich zugelassen.

Antagonisten wie Ketamin, Dextromethorphan, Memantine oder Amantadin dürfen im Humanbereich eingesetzt werden. Der Unterschied zwischen ihnen beruht primär auf ihrer unterschiedlichen Affinität gegenüber der PCP-Bindungsstelle im Rezeptorkanal. Substanzen mit einer Affinität, die niedriger als 200 nM ist, sind klinisch gut tolerierbar (Kornhuber & Weller, 1996). Dazu gehören Ketamin, Memantine, und Amantadine. Bei einer stärkeren Affinität kommt es zu einer ungewollten Beeinflussung der physiologischen Glutamattransmission. Verbunden mit der hohen Affinität zum PCP-Rezeptor ist darüber hinaus die Kinetik der Substanzen. So weisen die Substanzen mit einer hohen Affinität auch eine langsame Bindungskinetik auf; sie verlassen den Rezeptor also erst spät wieder. Im Vergleich zu den Präparaten mit geringer Affinität sind sie zudem wenig spannungsabhängig (Kornhuber & Weller, 1996). Die hohe Affinität zur PCP-Bindungsstelle und damit korrelierte langsame Kinetik sind im Hinblick auf die klinische Verträglichkeit nicht erstrebenswert.

In den letzten Jahren wurden antikonvulsiven, neuroprotektiven, anti-ischämischen und analgetischen Eigenschaften des Antagonisten Dextromethorphan untersucht. Dextromethorphan wirkt nicht ausschließlich an NMDA-Rezeptoren, sondern hat ebenfalls an spannungsabhängigen Calciumkanälen eine antagonistische Wirkung (Lipton, 1993). In tierexperimentellen Untersuchungen führte Dextromethorphan zur einer Reduktion von wind-up (Dickenson et al., 1991), formalininduzierter Erhöhung der c-Fos-Produktion (Elliot et al., 1995) und Schmerzverhalten (Tal & Bennett, 1995). Jedoch zeigte die Bindung von Dextromethorphan in patch-clamp-Untersuchungen eine niedrige Kinetik, ein Umstand, der eine mögliche Erklärung für ein eher ungünstiges Nebenwirkungsprofil dieser Substanz bietet (Chen et al., 1992; Parsons et al., 1993).

Amantadin gehört zu den niederpotenten NMDA-Antagonisten und wird bislang vornehmlich bei Patienten mit Morbus Parkinson zur Pharmakobehandlung von Rigor, Tremor, Hypo- und Akinesie eingesetzt. Darüber hinaus zeigt es jedoch gute therapeutische Wirkung bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie (Kunzelmann, 1993).

Der NMDA-Antagonist Ketamin bindet spezifisch an der PCP-Bindungsstelle und blockiert so nicht-kompetitiv den NMDA-Rezeptor. Diese Substanz zeigt ebenfalls eine hohe Affinität zu Opiatrezeptorsubtypen wie dem σ -Opiatrezeptor. Es wurde gezeigt, dass Ketamin NMDA-Rezeptoren sowohl spinal und thalamisch als auch kortikal blockieren kann (Davies & Lodge, 1987; Salt et al., 1988). Eine analgetische Wirkung von Ketamin tritt bereits in niedrigen, subanästhetischer Dosierung ab 0,44 mg/kg ein (Kress, 1994; Kress, 1997). Aufgrund der oft intolerablen Nebenwirkungen von Ketamin wurde versucht, diese Substanz pharmakologisch weiterzuentwickeln. Ketamine besteht aus zwei optischen Isomeren (S-(+)-Ketamin und R-(-)-Ketamin), die über unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften verfügen. In den letzten Jahren haben experimentelle und klinische Untersuchungen gezeigt, daß S-Ketamin im Vergleich zu R-Ketamin über zahlreiche Vorteile verfügt (Himmelseher & Pfenninger, 1998). S-Ketamin zeigt eine stärkere nicht-kompetitive antagonistische Effektivität am NMDA-Rezeptor sowie eine höhere Affinität am σ -Opiatrezeptor. Wegen seiner höheren Rezeptorspezifität treten unter S-Ketamin geringer ausgeprägte psychovegetative Nebenwirkungen und psychomimetische Reaktionen auf. Jedoch sind die psychomimetischen Nebenwirkungen immer noch zu stark für einen Einsatz im experimentellen und klinischen Bereich.

Im Vergleich zu diesen experimentellen Substanzen, aber auch zu anderen klinisch einsetzbaren nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten besitzt das in der vorliegenden Studie verwendete Memantine insbesondere bei einer langfristigen Anwendung weitaus günstigere Eigenschaften, die die gewünschte Kombination von ausreichender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit sichern. Memantine erwies sich als NMDA-Rezeptor-Antagonisten niedriger Affinität zur PCP-Bindungsstelle. Dank der niedrigen Rezeptoraffinität und der damit verbundenen schnellen Pharmakokinetik bleibt die physiologische glutamerge Transmission unbeeinträchtigt, was als wesentliche Ursache für die bessere Verträglichkeit im Vergleich zu anderen NMDA-Rezeptor-Antagonisten (MK 801, Dextrorphan und Phencyclidin) angenommen wird (Chen et al., 1992; Parsons et al., 1993). Des Weiteren liegt eine offenbar spezifische Bindungsaffinität für Rezeptorsubpopulationen vor (Porter et al., 1995; Kornhuber et al., 1993; Kornhuber et al., 1997).

Der K_i -Wert (Inhibitionskonstante als Maß für die Rezeptoraffinität) von Memantine an der Phencyclidinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors beträgt $0,5 \mu\text{M}$ im frontalen Kortex des Menschen. Die therapeutische Serumkonzentration beträgt $0,1\text{-}0,5 \mu\text{M}$. Bei Tagesdosen zwischen 5 und 30 mg werden Serumkonzentrationen von $0,025\text{-}0,529 \mu\text{M}$ erreicht. Bei diesen Serumkonzentrationen wird angenommen, daß Memantine spezifisch an der Phencyclidinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors reagiert (Kornhuber & Quack, 1994; Kornhuber & Weller, 1997). Lediglich in therapeutisch nicht mehr relevanten Konzentrationen finden Interaktionen mit anderen Rezeptorsubpopulationen (5-HT₁-, nicotinerger Acetylcholin-, Sigma- und D₂-Rezeptoren) statt (Kornhuber et al., 1994; Parsons et al., 1999). Memantine ist sehr gut liquorgängig, wobei seine Liquorkonzentration 20-50% niedriger ist als die Plasmakonzentrationen (Kornhuber et al., 1995). Es konnte gezeigt werden, dass Memantine NMDA-Rezeptoren sowohl spinal (Davies & Lodge, 1987) und thalamisch (Salt et al., 1988) als auch kortikal (Thomson et al., 1985) blockiert. Bislang wurden keine Hinweise auf ein mögliches Abhängigkeitspotential dieser Substanz gefunden (Sannerud & Griffiths, 1988).

Memantine wird bislang vor allem zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose etc., eingesetzt. Hier besitzt die Substanz durch seine Wirkung an zentralen Synapsen auf spinaler und supraspinaler Ebene muskeltonus-reduzierende Eigenschaften. Es wird hierbei vorwiegend die polysynaptische

Reflexaktivität gehemmt, was zur Abnahme von bahrenden Einflüssen auf das spinale Motoneuron führt (Kornhuber et al., 1997; Wessler, 2000). Des Weiteren wird eine neuroprotektive Wirkung angenommen, weshalb die Substanz bei der Alzheimerschen Erkrankung therapeutisch zum Einsatz kommt.

3.2 Effekt von NMDA-Antagonisten auf neuropathische Schmerzen

Vor allem tierexperimentelle Arbeiten, aber auch klinische Studien haben gezeigt, daß NMDA-Rezeptor-Antagonisten zu einer Reduktion der Schmerzintensität, der Allodynie und der pathologisch erniedrigten Schmerzschwelle führen.

Als Maß für die analgetische Wirkung der getesteten Substanz werden im Tierexperiment Verhaltensbeobachtungen herangezogen. Es wird festgehalten, ob das Tier häufiger als vorher an der betroffenen Pfote leckt oder sie wegzieht. Mit der schmerzkorrelierten Expression von c-Fos im Rückenmark steht zusätzlich eine neurophysiologische Methode zur Objektivierung der Analgesie zur Verfügung. Eine verringerte Expression des Protoonkogens steht dabei mit der verminderten Schmerzreaktion im Zusammenhang.

Befunde aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Memantine die zentrale Sensibilisierung nach nozizeptiver Reizung, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen von Bedeutung ist, verhindern kann (Dickenson & Sullivan, 1987; Dickenson & Sullivan, 1990). Die intravenöse Gabe der nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten Ketamin oder Memantine führt durch die Blockierung NMDA-gesteuerter Vorgänge zu einer Unterdrückung von Zweitantwort und „wind-up“-Phänomenen (Davies & Lodge, 1987, Neugebauer et al., 1993; Herrero et al., 1994). Dies kann auch durch intrathekale Applikation eines Glycin-Antagonisten (Dickenson & Aydar, 1991; Chapman & Dickenson, 1992) oder des nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten MK 801 erreicht werden (Yamamoto & Yaksh, 1992). Auch die direkte Applikation von AP5, einem kompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonist auf das Rückenmark von Ratten führt zu einer Reduktion des durch C-Faser-Reizung hervorgerufenen „wind-up“ im Hinterhorn (Dickenson & Sullivan; 1987). So verringern Substanzen, die NMDA-vermittelte Prozesse blockieren, die mechanische Hyperalgie (Ren & Dubner, 1993), Allodynie (Calton & Hargett, 1995), thermische Hyperalgesie (Ren et al., 1992). Die analgetische Wirkung tritt dabei in Abhängigkeit von der Dosierung ein (Hao & Xu, 1996; Eisenberg et al., 1994).

Calton & Hargett (1995) konnten zudem zeigen, daß die analgetische Wirkung der NMDA-Antagonisten ihre pharmakologische Wirkphase überdauert. Somit war sowohl eine Bolusinjektion von 5,10,20 mg/kg, deren Wirkung bis 6 Stunden nach Injektion anhielt, wirksam, als auch die kontinuierliche Gabe über 7 Tage, die bis 3 Tage nach Abstellen der Pumpe die Hyperalgesie unterdrückte. Es konnten keine motorischen Beeinträchtigungen beobachtet werden. Weiterhin wird Memantine als besonders geeignet bei der Verhütung tonischer Schmerzen eingeschätzt (Eisenberg et al., 1993; Eisenberg et al., 1994).

Trotz der mittlerweile zahlreichen positiven Ergebnisse zum analgetischen Effekt von NMDA-Antagonisten liegen auch einige tierexperimentelle Studien vor, in denen keine Reduktion der Anzeichen zentraler Sensibilisierung beobachtet wurde (Xu et al., 1995; Zahn & Brennan, 1998).

Studien zur Überprüfung der analgetischen Potenz der NMDA-Antagonisten bei neuropathischen Schmerzen liegen mittlerweile für zahlreiche neuropathische Schmerzsyndrome (Phantomschmerz, postherpetischen Neuralgie, diabetische Neuropathie etc.) vor. Für das komplexe regionale Schmerzsyndrom liegt bis zum jetzigen Zeitpunkt keine kontrollierte klinische Studie vor, die den Einsatz von NMDA-Antagonisten untersucht. Da es sich jedoch auch bei CRPS um ein neuropathisches Schmerzsyndrom handelt, können die wissenschaftlichen Ergebnisse der folgenden Pharmakostudien auf die medikamentöse Therapie des CRPS übertragen werden. Die meisten klinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit von NMDA-Antagonisten bei verschiedenen Schmerzzuständen wurden mit dem Anästhetikum Ketamin durchgeführt. Eine NMDA-blockierende Wirkung ist auch für Dextromethorphan, Amantadin und Memantine nachgewiesen worden (Weber, 1998).

Felsby et al. (1996) verglichen die Wirkung von Ketamin und Magnesiumchlorid auf neuropathische Schmerzzustände und konnten eine Reduktion von Allodynie und Spontanschmerz unter Ketamingabe beobachten. Eide et al. (1995) behandelten auch Patienten mit zentral bedingten Dysästhesien und Schmerzen nach traumatischen Verletzungen des Rückenmarks mit Ketamin. In einem doppelblinden Cross-over-Design erhielten die Patienten Ketamin sowie die beiden Kontrollsubstanzen Alfentanil, ein μ -Opioid-Agonisten, und Plazebo. Ketamin und Alfentanil führten beide zu einer signifikanten Reduktion des andauernden Schmerzes und evozierter Schmerzphänomene wie Allodynie und wind-up. Stannard & Porter (1993) berichteten über drei Einzelfälle, bei

denen die Gabe von Ketamin die Phantomschmerzen verringerten. Nikolajsen et al. (1996) behandelten elf Patienten, die unter Phantom- und Stumpfschmerzen litten, mit intravenös appliziertem Ketamin (nach Bolus $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Bei diesen Patienten trat eine Reduktion der Schmerzen im Stumpf und Phantomglied auf. In einer plazebokontrollierten Einzelfallstudie beschrieben Eide & Stubhaug (1997) die Pharmakotherapie einer Frau, die seit sieben Jahren unter einer glossopharyngealen Neuralgie leidet, mit oral bzw. intravenös appliziertem Ketamin. Beide Darreichungsformen führten im Vergleich zur Plazebomedikation zu einer deutlichen Reduktion des spontanen und evozierten Schmerzes. Dertwinkel et al. (2002) berichtete über reduzierte Phantomschmerzen nach 6-12 Monaten durch eine 72-stündige postoperative Therapie mit Ketamin.

Auch bei Patienten mit postoperativer Neuralgie führte Ketamin zwar zu einer Reduktion von Dauerschmerzen, Allodynie und spontan auftretenden Schmerzattacken, verursachte aber ebenfalls Nebenwirkungen in Form von Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit und Juckreiz (Eide et al., 1994; Eide et al., 1995). Max et al. (1995) stellten bei der Behandlung von Patienten mit chronisch posttraumatischen Schmerzen und ausgeprägter Allodynie fest, dass eine zufriedenstellende Schmerzlinderung Ketamindosierungen erforderte, die in der Mehrzahl der Fälle zu unerwünschten Nebenwirkungen führte. Mit steigenden Ketamindosen kommt es zum Auftreten von psychomimetischen Nebenwirkungen (Backonja et al., 1994).

Es gibt auch Einzelfallstudien und eine klinische Studie, die eher über enttäuschende Ergebnisse zur Schmerzlinderung mit Ketamin berichteten (Nikolajsen et al., 1997; Haines & Gaines, 1999; Kannan et al., 2002; Fitzgibbon et al., 2002).

Die Verwendung von NMDA-Rezeptorantagonisten mit geringer ausgeprägten Nebenwirkungen wie Memantine oder Amantadin, Optimierung der Begleitmedikation, Kombination von Opioiden mit NMDA-Blockern und Entwicklung von weiteren Substanzen, die auf pathophysiologische Vorgänge bei der Schmerzverarbeitung einwirken, all dies könnten Wege aus dem therapeutischen Dilemma sein (Weber, 1998).

Eisenberg & Pud (1998) beschrieben eine komplette Schmerzreduktion bei drei Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach der intravenösen Infusion von 200 mg Amantadin, das gegen die Gabe einer Plazeboinfusion getestet wurde. Darüber hinaus konnte eine deutliche Reduktion der Allodynie und des wind-up-Phänomens beobachtet werden.

Kunzelmann (1993) konnte zeigen, dass Memantine neben einer generellen Schmerzverminderung weitere Kennzeichen neuropathischer Schmerzen wie Allodynie (Schmerz oder Missempfindung durch nicht noxische Reize) verminderte. Bei akuter und chronischer Postzosterneuralgie kam es bereits nach wenigen Tagen zur einer nahezu 50%igen Schmerzreduktion. Allerdings wurde Memantine hier mit Carbamazepin in einer Kombinationstherapie eingesetzt.

Wiech et al. (2004) belegte, daß mit der Applikation von Memantine in einer Dosierung von bis zu 30 mg/Tag über einen Zeitraum von 4 Wochen bei Patienten nach frischer Amputation im Bereich der oberen Gliedmassen die Inzidenz von Phantomschmerzen über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr signifikant gesenkt werden konnte (Wiech et al., 2002). Ergebnisse einer Untersuchung mit Memantinedosen von 55 mg/Tag zeigten eine gute Schmerzlinderung (47%) nach 9-wöchiger Therapie bei diabetischer Neuropathie (Sang et al., 2002). Dagegen wurde in zwei Plazebo-kontrollierten Studien (Nikolajsen et al., 2000; Eisenberg et al., 1999) keine signifikante Schmerzlinderung bei Patienten mit neuropathischem Schmerz erzielt. Hier betrug jedoch die maximale Dosis von Memantine nur 20 mg pro Tag.

Die Datenlage deutet darauf hin, daß vor allem unter höheren Memantine-Dosierungen ein schmerzlindernder Effekt erwartet werden kann. Aus klinischen Untersuchungen bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzsyndromen liegen im Wesentlichen Erfahrungen mit Memantine-Dosierungen von maximal 30 mg/Tag vor. Maier et al. (2003) führten eine Plazebo-kontrollierte Studie durch, um die Effizienz von 30 mg Memantine täglich über die Dauer von 4 Wochen bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen zu testen. Diese Untersuchung erbrachte keinen signifikanten Schmerzrückgang. In der Diskussion gaben die Autoren drei Gründe für das Scheitern der Pharmakotherapie an. Die Dosis von Memantine war zu niedrig, um die gesteigerte Aktivität des NMDA-Rezeptors effizient zu blockieren. Die Potenz von Memantine ist zu gering, um die synaptische NMDA-Rezeptor Sensibilisierung im chronischen Schmerzzustand zu reduzieren. Chronische Phantomschmerzen sind Mechanismen, die unabhängig sind von NMDA-Rezeptor-Aktivitäten.

Die schmerzlindernde Wirkung von NMDA-Rezeptorantagonisten mit geringen Nebenwirkungen, aber auch niedriger Affinität wie Memantine oder Amantadin, scheint eher umschritten zu sein. Hierbei liegt die Rezeptoraffinität von Memantine deutlich über der von Amantadin (Kornhuber et al., 1991). Nach Maier (2003) besitzt Memantine nur

unbedeutende analgetische Wirkung bei chronischen neuropathischen Schmerzen. Viele Untersuchungen zum Einsatz von Ketamin zur Behandlung von Schmerzzuständen zeigen zwar den positiven Effekt dieser Substanz, aber immer wieder auch massive psychomimetische, teilweise schon schizophrenieähnliche Nebenwirkungen (Maurset et al., 1989; Eide et al., 1995; Felsby et al., 1995; Max et al., 1995; Park et al., 1995; Illkaer et al., 1996; Mercadante, 1996; Jackson et al., 2001). Auch Dextromethorphan zeigt nur einen geringen schmerzlindernden Effekt bei neuropathischem Schmerz – aber auch nur in sehr hoher Dosierung (Nelson et al., 1997; Sang et al., 2002). Sang beschrieb (2000) die Lösung aus dem therapeutischen Dilemma mit der Kombination von Medikamenten wie Opioiden mit NMDA-Blockern. Auch Portenoy (2000) gab die Kombinationsmedikation aus Morphin mit einem NMDA-Antagonisten als vielversprechenden Ansatz zur Therapie neuropathischer Schmerzen an. Diese Studie soll klären ob die Kombinationsmedikation aus Memantine und Morphin wirklich eine schmerzlindernde Wirkung besitzt.

3.3 Exkurs: Opioide

Die opioide Analgesie imitiert den körpereigenen endorphinergen Schmerzhemmechanismus. Die natürlichen oder chemisch nachgebildeten Opioide binden an vier verschiedenen Opioidrezeptoren (δ , κ , σ , μ), die im peripheren und Zentralnervensystem angesiedelt sind (kortikal im Frontal- und Temporallappen, limbisch in der Amygdala, den medialen Thalamuskernen und im periaquäduktalen Grau, in der Umgebung des vierten Ventrikels und spinal in der Substantia gelatinosa; Lehmann, 1990). Die Bindung an μ -Rezeptoren bewirkt supraspinale Analgesie, aber auch Atemdepression, Bradykardie, Euphorie und Abhängigkeit und wird durch δ -Bindung moduliert, die Bindung an κ -Rezeptoren bewirkt spinale Analgesie, Sedierung und Pupillenverengung, und σ -Rezeptorbindung verursacht Dysphorie und Halluzinationen (Rang & Dale, 1987; Lehmann, 1990). Darüber hinaus befinden sich auch Opioidrezeptoren im Nervenplexus von Darm und Blase, was dort zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Obstipation, Harnverhaltung, Übelkeit und Erbrechen führt (Kuschinsky et al., 1993). Nach heutigen Vorstellungen kommt der analgetische Effekt vor allem dadurch zustande, dass die zellulären Effekte der Aktivierung präsynaptischer Opioidrezeptoren letztlich die

synaptische Erregungsübertragung nozizeptiver Impulse beeinträchtigen. Die chronische Verabreichung von Opioiden kann oral oder mit Hilfe von implantierten Pumpen spinal erfolgen, wobei die spinale Applikation meist geringere Nebenwirkungen erzeugt, allerdings anfälliger für Komplikationen der Katheterlegung ist (Krames & Lanning, 1993; Ochs, 1998). Bei den Opioiden unterscheidet man die schwach bis mittelstark wirksamen und die stark wirksamen Opioide. Zu den schwächeren Opioiden z.B. Tramadol, Tilidin und Codein, zu den stark wirksamen Morphin, Buprenorphin und Fentanyl. Neben der Akutschmerztherapie (Herzinfarkt, postoperative Schmerzen, akutes Abdomen) sind Opioide bei allen chronischen Nozizeptorschmerzen (entzündliche und Tumorschmerzen, nozizeptive Rückenschmerzen) gut wirksam (Zens et al., 1989; McQuay, 1997).

Bei neuropathischen Schmerzen wird einerseits die Auffassung vertreten, dass Opioide kaum zu einer Schmerzlinderung beitragen (Arner & Meyerson, 1988), andererseits belegen neuere Studien, dass etwa die Hälfte der Patienten mit neuropathischen Schmerzen durchaus auf Opioide ansprechen (Portenoy et al., 1990; McQuay et al., 1992; Jadad et al., 1992; Harati et al., 1998; Watson & Babul, 1998). Entzugserscheinungen treten zwar bei Opioid-Behandlungen häufig auf, aber um das Vorliegen einer Sucht nach international gebräuchlichen Richtlinien zu diagnostizieren, müssen weitere Faktoren wie substanzsuchendes Verhalten, Kontrollverlust über den Substanzgebrauch oder der Zwang, die Substanz einzunehmen, hinzutreten (Sees & Clarks, 1993). Tatsächlich wird die Gefahr einer psychischen Abhängigkeit bei der Opioid-Behandlung von chronischen Schmerzsyndromen als sehr gering eingeschätzt (Boureau et al., 1992; Willweber-Strumpf et al., 1992; Hegarty & Portenoy, 1994; Wörz & Wörz, 1995).

Eine unter langfristiger Opioidgabe zu beobachtende Wirkung ist die Toleranzentwicklung der analgetischen Wirkung. Dies geht mit einer Dosissteigerung einher und kann im Rahmen der Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie beobachtet werden.

3.4 Kombinationsmedikation NMDA-Antagonist und Opioid

Durch eine Kombinationsmedikation von Opioiden und NMDA-Blockern können überadditive analgetische Effekte erzielt werden. Eine Vielzahl von vorwiegend tierexperimentellen Untersuchungen zeigte, daß die Ausbildung einer Toleranz unter

Opioidtherapie durch gleichzeitige Gabe eines NMDA-Antagonisten verhindert, und Entzugssymptome abgeschwächt werden können (Herman et al., 1995; Trujillo, 1995; Manning et al., 1996, Popik & Skolnick, 1996 Quartaroli et al., 2001; Martinez et al., 2002; Kozela et al., 2003). Die analgetische Toleranz bezeichnet das Phänomen, dass bei einer länger dauernden Zufuhr eines Opioids der analgetische Effekt nachlässt bzw. steigende Dosen zur Aufrechterhaltung des Effekts notwendig werden (Koppert, 2005). Darüber hinaus mehrten sich klinische Beobachtungen, dass es während der Anwendung von Opioiden nicht nur zu einer Abnahme der analgetischen Wirkung, sondern sogar zu einer Schmerzverstärkung im Sinne einer Hyperalgesie kommen kann (Guignard et al., 2000; Doverty et al., 2001).

Als Auslöser einer Toleranzentwicklung werden Mechanismen an den mit dem Opioid interagierenden Bindungsstellen und die damit verbundenen intrazellulären, durch das Opioid induzierten Aktivierungsprozesse gesehen. Dazu gehören vorwiegend Phospholipase P und Proteinkinase C. Durch diese intrazellulären Prozesse kommt es zu Interaktionen mit dem NMDA-Rezeptor. Diese Enzyme (vorwiegend Proteinkinase C) führen zu einer Phosphorylierung spezifischer glutaminerger NMDA-Rezeptoren und ermöglichen damit einen Einstrom von Ca^{2+} -Ionen. Der NMDA-Rezeptor wird durch diese Proteine erregt und hat eine antiopioidartige Wirkung zur Folge. Somit verursacht die Aktivierung von Opioidrezeptoren gleichzeitig eine Aktivierung der NMDA-Rezeptoren. Die Toleranzentwicklung ist demnach nicht auf einen Verlust der antinozizeptiven Eigenschaften des Opioids zu schieben, sondern darauf, dass durch die Anwendung von Opioiden gegenregulatorisch pronozizeptive Systeme aktiviert werden (Colaert, 1996; Celerier et al., 1999; Simonnet & Rivat, 2003). Damit muss die Toleranzentwicklung als Ungleichgewicht pronozizeptiver und antinozzeptiver Systeme gedeutet werden (Abb. 10).

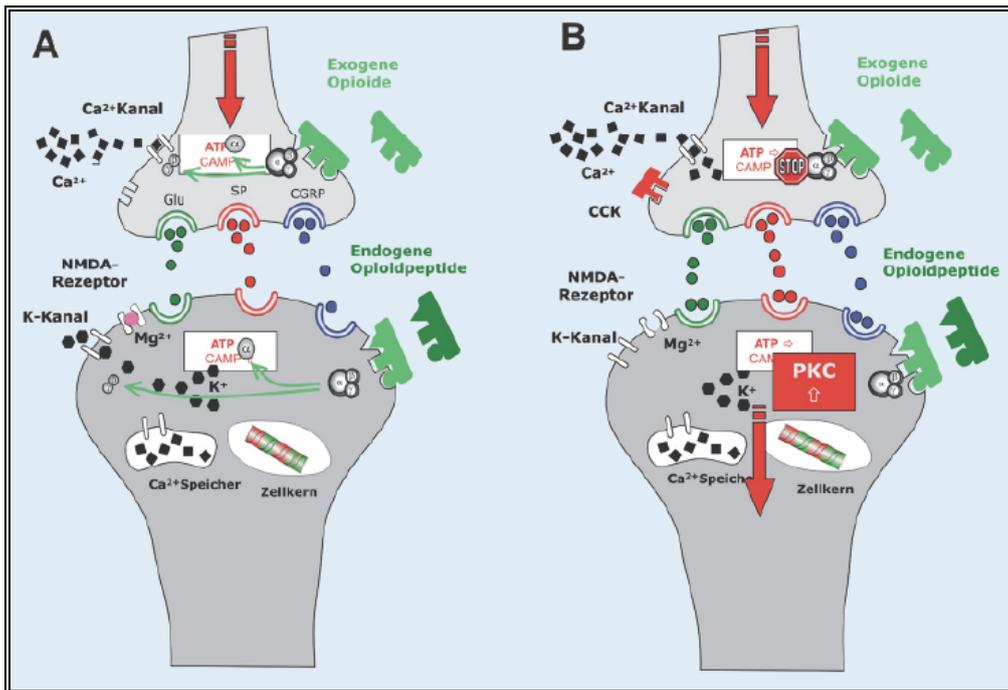


Abb. 10: Schematische Darstellung der durch Opiode vermittelten antinozizeptiven (A) und pronozizeptiven Mechanismen (Koppert, 2005).

Die Aktivierung des NMDA-Rezeptorsystems spielt wie bereits in Kapitel 2.7.3 beschrieben eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung. Auch hier entsteht durch einen vermehrten Ca²⁺-Ioneneinstrom eine Erhöhung der Proteinkinase C sowie eine daraus resultierende Empfindlichkeitszunahme der NMDA-Rezeptoren. Diese gemeinsam vorherrschenden Mechanismen beim neuropathischen Schmerz und bei der Toleranzentwicklung legen einen gemeinsamen Therapieansatz nahe. Durch eine Kombination der Opiode mit NMDA-Rezeptorantagonisten können Sensibilisierungsprozesse unterdrückt und die Schmerztherapie optimiert werden (Koppert, 2005).

Eine große Anzahl von Tierstudien untersuchte die additive Wirkung von einem NMDA-Antagonisten mit einem Opiat. Martinez und Mitarbeiter (2002) zeigten im Rattenmodell die antinozizeptive Wirkung von niedrig dosiertem Morphin in Kombination mit einem NMDA-Antagonisten. Initiiert wurde der neuropathische Schmerz bei den Ratten durch eine Ligatur am Ischiasnerv. Der antinozizeptive Effekt wurde mit mechanischen und thermalen Stimuli untersucht. Morphin in einer Hochdosierung von 100-150 µg produzierte bei beiden Stimuli Antinozizeption. Der NMDA-Antagonist ((+)-HA966)

wirkte alleine nicht so antinozizeptiv wie Morphin in Hochdosierung. Die Kombination von (+)-HA966 mit Morphin hatte den stärksten antinozizeptiven Effekt – und dies mit einer Niedrigdosierung von Morphin (50 µg). Eine Dosis von 50 µg Morphin alleine wirkte nicht antinozizeptiv. Eine Studie von Kozela und Mitarbeitern (2002) zeigte ebenfalls im Tiermodell die additive Wirkung eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid. Eine Niedrigdosierung von Memantine (2,5 mg/kg) schwächt signifikant die Opioidtoleranz ab.

Auch die Arbeiten von Grass und Mitarbeitern (1996), Mao und Mitarbeitern (1996), Quartaroli und Mitarbeiter (2001) sowie Zhu und Mitarbeiter (2003) bestätigten überadditive analgetische Effekte zwischen NMDA-Antagonisten und Opioiden im Tiermodell. Bradford und Mitarbeiter (2005) testeten im Tierversuch bei Raten die antinozizeptive Wirkung von einem NMDA-Antagonisten alleine, einem Opioid alleine und in Kombination mit einer heißen Platte (56°C). Die verbleibende Zeit auf der heißen Platte galt als Maß für die antinozizeptive Wirkung. NMDA-Rezeptor Antagonist (LY 235959) alleine konnte keinen antinozizeptiven Effekt erzielen. Die Ratten sprangen sofort von der Platte. Bei der Kombination von Morphin und einem NMDA-Rezeptor Antagonisten war die antinozizeptive Wirkung signifikant erhöht im Vergleich zur Gabe von Morphin alleine. Die Blockade des glutaminergen NMDA-Systems erzielt einen hemmenden Einfluss auf die Entwicklung von Toleranzen und Hyperalgesien während der Gabe von Morphin.

Es existieren bisher kaum klinische Studien zur Effizienz der Kombination eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzen. Caruso (2000) untersuchte bei Patienten mit postoperativem Schmerz die schmerzlindernde Wirkung der Kombinationsmedikation Morphin und Dextromethorphan. Mit der Kombination von Morphin und Dextromethorphan konnte eine stärkere Schmerzreduktion erzielt werden als mit der alleinigen Medikation mit Morphin. Katz und Mitarbeiter (2000) zeigten in einer doppel-blind randomisierten cross-over Studie mit der Dauer von 2 Wochen den additiven Effekt der Kombinationsbehandlung Morphin und Dextromethorphan. Patienten mit chronischem Schmerz erhielten entweder Morphin oder Morphin mit Dextromethorphan. Patienten, die ausschließlich Morphin erhielten, erhöhten ihre tägliche Dosis im Mittel signifikant mehr als die Patienten mit dem Kombinationspräparat. Auch Chevlen (2000) bestätigte in einer klinischen Studie den additiven Effekt der Kombinationsmedikation Morphin mit Dextromethorphan. In einer 10-monatigen Studie zeigte Chevlen, dass

Patienten mit chronischen Schmerzen, die ausschließlich Morphin erhielten, ihre tägliche Dosis im Mittel signifikant mehr erhöhten als die Patienten mit der Kombinationsmedikation.

Im Humanbereich wurde die Effizienz der Kombinationstherapie eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzkrankungen bisher kaum systematisch untersucht. Für das komplexe regionale Schmerzsyndrom existiert keine klinische Studie, die die Wirkkraft eines NMDA-Antagonisten kombiniert mit einem Opioid nachprüft. Ziel dieser Dissertation ist es, die Frage der Effizienz der Kombinationsmedikation des NMDA-Antagonisten Memantine mit Morphin bei CRPS zu klären.

4. Kortikale Plastizität

Lange Zeit herrschte die Annahme, daß der adulte Kortex ein stabiles unveränderbares System fest verbundener Neuronengruppen ist. Die neurowissenschaftliche Forschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass der adulte Kortex auch im Erwachsenenalter plastisch ist. So wurden einerseits lernbedingte und gebrauchsbhängige, andererseits verletzungsbedingte kortikale plastische Veränderungen in tier- und humanexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen. Merzenich et al. (1984) fanden verletzungsbedingte Veränderungen nach peripheren Nervenläsionen auch im adulten Nervensystem. Pons et al. (1991) wiesen nach, daß sich diese kortikalen Veränderungen im Bereich mehrerer Zentimeter bewegen können. Die Begriffe kortikale Plastizität und kortikale Reorganisation werden sehr häufig genutzt, um anatomische und funktionelle Veränderungen im Hirn zu beschreiben. Kaas (1991) definierte Plastizität oder kortikale Reorganisation als Veränderung sensorischer und motorischer „Landkarten“ im Hirn adulter Säugetiere als Folge einer veränderten Effektivität sensorischer Eingänge, der Veränderung in der Verfügbarkeit von Effektoren oder einer direkten Verletzung. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gehören jene, die die relative synaptische Stärke der Kontakte zu spezifischen Neuronen und damit die Funktion kortikaler Netzwerke auf lange Sicht verändern. Diese Mechanismen bewirken Veränderungen in der Höhe der Erregungsschwellen sowie der Form oder dem Ort von rezeptiven Feldern. Das Ergebnis ist eine Reorganisation kortikaler Repräsentationen (Dykes, 1997).

Verschiedene Studien zum zeitlichen Ablauf der Reorganisation zeigen, dass mindestens drei verschiedene Prozesse, die sich partiell überlappen, ablaufen: erstens, unmittelbare Veränderungen innerhalb von Minuten bis Stunden, zweitens, Kurzzeitveränderungen innerhalb von Tagen bis Wochen und drittens Langzeitveränderungen, die Monate bis Jahre dauern (Weiss et al., 2000).

Derzeit werden drei grundlegende Mechanismen der kortikalen Plastizität (Disinhibitionsvorgänge, Potenzierung, Aussprossen dendritischer oder axonaler Endigungen), die morphologische bzw. funktionelle Veränderungen im Kortex zur Folge haben können, diskutiert.

Disinhibitionsvorgänge

Für unmittelbare Veränderungen, die innerhalb von Minuten bis Stunden nur nach Deafferentation (z.B. infolge einer Nervendurchtrennung) auftreten, können Disinhibitionsvorgänge verantwortlich gemacht werden. Eine Deafferentation führt zur sofortigen Disinhibition von zuvor durch die Interneurone unterdrückten Afferenzen. Blockt man die Interneurone pharmakologisch, so lassen sich rezeptive Felder nachweisen, die größer ausfallen als unter physiologischen Normalbedingungen. Die Größe der rezeptiven Felder bei blockierten Interneuronen entspricht annähernd der nach Deafferentation. GABAerge und glyzinerge hemmende Interneurone nehmen demnach unter normalen physiologischen Bedingungen eine „Abgrenzung“ der rezeptiven Felder vor, die unter Deafferenzierung entfällt. Prozesse im Zusammenhang mit der Aktivierung vorher gehemmter oder stiller synaptischer Verbindungen und mit dem Wegfall von Hemmungen (Demasking) beruhen also auf GABAergen Mechanismen. Der Einfluss solcher Mechanismen im Zusammenhang mit peripheren Nervenläsionen bzw. dem Wegfall peripheren Einstroms wurde sowohl im Tier - als auch im Humanversuch nachgewiesen (Welker et al., 1989; Jacobs & Donoghue, 1991; Chen et al., 1998; Ziemann et al., 1998). Bei Patienten mit Phantomschmerz fand sich zudem im deafferentierten Kortexareal eine verringerte GABA-Konzentration nach Durchtrennung des Nervus medianus (Garraghty et al., 1991), was die kortikale Antwort auf schwache Reize verstärken könnte. Rausell et al. (1992) konnten zeigen, daß die Expression von GABA-A-Rezeptoren im Thalamus nach Rhizotomie verringert ist. Die Folge ist eine fehlende Inhibition und damit eine erhöhte Aktivität dieser Strukturen. Im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre findet sich bei Phantomschmerzpatienten im Brodmann-Areal 3b auf der deafferentierten Seite eine reduzierte GABA-Immunoreaktivität (Garraghty et al., 1991; Cusick, 1991).

Potenzierung

Dieses Phänomen deckt sich mit den Hypothesen von Hebb, wonach sich die synaptische Effizienz, also die Stärke der Verbindung zwischen zwei Neuronen, erhöht, wenn diese zeitlich kohärent aktiviert werden. Der am besten untersuchte Mechanismus ist die Langzeitpotenzierung (LTP). An der Erhöhung der prä- und postsynaptischen Aktivität sind Prozesse der Langzeitpotenzierung beteiligt. An assoziativen LTP-fähigen Synapsen setzen präsynaptische Terminale den Neurotransmitter Glutamat frei, der sich dann an 2 Klassen von postsynaptischen Rezeptoren (NMDA und non-NMDA-Rezeptoren) bindet.

Es ist der einzigartige Charakter von NMDA-Rezeptoren, welcher dieser Form von LTP seinen assoziativen Charakter verleiht. Zur Öffnung der NMDA-Rezeptoren müssen zwei Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein: 1.) der Rezeptor muß Glutamat binden und 2.) die postsynaptische Zelle muß depolarisiert sein. Im Ruhezustand ist der NMDA-Rezeptorkanal normalerweise blockiert durch Mg^{++} . Dieser Block wird durch Depolarisierung der postsynaptischen Zelle außer Kraft gesetzt. Adäquate Depolarisation wird nur erreicht durch das synchrone Feuern vieler präsynaptischer Neurone, die viele non-NMDA-Rezeptoren an der Zielzelle aktivieren. Depolarisation führt zur Deblockierung der NMDA-Rezeptorkanäle. Dadurch kommt es zu verstärktem Ca^{++} -Einstrom. Dies initiiert die Verbesserung der synaptischen Transmission durch Aktivierung von wenigstens 3 verschiedenen Proteinkinasen. Während die Induktion von assoziativem LTP von postsynaptischer Depolarisierung abhängt, scheint die nachfolgende Aufrechterhaltung von LTP von einer Erhöhung in der präsynaptischen Transmitterfreisetzung abzuhängen. Der Informationstransfer von post- nach präsynaptisch schließt wahrscheinlich einen retrograden Botenstoff ein. Es gibt also zwei unabhängige assoziative Mechanismen an Synapsen mit assoziativem LTP: zum einen den postsynaptischen, der abhängig ist von den NMDA-Eigenschaften, und zum anderen den präsynaptischen, der abhängig ist von der aktivierungsabhängigen Erweiterung des sekundären Botenstoff-Kanals. Hebb (1949) postulierte, daß wiederholte Aktivierung Veränderungen in der Anzahl bzw. Struktur von Synapsen mit sich bringt und damit zu einer Erhöhung der synaptischen Effizienz beiträgt. Dieser Prozeß, so Hebb, ist grundlegend für Lern- und Gedächtnisprozesse. Ein fundamentales Prinzip der neuronalen Plastizität basiert auf der Hebb-Regel: Wenn das Axon des Neurons A das Neuron B erregt und es wiederholt oder konstant zum Feuern bringt (z.B. überschwellige Aktivierung von Neuron B), dann erhöht sich die Effektivität des Neurons A, das Neuron B zu aktivieren, entweder durch einen Wachstumsprozess oder eine metabolische Veränderung in einem oder in beiden Neuronen. Nach Hebb muß die exzitatorische Konfiguration im selben Zellverband (cell assembly) für einige Zeit reverberieren, bevor sich strukturelle Langzeitgedächtnisveränderungen ergeben. Nicht die Aktivierung einer oder einiger weniger Zellen, sondern konkurrenente, kohärente Feuermuster eines ganzen Zellverbandes (cell assemblies) sind die Information, die das ZNS für die Gedächtnisspeicherung braucht. Im Kortex (LTP nachgewiesen im somatosensorischen und motorischen Kortex; Castro-Alamancos et al., 1995; Hess & Donoghue, 1994) und Hippocampus, wo Glutamat der exzitatorische Transmitter ist, wird Lernen

höchstwahrscheinlich von NMDA-Rezeptoren ausgelöst. In hippocampalen und kortikalen Dendriten wurde „long-term potentiation“ (LTP) als potentieller physiologischer Mechanismus der Enkodierung und des Abrufs von Informationen im Kurzzeitgedächtnis beschrieben. Homosynaptische LTP tritt auf, wenn eine Zelle ca. eine Sekunde lang mit einer Frequenz von 100 Hz stimuliert wird. Die Zelle erhöht ihre Feuerungsrate und auch ihre synaptische Stärke, wenn später ein Testreiz dargeboten wird. Die ankommenden Reize führen zu einer Depolarisation und einem Calcium-Einstrom in die Zelle, da die nachfolgende Mg^{++} -Blockade den NMDA- bzw. AMPA-Rezeptor öffnet. Assoziative LTP tritt auf, wenn langsame Stimulation (5Hz) eines Axons mit einer hohen Frequenzaktivierung eines benachbarten Axons verbunden wird. Die Verbindung einer mit langsamer Frequenz stimulierten axonalen Synapse mit der postsynaptischen Membran führt zu einer langandauernden Erhöhung der Erregung und einer Stärkung von synaptischen Verbindungen auf erneute Stimulation. „Long-term Depression“ (LTD) schützt die Synapse vor extremen epileptiformen LTPs und faszilitiert die Reduktion von LTP und erhöht somit die Möglichkeit erneuter Erregung. In ihrer heterosynaptischen Form wird eine Synapse tetanisch stimuliert, während die benachbarte Synapse nicht präaktiviert wird. Assoziative LTD tritt auf während asynchroner (anti-Hebb) Stimulation von zwei Synapsen. Stimulation mit niedriger Frequenz (1 Hz für 10 min) führt zu einer homosynaptischen LTD. Sowohl LTP als auch LTD führen zu einer Modifikation von früher und später Genexpression. Sowohl Erregung als auch Beschädigung von Nervenaxonen führt zu langandauernder LTP bzw. LTD. Nach einer Verletzung treten Übererregbarkeit, synaptische Faszilitierung und Wachstum im deafferenzierten Neuron auf. Diese können innerhalb von Stunden auftreten und erklären den schnellen und langandauernden chronischen neuropathischen Schmerz. Obwohl dies kein assoziatives Lernen ist, sind die molekularen Veränderungen wahrscheinlich ähnlich denen des assoziativen Lernens. Es gibt eine kritische Zeitperiode, während der der Inhalt eines Gedächtnisses vom Kurzzeit- zum Langzeitgedächtnis „bewegt“ werden kann. Diese kritische Zeitperiode wird bestimmt durch die Dauer der Veränderung in der Genexpression. Nach LTP werden die sogenannten frühen Gene verändert und folgend werden späte Gene aktiviert, die zu einer permanenten synaptischen Modifikation durch den Transport von neu synthetisierten Genprodukten im Kern zur Zellmembran führen. Dies könnte die strukturelle Basis des Langzeitgedächtnisses sein. Das Gedächtnis kann kodiert werden in einer Reihe von synaptischen und zellulären Prozessen, die alle zu Langzeitveränderungen in der Feuerungsrate des Zellverbands (cell assembly) führen.

Aussprossen dendritischer oder axonaler Endigungen

Axonale Aussprossung oder die reaktive Synaptogenese (Sprouting) wurde oftmals als eine Konsequenz von Läsionen des Nervensystems beschrieben. Verbunden mit einer Aktivierung wachstumsassoziierter Gene, spriessen Fasern bei spezifischen Training oder nach Verletzung aus und bilden neue bzw. ersetzen geschädigte synaptische Verbindungen. Dabei kann die Organisation der neuronalen Netze verändert werden. Tierexperimentelle Daten belegen, daß axonale Aussprossungen von Neuronen, die an das deafferentierte Areal angrenzen, zur veränderten Repräsentation beitragen (Florence et al., 1998; Darian-Smith & Gilbert, 1994). Florence et al. (1998) untersuchten mit Ableitungen im Brodmann-Areal 3b und 1 den Kortex von Affen, die Jahre zuvor an den oberen Extremitäten traumatisch amputiert worden waren. Die Tiere zeigten in Abhängigkeit von der Zeit seit der Amputation eine deutliche Reorganisation von bis zu acht Millimetern. Nach Injektion eines Tracers im Brodmann-Areal 1 wurde festgestellt, daß die thalamokortikalen Verbindungen weitgehend unverändert waren. Die Reorganisation führen Florence und Mitarbeiter daher vornehmlich auf intrakortikales Sprouting zurück.

4.1 Kortikale Repräsentation von Schmerz

Kortikale Strukturen, die bei einer Schmerzwahrnehmung aktiviert sind, werden weniger als Schmerzzentren verstanden, sondern vielmehr als Knotenpunkte in einem dynamischen neuronalen Netzwerk, das physiologischen und psychologischen Einflüssen unterliegt. Unterschieden wird ein neuronales Netzwerk, in dem primär-sensorische Schmerzanteile wie der Ort, die Intensität und Qualität des Schmerzes vermittelt werden. Zu diesem System gehört der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex (SI/SII), die nozizeptive Information aus lateralen Thalamuskernen (Nucleus ventralis posterolateralis, Nucleus ventralis posteromedialis, Nucleus ventralis posteroinferior) erhalten. Dagegen gelangen Informationen, welche die affektive Schmerzkomponente bestimmen, von medialen Thalamuskernen in den anterioren zingulären Kortex (ACC), Inselkortex und Präfrontalkortex (Abb. 11).

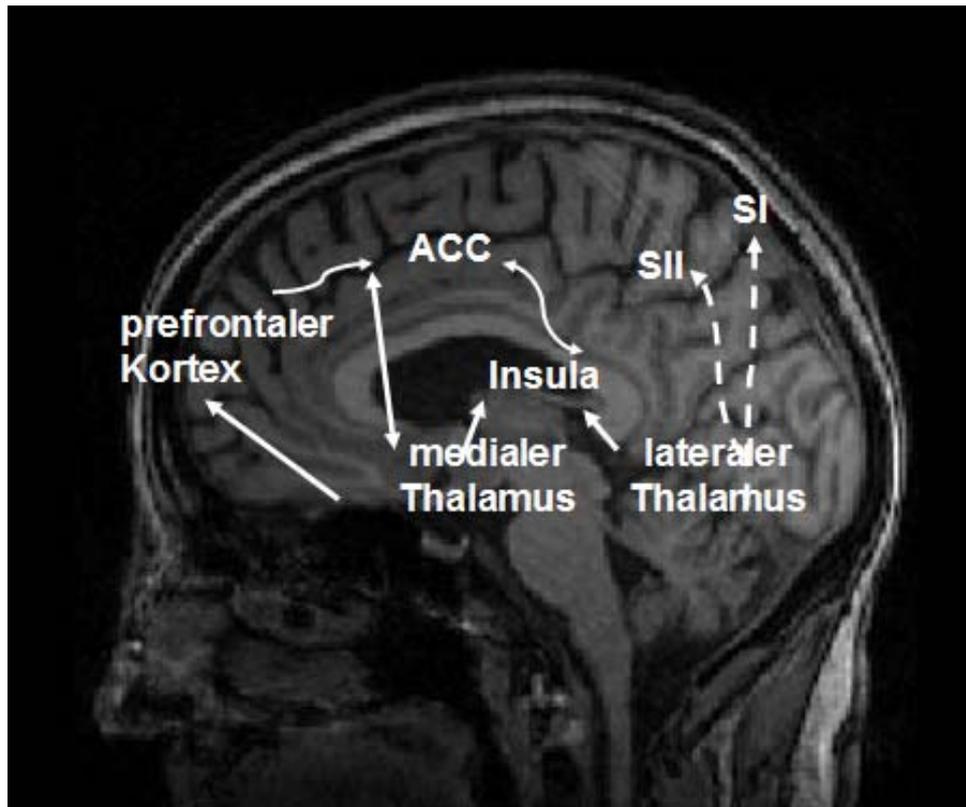


Abb. 11: Neuronales Netzwerk der Schmerzwahrnehmung.

4.1.1 Primärer somatosensorischer Kortex (S1)

Der primäre somatosensorische Kortex (S1) entspricht den vier Brodmann-Arealen (BA) 3a, 3b, 1, und 2 im anterioren Parietalkortex, genauer dem Gyrus postcentralis. Im engeren Sinne stellt nur die BA 3b den primär somatosensorischen Kortex (S1) dar, meistens werden jedoch die 4 genannten Areale zusammen als primärer somatosensorischer Kortex SI bezeichnet. Viele Studien der funktionellen Bildgebung und neurophysiologische Untersuchungen (Craig et al., 1996; Gelnar et al., 1999; Ploner et al., 1999; Ploner et al., 2000; Casey et al., 2001; Hofbauer et al., 2001; Timmermann et al., 2001; Bornhovd et al., 2002; Chen et al., 2002; Ploner et al., 2002) zeigen eine Beteiligung von S1 an der Schmerzverarbeitung. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse mehrerer dieser Studien auf eine spezifische Rolle von S1 für die diskriminativen Funktionen der Schmerzwahrnehmung, wie beispielsweise die Intensitätskodierung, hin (Hofbauer et al., 2001; Timmermann et al., 2001; Bornhovd et al., 2002). So zeigte eine MEG-Studie, dass die wahrgenommene Schmerzintensität durch die Amplitude der assoziierten S1-Aktivität

sehr genau abgebildet wird (Timmermann et al., 2001). Entsprechend ging in einer PET-Studie die selektive hypnotische Modulation der Schmerzintensität bei unverändertem Schmerzaffekt mit einer Blutflussänderung in S1 einher (Hofbauer et al., 2001). Auch der Zeitverlauf der Schmerz Wahrnehmung wird durch den der S1-Aktivierung gut abgebildet (Porro et al., 1998; Chen et al., 2002). Innerhalb der vier Unterareale bestehenden S1-Kortex scheint sich die Verarbeitung von Schmerz grundlegend von der Verarbeitung von Berührung zu unterscheiden. In Übereinstimmung mit früheren anatomischen und physiologischen Studien (Iwamura, 1998) zeigten MEG-Ableitungen auf Berührungsreize eine sequenzielle Aktivierung dreier parietaler Quellen (Ploner et al., 2002). Der Aktivierung des Brodmann-Areals 3b als erster Stufe der kortikalen Verarbeitung von Berührung folgten die Aktivierungen des Areals 1 und des posterioren parietalen Kortex. Schmerzreize hingegen führten zu einer ausschließlichen Aktivierung des Areals 1. Dies legt nahe, dass die Schmerzverarbeitung die hierarchische Organisation der Berührungsverarbeitung nicht vollständig teilt. Erwägt man die unterschiedlichen biologischen Funktionen beider Sensationen, erscheint dieser Unterschied durchaus sinnvoll. So erfordert Schmerz eher eine rasche motorische Reaktion auf den schädigenden Reiz als eine diskriminative Leistung, wie sie für die Wahrnehmung von Berührung essenziell ist.

4.1.2 Sekundärer somatosensorischer Kortex (S2)

Der sekundäre somatosensorische Kortex (S2) nimmt einen erheblichen Teil des Kortex der oberen Bank des Sulcus lateralis ein. Schmerzevozierte Aktivierungen des S2-Kortex beider Hemisphären gehören zu den konsistentesten Befunden in MEG- (Ploner et al., 1999; Ploner et al., 2000; Timmermann et al., 2001; Ploner et al., 2002) und EEG-Studien (Schlereth et al., 2003) sowie intrakraniellen Ableitungen (Lenz et al., 1998; Frot & Mauguiere, 2003; Vogel et al., 2003) und funktionell bildgebenden Untersuchungen (Rainville et al., 1997; Casey et al., 2001; Bornhovd et al., 2002; Chen et al., 2001; Craig, 2003). Anatomische Studien (Stevens et al., 1993; Disbrow et al., 2002) zeigten, dass schmerzbezogene Information den S2-Kortex über einen anderen Thalamuskern (Nucleus ventralis posterior inferior) erreicht, als dies für den S1-Kortex der Fall ist (Nucleus ventralis posterolateralis) (Kenshalo et al., 1991; Hanamori et al., 1998). Unterschiede der spinalen Afferenzen und Antwortcharakteristika der beiden Thalamuskern (Apkarian &

Shi, 1994) legen die Existenz von anatomisch und funktionell verschiedenen, parallelen nozizeptiven Pfaden vom Rückenmark bis zu S1 und S2 nahe. Bezüglich der funktionellen Bedeutung von S2 für die Schmerzverarbeitung sind die Antwortcharakteristika nozizeptiver Neuronen in S2 mit großen, bilateralen rezeptiven Feldern, die Stimulusintensität nicht kodierenden Feuerraten und teils multimodalen Eigenschaften (Dong et al., 1989; Kenshalo et al., 1991) gut mit einer Bedeutung für kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung vereinbar. Auch das Antwortverhalten des S2-Kortex auf verschiedene Schmerzintensitäten verweist auf eine solche Funktion. Wie MEG-Ableitungen zeigen, bildet die Aktivierungsstärke von S2 die wahrgenommene Schmerzintensität nicht derart genau ab, wie dies in S1 geschieht, sondern unterliegt eher einem Alles-oder-Nichts-Prinzip (Timmermann et al., 2001), ein auch in Studien der funktionellen Bildgebung bestätigter Befund (Bornhovd et al., 2002). Einen indirekten Hinweis auf eine Bedeutung dieses Areals für kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung stellen die Projektionen von S2 über die Insel zu den gedächtnisrelevanten Strukturen des medialen Temporallappens dar (Friedmann et al., 1986; Shi & Cassell, 1998). Diese kortikolimbischen Projektionen werden mit dem taktilen Lernen und Gedächtnis in Verbindung gebracht (Friedmann et al., 1986). Entsprechend könnte S2 eine Schlüsselrolle in der Weitergabe nozizeptiver Information zu den temporalen limbischen Arealen und somit bei schmerzbezogenen Lern- und Gedächtnisvorgängen haben (Lenz et al., 1997).

4.1.2 Inselkortex

Der Inselkortex befindet sich als kortikale Einstülpung am Übergang des parietal-, Temporal- und Frontallappens unterhalb des Sulcus lateralis, er wird von den genannten Lappen überdeckt. Studien der funktionellen Bildgebung (Gelnar et al., 1998; Tölle et al., 1999; Casey et al., 2001; Bornhovd et al., 2002), intrakranielle Ableitungen und elektrische Reizungen beim Menschen (Ostrowsky et al., 2002; Frot & Maugiere, 2003) zeigten übereinstimmend schmerzassoziierte Aktivierungen der Insel. Durch diese Ergebnisse angeregte tierexperimentelle Studien bestätigten die Existenz nozizeptiver insulärer Neurone mit großen rezeptiven Feldern und multimodalen, teils auch auf viszerale Reize reagierenden Antwortereigenschaften (Ito, 1998; Zhang et al., 1999).

Anatomisch und funktionell ist die Insel ein heterogenes Areal (Augustine, 1996). Konnektivität und Antworteigenschaften insulärer Neurone legen nahe, dass in den hinteren Anteilen der Insel hauptsächlich extrakorporale (auditorische, visuelle und somatosensorische) Information verarbeitet wird, wohingegen die vorderen Anteile vorwiegend mit der Verarbeitung intrakorporale (limbischer, viszeroautonomer) Information befasst sind (Augustine, 1996). Schmerzbezogene Aktivierungen in Studien der funktionellen Bildgebung sind dabei sowohl in den vorderen als auch in den hinteren Anteilen der Insel zu finden (Derbyshire et al., 1997; Gelnar et al., 1999; Tölle et al., 1999; Casey et al., 2001). Festzuhalten bleibt, dass die weit verteilten Konnektionen der Insel zu verschiedenen sensorischen Modalitäten führen. Autonome und limbischen Funktionen legen eine supramodale, integrative Funktion der Insel nahe. Diese mag somit schmerzbezogene exterozeptive Information, u. a. aus S2 und Thalamus mit interozeptiver Information integrieren. Diese integrierte Information könnte der Steuerung autonomer Funktionen, über die Projektionen zu den limbischen Strukturen des Temporallappens dem schmerzbezogenen Lernen und der Gedächtnisbildung sowie einer einheitlichen Selbstwahrnehmung des Körpers in der rechten vorderen Insel dienen (Craig et al., 2003).

4.1.3 Anteriorer zingulärer Kortex (ACC)

Die Beteiligung des ACC an der Schmerzwahrnehmung wird durch eine Vielzahl von Studien belegt. In Einzelzellableitungen und Mikrostimulationen beim Menschen (Hutchison et al., 1999) konnte in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Daten Vogt & Silkes, 2000) direkt die Existenz über mediale Thalamuskern versorgter nozizeptiver Neuronen mit großen und bilateralen rezeptiven Feldern nachgewiesen werden. Entsprechend konnten in bildgebenden Studien (Vogt et al., 1996; Davis et al., 1997; Rainville et al., 1997; Porro et al., 1998; Tölle et al., 1999; Casey et al., 2001; Buchel et al., 2002) und extra- (Schlereth et al., 2003) und intrakraniellen (Lenz et al., 1998) neurophysiologischen Ableitungen konsistent schmerzevozierte ACC-Aktivierungen gezeigt werden. Erste Hinweise auf die funktionelle Bedeutung des ACC gaben Läsionsstudien. So wurde bei Patienten nach chirurgischer Läsion des zingulären Kortex eine Verminderung des Schmerzaffekts und des Vermeidungsverhaltens auf Schmerzreize beobachtet (Hurt & Ballantine, 1974). In den letzten Jahren konnten dann auch beim Menschen überzeugende experimentelle Belege für eine Kodierung des Schmerzaffekts im

ACC erhoben werden. Mittels Hypnose gelang eine selektive Modulation des Schmerzaffekts ohne Veränderung der Intensität der Schmerzempfindung (Rainville et al., 1979). Diese selektive Modulation des Schmerzaffekts korrelierte in PET Messungen direkt mit Blutflussänderungen im ACC, nicht jedoch in anderen Kortexarealen (Rainville et al., 1997). Auch die Belegung von Opioidrezeptoren im ACC korrelierte selektiv mit Änderungen des Schmerzaffekts (Zubieta et al., 2001). Über die Bedeutung in der Wahrnehmung von Schmerz hinaus ist der ACC ein höchst heterogenes, an verschiedenen kognitiven, aufmerksamkeitsbezogenen und motorischen Leistungen beteiligtes Areal (Bush et al., 2000; Paus, 2001). Grundsätzlich ist es daher möglich, dass schmerzbezogene Aktivierungen des ACC unspezifische, beispielsweise aufmerksamkeitsbezogene Effekte widerspiegeln. Dies erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, da schmerz- und aufmerksamkeitsbezogene ACC-Aktivierungen in ihrer Lokalisation nicht übereinstimmen (Davis et al., 1997; Derbyshire et al., 1997). Vielmehr scheint Schmerz mehrere Foci innerhalb des ACC zu aktivieren, deren unterschiedliches Verhalten auf Änderungen der Schmerzintensität verschiedene funktionelle Bedeutungen der ACC-Aktivierungen nahelegt (Vogt et al., 1996; Tölle et al., 1999; Buchel et al., 2002). Dies und die räumliche Nähe der nozizeptiven, motorischen und kognitiven Regionen des ACC erlauben möglicherweise die direkte Umsetzung von durch Schmerzaffekt motivierten, kognitiv modulierten motorischen Reaktionen.

4.1.4 Präfrontaler Kortex

Einige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren stellen die Aktivierung in Bereichen des präfrontalen Kortex nach schmerzhafter Stimulation heraus (Jones et al., 1991; Derbyshire et al., 1998). Der präfrontale Kortex scheint bedeutsam für die Gesamtbewertung der Schmerzempfindung zu sein. Auch für das affektive Schmerzerleben könnte der Präfrontalkortex ebenfalls von Bedeutung sein. In einer Studie von Francis et al. (1999) zeigte sich eine Aktivierung im orbitofrontalen Kortex, die in Abhängigkeit von der affektiven Bedeutung eines taktilen Reizes variierte. Neben Afferenzen aus den somatosensorischen thalamischen Kerngebieten erhält er afferenten Zufluss nozizeptiver Informationen aus den primären und sekundären somatosensorischen Kortexen und dem ACC (Weiß & Schaible, 2003).

4.1.5 Motorischer Kortex

Das motorische System ist hierarchisch organisiert. Das Rückenmark repräsentiert die unterste Stufe der Hierarchie und enthält neuronale Schaltkreise, die eine Vielfalt an automatischen und stereotypen Bewegungsmustern und Reflexen vermitteln. Diese Interneuronennetze, die das Reflexverhalten organisieren, sind auch an der Willkürbewegung beteiligt. Die nächste Instanz bildet der Hirnstamm mit dem lateralen und dem medialen System, deren Axone auf die spinalen Neurone projizieren und diese regulieren. Die höchste motorische Kontrollinstanz bilden drei Gebiete der Großhirnrinde: der primäre motorische Kortex (MI), der prämotorische Kortex und das supplementäre motorische Areal (Gall et al., 2002).

Die motorischen Felder der Großhirnrinde:

Der prämotorische Kortex liegt auf der lateralen Seite des Frontallappens, unmittelbar vor dem MI und ist somatotop organisiert. Der prämotorische Kortex beeinflusst vor allem die proximale Muskulatur beider Körperseiten und wird mit der Generierung komplexer Bewegungsabläufe in Verbindung gebracht. Allerdings scheinen sehr differenzierte, motorische Verhaltensweisen wie z. B. das Schreiben und das Sprechen, lateralisiert zu sein (Zilles & Rehkämper, 1998).

Das supplementär motorische Areal (SAM) erstreckt sich vom Frontallappen bis in die Fissura longitudinalis. Dieses Areal dient der Planung und Koordinierung einzelner Bewegungen und ist somatotop gegliedert (Schmidt & Schaible, 2001). Das supplementär motorische Areal einer Seite beeinflusst ipsi- und contralateral die peripheren Zielorgane (Zilles & Rehkämper, 1998).

Der primär motorische Kortex (MI) liegt vor dem Sulcus centrales auf dem Gyrus präcentralis. Der Gyrus präcentralis wird als „primärer motorischer Kortex“ (MI) bezeichnet, da dieser Neuronen enthält, die direkt ins Rückenmark projizieren (Pinel, 1997). Der MI hat die Funktion der Bewegungsausführung, indem der Bewegungsplan in Impulsmuster zur Aktivierung der beteiligten Muskulatur umgesetzt wird. Tierexperimente zeigen, dass der MI in Projektionsfelder gegliedert ist, d.h. bestimmte Rindfelder sind bestimmten Muskelgruppen der Körperperipherie auf der contralateralen Seite zugeordnet (Penfield & Rasmussen, 1950). Die größte kortikale Repräsentation haben diejenigen

Muskelgruppen, die zu besonders fein differenzierten Bewegungen befähigt sind. So haben die Felder für die Sprach-, Hand- und Gesichtsmuskulatur die größte Ausdehnung.

Das motorische System kann ebenfalls zu den schmerzassoziierten Arealen gezählt werden. Untersuchungen zu gezeigtem Schon- und Vermeidungsverhalten zeigen einen Zusammenhang mit Schmerz und dem Nichtgebrauch der betroffenen Extremität (Lipert et al., 1999). Die Muskeln und ihre zentralnervöse Steuerung sind beim Schmerz auf mehrfache Weise beteiligt. Nozizeptive Reize lösen motorische Reaktionen aus, chronische Schmerzen führen z. B. zur Schonhaltung. Die Wirkungsrichtung kann aber auch entgegengesetzt verlaufen: Fehlhaltungen oder eine verkrampfte Muskulatur können Schmerzen verursachen. Außerdem kann aus der Überlagerung beider Faktoren ein "selbsterhaltender Schmerzkreis" resultieren. Über motorische Veränderungen bei chronischen Schmerzen gibt es wenige Untersuchungen. Es ist aber bekannt, daß Schmerzen aus dem Bereich eines Gelenks reflektorisch zu einer Schonhaltung führen. Zur Vermeidung von Schmerzen werden Gelenke ruhiggestellt, die Wirbelsäule gekrümmt oder gestreckt, die Haltemuskulatur beim Liegen entspannt. Bei der Schonhaltung sind zwar die primären Schmerzen zunächst beseitigt, aber durch die erhöhte Anspannung können Muskel- und Sehnenschmerzen entstehen. Durch die Anspannung eines Muskels kann eine Reihe von Nozizeptoren der Muskeln und Sehnen mechanisch erregt werden, chemische Reize können dabei erregungsverstärkend oder sensibilisierend wirken (Taub & Wolf, 1997). Viele Schmerzen des Bewegungsapparates sind auf dieser Grundlage zu verstehen.

4.2 Chronischer Schmerz und kortikale Reorganisation

Chronische Schmerzen führen zu einer dauerhaften Veränderung der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize. Bildgebende Verfahren (MEG, fMRI, PET, EEG) ermöglichen die Darstellung der Hirnaktivität bei Schmerz und zeigen Veränderungen der kortikalen und subkortikalen Organisation bei chronischen Schmerzen. Chronische Schmerzzustände können zur Entwicklung eines somatosensorischen Schmerzgedächtnisses beitragen, dass sich in Veränderung der somatotopen Karte im somatosensorischen Kortex oder anderen Gehirnarealen zeigt.

In einer Reihe von Tiermodellen des chronischen Schmerzes konnte gezeigt werden, dass lange andauernde oder intensive Schmerzzustände zu einer veränderten Repräsentation des Schmerzes im Thalamus (Vos et al., 2000) und Kortex (Benoist et al., 1999) führten.

In den letzten Jahren konnte ein enger Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im somatosensorischen Kortex gefunden werden. In einer Studie von Flor et al. (1995) wurde die Reorganisation in SI mit einem 37-Kanal-MEG bei 13 amputierten Patienten mit und ohne Phantomschmerzen bestimmt. Die Amputation lag im Durchschnitt 24 Jahre zurück. Es zeigte sich, daß das Ausmaß der kortikalen Reorganisation in Abhängigkeit von der subjektiven Intensität der Phantomschmerzen variierte. Während die Patienten ohne Phantomschmerzen nur eine leichte Veränderung der Organisation in SI von durchschnittlich 0,4 cm aufwiesen, zeigten die Personen mit Phantomschmerzen ein deutliches Einwandern der Unterlippenrepräsentation in das deafferentierte Areal (2 cm). Die Korrelation zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der subjektiven Einschätzung der Phantomschmerzintensität betrug $r=0.93$. Reshetnyak et al. (1996) untersuchten Amputierte der oberen und unteren Extremitäten mit und ohne Phantomschmerz mittels somatosensorisch evozierter Potentiale (SEPs) auf Elektrostimulation des nervus medianus (Armamputierte) und des nervus cutaneus femoralis (Beinamputierte). Bei Patienten mit Phantomschmerz wurden im EEG hypersynchrone Entladungen in den SEP-Komponenten (N1, P2 und N2) gefunden. N1, P2 und N2 waren bei Stimulation des Stumpfnerves und des intakten Medianus- bzw. Femoralisnerv auf der Amputationsseite erhöht. Bei Stimulation der gesunden Seite zeigte sich ebenfalls eine ipsilaterale Aktivierung. Die Autoren interpretieren ihre Befunde als Indikator für eine stabile Erhöhung der Erregbarkeit und Reagibilität zentralnervöser Strukturen, welche die Schmerzempfindlichkeit regulieren. Der deutliche Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Reorganisation in SI und der Intensität der Phantomschmerzen konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Knecht et al., 1996; Birbaumer et al., 1997). Der korrelative Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen läßt jedoch keine Schlußfolgerung auf die Kausalität zu. Die kortikale Reorganisation kann damit eine Folge, aber auch Ursache der Phantomschmerzen sein. Birbaumer et al. (1997) untersuchten den Effekt eines Lokalanästhetikums auf die kortikale Reorganisation. Bei sechs Patienten mit Phantomschmerzen und vier Amputierten ohne Phantomschmerzen (alle mit Amputationen an einer oberen Extremität) wurden EEG-Ableitungen vor und unter lokaler Anästhesie des Stumpfes (Blockade des Plexus brachialis) durchgeführt. Die schmerzfreien Patienten

wiesen eine nahezu symmetrische Anordnung der Lippenrepräsentation beider Seiten auf. Bei den Personen mit Phantomschmerzen war dagegen die Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite deutlich in das deafferentierte Handareal eingewandert. Wiederum korrelierten Phantomschmerzintensität und Ausmaß der Reorganisation deutlich positiv ($r=0.78$). Die Regionalanästhesie führte bei drei der sechs Phantomschmerzpatienten zu einer signifikanten Schmerzreduktion, die von einer Rückbildung der Reorganisation begleitet war. Im schmerzfreien Zeitintervall war die Unterlippe auf der amputierten Seite wieder auf ihrem angestammten Platz inferior der Hand lokalisiert. Bei den drei anderen Patienten, die unter der regionalen Blockade keine Verringerung der Phantomschmerzen angaben, blieb das Ausmaß der Reorganisation unter der Anästhesie konstant. Die Schlußfolgerung, daß die kortikale Reorganisation ein Korrelat der Phantomschmerzen und nicht der Deafferentierung ist, konnte in einer Studie von Montoya et al. (1998) bestätigt werden. Sie verglichen Personen mit angeborener Aplasie von Hand und Arm mit Patienten, die amputiert wurden. Die erste Gruppe wies weder Schmerz noch kortikale Reorganisation auf. Bei Patienten, die seit dem Verlust ihrer Gliedmaßen unter Phantomschmerzen leiden, wurde dagegen wiederum eine bedeutsame Verschiebung des Lippendipols in das Handareal auf der deafferentierten Gehirnhemisphäre gefunden. Eine veränderte Organisation nach Amputation wurde auch im primären motorischen Kortex festgestellt (Lotze et al., 1999). Interessanterweise korrelierte hier das Ausmaß der Reorganisation zudem mit dem Prothesengebrauch. Die deutlichste Reorganisation und die stärksten Schmerzen wurden bei den Patienten beobachtet, die nicht prothetisch versorgt waren. Patienten, die über die Muskelspannung im Stumpf ihre myoelektrische Prothese bedienen, wiesen dagegen geringere Schmerzen und eine geringere Reorganisation auf als jene, die lediglich eine kosmetische Prothese benutzen. Das motorische Training über die Prothesenbenutzung hat hier die Vergrößerung der Lippenrepräsentation und damit einhergehend auch die Phantomschmerzen verhindert. Auch Flor und Mitarbeiter (2001) konnte zeigen, dass durch therapeutische Intervention (sensorisches Training) bei Phantomschmerzpatienten eine Rückbildung der kortikalen Reorganisation, die verbunden war mit einem Rückgang der Schmerzen, erzielt werden konnte.

Die meisten Studien zur Klärung des Zusammenhangs zwischen kortikaler Reorganisation und Schmerz wurden mit der neuropathischen Erkrankung „Phantomschmerz“ durchgeführt. Andere neuropathische Schmerzerkrankungen wurden bezüglich des

Zusammenhangs zwischen kortikaler Reorganisation und Schmerz weniger untersucht. Flor und Mitarbeiter (1997) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Vergrößerung des somatosensorischen Areals, das den Schmerzort repräsentiert. Diese Vergrößerung hing eng zusammen mit der Chronifizierung des Schmerzproblems. Diese Daten legen nahe, daß chronischer Schmerz über eine Erweiterung der kortikalen Repräsentationszone dazu führt, dass taktile Reize im Gehirn stärker verarbeitet werden und normalerweise nicht schmerzhafte Reize überschwellig werden. Es fand sich darüber hinaus in der Studie, dass die Ausweitung der kortikalen Repräsentation der Rückenregion positiv mit der Schmerzchronizität korreliert war.

Für die neuropathische Schmerzerkrankung CRPS konnte erstmals Jouttonen (2002) eine kortikale Reorganisation der Handrepräsentation auf der betroffenen Seite zeigen. An der erkrankten Hand zeichnete sich im Gegensatz zur gesunden Hand kortikal ein stark verringerter Abstand zwischen DI und D5 ab. Maihöfner und Mitarbeiter (2003) berichteten bei 12 Patienten mit CRPS an der oberen Extremität über eine kortikale Reorganisation in SI. Mittels MEG zeigten die Autoren eine Verkleinerung der Handrepräsentation im Kortex bzw. einen verkleinerten Abstand der kortikalen Repräsentation von DI zu D5 (0.9 cm) auf der betroffenen Seite im Gegensatz zur gesunden Seite (kortikaler Abstand DI zu D5: 1.8 cm). Das Ausmaß der kortikalen Reorganisation korrelierte ($r=0,792$) positiv mit der Intensität der Schmerzen. Des Weiteren zeigten Maihöfner und Mitarbeiter (2004) einen Rückgang der kortikalen Reorganisation, der mit der Reduktion der Schmerzen korrelierte. Bei 10 CRPS-Patienten zeigte sich nach einer erfolgreichen Therapie, die mit einer Schmerzreduktion einherging, eine kortikale Veränderung der Handrepräsentation. Vor der Therapie hatte sich die kortikale Handrepräsentation von DI und D5 in Richtung des Lippenareals verschoben. Nach der Therapie fanden die Autoren die kortikale Repräsentation von DI und D5 wieder auf ihrem ursprünglichen Areal zurückgesetzt. Pleger und Mitarbeiter (2005) berichteten mittels des MEG über einen korrelativen Zusammenhang zwischen der kortikalen Reorganisation in SI/SII und Schmerz. Vor der Therapie hatten die CRPS-Patienten Schmerzen und zeigten eine Verkleinerung der kortikalen Repräsentation des primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Nach einer behavioralen Intervention zeigten die Patienten einen Rückgang der Schmerzen, der mit einer Vergrößerung der kortikalen Repräsentationen von SI und SII korrelierte.

Im Tier- und Humanstudien konnte vielfach nachgewiesen werden, dass lang andauernde Schmerzzustände zu einer veränderten Repräsentation des betroffenen Gebietes führen. Es existieren zum einen Studien, in denen über eine Verkleinerung der Repräsentationsareale, und zum anderen Studien, in denen über eine Vergrößerung berichtet wird. Bei Rückenschmerz-Patienten zeigte sich eine Verschiebung der Rückenrepräsentation in SI nach medial in die Nähe der Beinrepräsentation und somit eine Ausdehnung des betroffenen Areals. Bei CRPS-Patienten mit neuropathischen Schmerzen wird über eine Verkleinerung der kortikalen Repräsentation des betroffenen Areals berichtet (Juottonen, 2002; Maihöfner et al., 2003; Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005). Zu Patienten mit Phantomschmerzen liegen Studien vor, die über eine kortikale Verkleinerung des deafferentierten Areals berichten (Elbert et al. 1994, Yang et al., 1994; Flor, et al., 1995; Birbaumer et al., 1997; Huse et al., 2001).

Die unterschiedlichen Ergebnisse, dass Vergrößerung sowie Verkleinerung der kortikalen Repräsentation mit neuropathischen Schmerzen einhergeht, kann darin begründet liegen, dass es sich um unterschiedliche Krankheitsbilder handelt. Bei Patienten mit Amputation und Phantomschmerzen kann es durch den verminderten sensorischen Input (Deafferenzierung) zu einer Verkleinerung des betroffenen Repräsentationsareals führen. Angrenzende kortikale Areale verschieben sich in die deafferentierte Region und sind nicht mehr klar voneinander zu trennen bzw. überlagern sich. Die Intensität des Phantomschmerzes korrelierte hoch positiv mit der Verschiebung des Mundareals in das Areal der amputierten Hand (Huse et al., 2001). Bei CRPS Patienten steht vermutlich nicht die Deafferenzierung, sondern ein durch Schmerzen bedingter Nichtgebrauch der betroffenen Hand im Vordergrund. Je stärker die Schmerzen sind, umso stärker schonen die CRPS-Patienten ihre betroffene Hand. Dies führt zu einem verminderten sensorischen Input und weiterhin zu einer kortikalen Verkleinerung vorwiegend in SI und MI. Bei Rückenschmerz-Patienten kommt es zu einer kortikalen Vergrößerung. Patienten mit Rückenschmerzen zeigen häufig erhöhte Muskelspannungen. Durch die erhöhte Muskelspannung kommt es zu verstärktem sensorischem Input. Dies kann zu einer vergrößerten kortikalen Repräsentation führen.

Zusammenfassend können demnach chronische Schmerzen mit einer Vergrößerung und Verkleinerung der kortikalen Repräsentationsareale einhergehen. Eine Verkleinerung kann dann beobachtet werden, wenn die chronischen Schmerzen mit einem „nicht-Gebrauch“

der betroffenen Extremität zusammenhängen. Eine Vergrößerung entsteht durch einen „verstärkten-Gebrauch“ (z.B. Muskelspannung). Die Verkleinerung und die Vergrößerung des Repräsentationsareals geht mit Schmerzen einher, wenn es sich um eine nicht funktionelle (chaotische) Reorganisation handelt. Eine funktionelle Reorganisation spiegelt den Prozess eines bewußten Vorgangs, der eine Funktion zu erfüllen hat, wie z.B. das Erlernen einer neuen Fingerfertigkeit (Elbert et al., 1995).

4.3 Gebrauchsbedingte Stimulation und kortikale Reorganisation

Aus Befunden zur funktionellen Reorganisation im somatosensorischen Kortex nach verhaltensrelevanter sensorischer Stimulation (Recanzone et al., 1992) ist bekannt, daß die lern- und nutzungsabhängige Plastizität auf Prozessen des Hebb'schen Lernens oder Veränderungen der synaptischen Aktivität durch sekundäre Botenstoffe (Hebb-ähnlichen Prozessen) beruht. Eine stärkere Nutzung bewirkt eine Ausbreitung der somatosensorischen Repräsentation des entsprechenden Körperteils.

Jenkins et al. (1990) zeigten, dass ein sensorisches Diskriminationstraining von einzelnen Fingern zu einer Erweiterung der kortikalen Repräsentationszone der trainierten Finger bei Affen führte. Nudo und Mitarbeiter (1996) trainierten adulte, gesunde Primaten, Aufgaben auszuführen, die spezifische Abfolgen von Vorderpfotenbewegungen (Fingerbenutzung, Objektergreifung bzw. Unterarmbenutzung, Drehung des Handgelenks) erforderten. Nach dem Training einer Greifbewegung war die evozierte Fingerbewegungsrepräsentation expandiert, während die evozierte Handgelenk-Unterarmbewegungsrepräsentation verkleinert war. Nach dem Training der Drehbewegung war die evozierte Handgelenk-Unterarmbewegungsrepräsentation expandiert, während die evozierte Fingerbewegungsrepräsentation verkleinert war. Die Topographie der Bewegungsrepräsentationen wurde durch intrakortikale Mikrostimulationstechniken vor und nach dem Training ermittelt. Die Resultate zeigten, daß der primäre motorische Kortex auch im erwachsenen Kortex durch Benutzung veränderbar ist (Verkleinerung und Vergrößerung). Pascual-Leone und Mitarbeiter (1993) nutzten fokale transkranielle Magnetstimulation (TMS), um die motorkortikalen Repräsentationen des ersten m.dorsalis interosseus und des m.abductor digiti minimi bilateral zu ermitteln. Als Versuchspersonen dienten 10 geübte Braille-Leser und 10 blinde Kontrollen. Die Braille-Leser hatten das Lesen der Braille-Schrift vom fünften bis vierzehnten Lebensjahr an erlernt und nutzten es täglich 5 bis 10 Stunden. Die Kontrollen hatten bis zum Alter von 17 bis 21 Jahren nicht gelernt, die Braille-Schrift zu lesen, und nutzten es täglich weniger als eine Stunde. Bei diesen Personen waren die Repräsentationen des rechten und linken ersten m.dorsalen interosseus und des m.abductor digiti minimi nicht signifikant voneinander verschieden. Bei den geübten Braille-Lesern war die Muskelrepräsentation des ersten dorsalis-interosseus Muskels der Lesehand signifikant größer als die der nichtlesenden Hand sowie als beider Hände der Kontrollen. Die Resultate zeigen, daß die kortikale Organisation des

Leseingers bei geübten Braille-Lesern vergrößert ist. Liepert und Mitarbeiter (1995) nutzten die Restringierung willkürlicher Bewegungen bei 22 Patienten mit unilateraler Immobilisierung des Fußgelenks ohne periphere Nervenläsion, um das motorkortikale Repräsentationsgebiet des inaktivierten und des unbeeinträchtigten m. tibialis anterior mittels TMS zu ermitteln. Zusätzlich wurden 10 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Sie fanden, daß das Repräsentationsgebiet des inaktiven m. tibialis anterior gegenüber dem intakten signifikant reduziert war. Diese Reduzierung war korreliert mit der Dauer der Immobilisierung und war in kürzester Zeit durch willkürliche Muskelkontraktionen reversibel. Pascual-Leone und Mitarbeiter (1995) nutzten TMS, um die Rolle plastischer Veränderungen des menschlichen Motorsystems beim Erwerb neuer feinmotorischer Fertigkeiten zu erforschen. Dazu untersuchten sie die topographischen Muskelrepräsentationen der kontralateralen langen Fingerflexoren und -extensoren bei Probanden, die eine unilaterale Fünf-Finger-Übung am Klavier erlernen sollten. Über einen Zeitraum von 5 Tagen hinweg, in denen die Probanden die Fingerübung täglich zwei Stunden wiederholten, vergrößerten sich die motorkortikalen Areale der langen Fingerflexoren und -extensoren. Diese Veränderungen waren begrenzt auf die kortikale Repräsentation der Hand, die zur Übung benutzt wurde. In einer Kontrollgruppe, die einer täglichen TMS-Untersuchung unterzogen wurde, aber keine Übungen durchzuführen hatte, konnten keine Veränderungen im motorkortikalen Output festgestellt werden. Bei Probanden, die täglich zwei Stunden nur mit der rechten Hand Klavier spielten, aber nicht in der Fünf-Finger-Übung unterwiesen wurden und keine spezifische Aufgabe übten, wurden ähnliche, aber nicht so stark ausgeprägte Veränderungen im Motorkortex nachgewiesen, wie bei den speziell Trainierten. Braun und Mitarbeiter (2000) führten bei gesunden Probanden ein sensorisches Diskriminationstraining von einzelnen Fingern durch. Mittels des MEG konnten sie zeigen, dass dieses Training zu einer Erweiterung der kortikalen Repräsentationszone der trainierten Finger führte.

5. Methoden zur Messung des Zusammenhangs zwischen neuropathischem Schmerz und kortikaler Reorganisation

Bildgebende Verfahren ermöglichen die Darstellung der Hirnaktivität bei Schmerz und werden zur Differenzierung der verschiedenen Schmerzkomponenten verwendet. Zu den häufigsten verwendeten Methoden in der Schmerzforschung gehören die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), Magnetoenzephalographie (MEG) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden zur Darstellung der behandlungsinduzierten Veränderung der Hirnaktivität bei Schmerz sind fMRI und MEG.

Magnetoenzephalographie (MEG)

Die Magnetoenzephalographie stellt ein nicht invasives Verfahren dar. Sie basiert auf der Messung des Magnetfeldes, das durch die Bewegung elektrischer Ladungen in den Membranen der Nervenzellen generiert wird. Bei gleichzeitiger Aktivierung eines Ensembles von Neuronen können Magnetfeldstärken im Bereich eines Milliardstels (100 fT) des Erdmagnetfeldes (50 μ T) entstehen, die mit hochempfindlichen Sensoren (sog. superconducting quantum interference device, SQUIDs) gemessen werden können. Die SQUIDs befinden sich in einem Meßkopf, der mit flüssigem Helium (-270°C) gefüllt ist. Die Supraleitung der Sensoren und damit das Herabsetzen des elektrischen Widerstandes wird durch Kühlung der Spulen mit flüssigem Helium erreicht. Zur Messung wird der Kopf so nah wie möglich am Meßkopf positioniert. Seit Anfang der neunziger Jahre stehen Ganzkopf-Magnetenzeographen zur Verfügung, die mit bis zu 300 Sensoren die Aktivität über der gesamten Kopfoberfläche berührungsfrei erfassen können. Aus der gemessenen Magnetfeldverteilung wird anschließend mathematisch der Ort bestimmt, an dem sich die elektrische Quelle befindet, welche die gemessene Feldverteilung erzeugt. Dieses Verfahren wird als Dipollokalisierung bezeichnet. Da das MEG ausschließlich Magnetfelder misst, die durch elektrische Ströme erzeugt werden, die tangential zur Schädeloberfläche verlaufen, erfasst es vor allem die Aktivität aus den Sulci. Im Vordergrund der MEG-Messung im Zusammenhang mit der kortikalen Reorganisation steht daher die Lokalisation der Aktivität in kortikalen Strukturen wie dem primären somatosensorischen Kortex (SI). In der Regel wird ein Eindipolmodell verwendet, da

angenommen wird, dass die erste somatosensorisch evozierte Komponente im primären somatosensorischen Kortex (SI) evoziert wird. Um weitere Komponenten zu erfassen, wird ein Zweidipolmodell eingesetzt.

Die Berechnung von Lokalisation, Orientierung und Stärke der Dipolquellen, welche die gemessene Feld- bzw. Potentialverteilung an der Schädeloberfläche verursachen wird in der Literatur als „inverses Problem“ bezeichnet (Papanicolaou & Tarkka, 1996). Über die Felder und Potentiale alleine ist es nicht möglich, die kortikalen Quellen eindeutig zu charakterisieren. Es müssen geeignete Modelle formuliert werden, welche a priori Information zur Topographie und Neurophysiologie einbeziehen, um die Quellensuche mathematisch zu vereinfachen. Die Parameter der berechneten Äquivalentdipole werden über einen iterativen Algorithmus solange variiert, bis sie die gemessenen Felder und Potentiale mit einer kleinstmöglichen Restvarianz erklären. Grundlage der mathematischen Beschreibung des Elektromagnetismus sind die Maxwell Gleichungen.

Ein innerhalb eines sphärischen Leiters befindlicher Stromdipol, welcher tangential zur Leiteroberfläche orientiert ist, ruft außerhalb des Leiters ein Magnetfeld hervor. Dieses Feld lässt sich nach einer aus den Maxwell Gleichungen abgeleiteter Formel berechnen, deren Herleitung der Literatur zu entnehmen ist (Papanicolaou & Tarkka, 1996). Durch die Annahme, dass die magnetische Permeabilität des Kopfes jener des Vakuums entspricht, ergibt sich, dass der Kopf in der Modellierung der Dipolquellen als homogener, sphärischer Leiter betrachtet werden kann.

MEG basierte Dipolquellenanalysen können den Reorganisationseffekt durch Verschiebung des Dipolortes andeuten. Aussagen über die Verschiebung der kortikalen Repräsentationsareale können dabei im Seitenvergleich gemacht werden. Dies setzt voraus, dass die Repräsentation der Extremitäten bilateral symmetrisch ist. In einer Studie von Rossini und Mitarbeitern (1994) wurde die Symmetrie der somatosensorischen Repräsentation nach rechter und linker elektrischer Medianusstimulation bei gesunden Personen im MEG aufgezeigt. Auch White und Mitarbeiter (1997) wiesen nach, dass von einer weitgehend symmetrischen Repräsentation der Körperoberfläche in der rechten und linken Hemisphäre ausgegangen werden kann.

Kortikale Reorganisation kann als Abweichung von der symmetrischen Anordnung definiert werden. Bei welchem Ausmaß der Abweichung von einem systematischen Effekt

gesprochen werden kann und bis zu welcher Differenz im Vergleich zur gesunden Seite es sich um eine unsystematische Variation handelt, ist nicht näher festgelegt. Da jedoch das MEG über eine sehr hohe räumliche Auflösung von 1-2 mm verfügt, kann ein Unterschied von ca. 5 mm als tatsächliche Reorganisation interpretiert werden. Für die Berechnung des Ausmaßes kortikaler Reorganisation in SI steht das Maß des Abweichungswinkels „Theta“ zur Verfügung. Der Abweichungswinkel „Theta“ ist definiert durch die Verbindungsachse vom Mittelpunkt der Kopfmodellkugel zur Lokalisation der Quelle und der z-Achse. Als Maß für die Bestimmung der Größe der Handrepräsentation wird die Differenz des Abweichungswinkels für DI (Daumen) und DV (kleiner Finger) berechnet. Zur Untersuchung von Reorganisationsvorgängen wird das Ausmaß der Handrepräsentation für die intakte und die betroffene Seite verglichen.

Mit einer räumlichen Auflösung der Dipollokalisierung von wenigen Millimetern ist das MEG vergleichbar mit dem fMRI, jedoch ist seine zeitliche Auflösung wie beim Elektroenzephalogramm (EEG) im Millisekundenbereich.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)

Seit Anfang der 90iger Jahre steht eine neue Methode zur Messung funktioneller Parameter des Kortex zur Verfügung. Die funktionelle Kernspintomographie ermöglicht es, die an einer bestimmten motorischen, sensorischen oder kognitiven Aufgabe beteiligten Hirnareale zu identifizieren und abzubilden. Die verwendete Meßtechnik wird im Englischen als “functional magnetic resonance imaging” (fMRI) bezeichnet.

Da die Aktivierung von Hirnarealen mit einer Depolarisation des Membranpotentials der Neuronen verbunden ist, dessen Erhaltung und Wiederherstellung Energie und Sauerstoff benötigt, kommt es in diesen Regionen zu einer Steigerung von Blutfluß und Sauerstoffverbrauch. Hierbei führt die neuronale Aktivierung zu einer überproportionalen Steigerung des regionalen Blutflusses im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch und damit zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren des aktivierten Hirngewebes. Diese Änderungen der lokalen Blutversorgung und der magnetischen Eigenschaften des Blutes können mit Hilfe der MRT erfasst werden. Ogawa (1990) und Turner und Mitarbeiter (1991) haben gezeigt, daß Änderungen in der Oxygenierung des

Blutes zu Signaländerungen in MRT-Bildern führen, die durch die veränderte Leitfähigkeit (Suszeptibilität) des Blutes hervorgerufen werden. Während vollständig oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist und eine negative Suszeptibilität aufweist, ist deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch. Die Suszeptibilität des Hirngewebes entspricht eher dem des sauerstoffangereicherten Blutes, so daß es zu einer Veränderung der magnetischen Flußdichte in der Umgebung von Gefäßen mit sauerstoffarmem Blut kommt. Haacke und Mitarbeiter (1997) geben den Suszeptibilitätsunterschied von oxygeniertem und deoxygeniertem Blut mit $\chi = 0.01$ ppm an. Durch diesen Unterschied läßt sich bei einer Aktivierung, die mit einem Anstieg der Oxygenierung verbunden ist, eine Signalerhöhung im betroffenen regionalen Hirngewebe nachweisen.

Der Kern (Proton) des Wasserstoffatoms in der aktiven Hirnregion besitzt aufgrund seines Spins ein magnetisches Moment, das durch Anlegen eines statischen Magnetfelds ausgerichtet werden kann. Die Ausrichtung an diesem Magnetfeld wird durch eine Zeitkonstante (T_1 ; Time 1) beschrieben. Durch Anlegen eines hochfrequenten elektromagnetischen Pulses können die Protonen aus der Ruhelage ausgelenkt werden und gehen nach Ausschalten des Impulses wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Aufgrund quantenmechanischer Effekte wird das Relaxationsverhalten der Protonen durch eine zusätzliche Zeitkonstante (T_2^* ; Time 2) bestimmt (Turner et al., 1991). Dieser Nachweis wird mit T_2^* -gewichtete Sequenzen durchgeführt. Dieser Effekt wird auch als BOLD (blood oxygenation level dependent)-Kontrast bezeichnet und wurde 1992 erstmalig von Kwong und Mitarbeiter zum Nachweis funktionell aktivierter Hirnareale des Menschen bei visueller Stimulation ausgenutzt.

Steigt die durchschnittliche Aktivität der Gehirnzellen eines Hirnareals an, so steigt auch ihr Bedarf an Sauerstoff und Glukose, der durch einen komplizierten Regulationsmechanismus der Gehirngefäße ausgeglichen wird. Die Änderungen des Blutflusses, der vorhandenen Blutmenge sowie der Sauerstoffsättigung des Bluts ziehen Veränderungen des lokalen Magnetfelds (Änderung der Relaxationszeit T_2^*) mit sich, die sich bei der Verwendung geeigneter MRT-Sequenzen im BOLD-Signal widerspiegeln. Bei der Aktivität von Kortexarealen kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels, wodurch das aktivierte Areal mit einem erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss reagiert. Dies bewirkt eine Verschiebung des Verhältnisses von oxigeniertem zu desoxigeniertem Hämoglobin, woraus eine Veränderung der effektiven Relaxationszeit und damit eine

Signaländerung resultiert. Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (Ruhezustand und stimulierter Zustand) können, durch statistische Testverfahren miteinander verglichen und die Unterschiede (=stimulierte Areale) räumlich zugeordnet und dargestellt werden.

6. Zusammenfassung und Entwicklung der Fragestellung

Bislang sind die therapeutischen Möglichkeiten bei der neuropathischen Schmerzerkrankung CRPS eingeschränkt. Es existiert für die Behandlung des CRPS-Schmerzes keine etablierte Pharmakotherapie. Nach bisherigem Verständnis der Pathophysiologie des Schmerzes bei der CRPS-Erkrankung muss davon ausgegangen werden, dass der NMDA-Rezeptor eine wichtige Schlüsselfunktion in der Therapie dieses Krankheitsbildes darstellt. Einige neuere Studien zeigen jedoch, dass durch den alleinigen Einsatz eines NMDA-Antagonisten wenig Einfluss auf die Intensität der Schmerzen genommen werden kann. Durch eine Kombinationsmedikation von Opioiden und NMDA-Blockern können jedoch additive analgetische Effekte erzielt werden. Eine große Anzahl von Tierstudien bestätigte die additive analgetische Wirkung von einem NMDA-Antagonisten mit einem Opiat. Bisher existieren jedoch kaum klinische Studien zur Effizienz der Kombination eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzen. Ziel dieser Dissertation ist es, die Frage der Effizienz der Kombinationsmedikation des NMDA-Antagonisten Memantine mit Morphin bei CRPS zu klären. In der vorliegenden Untersuchung werden daher 2 Therapiegruppen doppelblind randomisiert gebildet. Die Verum-Gruppe, die eine Kombination aus den Medikamenten Memantine und Morphin erhält, und die Kontroll-Gruppe, die ein Placebopräparat und Morphin erhält. Um eine multimodale Therapie zu gewährleisten, die gerade bei der CRPS-Erkrankung durch die Verschiedenartigkeit der Symptome (somatosensorische, autonome, trophische und motorische Symptome) gegeben ist, erhalten beide Therapiegruppen zur Pharmakotherapie Physio- und Ergotherapie.

In dieser Pharmakostudie werden bildgebende Verfahren (MEG, fMRI) benutzt, um das Behandlungsziel – Analgesie - zu evaluieren. Die Forschung der letzten Jahre hat deutlich gemacht, dass chronische Schmerzen zu einer dauerhaften Veränderung der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize führen. Mit der Methode der Magnetoenzephalographie (MEG) soll die kortikale Organisation des primären somatosensorischen Kortex (SI) untersucht werden und schmerzkorrelierte Veränderungen sollen erfasst werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) wird eingesetzt, um die BOLD-Aktivität schmerzassoziierter kortikaler Areale aufzuzeichnen und schmerzkorrelierte Veränderungen und pharmakologische Intervention zu untersuchen.

II. Experimenteller Teil

7. Studie:

Kontrollierte, doppelblinde Studie zur Effektivität der Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten mit einem Opiat auf kortikale Reorganisation und Schmerz bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS)

7.1 Hypothesen

In dieser Studie sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

Schmerzreduktion

1. Die Kombinationsmedikation (Morphin mit Memantine) führt zu signifikant niedrigeren Schmerzratings als die Monomedikation (Morphin).

Kortikale Reorganisation

Funktionelle Kernspintomographie (fMRI)

2. Eine erfolgreiche Therapie mittels der Kombinationsmedikation (Morphin mit Memantine) geht mit einer kortikalen Reorganisation einher.
3. In der Stichprobe findet sich vor der Therapie während des Faustschlusses der erkrankten Hand eine verstärkte BOLD-Aktivität in somatosensorischen und schmerzassoziierten kortikalen Arealen ipsi- sowie kontralateral.
4. Die Kombinationsmedikation bewirkt im Gegensatz zur Monomedikation eine signifikante Minderung der BOLD-Aktivität in somatosensorischen und schmerzassoziierten kortikalen Arealen.
5. In der Stichprobe kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang der subjektiven Schmerzintensität mit dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation beobachtet werden. Je stärker der Schmerz ist, umso stärker ist die Aktivierung der somatosensorischen und schmerzassoziierten Areale während des Faustschlusses der betroffenen Hand.

6. In der Stichprobe kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang der klinischen Parameter (Beeinträchtigung durch den Schmerz im Alltag, im sozialen Umfeld sowie Umgang mit dem Schmerz) mit dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation ermittelt werden. Je stärker die Beeinträchtigung ist, umso stärker ist die Aktivierung der somatosensorischen und schmerzassoziierten Areale während des Faustschlusses der erkrankten Hand.

Magnetoenzephalographie (MEG)

7. In der Stichprobe findet sich vor der Therapie eine signifikante kortikale Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI), die sich in einer Verkleinerung des Thetawinkels zwischen DI und D5 der betroffenen Extremität abbildet.
8. Eine erfolgreiche pharmakoinduzierte Schmerzreduktion mit Memantine und Morphin geht einher mit einer Vergrößerung des Thetawinkels zwischen DI und D5 der kranken Hand.
9. In der Stichprobe kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Intensität der Schmerzen mit dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation in SI auf der betroffenen Seite beobachtet werden. Umso stärker die Schmerzen sind, desto geringer ist der kortikale Abstand von DI zu DV ausgedrückt im Winkelmaß Theta.

Psychometrische Daten

10. Die Kombinationsmedikation bewirkt im Gegensatz zur Monomedikation eine signifikante Minderung der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz.

Psychophysikalische Parameter

11. Die Kombinationsmedikation bewirkt eine signifikante Minderung der Differenz zwischen gesunder und kranker Hand in der mechanischen Schwelle sowie der Druckschmerzschwelle.
12. Die Gruppen unterscheiden sich vor der Therapie nicht signifikant in der mechanischen Schmerzschwelle sowie der Druckschmerzschwelle. Nach der Therapie wird ein signifikanter Unterschied der beiden Behandlungsgruppen verzeichnet.

13. In der Stichprobe kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Intensität der mechanischen Schmerzschwelle sowie Druckschmerzschwelle mit dem Ausmaß der somatosensorischen kortikalen Reorganisation auf der betroffenen Seite beobachtet werden.

Verträglichkeit der Prüfmedikation

14. In der Gruppe, die die Kombinationsmedikation erhalten hat, treten keine stärkeren Nebenwirkungen auf als in der Gruppe der Monomedikation.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

15. Die Teilnehmer der Studie können nicht sicher unterscheiden, ob sie die Kombinationsmedikation oder die Monomedikation erhalten haben.

7.2 Methodik

7.2.1 Experimentelles Design

Die Wirksamkeit der Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten mit einem Opiat bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei CRPS wurde in einem plazebokontrollierten randomisierten Doppelblinddesign getestet (Abb. 12). Die erste Gruppe erhielt über 8 Wochen den NMDA-Antagonisten Memantine und das Opiat Morphin. Die Teilnehmer der zweiten Gruppe erhielten ein Plazebopräparat und Morphin. Zur Einschätzung der Entwicklung von neuropathischen Schmerzen führten die Patienten während der 8-wöchigen Behandlungsphase ein Schmerztagebuch. Alle Patienten durchliefen vor der Medikation einen Untersuchungsblock, der die quantitativ sensorische Testung (QST), die funktionelle Kernspintomographie (fMRT), die Magnetoenzephalographie (MEG) und psychologische Tests beinhaltete. In beiden Gruppen begann die 8-wöchige Behandlungsphase mit der Morphin-Eindosierung, die 7 Tage andauerte. Danach erhielt Gruppe 1 Memantine und Morphin sowie Gruppe 2 Plazebo und Morphin. Während der Therapiephase wurden beide Gruppen auf Grundlage eines speziellen Physio- und Ergotherapiekonzeptes (Kock et al., 2003) behandelt. Sowohl

in der Gruppe 1 als auch in der Gruppe 2 wurde ein Teil der Patienten ambulant oder stationär betreut. Nach Abschluss der 8-wöchigen Therapiephase wurden alle Patienten dem gleichen Untersuchungsblock wie zu Beginn der Behandlungsphase zugeführt.

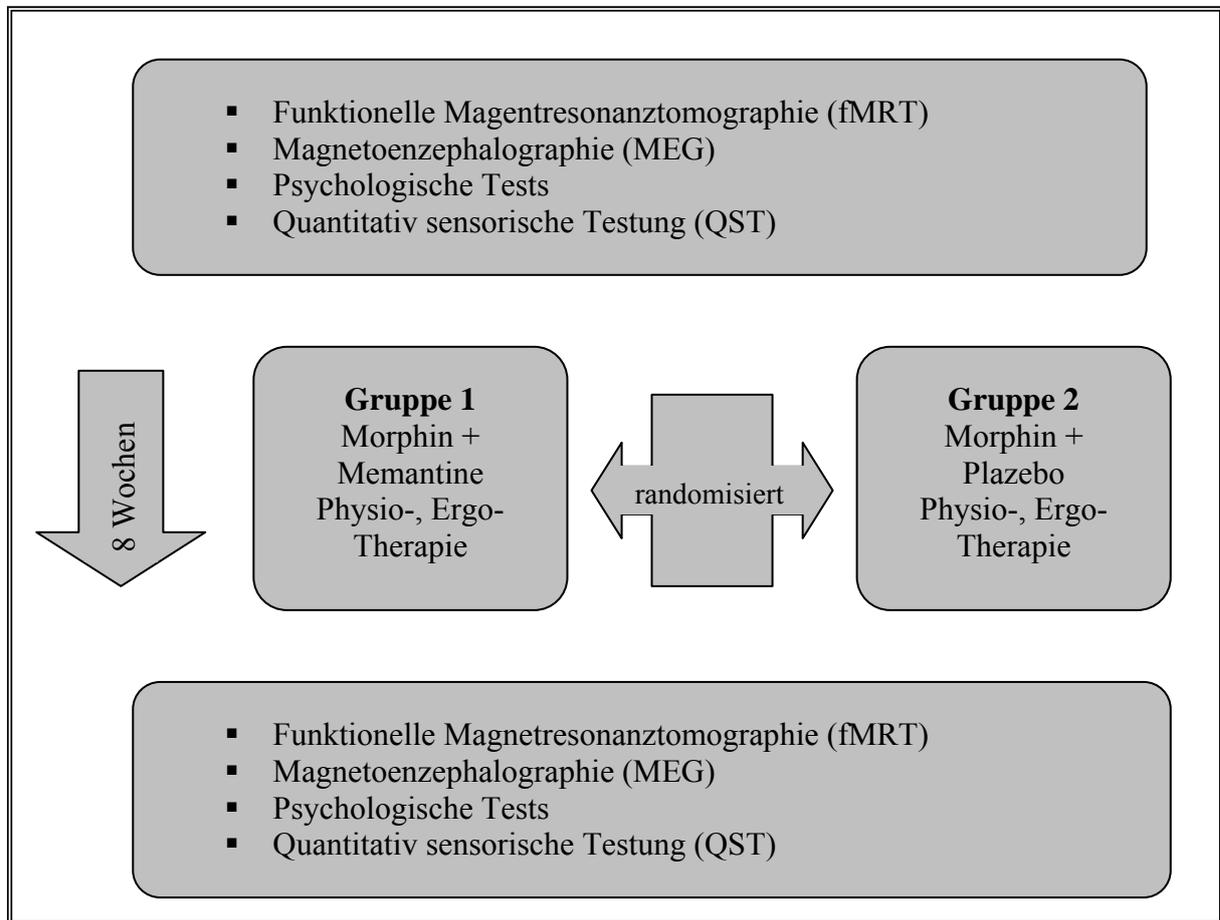


Abb. 12: Studiendesign

7.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien allgemein:

- CRPS I und CRPS II im Bereich der oberen Extremität im Stadium I-III
- Mäßige bis starke Bewegungsschmerzen und/oder Ruheschmerzen an der betroffenen Hand mit einer Schmerzstärke von mindestens 3 auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit 10 Polen (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)
- Männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren

- Einwilligungsfähige Patienten und Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung
- Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstestes bei Frauen im gebärfähigen Alter

Ausschlusskriterien allgemein:

- Keine Einwilligungsfähigkeit
- Patienten, die nicht bereit oder fähig sind, an der Studie teilzunehmen (z.B. ausländische Patienten, die der deutschen Sprache nicht mächtig sind), ebenso Patienten, die eine elektronische Speicherung ihrer Daten ablehnen sowie inhaftierte Patienten
- ASA-Physical-Status-Classification > III (Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung und starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit)
- Chronischer Abusus von z.B. Alkohol, Drogen, Psychopharmaka, Analgetika
- Bekannte psychiatrische Erkrankungen (aktive und zurückliegende bzw. therapierte und untherapierte Psychosen, Depressionen, aktuelle posttraumatische Belastungsstörung etc.)

Ausschlusskriterien wegen der Applikation von Memantine und/oder Morphin:

- Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen
- Bekannte Herzrhythmusstörungen
- Unbehandelter oder nicht eingestellter arterieller Hypertonus
- Schwere pulmonale Erkrankungen (COPD, Asthma)
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (symptomatische und/oder medikamentös eingestellte Epilepsien, Polyneuropathien oder Verwirrheitszustände, schwere Depressionen, Angsterkrankungen) aktuell oder anamnestisch
- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Bekannte Unverträglichkeit gegen Memantine
- Schwangerschaft

Ausschlusskriterien aufgrund der kernspintomographischen Untersuchungen:

- Herzschrittmacher
- Künstliche Herzklappen

- Metallprothesen
- implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
- Spirale
- Metallsplitter/Granatsplitter
- feste Zahnsperre
- Dauerakupunktur (Akupunkturnadel)
- Insulinpumpe
- Intraport etc.
- Tätowierungen
- Schwangerschaft
- eingeschränkte Temperaturregulation
- schwere Kreislauferkrankung
- Gehörerkrankung oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche
- Klaustrophobie
- Minderjährige oder einwilligungsunfähige Patienten

Ausschlusskriterien aufgrund der magnetoenzephalographischen Untersuchungen:

- Metallimplantate (Herzschrittmacher, Metallsplitter, Nägel)
- Klaustrophobie
- Minderjährige oder einwilligungsunfähige Patienten
- Schwangerschaft

7.2.3 Stichprobe

Die Studienteilnehmer wurden in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Abteilung für Hand-, Plastische und Verbrennungschirurgie rekrutiert. An der Studie nahmen insgesamt 15 Patienten im Alter zwischen 29 und 65 Jahren teil. Das durchschnittliche Alter der acht Frauen und sieben Männer betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 49,67 Jahre (SD=11,30). Bei 11 Studienteilnehmern wurde CRPS I, bei 4 Teilnehmern CRPS II diagnostiziert. Von 8 der 15 Patienten war die rechte Hand von CRPS betroffen, bei den anderen sieben Personen die linke Hand. Die dominante

Hand war bei allen Patienten die rechte Seite. Im Durchschnitt litten die Patienten 11,87 Monate (SD=10,42) an CRPS. Weitere studienrelevante Personendaten können der Tab. 1 entnommen werden.

Alle Patienten wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt und mussten zu allen Untersuchungen schriftlich ihre Zustimmung geben (siehe Anhang Patienteninformation). Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die gesamte Studienmedikation wurde kostenfrei zur Verfügung gestellt. Für die Anreise zu den Untersuchungen in Tübingen und gegebenenfalls Übernachtungskosten erhielten sie eine Unkostenentschädigung.

Code	Geschlecht	CRPS-Form	Alter (Jahre)	Dauer der CRPS Erkrankung (Monate)	Betroffenheit	Ruhe-schmerz bei Aufnahme VAS-Rating	Bewegungs-schmerz bei Aufnahme VAS-Rating
01	männlich	I	49	20	rechte Hand	5.5	5.5
02	männlich	II	57	4	linke Hand	4	2.5
03	männlich	I	59	6	linke Hand	6	8
04	weiblich	I	30	12	rechte Hand	8.5	10
05	weiblich	II	50	26	linke Hand	8	9
06	weiblich	II	43	30	rechte Hand	8	6
07	männlich	I	43	6	linke Hand	5	3
08	weiblich	I	58	8	linke Hand	10	8
09	weiblich	I	36	4	rechte Hand	9	9.5
10	weiblich	I	62	4	rechte Hand	7.5	7
11	männlich	I	29	5	rechte Hand	0	3
12	männlich	I	65	14	linke Hand	4	8
13	weiblich	I	58	4	rechte Hand	5.5	8.5
14	weiblich	II	51	29	linke Hand	8	10
15	männlich	I	55	6	rechte Hand	4	5

Tab. 1: Klinische Daten der Stichprobe (n=15) bei Eintritt in die Studie

7.2.4 Prüfmedikation

Die Verumgruppe erhielt eine Kombinationsmedikation aus dem Opioid MST® und dem NMDA-Antagonisten Memantine (Ebixa®). Der Placebogruppe wurde zusätzlich zum Opioid MST® ein Placebopräparat aus Traubenzucker verordnet. Sowohl Memantine, Morphin sowie das Placebopräparat wurden jeweils als 10mg Tablette oral verabreicht. Die Herstellerfirma Merz (Frankfurt) stellte Ebixa® und das entsprechende Placebopräparat in

verblindeter Form zur Verfügung. Beide Präparate wurden von der Universitätsapotheke Tübingen in Gläser abgefüllt. Die Zuweisung zur Verum- bzw. Plazebogruppe erfolgte mit Hilfe eines Computerprogrammes durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, die ebenfalls mit der Führung des Codes betraut war. MST® wurde von der Universitätsapotheke zur Verfügung gestellt.

Die Dauer der Medikation betrug 56 Tage. In beiden Gruppen begannen die Patienten unverblindet mit der Einnahme von 10 mg Morphin pro Tag. Die Eindosierungsphase des Opiats erfolgte nach dem ersten Untersuchungsblock (MEG-, fMRI-, QST-Messung, psychologische Tests) und wurde jeden zweiten Tag um 10 mg erhöht, bis eine Maximaldosis von 30 mg am 5. Tag erreicht wurde. Die Dosis von 30 mg Morphin wurde die weiteren 51 Tage hindurch beibehalten. Wenn keine Kontraindikationen vorlagen, wurde die bisherige nicht-opioidhaltige analgetische Medikation der Patienten initial beibehalten. Im Verlauf der Eindosierung des Opioides MST® wurde ein ausschleichendes Absetzen der vorbestehenden Nicht-Opioid-Medikation im Sinne einer Reduktion auf ein Minimum versucht. Im Falle einer Medikation mit Opioiden wurden diese in äquianalgetische Dosen auf retardiertes Morphin (MST®) umgesetzt (Beispiel: Fentanyl TTS (Durogesic®) 25µg/h entspricht einer Tagesdosis von 60 mg Morphin oral).

Die Verumgruppe begann am 8. Tag mit der Memantine-Eindosierungsphase. Die Anfangsdosierung von Memantine betrug 10 mg/Tag und wurde jeden zweiten Tag um weitere 10 mg gesteigert. Ziel war es, eine Dosierung von 40 mg/Tag über einen Zeitraum von 52 Tagen beizubehalten. Die Applikation des Plazebopräparates erfolgte in der gleichen Art und Weise wie in der Verumgruppe.

7.2.5 Physio- und Ergotherapie

Die Physio- und Ergotherapie nach dem Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen wurde bei den stationären bzw. semistationären Patienten in der Abteilung für Physiotherapie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen durchgeführt. Die ambulanten

Patienten unterzogen sich dem gleichen Behandlungsprogramm, basierend auf dem Konzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, täglich wohnortnah bei individuell ausgewählten niedergelassenen Physiotherapeuten, welche vorab fernmündlich und schriftlich in das Therapieregime eingewiesen wurden. Die Physio- und Ergotherapie wurde begleitend zur 8-wöchigen medikamentösen Behandlung in beiden Gruppen täglich durchgeführt.

Physio- und Ergotherapeutisches Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen:

Die Patienten wurden zweimal täglich (jeweils eine Stunde) unter Anleitung der Krankengymnasten und Ergotherapeuten beübt. Zu Beginn des stationären Aufenthaltes wurden verschiedene krankengymnastische und ergotherapeutische Verfahren erklärt und demonstriert, die von den Patienten selbständig zwei- bis dreimal täglich zusätzlich durchzuführen waren. Der Status wurde täglich durch Messung der Bewegungsausmaße dokumentiert.

Physiotherapie

Manuelle Lymphdrainage: Die Anwendung erfolgte in der Regel einmal täglich, wobei die Zirkulation in den Lymphgefäßen angeregt wurde und damit der Schwellungszustand der Extremität reduziert werden sollte.

Manuelle Therapie: Die manuelle Therapie spielte eine zentrale Rolle in der Behandlung von CRPS-Patienten. Hier konnte der Therapeut speziell die betroffene Extremität behandeln und individuelle Behandlungsverfahren anwenden. Zur Anwendung kamen:

- Traktion, Friktion und Kompression
- Massagen
- passive und aktiv unterstützte Gelenkmobilisierung

Bei der Durchführung der genannten Maßnahmen war darauf zu achten, dass die individuelle Schmerzgrenze nicht überschritten wurde.

PNF (Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation): Die PNF ist ein Behandlungskonzept, welches auf neurophysiologischer Basis, ähnlich der Vojta- oder Bobath-Therapie,

durchgeführt wurde. Es sollten kortikale Bewegungsmuster gebahnt werden, die durch den Therapeuten verbal, taktil und propriozeptiv angeleitet wurden. So konnten Gelenke mobilisiert, Bewegungsausmaße verbessert und die Kraftentfaltung gesteigert werden.

Trainingsgeräte: Den Patienten wurde ein Fitnessraum mit verschiedenen Trainingsgeräten zur Verfügung gestellt. Bei der stationären Aufnahme erhielten die Patienten eine Einweisung durch den zuständigen Therapeuten. In den freien Therapieintervallen konnte dann entsprechend den individuellen Möglichkeiten unter Aufsicht geübt werden wie z.B.:

- Powerweb (Gumminetz zur Kraftsteigerung der intrinsischen Muskulatur)
- Softegg, Softball und Moosgummiball (zum Üben des Faustschluss)

Beim Training im Fitnessraum auf dem Laufband sollte auch der allgemeine Trainingszustand des Patienten verbessert werden. Eine Teilnahme an diesen Maßnahmen war freiwillig. In der Regel ging eine Verbesserung des allgemeinen Trainingszustandes mit einer verbesserten Gesamtsituation des Patienten einher.

Ergotherapie

Die Ergotherapie sollte die Patienten auf die täglichen Lebensaufgaben vorbereiten und eine Wiedereingliederung ins Arbeitsleben ermöglichen. Hierbei kamen verschiedene Verfahren zur Anwendung, die unter dem Begriff "Activity of Daily Life (ADL)" zusammengefasst wurden.

Schienenbehandlung: Bei Bedarf wurde durch den behandelnden Arzt eine individuelle Schiene verordnet, die Bewegungsausmaße verbessern und Kontrakturen verhindern sollte.

- Streckquengel und Beugequengel
- Pro- und Supinationsschiene
- Advancedschiene
- Nachtlagerungsschienen

Küchentraining: Es wurden verschiedene Gerichte gekocht und somit die Abläufe im Haushalt erprobt und simuliert.

Funktionelles Training: Unter diesem Begriff wurden Maßnahmen zusammengefasst, die koordinatives Geschick und Feinmotorik trainierten (z.B. Korbflechten).

7.2.6 Psychometrische Messinstrumente

Zur detaillierten Erfassung der Veränderung der Schmerzsymptomatik sowie Parametern der Schmerzverarbeitung unter der Kombinationstherapie wurden folgende Fragebögen eingesetzt (siehe Tab. 2):

Allgemeine Depressions-Skala-Kurzform (ADS-K)

Hautzinger und Bailer verfassten 1993 die allgemeine Depressions-Skala, die ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung depressiver Symptome ist. Erfasst werden das aktuelle Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Aspekte, Körperbeschwerden, motorische Hemmungen, motivationale Defizite und negative Denkmuster. Der zeitliche Bezugsrahmen ist das Zustandsbild der zurückliegenden Woche. Der Kurztest besteht aus 15 Items, die jeweils auf vier Zeitebenen (selten, manchmal, öfters und meistens) erfasst werden. ADS-K Werte über 17 weisen auf die Möglichkeit einer ernsthaften depressiven Störung hin.

Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)

Der Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen wurde von Flor (1991) entwickelt, um die Verwendung positiver oder förderlicher Instruktionen (Skala „Coping“) und hinderlicher oder katastrophisierender Instruktionen (Skala „Katastrophisieren“) zu erheben. Das Instrument besteht aus insgesamt 18 Items. Auf einer Skala von 1 = „das denke ich fast nie“ bis 5 = „das denke ich fast immer“ gaben die Patienten an, inwieweit die jeweilige Aussage momentan auf sie zutrifft.

Disability index (DI)

Der DI wurde speziell für Patienten mit Schmerzen entwickelt (Pollard, 1984; Tait et al., 1990; Tait et al., 1987). Die inhaltlich und formal mit dem Original übereinstimmende deutschsprachige Übersetzung (Dillmann et al., 1994) besteht aus sieben Items, die

folgende Bereiche erfassen: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten. Im Fragebogen sind jedem Bereich einige kurze zusätzliche Erläuterungen beigefügt, die verdeutlichen sollen, welche Arten von Tätigkeiten gemeint sind. Anhand einer 11-stufigen Ratingskala von "0 = keine Behinderung" bis "10 = völlige Behinderung" sollte der Patient den Einfluss der Schmerzen auf die einzelnen Lebensbereiche angeben.

Schmerztagebuch

Die Patienten führten über den Zeitraum der 8-wöchigen Studie ein strukturiertes, tägliches Schmerztagebuch (siehe Anhang Schmerztagebuch), in dem die Intensität des Ruheschmerzes auf einer visuellen Analogskala (VAS, 0-10), morgens, mittags und abends, dokumentiert wurde. Weiterhin mussten die Patienten ihren Schmerz vor, unter und nach Bewegung ihrer erkrankten Hand auf einer visuellen Analogskala (VAS, 0-10) während der Physiotherapie notieren. Zur Orientierung ist der untere (kein Schmerz) und der obere Skalenendpunkt (stärkster vorstellbarer Schmerz) benannt. Die Erfassung von Nebenwirkungen (Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfdruck, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, innere und motorische Unruhe, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen) erfolgte mit Hilfe einer 3-stufigen Skala (keine - mäßig - stark). Zusätzlich wurde das allgemeine Wohlbefinden, die Stimmung, der Schlaf und der Stuhlgang über eine 3-stufige Skala (gut – mittel - schlecht) erfragt. Des Weiteren konnten die Patienten unter der Rubrik „Tagesbesonderheiten“, tagesaktuelle Belastungen in dem Tagebuch angeben. Die Eintragungen in das Schmerztagebuch wurden wöchentlich einmalig kontrolliert und mit den Patienten besprochen. Die für die Erhebung notwendige Schmerzskala – in diesem Falle die visuelle Analogskala – wurde den Patienten beim Erstgespräch ausgehändigt.

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Der SF-36 von Bullinger und Kirchberger (1998) erfasst körperliche sowie psychische Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – die subjektive Gesundheit (unabhängig vom Gesundheitszustand) aus der Sicht der Betroffenen. Die acht Skalen weisen unterschiedliche Anzahlen von Items auf (körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items), körperliche Rollenfunktion (4 Items), emotionale Rollenfunktion (3 Items), soziale Funktionsfähigkeit (2 Items), körperlicher Schmerz (2 Items), psychisches Wohlbefinden (5 Items), Vitalität (4 Items), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)). Die

Antwortkategorien variieren von zwei- bis sechsstufig. Ein hoher Wert in den Skalen zur Funktionsfähigkeit bedeutet eine bessere Funktionsfähigkeit und ein hoher Wert in der Schmerzskala bedeutet Schmerzfreiheit.

Tamper Scale of Kinesiophobia – deutsche Version (TSK)

Die Tamper Scale misst die Angst vor Schmerzen in Bezug auf körperliche Aktivität und damit die Bewegungsmeidung. Dieser Fragebogen enthält 17 Items (z.B.: ich habe Angst, dass ich mich möglicherweise verletze, wenn ich Sport treibe), die auf einer 4-stufigen Skala (erste Stufe = überhaupt nicht einverstanden, vierte Stufe = völlig einverstanden) von den Patienten bewertet wurde. Bei der vorliegenden Arbeit wurde eine deutsche Version des Fragebogens, die von Miller 1991 übersetzt wurde, verwendet.

Instrument	erhobene Variable(n)
ADS-K Allgemeine Depressions Skala-Kurzform (Hautzinger 1992)	- Depression
FSS Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor 1991)	- katastrophisierende Selbstinstruktionen - förderliche Selbstinstruktionen
DI Disability index (Tait et al. 1987)	- Beeinträchtigung durch den Schmerz
Schmerztagebuch	- Schmerzintensität in Ruhe - Schmerzintensität in Bewegung
SF-36 Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand; Deutsche Version des SF-36 (Bullinger et al. 1995; Bullinger et al. 1998)	- Vitalität - allgemeine Gesundheitswahrnehmung - soziale Funktionsfähigkeit - psychisches Wohlbefinden
TSK Deutsche Version der Tamper Scale of Kinesiophobia (Miller et al. 1991)	- Angst vor Schmerzen in Bezug auf Bewegung

Tab. 2: Psychometrische Messinstrumente

7.2.7 Magnetoenzephalographie (MEG)

Die magnetoenzephalographische (MEG) Untersuchung wurde verwendet, um Veränderungen der kortikalen Organisation im primären somatosensorischen Kortex (S1) zu bestimmen. Um die kortikale Aktivität zu messen, wurde das somatosensorisch evozierte Feld (SEF) mit einem 151-kanaligen MEG-Ganzkopfsystem (CTF, 1997) aufgezeichnet.

Die Patienten wurden zunächst mündlich mit dem Ablauf der Untersuchung vertraut gemacht und erhielten anschließend eine schriftliche Information (siehe Anhang MEG-Information). Während der Messung trugen die Patienten einen Anzug aus der Klinik, um sicherzustellen, dass eventuell enthaltene Metallpartikel der Bekleidung keine Störungen verursachen konnten. Außerdem mussten die Patienten alle ferromagnetischen Stoffe, wie z.B. Schmuck, Uhr, Zahnprothesen, Spangen, etc., entfernen. Die Messung der Patienten erfolgte in sitzender Position. Der Kopf befand sich dabei senkrecht im Dewar. Zur besseren Fixierung des Kopfes wurde dieser mit Schaumstoffpolstern fixiert. Der Sitz konnte in der Höhe und Position variiert und individuell an den Patienten angepasst werden, so dass der Patient während der Untersuchung entspannt sitzen konnte. Der gesamte Aufbau (Dewar & Sitz) befand sich innerhalb einer magnetischen Abschirmkammer (dreilagige Mu-Metallschicht, Vakuumschmelze, Hanau, Deutschland), die über verschiedene Daten-, Versorgungs- und Lüftungsleitungen und eine schwenkbare Tür verfügte. Zu Beginn der Messung wurden zur Kopflokalisation Spulen am Nasion sowie am rechten und linken präaurikularen Punkt mit Klebestreifen angebracht. Die taktilen, nicht schmerzhaften Reize wurden mit Hilfe eines selbstentwickelten Stimulationsapparates und dazugehörigem Steuerprogramm erzeugt. Die Methode wurde bereits in vorangegangenen Experimenten erprobt und erfolgreich eingesetzt (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995a; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998). Das Stimulationsgerät bestand aus elektrisch gesteuerten Pneumatikventilen, die für einen definierten Zeitraum geöffnet wurden. Als Stimulator selbst wurde ein pneumatisch betriebener Membranklipp (BTI Inc., San Diego) verwendet. Dieser Klipp wurde an den Stimulationsorten angebracht und zusätzlich mit einem Klebestreifen fixiert, um ein Verrutschen und damit eine ungenaue Stimulation zu verhindern. Aufgrund der magnetischen Störeeigenschaften befanden sich die Ventile außerhalb der Messkammer und waren über Luftschläuche mit dem Klipp verbunden. Es wurde sichergestellt, dass die Verbindungsstellen abgedichtet waren. Bei Öffnung des Pneumatikventils strömte Druckluft mit einer Stärke von 2 bar in den Schlauch und führte zu einer Ausdehnung der Membran am Klipp, was von den Patienten als taktiler Reize wahrgenommen wurde. Das Ventil war für 50 ms geöffnet. Danach wurde der Schlauch über das Ventil entlüftet. Aufgrund der Übertragung der Druckluft über den Schlauch erreichte der Reiz nach ungefähr 50 ms den Klipp. Da das Schalten der Pneumatikventile mit einem Geräusch verbunden war, das neben der Aktivierung durch den taktilen Reiz zu einer systematischen auditiven Stimulation und damit zu Störsignalen führen würde, wurde den Patienten

zeitgleich weißes Rauschen über zwei Ohrstöpsel dargeboten. Das Maskierungsgeräusch wurde vor Beginn der Messung solange in seiner Lautstärke variiert, bis der Patient angab, die pneumatische Stimulation nicht mehr zu hören.

Die pneumatische Reizung erfolgte bei allen Patienten zuerst am Daumen (DI) der gesunden Hand, dann am kleinen Finger (DV) der gesunden Hand, anschließend am Daumen (DI) der betroffenen Hand und zum Schluss am kleinen Finger (DV) der betroffenen Hand. Pro Stimulationsort wurden 400 Reize (Dauer: 100 ms; Intervall zwischen den einzelnen Stimuli: $500 \text{ ms} \pm 50 \text{ ms}$, Versuchsrate: 612.5 Hz) appliziert.

Zur Überprüfung der Kopfbewegung während der Datenaufzeichnung wurde vor und nach der Messung eine Kopflokalisation über die angebrachten Spulen durchgeführt. Das Ausmaß der Kopfbewegung wurde auf einem Protokollbogen dokumentiert. Bei Bewegungen $> 0.5 \text{ cm}$ musste die Messung für diesen Stimulationsort wiederholt werden.

7.2.8 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde eingesetzt, um Veränderungen der kortikalen Organisation im primären sensomotorischen Kortex (M1/S1) sowie in schmerzassoziierten Arealen (wie z.B. Insula, Amygdala, Thalamus, sekundären sensomotorischen Kortex (SII), präfrontaler Kortex, ACC etc.) zu bestimmen. Da die Aktivierung von Hirnarealen - hier durch eine motorische Aufgabe: dem Faustschluss - mit einer Depolarisation des Membranpotentials der Neuronen verbunden ist, dessen Erhaltung und Wiederherstellung Energie und Sauerstoff benötigt, kam es in diesen Regionen zu einer Steigerung von Blutfluss und Sauerstoffverbrauch. Hierbei führte die neuronale Aktivierung zu einer überproportionalen Steigerung des regionalen Blutflusses im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch und damit zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren des aktivierten Hirngewebes. Diese Änderungen der lokalen Blutversorgung und der magnetischen Eigenschaften des Blutes konnten mit Hilfe der MRT erfasst werden (Klose, 1999). Die funktionelle Magnetresonanztomographie wurde an einem 3Tesla Ganzkörpertomographen von Siemens (Trio, 8 Kanal Kopfspule) durchgeführt. Die Messung wurde mit 30 Schichten (3 mm Schichtdicke, 1 mm Abstand) mit einer T2-gewichteten (Echo-Planar-Sequenzen

(EPI); Wiederholzeit (TR) = 2,5 s, Bildmatrix = 64 x 64, Echozeit (TE) = 30 ms, Kippwinkel = 90°) echo-planaren Schnittsequenz durchgeführt, die den gesamten Kopf abdeckte.

Die Patienten wurden zunächst mündlich mit dem Ablauf der Untersuchung vertraut gemacht und erhielten anschließend eine schriftliche Information (siehe Anhang Probanden-Information MRT). Nachdem sich die Patienten mit der Information vertraut gemacht hatten und sämtliche Fragen beantwortet worden sind, mussten sie eine Einverständniserklärung unterschreiben (siehe Anhang Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer MR-Untersuchung). Während der Messung trugen die Patienten einen Anzug aus der Klinik, um sicherzustellen, dass eventuell enthaltene Metallpartikel der Bekleidung keine Störungen bzw. Verletzungen verursachen konnten. Außerdem mussten die Patienten alle ferromagnetischen Stoffe, wie z.B. Schmuck, Uhr, Brillen, Zahnprothesen, Spangen, Hörhilfen etc., entfernen. Die Messung der Patienten erfolgte in liegender Position.

Die Veränderungen in der BOLD-Aktivität (blood oxygen level dependent) wurde während eines schmerzhaften Faustschlusses in einem Blockdesign (6 „Scans“ Durchführung, 7 „Scans“ Pause; jeder Scan betrug 2,5 Sekunden) gemessen. Hierbei wurde zunächst die gesunde, dann die verletzte Hand gemessen. Mit Hilfe von Farben (Blau = Ruhe, Grün = Durchführung des Faustschlusses), die in den Scanner projiziert wurden, wurde dem Patienten gezeigt, welche Aufgabe er durchzuführen hat. Ein Aufgabenblock dauerte 15 Sekunden. Es existierten insgesamt 6 Aufgabenblöcke „Durchführung des Faustschlusses“. Zwischen den Aufgabenblöcken befand sich ein Ruheblock mit einer Dauer von 15 Sekunden. Pro Bedingung (gesunde/krankte Hand) wurden 6 Aufgabenblöcke und 7 Ruheblöcke dargeboten. Nach dem Wechsel der Hand schätzten die Teilnehmer auf einer Skala von 0 (= „nicht schmerzhaft“) bis 10 (= „extrem schmerzhaft“) die Schmerzstärke des durchgeführten Faustschlusses ein.

Um die gleiche Kraftentwicklung der gesunden zur kranken Hand während des Faustschlusses zu gewährleisten, wurden die Patienten aufgefordert, einen definierten Gummiball als Vigorimeter (Anzeige in bar) zu drücken. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass der Faustschluss mit der kranken wie auch mit der gesunden Hand in gleicher Intensität erfolgte. Dies ist nicht nur für den Vergleich der BOLD-Aktivität der gesunden

zur kranken Hand notwendig, sondern ebenso für einen Vergleich zwischen prä- und post-Messung. Die Durchführung des Faustschlusses mit der gleichen Intensität wurde vor der Messung mit einem visuellen Feedback geübt. Zusätzlich wurde auditiv geübt, den Faustschluss mit einer Frequenz von 1 Hz durchzuführen. Bei der Messung wurde der Takt (1 Hz) über einen Kopfhörer auditiv appliziert.

Zur Bestimmung der individuellen Anatomie und Visualisierung der normalisierten Daten wurde nach Messung der gesunden und kranken Hand ein hoch aufgelöster anatomischer 3D-Datensatz (MPRage, Wiederholzeit (TR) 2,3 sec.; Echozeit (TE): 3,93 ms; 160 sagitale Schnitte 1+0,5mm) aufgenommen.

7.2.9 Quantitativ sensorische Testung (QST)

Zur Bestimmung der individuellen Sensibilität der erkrankten Hand für schmerzhafte Reize wurde vor und nach der 8-wöchigen Therapie eine Quantitative Sensorische Testung (QST) durchgeführt. Zuerst wurde die gesunde Hand als Kontrollseite gemessen und anschließend folgte die betroffene Hand.

Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle

Die Bestimmung erfolgte mit einem Set von sieben Nadelreizstimulatoren mit standardisierten Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) sowie einer flachen Kontaktfläche (0.2 mm Durchmesser). Eine Verletzung der Haut war bei sachgemäßer Handhabung nicht möglich. Mit diesen Nadelreizstimulatoren (Pinprick punctate probes) wurde mittels einer modifizierten „Grenzwert-Methode“ (method of limits) in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle an der betroffenen und nicht betroffenen Hand bestimmt. Der Untersucher benutzte verschiedene Nadelreizstimulatoren, um die mechanische Schmerzschwelle der Haut zu bestimmen. Die Haut des Patienten sollte beim Aufbringen der Nadelreize nur von der Nadel selbst und nicht von Teilen der Führungsröhre des Stimulators berührt werden. Das Aufbringen und Wegnehmen der Nadel sollte in einer „weichen“ Bewegung erfolgen mit einer Andruckphase von zwei Sekunden. Beginnend mit einer applizierbaren Kraft von 8 mN wurde anschließend der Reizstimulator der jeweils nächsten höheren Intensität aufgebracht, bis die Wahrnehmung

der Berührung der Haut ihre Qualität veränderte mit dem zusätzlichen Eindruck eines „Stechens“. Die entsprechende applizierte Kraft repräsentierte den ersten Schwellenwert. Sobald die erste Schmerzwahrnehmung berichtet wurde, erfolgte eine Umkehrung der Applikationsreihfolge mit der nächsten kleineren Intensität usw., bis keine Schmerzwahrnehmung, sondern nur noch eine nicht „stechende“ Berührung beim Aufsetzen des Reizstimulators gespürt wurde (zweiter Wert). Jetzt erfolgte eine erneute Umkehr zu größeren Intensitäten usw., bis insgesamt fünf erste und fünf zweite Werte gefunden worden sind, die die Wendepunkte zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle darstellten.

Bestimmung des Druckschmerzes über der Muskulatur

Mit Hilfe eines stumpfen mechanischen Stimulators (Kontaktfläche 1 cm², applizierbare Kraft bis 20 kg/2000 kPa/200 N), der eine eingebaute Ablesemöglichkeit zur Druckmessung besaß (z.B. Druckalgesiometer Wagner Instruments, Greenwich, USA), wurde die Druckschmerzschwelle ermittelt. Dieser Stimulator wurde zuerst auf der gesunden und danach auf der betroffenen Hand über einen definierten Muskel (über dem Thenar) aufgebracht. Mittels drei kontinuierlicher Rampen aufsteigender Intensität (ca. 0.5 kg/s entsprechend 50 kPa/s) wurde zur Charakterisierung von Tiefenschmerz die Druckschmerzschwelle über den entsprechenden Muskeln bestimmt.

7.2.10 Ablaufplan

Die Rekrutierung von CRPS-Patienten erfolgte über die Abteilung für Hand- und plastische Verbrennungschirurgie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen. Die Erstvorstellung der Patienten erfolgte im MEG-Zentrum der Universitätsklinik Tübingen. Es wurden zunächst Ein- und Ausschlusskriterien erfragt und eine ausführliche Anamnese der Schmerzgeschichte erhoben. Dabei wurde der derzeitige Ruheschmerz und Bewegungsschmerz auf einer visuellen Analogskala (VAS 0-10) abgefragt. Weiterhin wurden die Patienten vom Studienarzt untersucht. Die interessierten und geeigneten Patienten wurden danach detailliert über den Studienablauf, die einzelnen Untersuchungen und die Risiken und Nebenwirkungen der Medikation sowie der Magnetoenzephalographie und Kernspintomographie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis (siehe

Anhang Patienteninformation und Einverständniserklärung). Daraufhin wurde ein Termin für den 2-tägigen Untersuchungsblock vor Beginn der Therapie vereinbart.

Zu Beginn der Erstdiagnostik wurden die Patienten noch einmal auf Inhalt und Ablauf der Studie sowie die Verpflichtungen, die sie mit Teilnahme an der Studie eingehen, hingewiesen (regelmäßige Medikamenteneinnahme, Teilnahme an den Abschlussdiagnostiken, Führen des Schmerztagebuches). Nach der Klärung von Fragen seitens der Patienten wurden diese in die psychologische Fragenbogendiagnostik (SF 36, ADS-K, TSK, DI, FSS und Schmerztagebuch) eingewiesen. Das Ausfüllen der Fragebögen dauerte ca. 2 Stunden. Anschließend wurde die quantitativ sensorische Testung durchgeführt. Diese dauerte ca. 1 Stunde. Der zweite Tag der Erstdiagnostik begann mit der magnetoenzephalographischen Messung. Nachdem die Patienten mit den Instruktionen für die MEG-Untersuchung vertraut gemacht wurden, begann die Messung mit insgesamt ca. 1 ½ Stunden Dauer. Im Anschluss daran bekamen die Patienten ein Mittagessen. Nach der Mittagspause wurden die Patienten in die kernspintomographische Messung eingewiesen und unterschrieben die Einverständniserklärung für diese Untersuchung (siehe Einverständniserklärung MRT). Die Durchführung der fMRI-Messung dauerte ca. 2 Stunden. Darauf folgte eine Nachbesprechung von ca. 30 Minuten über die durchgeführten Untersuchungen. Weiterhin erhielten die Patienten eine detaillierte Einweisung in die Einnahme der Medikation über die acht Wochen. Des Weiteren erhielten die Patienten eine genaue Beschreibung für das Führen des Schmerztagebuches, das sie in den nachfolgenden 8 Wochen ausfüllen sollten. Nach der Aushändigung der Medikation endete die 2-tägige Erstdiagnostik.

Die Eindosierung des Opioids MST® bzw. die Opioidrotation auf MST® erfolgte nach dem 2-tägigen Untersuchungsblock und war nach einer Woche abgeschlossen. Die anschließende Therapiephase mit Memantine und Morphin bzw. Plazebo und Morphin dauerte insgesamt 7 Wochen. Während der gesamten Therapie von 8 Wochen erhielten die Patienten täglich Physio- und Ergotherapie nach dem Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen. Zusätzlich führten die Studienteilnehmer täglich ein Schmerztagebuch. Die Patienten wurden ein Mal pro Woche vom Studienarzt oder der Psychologin kontaktiert, um mögliche Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme rechtzeitig zu beseitigen.

Zum Abschluss der Behandlungsphase wurde die Abschlussdiagnostik durchgeführt. Wie bei der Erstdiagnostik zählten hierzu die QST-Messung, die MEG-Untersuchung, die fMRI-Messung und die Evaluation mittels psychologischer Fragebögen. Nach Durchführung der Diagnostik wurde der Code der Medikation geöffnet. Patienten, die unter der Verum-Medikation oder der Plazebo-Medikation über keine bzw. zu geringe Schmerzreduktion berichtet hatten, wurden ausführlich bezüglich weiterer Therapiemöglichkeiten beraten. Der behandelnde Hausarzt erhielt eine schriftliche Version der Therapieempfehlung. In Tabelle 3 ist der Ablauf der Studie schematisch dargestellt.

<i>Tag 0 vor Therapie (Aufnahme):</i>	<u>Dauer</u>
Befunddurchsicht / Schmerzevaluation	120 Minuten
Diagnosestellung	
Information über den Ablauf der Untersuchungen bzw. der Therapiephase / Einverständniserklärung	120 Minuten
Terminvereinbarung für den 2-tägigen Untersuchungsblock	
<i>Tag 1 vor der Therapie (Erstdiagnostik):</i>	<u>Dauer</u>
Einweisung in den Ablauf der Untersuchungen	60 Minuten
Klärung von Fragen	
Psychologische Fragebogendiagnostik	120 Minuten
Quantitative sensorische Testung (QST)	60 Minuten
<i>Tag 2 vor der Therapie (Erstdiagnostik):</i>	<u>Dauer</u>
MEG-Untersuchung	90 Minuten
fMRT-Untersuchung	120 Minuten
Nachbesprechung	30 Minuten
Aushändigung der Schmerztagebücher und des Einnahmeplans der Medikation mit Besprechung	60 Minuten
<i>1. – 7. Tag der Therapie</i>	<u>Dauer</u>
Eindosierung des Opioides bzw. Opioidrotation	7 Tage
Physio- und Ergotherapie	
Tägliches Schmerztagebuch	
<i>8. – 56. Tag der Therapie</i>	<u>Dauer</u>
Verumgruppe: Kombinationsmedikation (Morphin & Memantine)	49 Tage
Plazebogruppe: Monomedikation (Morphin & Plazebo)	
Physio- und Ergotherapie	
Tägliches Schmerztagebuch	
<i>Tag 1 nach der Therapie (Abschlussdiagnostik):</i>	<u>Dauer</u>
Evaluation der 8 Wochen Therapie	60 Minuten
Psychologische Fragebogendiagnostik	120 Minuten
Quantitative sensorische Testung (QST)	60 Minuten
<i>Tag 2 nach der Therapie (Abschlussdiagnostik):</i>	<u>Dauer</u>
MEG-Untersuchung	90 Minuten
fMRT-Untersuchung	120 Minuten
Abschlussgespräch	90 Minuten

Tab. 3: Ablaufplan

7.2.11 Drop-outs

Zur Erstdiagnostik waren insgesamt 18 Patienten erschienen, von denen drei nicht bis zum Ende der Studie teilnahmen. Ein Patient trat innerhalb der ersten Woche ohne Angabe von Gründen aus der Studie aus, ein Patient musste wegen starker Nebenwirkungen während der Opioideindosierungsphase die Studie abbrechen und ein Patient erschien zur post-Messung ohne Angabe von Gründen nicht mehr. Diese drei Patienten schieden gänzlich aus der Studie aus. Die verbleibenden 15 Patienten erschienen zu den geplanten prä- und post-Messungen. Bei einem Studienteilnehmer wurde wegen Platzangst im Kernspintomographen auf eine Messung verzichtet. Um die psychologische Diagnostik an den Messtagen zu verkürzen, wurden die Fragebögen den Studienteilnehmern häufig am Ende der Erst- sowie Abschlussdiagnostik mitgegeben. Trotz mehrmaliger Aufforderung wurden einzelne Fragebögen von den Patienten nicht zurückgeschickt.

7.2.12 Datenauswertung, Datenreduktion und statistische Analyse

Psychometrische Messinstrumente

Die Tagebuchangaben wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen zur Intensitätseinschätzung der Ruhe- und Bewegungsschmerzen mit einem Lineal ausgemessen und der abgelesene Zahlenwert zwischen 0 und 10 protokolliert. Ein Tagesmittelwert für Ruhe- und Bewegungsschmerz wurde für jeden Patienten ermittelt. Des Weiteren wurde für die beiden Gruppen ein prä- und post-Therapie-Tagesmittelwert für Ruhe- und Bewegungsschmerz ermittelt. Für die Nebenwirkungen wurde das Mittel über die acht Werte Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfdruck/Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, innere und motorische Unruhe, Angstzustände, Verwirrtheit/Halluzinationen berechnet. Für die Fragebögen wurden gemäß dem jeweiligen Manual Kennwerte gebildet. Verwendet wurden folgende Skalen der einzelnen Fragebögen:

Fragebogen	Skala
ADS-K	Depressivität
FSS	katastrophisierende Selbstinstruktionen bezogen auf den Schmerz förderliche Selbstinstruktionen bezogen auf den Schmerz
DI	subjektive Beeinträchtigung durch Schmerz
SF-36	allgemeine Vitalität allgemeine Gesundheitswahrnehmung Beeinträchtigung sozialer Aktivitäten durch Schmerz (soziale Funktionsfähigkeit) allgemeines psychisches Wohlbefinden
TSK	Angst vor schmerzhafter Bewegung

Tab. 5: Verwendete Skalen der psychologischen Fragebogenbatterie

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 12.0) für Windows vorgenommen. Zu Beginn der statistischen Analyse wurden alle Variablen auf Normalverteiltheit getestet (Kolmogorov-Smirnov Test). Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Gruppenunterschiede nonparametrisch getestet (Mann Whitney U-Test). Die Richtung des zu erwartenden Effektes war bei allen Hypothesen vorgegeben, daher erfolgte eine einseitige Testung mit einem Signifikanzniveau von 5% (d.h. eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%). Zur Kontrolle der Ergebnisse wurde eine Bonferroni-Korrektur gerechnet.

Magnetoenzephalographie (MEG)

Das MEG wurde in Einzeldurchgängen zeitgleich mit dem Triggerimpuls des Stimulationscomputers aufgezeichnet. Die Aufzeichnung eines Einzeldurchgangs begann 150 ms vor Applikation des taktilen Reizes und endete 350 ms nach Reizbeginn. Die Samplingrate betrug 312,5 Hz. Die Aufzeichnung erfolgte mit einem anti-alias-Filter bei 100 Hz. Nach der Aufzeichnung wurde eine Baselinekorrektur in den Einzeldurchgängen durchgeführt. Bei der Baselinekorrektur wurde der Mittelwert, der aus der Zeitspanne von -150 ms bis 0 ms ermittelt wurde, vom Einzeldurchgang subtrahiert. Anschließend wurde ein frontaler MEG-Kanal (MRF 31), der eine hohe Sensitivität für Augenbewegungen zeigte, gelöscht. Weiterhin wurden alle Durchgänge, bei denen mehr als 50% der Einzeldurchgänge Artefakte durch Augenbewegung aufwiesen, von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden Durchgänge wurden gemittelt. Danach wurde die erste

evozierte somatosensorische Komponente weiter analysiert. Diese Komponente konnte aufgrund der Generation in einem beschränkten Gebiet des primären somatosensorischen Kortex gut mit einem äquivalenten Stromdipol beschrieben werden (Yang et al., 1993; Elbert et al., 1994). Diese Methode wurde in der Literatur bereits ausführlich beschrieben und stellt den Standard bei der Untersuchung früher und mittellatenter Komponenten dar (Buchner et al., 1994; Desmedt & Tomberg, 1989; Forss et al., 1994; Mauguiere et al., 1997). Hier wird zu einem definierten Zeitpunkt berechnet, an welcher Stelle im Kortex die Quelle lokalisiert sein muss, die die beobachtete Feldverteilung erzeugen kann. Die Dipollokalisierung wurde mit einem Programm der Firma CTF durchgeführt. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde eine „Ein-Dipollösung“ angestrebt. Übersteigt die Fehlervarianz jedoch 15%, wird ein zweiter Dipol zur Klärung der Lokalisation herangezogen. Die einzelnen Lokalisationen wurden in einem dreidimensionalen Gitter abgebildet und ausgedrückt als der Winkel „Theta“ zwischen DI und DV (Birbaumer et al., 1997). Die kortikale Reorganisation wurde somit ausgedrückt als Abweichungswinkels ϑ der kortikalen Distanz DI zu DV. Hierzu wurde der Theta-Winkel der betroffenen sowie gesunden Seite bestimmt. Anschliessend wurden statistisch signifikante Unterschiede des Thetawinkels zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe sowie zwischen prä- und post-Therapie mit t-Wert Vergleichen ermittelt (Schwellenwert = $p < 0,05$). Für die Überprüfung des Zusammenhangs der Veränderung der kortikalen Reorganisation mit der Schmerzintensität wurde die Pearson-Korrelation (einseitige Testung) eingesetzt. Als Schwellenwert für statistische Signifikanz der Korrelation wurde $p < 0,05$ verwendet. Zur Kontrolle der Ergebnisse wurde eine Bonferroni-Korrektur gerechnet.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRI-Daten wurden mit dem „Statistical Parametric Mapping“ Programm (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) ausgewertet. Dies umfasste eine Bewegungskorrektur, Koregistrierung der funktionellen auf die T1-gewichteten anatomischen Bilder, Normalisierung der echoplanaren Bilder (EPI) und eine Glättung mit einem Gauss-Filter von 14 mm. Unter Verwendung eines Hochpassfilters (128 sec.) wurde eine Matrix entworfen, die die Variable „durchgeführter“ Faustschluss vor und nach Therapie beinhaltete. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Ruhe und Aktivierungsbedingung wurden mit einem t-Wert-Vergleich der Aktivierungen in jedem

einzelnen Voxel der Datensätze vorgenommen. Als Schwellenwert wurde $p < 0,05$ verwendet. Statistisch signifikante Unterschiede in der BOLD-Aktivität unter der Bedingung „Faustschluss“ zwischen der Verum- und Plazebo-Gruppe sowie zwischen prä- und post-Therapie wurden mit t-Wert Vergleichen der Aktivierungen in jedem einzelnen Voxel der Datensätze vorgenommen. Als Schwellenwert wurde $p < 0,05$ angewendet, sowie FWE (family-wise error) korrigiert auf verschiedene Masken, die somatosensorische und schmerzassoziierte Areale umfassen (SI, SII, ACC, IC, Thalamus, PFC). Für die Überprüfung des Zusammenhangs der Beta-Aktivität der einzelnen Masken mit den klinischen Daten wurde die Pearson Korrelation (einseitige Testung) verwendet. Als Schwellenwert für statistische Signifikanz der Korrelation wurde $p < 0,05$ eingesetzt. Zur Kontrolle der Ergebnisse wurde eine Bonferroni-Korrektur gerechnet.

Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die Druckschmerzschwelle und mechanische Schmerzschwelle wurden vor Beginn der Behandlung sowie am Ende auf der betroffenen und der gesunden Seite bestimmt. Die Differenz der Schwellen von gesunder und kranker Seite diente als Maß für die Unterschiedlichkeit der Hände. Somit wurde die Differenz zwischen gesunder und kranker Hand gebildet und anschließend die statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede nonparametrisch getestet (Mann Whitney U-Test). Die Richtung des zu erwartenden Effektes ist vorgegeben, daher erfolgte eine einseitige Testung mit einem Signifikanzniveau von 5%.

8. Ergebnisse

Schmerzsymptomatik

Hypothese 1

Es wurde postuliert, dass die Kombinationstherapie eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität bewirkt (Abb. 13). Vor Beginn der Behandlung unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen weder im Ruheschmerz (Verumgruppe prä: Mittelwert $M=5,36$; Standardabweichung $SD=2,82$; Plazebogruppe prä: $M=7,21$; $SD=2,34$; $z=-1,09$, n.s.) noch im Bewegungsschmerz (Verumgruppe prä: $M=7,57$; $SD=2,52$; Plazebogruppe prä: $M=6,71$, $SD=2,44$; $z=0,83$, n.s.) signifikant voneinander. Die Schmerzintensität des Bewegungsschmerzes (Abb. 14) nahm nach der Behandlung in der Verumgruppe (Verumgruppe post: $M=2,28$, $SD=2,54$) signifikant ($z=-2,7$, $p<0,01^*$) ab. In der Plazebogruppe (Plazebogruppe post: $M=6,14$, $SD=3,38$) ging der Bewegungsschmerz (Abb. 15) nicht signifikant ($z=-0,257$; n.s.) zurück. Die Schmerzintensität des Ruheschmerzes (Abb. 16) nahm nach der Behandlung in der Verumgruppe (Verumgruppe post: $M=1,57$, $SD=1,74$) signifikant ($z=-2,3$, $p<0,05^*$) ab. In der Plazebogruppe (Plazebogruppe post: $M=4,71$, $SD=3,63$) ging der Bewegungsschmerz (Abb. 17) nicht signifikant ($z=-1,29$; n.s.) zurück.

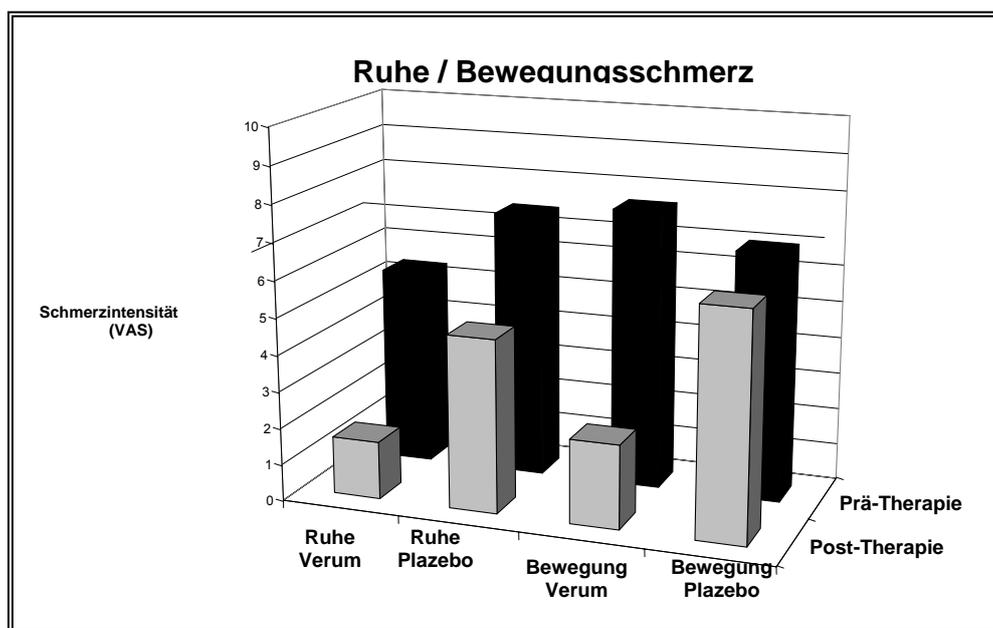


Abb. 13: Gruppenmittelwerte für Ruhe- und Bewegungsschmerz (VAS) der Verum- und Plazebo-Gruppe in prä- und post-Bedingung.

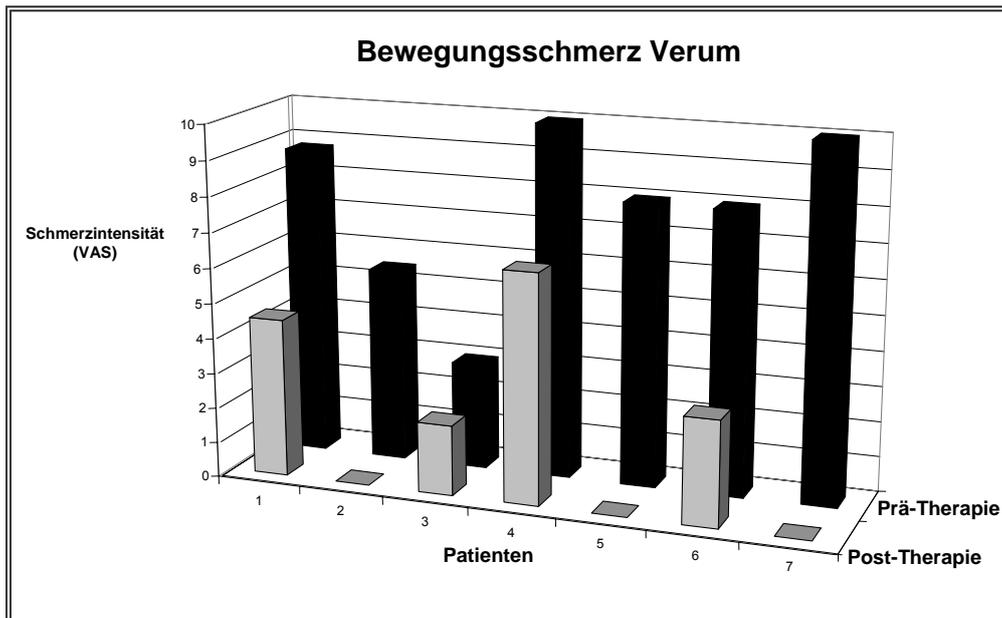


Abb. 14: Tagebuchwerte für Bewegungsschmerz (VAS) der Verum-Gruppe in prä- und post-Bedingung.

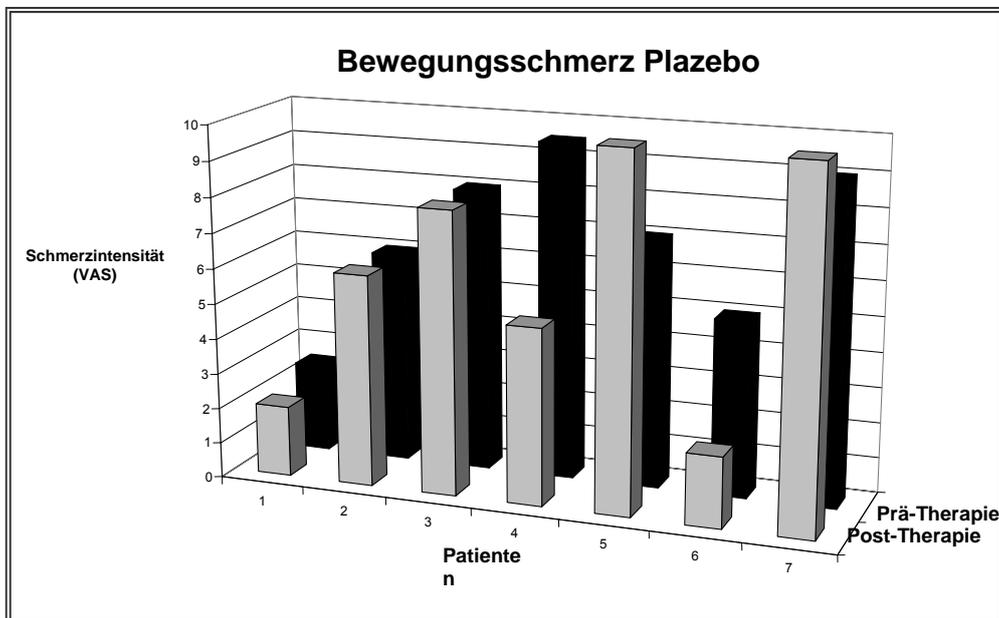


Abb. 15: Tagebuchwerte für Bewegungsschmerz (VAS) der Plazebo-Gruppe in prä- und post-Bedingung.

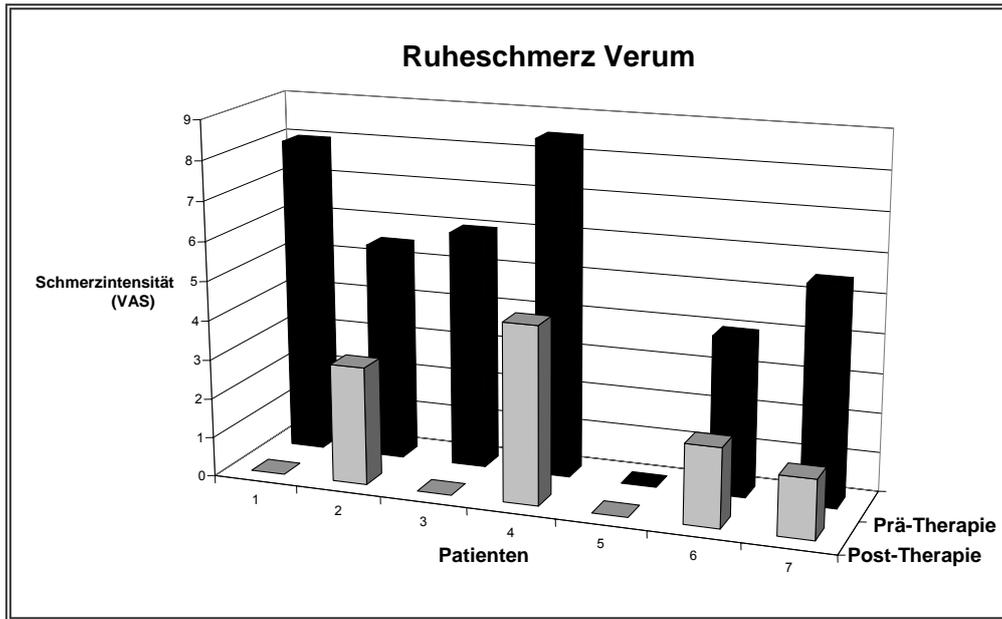


Abb. 16: Tagebuchwerte für Ruheschmerz (VAS) der Verum-Gruppe in prä- und post-Bedingung.

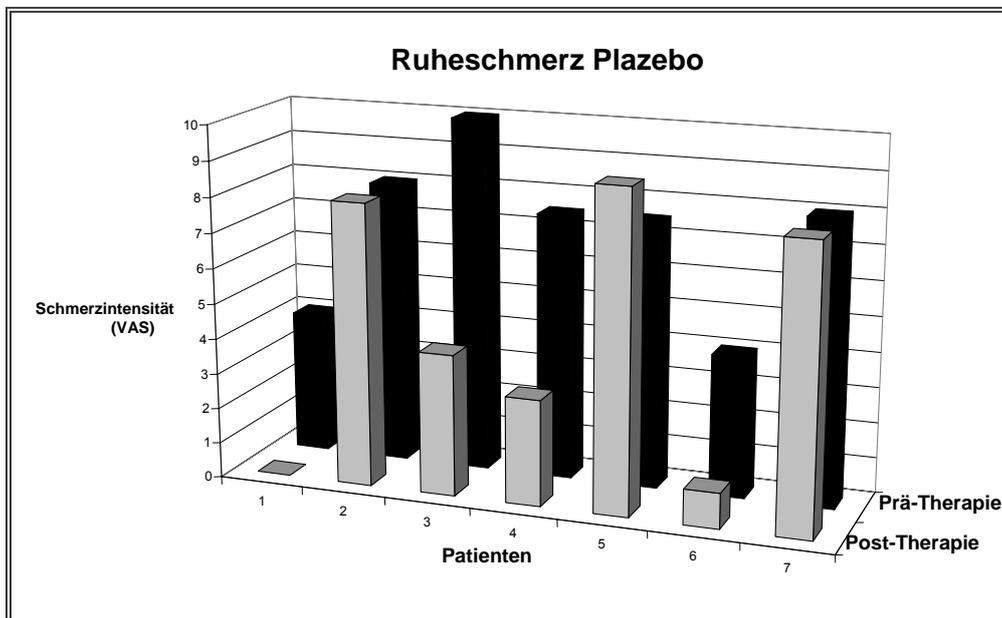


Abb. 17: Tagebuchwerte für Ruheschmerz (VAS) der Plazebo-Gruppe in prä- und post-Bedingung.

Kortikale Reorganisation

Funktionelle Kernspintomographie (fMRI)

Hypothese 2

Es wurde angenommen, dass die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie eine kortikale Reorganisation bewirkt. Die Gruppe mit Morphin und Plazebo zeigte einen signifikanten Unterschied in der BOLD-Aktivität in SI (Abb. 18; Tab. 6) während der Bedingung „Faustschluss kranke Hand“ im Vergleich vor zu nach Therapie gegenüber der Therapiegruppe, die nur mit Morphin behandelt wurde. Im kontralateralen postzentralen Gyrus war die BOLD-Aktivität der Verumgruppe signifikant höher vor Therapie wie nach der Therapie im Vergleich zur Plazebogruppe. Dagegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Differenzbedingung Plazebo – Verum im Kontrast prä– post-Therapie. Die Bedingung „Faustschluss gesunde Hand“ erbrachte weder in der Differenzbedingung „Verum – Plazebo“ im Kontrast „prä – post“ Therapie noch in der Differenzbedingung „Plazebo – Verum“ im Kontrast „prä – post“ Therapie einen signifikanten Unterschied.

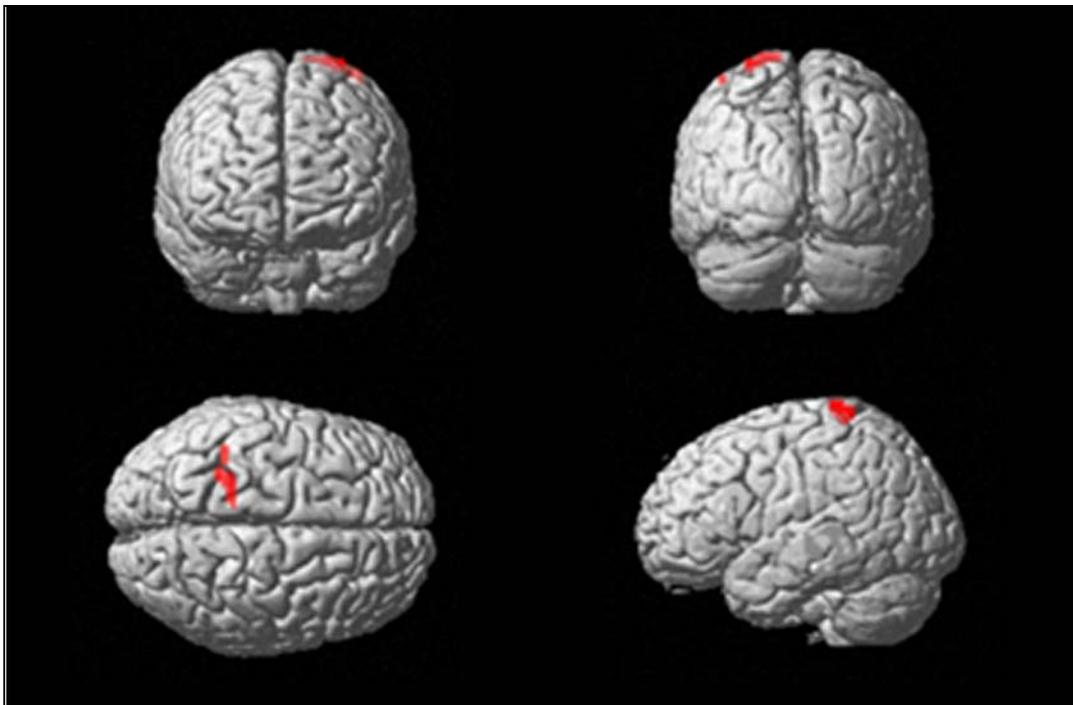


Abb. 18: Vergleich der BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand vor und nach der Therapie zwischen den beiden Patientengruppen. Nach der Therapie reduziert sich die BOLD-Aktivität signifikant in SI in der Gruppe, die Morphin und Memantine erhalten hat.

Areal	Clustergröße	t-value	x	y	z
primären somatosensorischen Cortex (SI) links	66	3.85	-24	-39	78

Tab.6: BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand vor und nach der Therapie zwischen den beiden Patientengruppen.

Hypothese 3

Es wurde überprüft, ob eine signifikante BOLD-Aktivität in somatosensorischen und schmerzassoziierten kortikalen Arealen während der Bedingung „Faustschluss der erkrankten Hand“ aller Patienten (n=14) vor der Therapie zu finden ist.

Vor der Therapie wurde wie erwartet eine signifikante BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand aller Patienten im linken (kontralateralen) und rechten (ipsilateralen) primären somatosensorischen Kortex (SI), im linken und rechten sekundären somatosensorischen Kortex (SII), im linken und rechten primären motorischen Kortex (MI), im linken und rechten supplementär-motorischen Areal, im medialen Cingulum, im linken und rechten frontalen superioren medialen Kortex, im linken und rechten frontalen inferioren opercularen Kortex, im linken und rechten temporalen superioren Kortex sowie im linken und rechten parietalen superioren Kortex (Tab. 7, Abb. 19), gemessen.

Es wurde keine signifikante BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der gesunden Hand aller Patienten (n=14) in schmerzassoziierten Arealen ermittelt. Hier wurde die BOLD-Aktivität ausschließlich im primären sensomotorischen Kortex (SI/MI) gemessen.

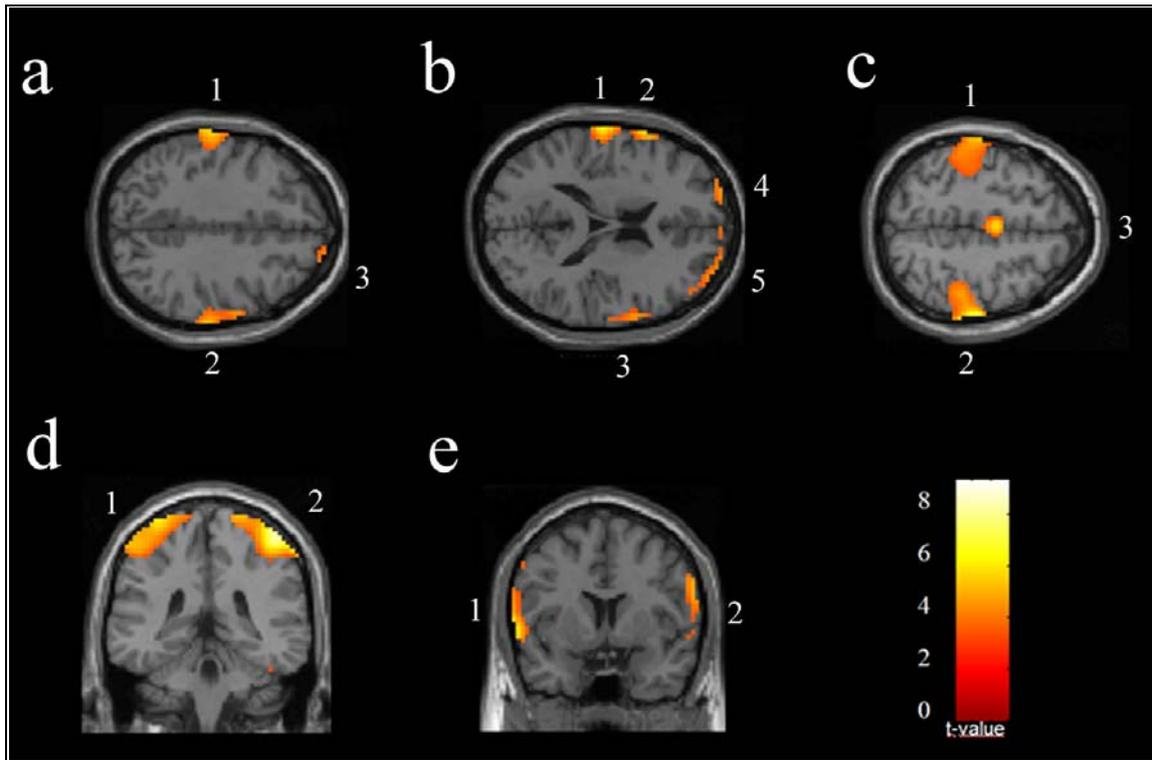


Abb. 19: BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand aller Patienten ($n=14$) vor der Therapie. 19.a: 1. SII links; 2. SII rechts; 3. frontal superior medial rechts. 19.b: 1. SI links; 2. frontal inferior opercularis links; 3. frontal inferior opercularis rechts; 4. frontal superior medial links; 5. frontal superior medial rechts. 19.c: 1. SI links; 2. SI rechts; 3. Cingulum medial. 19.d: 1. SI links, MI links, SMA links, parietal superior links; 2. SI rechts, MI rechts, SMA rechts, parietal superior rechts. 19.e: 1. Temporaler Pol superior links; 2. Temporaler Pol superior rechts.

Areal	Clustergroße	t-value	x	y	z
primärer somatosensorischer Kortex (SI) rechts	709	6.95	48	-39	66
primärer motorischer Kortex (MI) rechts	262	5.83	24	-18	78
primärer somatosensorischer Kortex (SI) links	831	6.31	-66	-21	27
primärer motorischer Kortex (MI) links	341	5.07	-36	-27	72
sekundärer somatosensorischer Kortex (SII) links	153	5.95	-66	-21	30
sekundärer somatosensorischer Kortex (SII) rechts	242	5.29	63	-24	48
frontal superior medial rechts	51	4.03	6	66	12
frontal superior medial links	69	3.69	0	66	12

Areal	Clustergröße	t-value	x	y	z
frontal inferior opercularis links	82	4.38	-63	6	6
frontal inferior opercularis rechts	61	3.74	63	12	21
temporaler Pol superior rechts	68	4.55	60	15	-9
temporaler Pol superior links	77	4.52	-60	6	-3
Cingulum medial	30	3.84	0	-6	48
parietal superior links	69	3.9	-30	-48	72
parietal superior rechts	94	5.95	51	-36	60
supplementär-motorisches Areal (SMA) links	199	5.5	-3	-9	75
supplementär-motorisches Areal (SMA) rechts	132	5.17	3	-9	75

Tab. 7: BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand aller Patienten (n=14) vor der Therapie.

Hypothese 4

Es wurde postuliert, dass die Kombinationstherapie im Gegensatz zur Monotherapie eine signifikante Minderung der BOLD-Aktivität in der Bedingung „Faustschluss erkrankte Hand“ in somatosensorischen und schmerzassoziierten kortikalen Arealen bewirkt. In der Verum-Gruppe wurde wie erwartet ein signifikanter Rückgang der BOLD-Aktivität in SI links, im medialen PFK links und im ACC links in der Differenzbedingung „prä-post“ Therapie festgestellt (Abb. 20; Tab. 8). Dagegen ergab sich in der Plazebogruppe kein signifikanter Unterschied in der BOLD-Aktivität zwischen prä- und post-Therapie. Des Weiteren kann kein signifikanter Unterschied weder in der Verum noch in der Plazebogruppe in der Bedingung „Faustschluss gesunde Hand“ in der Differenzbedingung „prä-post“ Therapie aufgezeigt werden.

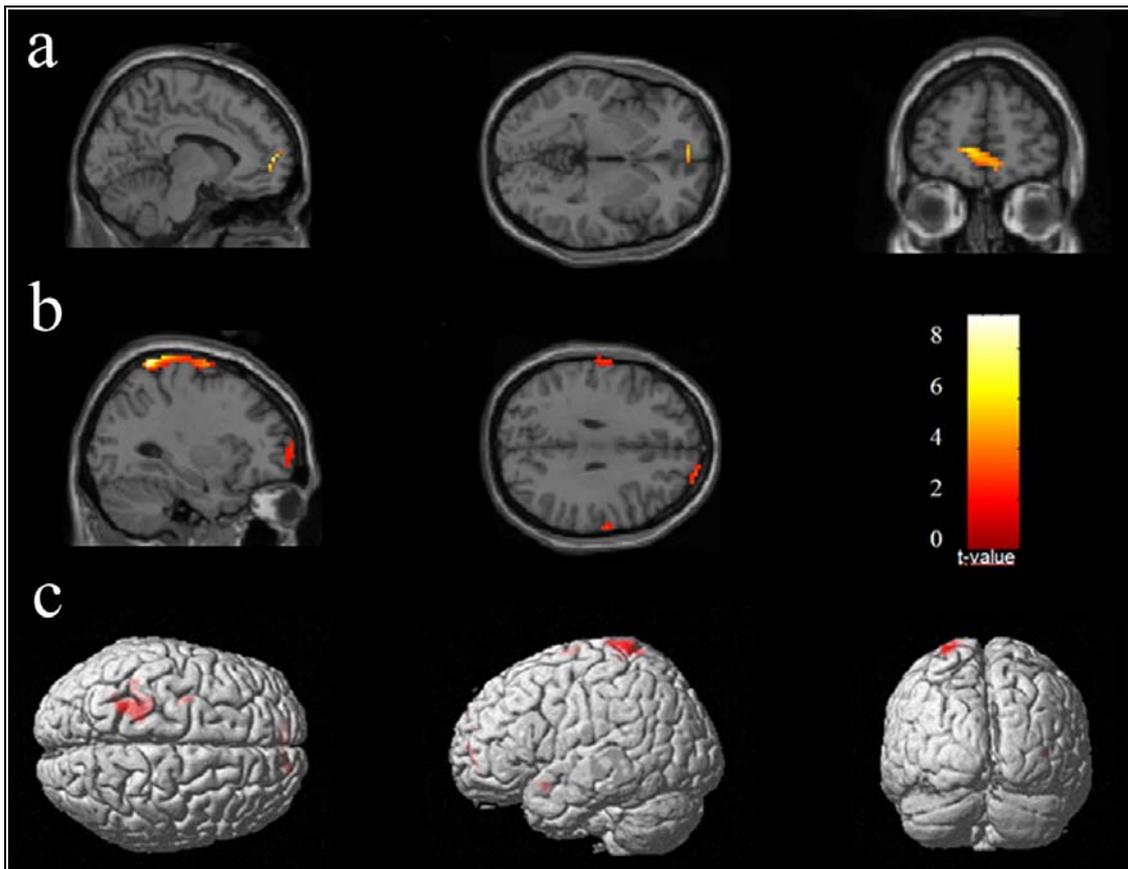


Abb. 20: Vergleich der BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand vor und nach der Therapie in der Patientengruppe, die Morphine und Memantine erhalten hat. Nach der Therapie reduziert sich die BOLD-Aktivität signifikant im ACC (a), im medialen PFK (b) und in SI (c).

Areal	Clustergröße	t-value	x	y	z
primären somatosensorischen Kortex (SI) links	96	5.66	-24	-45	78
anterioren cingulären Kortex (ACC) links	3	5.10	-6	54	0
medialen präfrontalen Kortex (mPFC) links	133	11.35	-6	57	6

Tab. 8: BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand vor und nach der Therapie in der Patientengruppe, die Morphine und Memantine erhalten hat.

Hypothese 5

Getestet wird hier, ob sich ein signifikanter Zusammenhang der kortikalen Reorganisation in somatosensorischen und schmerzassoziierten Arealen mit der subjektiven Schmerzintensität zeigt.

Für die Gesamtstichprobe zeigte sich zu Studienbeginn ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala rechts ($r=0,521$; $p<0,05^*$), Amygdala links ($r=0,633$; $p<0,01^*$), Thalamus rechts ($r=0,567$; $p<0,05^*$), Thalamus links ($r=0,541$; $p<0,05^*$), Insula rechts ($r=0,762$; $p<0,01^*$) und Insula links ($r=0,573$; $p<0,05^*$)). Weiterhin präsentierte sich für die Gesamtstichprobe vor der Therapie eine signifikante Korrelation zwischen dem Bewegungsschmerz und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (SII rechts ($r=0,574$; $p<0,05^*$), SII links ($r=0,594$; $p<0,05^*$), Insula rechts ($r=0,558$; $p<0,05^*$) und Insula links ($r=0,495$; $p<0,05^*$)).

Für die Verumgruppe konnte nach der Therapie kein Korrelationskoeffizient angegeben werden, da hier die meisten Patienten eine Schmerzintensität von nahezu null angaben. Des Weiteren zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied der BOLD-Aktivität zur Ruhebedingung.

Die Placebogruppe zeigte dagegen nach der Therapie weiterhin eine starke bis sehr starke signifikante Korrelation zwischen Ruheschmerz und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala rechts ($r=0,703$; $p<0,05^*$), Amygdala links ($r=0,732$; $p<0,05^*$), Insula rechts ($r=0,798$; $p<0,05^*$), Insula links ($r=0,895$; $p<0,01^*$), temporaler Pol superior rechts ($r=0,951$; $p<0,01^*$) und temporaler Pol superior links ($r=0,856$; $p<0,05^*$) sowie zwischen Bewegungsschmerz und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Temporaler Pol superior rechts ($r=0,806$; $p<0,05^*$) und Insula links ($r=0,806$; $p<0,05^*$)).

Hypothese 6

Es wurde überprüft, ob sich ein signifikanter Zusammenhang der kortikalen Reorganisation in somatosensorischen und schmerzassoziierten Arealen mit klinischen Parametern zeigt.

Für die Gesamtstichprobe zeigte sich zu Studienbeginn ein signifikanter Zusammenhang zwischen

- 1) der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz (DI) und schmerzassoziierten Arealen (Temporaler Pol superior links ($r=0,5$; $p<0,05^*$)),
- 2) dem Ausmaß, in dem der Schmerz soziale Aktivitäten beeinflusst (SF36: soziale Funktionsfähigkeit) und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala

links ($r=-0,554$; $p<0,05^*$), Thalamus rechts ($r=-0,477$; $p<0,05^*$), Insel rechts ($r=-0,49$; $p<0,05^*$),

- 3) den katastrophisierenden Selbstinstruktionen bezogen auf den Schmerz (FSS) und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (SII rechts ($r=-0,503$; $p<0,05^*$))

Für die Verumgruppe konnte nach der Therapie kein Korrelationskoeffizient angegeben werden, da in dieser Gruppe der Schmerz signifikant abnahm. Weiterhin zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied der BOLD-Aktivität zur Ruhebedingung.

Für die Plazebogruppe zeigte sich zu Studienende ein signifikanter Zusammenhang zwischen

- 1) der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz (DI) und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala rechts ($r=0,818$; $p<0,05^*$), SII rechts ($r=0,693$; $p<0,05^*$),
- 2) dem Ausmaß, in dem der Schmerz soziale Aktivitäten beeinflusst (SF36: soziale Funktionsfähigkeit) und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala links ($r=-0,741$; $p<0,05^*$), temporaler Pol superior links ($r=-0,829$; $p<0,05^*$), Insel links ($r=-0,906$; $p<0,05^*$),
- 3) den katastrophisierenden Selbstinstruktionen bezogen auf den Schmerz (FSS) und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala links ($r=0,886$; $p<0,01^*$), Amygdala rechts ($r=0,903$; $p<0,01^*$), SII rechts ($r=0,855$; $p<0,05^*$)).

Kontrolle der Faustschlussbewegung

Um die gleiche Kraftentwicklung der betroffenen sowie der gesunden Hand vor und nach der Therapie während des durchgeführten Faustschlusses zu gewährleisten, wurden die Patienten aufgefordert, einen definierten Gummiball als Vigorimeter (Anzeige in bar) zu drücken. Die ausgeübte Kraft während des Faustschlusses unterschied sich nicht zwischen der prä- und post Messung ($z=-0,41$; n.s.). In der Verumgruppe ergab sich ein Mittelwert der ausgeübten Kraft zur Faustschlussbewegung von 1,1 bar (SD=0,6) vor der Therapie; die Plazebogruppe erzielte hier einen Mittelwert von 1,3 bar (SD=0,32). Nach Studienende zeigte sich ein Mittelwert von 1,21 bar (SD=0,58) in der Verumgruppe; die Plazebogruppe erzielte im Mittel 1,34 bar (SD=0,43).

Magnetoenzephalographie (MEG)

Hypothese 7

Es wurde postuliert, dass die Stichprobe vor der Therapie eine signifikante kortikale Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) der betroffenen Seite im Gegensatz zur gesunden Seite aufweist. Dies sollte sich abbilden in einem verringerten Abstand zwischen DI und D5 (ausgedrückt im Winkelmaß Theta) der erkrankten im Gegensatz zur gesunden Hand. Vor der Therapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen betroffener und gesunder Extremität bezüglich des kortikalen Abstandes zwischen DI und D5 ($z=-0,29$; n.s.) errechnet werden. Vergleich man jedoch die Mittelwerte des kortikalen Abstandes von DI zu DV der betroffenen Hand mit denen der gesunden Hand, so zeichnete sich ein Trend der Verkleinerung des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der betroffenen Hand im Gegensatz zur gesunden Extremität heraus (betroffene Extremität: $M=6,41$, $SD=7,04$; nicht betroffene Extremität: $M=7,36$, $SD=3,8$; $p=0,05$).

Hypothese 8

Es wurde erwartet, dass unter der Verummedikation im Vergleich zur Plazebomedikation ein signifikanter Rückgang der kortikalen Reorganisation auf der betroffenen Seite zu beobachten ist, der sich mit einer Vergrößerung der Repräsentation von DI und D5 bzw. in einer Vergrößerung des Thetawinkels zwischen DI und D5 abbildet. Vor der Therapie konnte kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Verum und Plazebo bezüglich des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der betroffenen Hand ($z=-1,12$; n.s.) errechnet werden. Der Gruppenunterschied zwischen Verum und Plazebo wurde in der Differenzbedingung „prä-post“ Therapie bezüglich des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der betroffenen Hand signifikant ($z=-2,00$; $p<0,05^*$). Vergleich man die Gruppenmittelwerte der Verum-Patienten vor der Therapie mit denen nach der Therapie, so ergab sich eine Vergrößerung des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der betroffenen Hand von prä- zu post-Therapie (prä-Therapie: $M=4,85$, $SD=5,82$; post-Therapie: $M=7,46$, $SD=3,77$; Abb. 21). In der Plazebogruppe war dagegen eine Verkleinerung des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der betroffenen Hand von prä- zu post-Therapie zu verzeichnen (prä Therapie: $M=7,96$, $SD=8,32$; post Therapie: $M=4,96$, $SD=6,37$; Abb. 21).

Zur Kontrolle diente die nicht betroffene Hand. Hier konnte vor ($z=-0,48$; n.s.) sowie nach ($z=-0,96$; n.s.) der 8-wöchigen Behandlung kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Verum-Patienten und den Plazebo-Patienten bezüglich des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der gesunden Extremität errechnet werden. In der Differenzbedingung „prä-post“ Therapie veränderte sich weder in der Verum-Gruppe ($z=-0,41$; n.s.) noch in der Plazebo-Gruppe ($z=-0,48$; n.s.) der kortikale Abstand (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der gesunden Hand signifikant. Vergleich man jedoch die Gruppenmittelwerte der Verum-Patienten vor der Therapie mit denen nach der Therapie, so zeichnete sich ein leichter Trend der Verkleinerung des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der gesunden Hand von prä- zu post-Therapie heraus (prä-Therapie: $M=6,83$, $SD=3,54$; post-Therapie: $M=5,31$, $SD=4,99$; $p=0,05$; Abb. 22). In der Plazebo-Gruppe war dagegen ein leichter Trend der Vergrößerung des kortikalen Abstandes (Thetawinkel) zwischen DI und D5 der gesunden Hand von prä- zu post-Therapie zu verzeichnen (prä-Therapie: $M=7,95$, $SD=4,32$; post-Therapie: $M=8,34$, $SD=6,64$; $p=0,05$; Abb. 22).

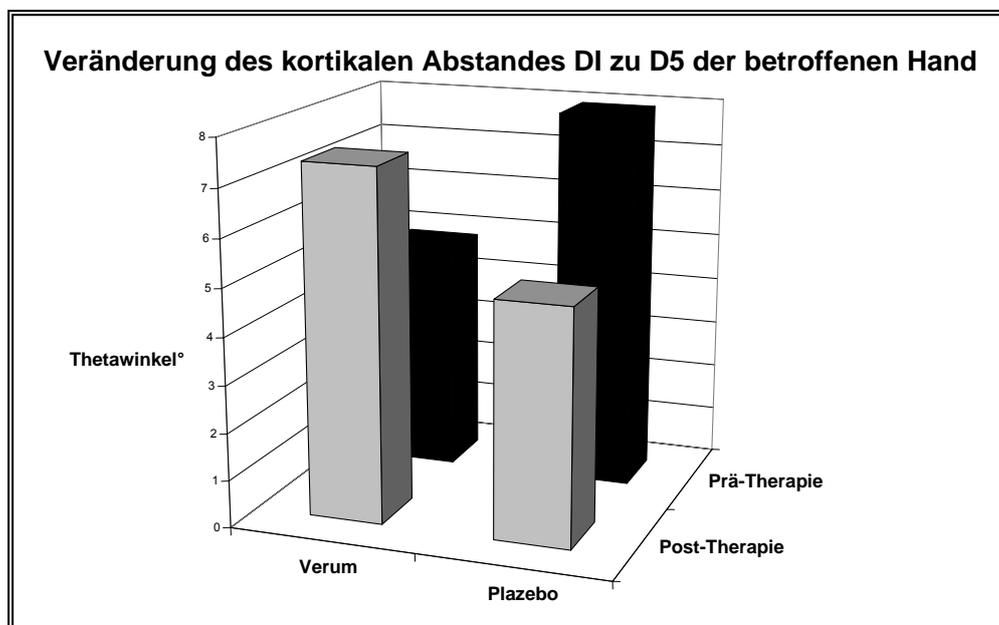


Abb. 21: Gruppenmittelwerte für die Veränderung des kortikalen Abstandes DI zu D5 (Thetawinkel[°]) der betroffenen Hand von prä- zu post-Therapie.

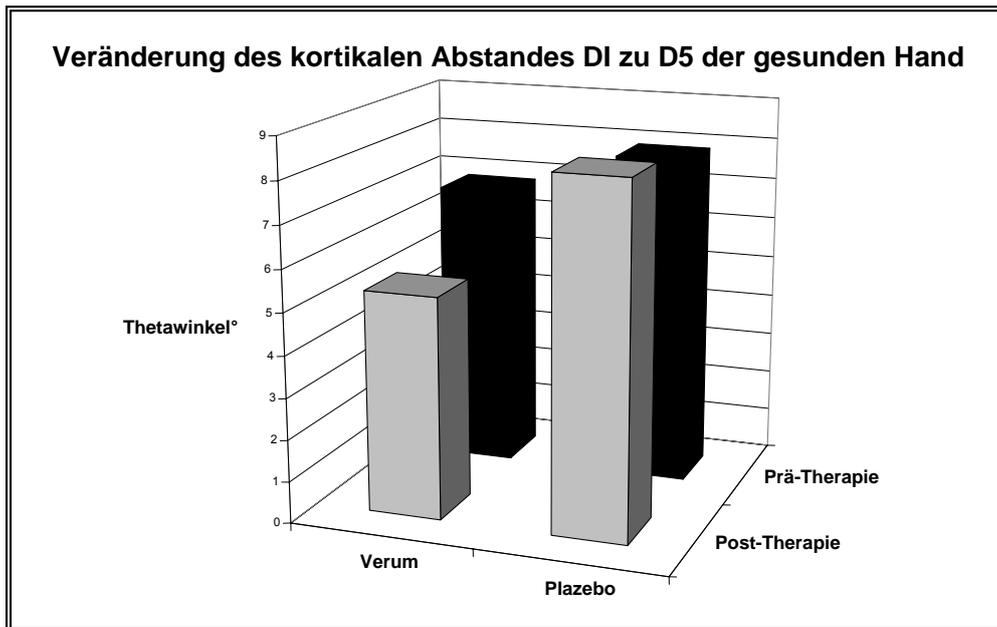


Abb. 22: Gruppenmittelwerte für die Veränderung des kortikalen Abstandes DI zu D5 (Thetawinkel°) der gesunden Hand von prä- zu post-Therapie.

Hypothese 9

Es wurde untersucht, ob sich ein signifikanter Zusammenhang der Veränderung der kortikalen Reorganisation auf der betroffenen Seite mit der subjektiven Schmerzintensität zeigt. In der Stichprobe ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Ruheschmerz ($r=0,57^*$, $p<0,05$; Abb. 23) sowie zwischen kortikaler Reorganisation und Bewegungsschmerz ($r=0,56^*$, $p<0,05$). Die positive Korrelation drückt aus, dass umso stärker der behandlungsinduzierte Schmerzurückgang ist, desto größer ist die Zunahme des Abstandes zwischen DI und D5 (ausgedrückt im Winkelmaß Theta).

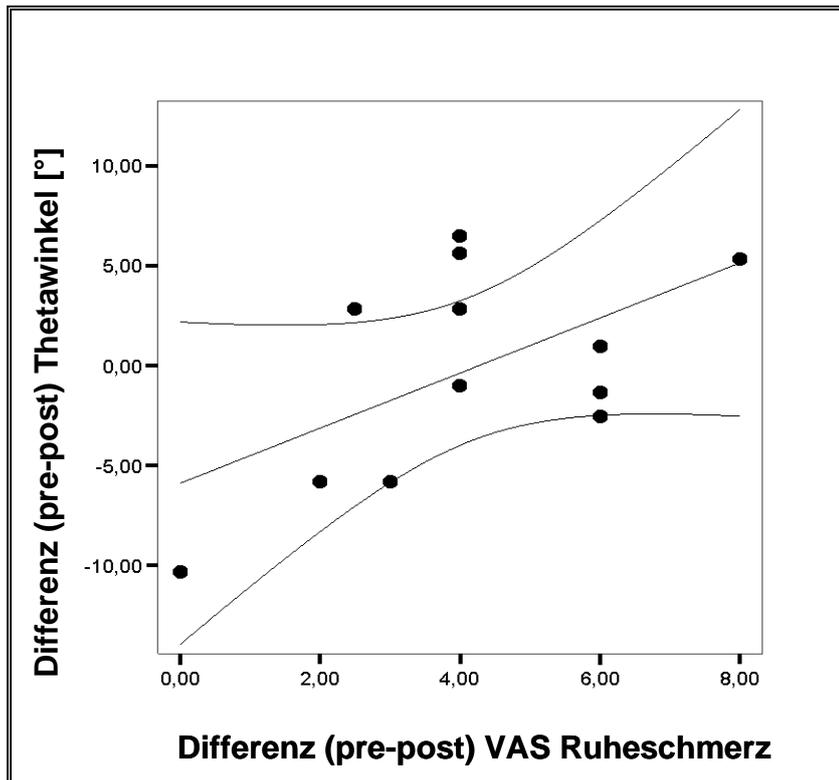


Abb. 23: Korrelation zwischen der kortikalen Reorganisation und dem Ruheschmerz

Psychometrische Daten

Hypothese 10

Es wurde postuliert, dass nach der Therapie das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung in der Gruppe, welche die Verummedikation erhalten hat, im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert ist (Tab. 9).

In der Skala „Depressivität“ des ADSK besteht zu Studienanfang kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ($z=-1,67$; n.s.). Nach der Therapie ergab sich bei einseitiger Testung ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe ($z=-2,23$; $p<0,05^*$). Die „Depressivität“ nahm nach der Medikation in der Placebogruppe nicht signifikant ab ($z=-0,57$, n.s.), dagegen wurde in der Verumgruppe ein signifikanter Rückgang der Depressivität verzeichnet ($z=-2,16$, $p<0,05^*$).

Die „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ (DI) wies vor der Medikation nur einen geringfügigen Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ($z=-0,89$; n.s.) auf. Bei der Untersuchung nach Studienende bekam der Unterschied zwischen den Gruppen bei einseitiger Testung statistische Signifikanz ($z=-2,01$; n.s.). Nach der Therapie wurde die Beeinträchtigung durch den Schmerz in der Verumgruppe signifikant geringer ($z=-2,04$, $p<0,05^*$), während in der Placebogruppe die Beeinträchtigung durch den Schmerz nicht signifikant abnahm ($z=-,70$, n.s.).

Die TSK-Skala „Angst vor Schmerzen in Bezug auf körperliche Aktivität“ zeigte sowohl vor ($z=-1,15$; n.s.) wie auch nach ($z=-0,29$; n.s.) der Therapie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Weder in der Placebogruppe ($z=-1,09$; n.s.) noch in der Verumgruppe ($z=-0,79$; n.s.) war eine signifikante Abnahme der „Angst vor schmerzhaften Bewegungen“ zu verzeichnen. Die Gruppenmittelwerte des TSK veränderten sich nur leicht unter der Therapie in Richtung „verminderte Angst vor schmerzhafter Bewegung“.

In der Placebogruppe ($z=-0,43$; n.s.) sowie in der Verumgruppe ($z=-1,85$; n.s.) war keine signifikante Abnahme der katastrophisierenden schmerzbezogenen Selbstinstruktionen (FSS-Skala „Katastrophisieren“) nach der Therapie zu verzeichnen. Anhand der Gruppenmittelwerte ließ sich jedoch erkennen, dass in der Verumgruppe nach der Medikation weniger katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen auftreten als in der Placebogruppe. Die Gruppenunterschiede wurden hier zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant ($z=-0,28$; n.s. prä-Therapie; $z=-1,53$; n.s. post-Therapie).

In der Skala „aktives Bewältigen“ des FSS ergab sich sowohl vor ($z=-0,52$; n.s.) wie auch nach ($z=0,64$; n.s.) der Therapie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Weder in der Placebogruppe ($z=0,01$; n.s.) noch in der Verumgruppe ($z=-0,56$; n.s.) war eine signifikante Zunahme der „Copingstrategien“ zu verzeichnen. Die Gruppenmittelwerte veränderten sich nur sehr leicht unter der Therapie in Richtung eines besseren Umgangs mit der Erkrankung.

Es war kein signifikanter Unterschied in der „Vitalität“ (SF36) der beiden Therapiegruppen vor der Behandlung zu erkennen ($z=0,123$; n.s.). Ein signifikanter Gruppenunterschied präsentierte sich jedoch nach der Medikation ($z=-2,38$; $p<0,05^*$).

Nach der Therapie wurde die Verumgruppe signifikant energiegeladener ($z=-2,21$; $p<0,05^*$) als die Plazebogruppe ($z=-0,39$; n.s.), in der sich keine signifikante Veränderung von prä- zu post-Therapie darstellte.

Das „psychische Wohlbefinden“ (SF36) der beiden Behandlungsgruppen unterschied sich weder vor ($z=-1,60$, n.s.) noch nach ($z=-1,62$) der Therapie signifikant voneinander. Ebenso präsentierte sich weder in der Plazebogruppe ($z=-0,13$; n.s.) noch in der Verumgruppe ($z=-1,08$; n.s.) eine signifikante Veränderung des psychischen Wohlbefindens von prä- zu post-Therapie. Betrachtete man andererseits die Unterschiede in den Mittelwerten, so zeigte sich, dass der Mittelwert über die Verumgruppe nach der Therapie steiler anstieg wie der in der Plazebogruppe. Dies hatte zur Folge, dass sich die Verumgruppe nach der Therapie wohler fühlte.

Auch in der Skala des SF36 „soziale Funktionsfähigkeit“ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus der Verum- und Plazebogruppe vor ($z=-0,78$; n.s.) sowie nach ($z=-1,78$, n.s.) der Therapie errechnet werden. Weiterhin zeichnete sich auch hier weder in der Plazebogruppe ($z=-0,65$; n.s.) noch in der Verumgruppe ($z=-1,24$; n.s.) eine signifikante Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit von prä- zu post-Therapie heraus. Die Mittelwerte zeigten auch hier einen steileren Anstieg der Scores der Verumgruppe wie die der Plazebogruppe nach der Behandlung. Dies deutete darauf hin, dass die Patienten mit Verumpräparat nach der Therapie weniger soziale Einschränkung auf Grund ihrer Erkrankung erfuhren.

Die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (SF36) unterschied sich vor der Therapie nicht signifikant zwischen den beiden Medikationsgruppen ($z=-0,64$, n.s.). Nach der Therapie stellte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($z=2,36$, $p<0,01^*$) dar. Die „Gesundheitswahrnehmung“ nahm nach der Medikation in der Plazebogruppe nicht signifikant ab ($z=-0,06$, n.s.), dagegen wurde in der Verumgruppe eine signifikante Zunahme in der Skala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ errechnet ($z=-2,15$, $p<0,05^*$). Die persönliche Beurteilung der Gesundheit veränderte sich nach der Therapie in der Verumgruppe zu einer positiven Beurteilung über den eigenen Gesundheitszustand.

Skala		Verum prä	Plazebo prä	Verum post	Plazebo post
ADSK „Depressivität“	M	12,57	20,14	5,66*	18,14
	SD	7,16	8,25	7,11	9,19
DI „Beeinträchtigung“	M	34,14	39,43	22,16*	34,14
	SD	9,26	11,02	10,68	15,44
TSK „Angst vor schmerzhafter Bewegung“	M	33,28	36,00	31,8	33,28
	SD	3,54	4,86	3,76	7,31
FSS „Katastrophisieren“	M	1,89	1,87	0,94	1,7
	SD	1,14	0,977	0,51	0,92
FSS „aktives Bewältigen“	M	3,39	3,2	3,48	3,29
	SD	0,55	0,80	1,17	0,56
SF36 „Vitalität“	M	44,28	31,14	68,00*	30,00
	SD	16,44	19,25	13,03	25,65
SF36 „psychisches Wohlbefinden“	M	60,71	44,57	70,66	48,57
	SD	12,99	20,19	10,01	21,96
SF36 „soziale Funktionsfähigkeit“	M	62,50	53,57	81,25	62,5
	SD	28,86	25,73	22,00	28,86
SF36 „Gesundheitswahrnehmung“	M	55,42	48,85	77,33*	48,14
	SD	16,36	19,55	13,38	18,64

Tab 9: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; signifikante Gruppenunterschiede sind grau unterlegt).

Psychophysikalische Parameter

Hypothese 11 & 12

Es wurde angenommen, dass unter der Einnahme der Medikation mit Memantine und Morphin die Differenz der Schmerzschwellen zwischen gesunder und kranker Hand signifikant abnimmt. Vor der Therapie konnte kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Verum und Plazebo in der Differenz der Druckschmerzschwelle ($z=-0,256$; n.s.) und mechanischer Schwelle ($z=-0,447$; n.s.) von gesunder zu kranker Hand festgestellt werden. Auch nach der Therapie wurde der Gruppenunterschied in Druckschmerzschwelle ($z=-0,192$; n.s.) und mechanischer Schwelle ($z=-1,342$; n.s.) nicht signifikant. Weiterhin war weder in der Plazebogruppe ($z=-0,06$; n.s.) noch in der Verumgruppe ($z=-0,26$; n.s.) eine signifikante Abnahme der Druckschmerzschwelle nach Therapie zu verzeichnen. Ebenso ergab sich weder in der Plazebogruppe ($z=-1,08$; n.s.) noch in der Verumgruppe ($z=-1,21$; n.s.) eine signifikante Abnahme der mechanischen Schmerzschwelle nach Medikation. Vergleich man jedoch die Gruppenmittelwerte der Verum-Patienten vor der Therapie mit denen nach der Therapie, so zeichnete sich ein Trend der Minimierung der Differenz der Schmerzschwellen von gesunder zu kranker Seite von prä- zu post-Therapie

heraus (Abb. 24). Die Differenz der Druckschmerzschwelle (prä-Therapie: $M=140,43$, $SD=109,12$; post-Therapie: $M=134,42$, $SD=108,97$) sowie der mechanischen Schwelle (prä-Therapie: $M=68,11$, $SD=72,45$; post-Therapie: $M=35,18$, $SD=25,37$) von rechter zu linker Hand nahm in der Verumgruppe von prä- zu post-Therapie ab. Dies drückte eine Angleichung in der Druckschmerzschwelle und der mechanischen Schwelle der kranken an die gesunde Hand aus. In der Plazebogruppe präsentierte sich dagegen ein Anstieg der Differenz der Druckschmerzschwelle (prä-Therapie: $M=105,85$, $SD=85,52$; post-Therapie: $M=121,28$, $SD=90,19$) sowie der mechanischen Schwelle (prä-Therapie: $M=41,59$, $SD=52,73$; post-Therapie: $M=65,36$, $SD=53,39$) von rechter zu linker Hand im Laufe der 8-wöchigen Therapie (Abb. 25).

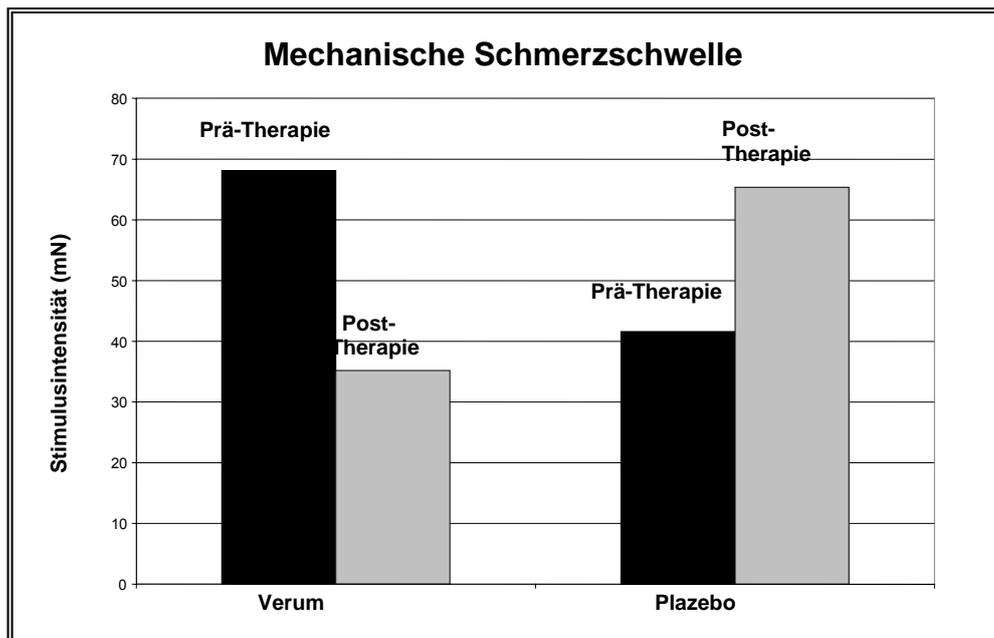


Abb. 24: Gruppenmittelwerte der mechanischen Schwelle vor und nach der Therapie.

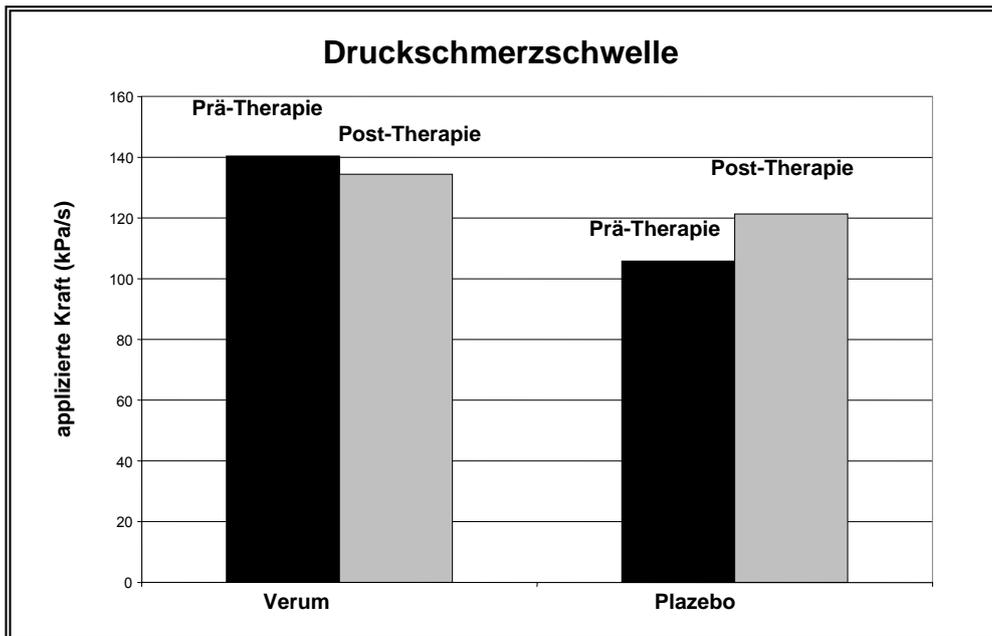


Abb. 25: Gruppennittelwerte der Druckschmerzschwelle vor und nach der Therapie.

Hypothese 13

Es wurde überprüft, ob sich ein signifikanter Zusammenhang im Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der Intensität der mechanischen Schmerzschwelle sowie der Druckschmerzschwelle der betroffenen Extremität zeigt. In der Stichprobe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Stärke der mechanischen Schmerzschwelle ($r=0,16$, n.s.) sowie zwischen kortikaler Reorganisation und Intensität der Druckschmerzschwelle ($r=-0,18$, n.s.) berechnet werden. Auch nach der Therapie ergab sich weder in der Plazebo- noch in der Verum-Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der Intensität der mechanischen Schmerzschwelle (Plazebo: $r=0,29$; Verum: $r=0,50$) sowie der Druckschmerzschwelle (Plazebo: $r=0,18$; Verum: $r=-0,01$) an der erkrankten Hand.

Verträglichkeit der Prüfmedikation

Hypothese 14

Es sollte untersucht werden, ob von Beginn der Studie bis zum Ende der Einnahme der Prüfmedikation in der Verumgruppe signifikant stärkere Nebenwirkungen auftreten als in

der Plazebogruppe. Die Patienten der Memantinegruppe gaben von Beginn der Einnahme der Prüfmedikation bis zum Einnahmeende nach acht Wochen eine leichte Abnahme der Nebenwirkungen Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, innere Unruhe, Angstzustände und Verwirrtheit an. In der Plazebogruppe war die Einschätzung der Nebenwirkungen ebenfalls im Vergleich zur Ausgangsmessung leicht erniedrigt.

Nebenwirkungen		Verum prä	Plazebo prä	Verum post	Plazebo post
Müdigkeit	M	2,14	2,00	1,78	2,00
	SD	0,37	0,81	0,56	1,00
Benommenheit	M	1,42	1,71	1,14	1,57
	SD	0,53	0,95	0,37	0,78
Schwindel	M	1,14	1,71	1,14	1,67
	SD	0,377	0,75	0,37	0,68
Kopfschmerzen	M	1,28	1,85	1,14	1,82
	SD	0,48	0,89	0,37	0,85
Übelkeit/Erbrechen	M	1,25	1,71	1,11	1,28
	SD	0,25	0,48	0,14	0,48
innere/motorische Unruhe	M	1,28	1,85	1,11	1,53
	SD	0,48	0,89	0,14	0,71
Angstzustände	M	1,14	1,28	1,11	1,27
	SD	0,37	0,48	0,14	0,48
Verwirrtheit	M	1,14	1,07	1,11	1,05
	SD	0,37	0,18	0,14	0,14

Tab. 10 Gruppennittelwerte für die Intensität der Nebenwirkungen (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung).

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Hypothese 15

Es wurde überprüft, ob die Studienteilnehmer nicht in der Lage waren, mit über der Zufallswahrscheinlichkeit liegender Sicherheit anzugeben, ob sie die Verummedikation oder das Plazebopräparat erhalten haben. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt. In der Verumgruppe schätzten vier Patienten, richtig ein, die Verummedikation erhalten zu haben. Die restlichen drei Patienten aus der Gruppe konnten nicht einschätzen, ob sie die Verum- oder Plazebomedikation erhalten haben.

In der Gruppe von Patienten, die das Plazebopräparat erhielt, schätzten drei von sieben Personen die erhaltene Medikation richtig ein. Vier von sieben Patienten konnten die Zugehörigkeit ihrer Gruppe nicht angeben.

9. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde in einem plazebokontrollierten Doppelblind-design der Effekt einer Kombinationsmedikation (NMDA-Antagonisten Memantine und dem Opioid Morphin) auf chronische CRPS-Schmerzen und schmerzassoziierte kortikale und subkortikale Veränderungen geprüft.

Effekt des NMDA-Antagonisten Memantine kombiniert mit Morphin auf chronische neuropathische Schmerzen bei CRPS

Die Ergebnisse zur Schmerzsymptomatik zeigten, dass die verwendete Kombination aus den Medikamenten Memantine und Morphin zu einer signifikanten Schmerzreduktion des Ruheschmerzes sowie des Bewegungsschmerzes führte. Durch die Behandlung alleine mit Morphin zeigte sich dagegen keine signifikante Schmerzreduktion des Ruheschmerzes sowie des Bewegungsschmerzes.

Unter all den an der Schmerzverarbeitung beteiligten peripheren und zentralen Rezeptor- und Transmittersystemen wurde dem NMDA-Rezeptor in den letzten Jahren die größte Bedeutung am Zustandekommen zentraler Veränderungen, die pathophysiologisches Korrelat verschiedener Schmerzzustände sein könnten, zugemessen (Davies & Lodge, 1987; Yaksh & Malmberg, 1994; Yaksh & Malmberg, 1994; Dickenson, 1995; Dickenson, 1995; Gordh, 1995; Garraghty & Muja; 1996; Weber, 1998; Woolf & Salter, 2000; Ji & Woolf, 2001). Durch die Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten und eines Opiates können überadditive analgetische Effekte erzielt werden, indem die Ausbildung einer Toleranz unter Opioidtherapie durch gleichzeitige Gabe eines NMDA-Blockers verhindert werden kann. Eine Vielzahl von vorwiegend tierexperimentellen Modellen chronischer neuropathischer Schmerzen zeigte, dass die Applikation von NMDA-Antagonisten kombiniert mit einem Opioid zu einer verringerten Schmerzreaktion führte (Herman et al., 1995; Trujillo, 1995; Manning et al. 1996, Popik & Skolnick, 1996 Quartaroli et al., 2001; Martinez et al., 2002; Kozela et al., 2003).

Bei den nur wenig existierenden klinischen Studien zur Effizienz der Kombination eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzen, konnte die additive analgetische Wirkung bestätigt werden (Caruso, 2000; Katz et al., 2000; Chevlen, 2000).

Unsere Ergebnisse eines additiven analgetischen Effekts von Memantine kombiniert mit Morphin auf chronische neuropathische Schmerzen bei CRPS unterstützen die Aussagekraft der bisher wenigen klinischen Studien zur analgetischen Wirkung der Pharmakotherapie eines NMDA-Antagonisten kombiniert mit einem Opioid auf Analgesie.

Ausmaß der kortikalen Reorganisation in der Gesamtstichprobe

Chronische Schmerzen führen zu einer dauerhaften Veränderung der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize und können zur Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses beitragen, das sich in einer Veränderung der kortikalen Organisation im somatosensorischen Kortex oder schmerzassoziierter Gehirnareale zeigt. Kortexareale mit nozizeptiver Funktion sind der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex (SI, SII), der vordere zinguläre Kortex (ACC), der insuläre Kortex (IC), die präfrontalen Kortizes (PFC) und der Thalamus (Apkarian et al., 2005).

Wie angenommen, wurde bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung vor der Therapie eine Veränderung der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize der betroffenen Extremität beobachtet. Mittels des **fMRI** wurde eine signifikante BOLD-Aktivität in somatosensorischen und schmerzassozierten kortikalen Arealen während der Bedingung „schmerzhafter Faustschluss der erkrankten Hand“ gefunden. Entsprechend den Ergebnissen nozizeptiver Verarbeitung im Kortex bei chronischen Schmerzpatienten (SI: Duncan et al., 1998; Petrovic et al., 1999; May et al., 2000; Willoch et al., 2000; Gracely et al., 2002/ SII: Duncan et al., 1998; Petrovic et al., 1999; Gracely et al., 2002/ MI: Hsieh et al., 1996; May et al., 2000; Willoch et al., 2000/ SMA: Hsieh et al., 1996; Petrovic et al., 1999/ temporal: Hsieh et al., 1996; Rosen et al., 1996; May et al., 2000/ parietal: Peyron et al., 1998; Petrovic et al., 1999/ Cingulum medial: Weiler et al., 1995; Hsieh et al., 1996; Petrovic et al., 1999/ Präfrontalen Kortizes: Hsieh et al., 1996; Rosen et al., 1996, Duncan et al., 1998; Peyron et al., 1998; May et al., 2000; Willoch et al., 2000), wurde vor der Therapie in folgenden kortikalen und subkortikalen Arealen eine signifikante Aktivierung registriert: SI, SII, MI, SMA, temporaler Kortex, parietaler Kortex, Cingulum medial und präfrontalen Kortizes.

Basierend auf den Erkenntnissen einer kortikalen somatosensorischen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) bei CRPS-Patienten, die sich in einem verringerten Abstand zwischen DI und D5 der erkrankten Hand im Gegensatz zur gesunden Hand spiegelt (Juottonen, 2002, Maihöfner et al., 2003), sollte in dieser Studie mittels **MEG** die Veränderung der kortikalen Organisation in SI geprüft werden. Eine signifikante kortikale Reorganisation in SI der betroffenen Extremität konnte nicht bestätigt werden. Allerdings zeigte der Gruppenmittelwert des kortikalen Abstandes zwischen DI und D5 eine deutliche Verkleinerung der betroffenen im Vergleich zur nicht betroffenen Extremität. Eine mögliche Erklärung dafür, dass in dieser Studie der kortikale Abstand zwischen DI und D5 der erkrankten gegenüber der gesunden Hand nicht signifikant verkleinert war, wäre zu unterschiedliche Schmerzintensitäten (siehe Tab. 1: Ruhe- und Bewegungsschmerz bei Aufnahme) und die Verschiedenartigkeit des betroffenen peripheren Areals (das betroffene Handareal variierte von einem Glied eines Fingers bis alle 5 Finger mit Handrücken und Handinnenseite).

Einfluss der behandlungsinduzierten Analgesie auf die kortikale Reorganisation

Bei CRPS-Patienten zeigte sich nach erfolgreicher Therapie, die mit einer Schmerzreduktion einherging, eine kortikale Reorganisation, die sich in einer Veränderung der kortikalen Organisation ähnlich wie die der gesunden Extremität, spiegelt (Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005). Vor der Therapie zeigte sich bei unseren Patienten während des Faustschlusses der kranken Hand im Gegensatz zur gesunden Hand eine erhöhte Aktivierung in somatosensorischen und schmerzassoziierten Gehirnarealen. Die hier eingesetzte Behandlungsmethode (Memantine und Morphin) bewirkte einen signifikanten Rückgang der erhöhten Aktivierung in somatosensorischen und schmerzassoziierten Gehirnarealen, die mit einer signifikanten Schmerzreduktion einherging. Nach der Kombinationstherapie zeigte sich eine analoge Aktivierung in somatosensorischen und schmerzassoziierten Gehirnarealen der kranken und gesunden Hand während des Faustschlusses. In der Gruppe, die die Monomedikation erhalten hatte, wurde keine signifikante behandlungsinduzierte Veränderung der kortikalen Organisation somatosensorischer und schmerzassoziierten Gehirnareale ermittelt.

Mittels des **fMRI** wurde nach der Therapie mit der Kombinationsmedikation ein signifikanter Rückgang der BOLD-Aktivität in SI links (kontralateral), im frontalen superioren medialen Kortex links und im ACC links festgestellt, der mit einer signifikanten Schmerzreduktion einherging.

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) ist verantwortlich für die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzverarbeitung (Peyron et al., 2000). Die behandlungsinduzierte signifikante Reduktion der BOLD-Aktivität in SI könnte eine Wiederherstellung der sensorisch diskriminativen Fähigkeit aufzeigen. CPRS-Patienten mit neuropathischen Schmerzen besitzen eine stark verminderte 2-Punkt-Diskriminationsfähigkeit (Maier et al., 2003). Der signifikante Rückgang der BOLD-Aktivität in SI spiegelt eine Fokussierung des primären somatosensorischen Areals auf sein ursprüngliches Kortexareal zurück und könnte somit als Wiederherstellung der sensorisch diskriminativen Fähigkeit interpretiert werden.

Im frontalen superioren medialen Kortex findet die emotionale Verarbeitung und Reaktion auf Schmerz statt (Peyron et al., 1999). Bei chronischen Schmerzpatienten wurde eine stärkere Aktivierung im PFC gefunden (Apkarian et al., 2005). Die Autoren interpretierten ihr Ergebnis dahingehend, dass chronische Dauerschmerzen untrennbar mit Emotionen verbunden sind. Der Schmerz wird als unangenehm empfunden, löst Angst aus, manchmal Ärger und Wut, Verzweiflung und Enttäuschung. Eine Aktivierung im PFC wird mit einer ängstlichen Erwartung auf den Schmerz in Verbindung gebracht (Sawamoto et al., 2000; Porro et al., 2002; Villemure & Bushnell, 2002). Die therapieinduzierte signifikante Reduktion der BOLD-Aktivität im frontalen superioren medialen Kortex der Verum-Gruppe könnte somit einen veränderten emotionalen Umgang mit der CRPS-Erkrankung nach der Behandlung darstellen. Die Patienten haben keine Angst mehr vor schmerzenden Bewegungen, sie befinden sich nicht mehr in stetiger ängstlicher Erwartung auf den Schmerz, sie sind nicht mehr verzweifelt, ärgerlich und wütend.

Eine schmerzinduzierte Aktivierung des ACC reflektiert eine emotionale Erregung (Craig et al., 1996; Rainville et al., 1997) wie z.B. Verzweiflung (Jones et al., 1995), Aversion (Vogt et al., 1996) und Furcht (Devinsky et al., 1995; Drevets et al., 1997). Je höher die BOLD-Aktivität im ACC ist, desto stärker ist die Verzweiflung, die Aversion und die Furcht (Rainville et al., 1997). Die behandlungsinduzierte signifikante Reduktion der

BOLD-Aktivität im ACC der Verumgruppe könnte somit eine veränderte emotionale Erregung nach der Therapie darstellen. Die Patienten sind nicht mehr verzweifelt, fürchten sich nicht mehr vor eintretenden Schmerzen und empfinden keine Aversion mehr gegenüber ihrer betroffenen Hand.

Basierend auf den Erkenntnissen einer erfolgreichen therapieinduzierten Veränderung der kortikalen Organisation des primären somatosensorischen Kortex (SI) bei CRPS-Patienten, die sich in einer Vergrößerung des kortikalen Abstandes zwischen DI und D5 der erkrankten Hand spiegelt (Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005), sollte in dieser Dissertation mittels **MEG** die kortikale Reorganisation in SI geprüft werden. Eine behandlungsinduzierte signifikante kortikale Veränderung der Organisation in SI der betroffenen Extremität konnte in der Studie bestätigt werden. Der Gruppenmittelwert des kortikalen Abstandes zwischen DI und D5 zeigte eine kortikale Vergrößerung der betroffenen Extremität nach der Kombinationstherapie. Eine Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals repräsentierte eine stärkere Benutzung der dazugehörigen Extremität (Pascual-Leone et al., 1993; Liepert et al., 1995; Braun et al., 2000). Aufgrund der Schmerzreduktion konnten die Patienten der Verum-Gruppe ihre betroffene Hand wieder vermehrt einsetzen. Dieser zunehmende Einsatz der erkrankten Hand spiegelte sich in einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals.

In der Gruppe der Monomedikation wurde eine Verkleinerung des kortikalen Abstandes zwischen DI und D5 der betroffenen Extremität nach der Behandlung ermittelt. Da die Patienten der Plazebo-Gruppe nach der Therapie weiterhin starke Schmerzen (in Ruhe und Bewegung) hatten, setzten sie weiterhin ihre betroffene Hand kaum ein. Ein „nicht-Gebrauch“ spiegelte sich in einer Verkleinerung des dazugehörigen Repräsentationsareals (Liepert et al., 1995).

Die kortikalen Veränderungen der Handrepräsentation der gesunden Hand nach der Therapie spiegelten einen interessanten Trend. Eine signifikante kortikale Reorganisation konnte hier nicht bestimmt werden. Der Mittelwert der Verumgruppe zeigte jedoch darüber hinaus eine Verkleinerung der Handrepräsentation der gesunden Extremität und der Mittelwert der Plazebogruppe eine Vergrößerung der Handrepräsentation der gesunden Extremität. In der Literatur ist bekannt, dass eine stärkere Nutzung des entsprechenden Körperteils eine Ausbreitung der somatosensorischen Repräsentation bewirkt (Jenkins et

al., 1990; Nudo et al., 1996; Pascual-Leone et al., 1993; Braun et al., 2000). Da die Mono-Behandlung mit Morphin nur eine geringe Reduktion des Bewegungsschmerzes erzielte, waren die Patienten dieser Gruppe weiterhin darauf angewiesen, ihre gesunde Hand für Bewegungen einzusetzen, die normalerweise die betroffene Hand ausführen würde. Damit nutzte die Plazebogruppe massiv die gesunde Hand, deren kortikales Repräsentationsareal sich dadurch ausbreitete. Die Patienten, die mit Memantine und Morphin behandelt wurden, erreichten eine starke Reduktion ihres Bewegungsschmerzes. Durch die Verringerung des Bewegungsschmerzes konnte die betroffene Hand wieder stärker eingesetzt werden und die gesunde Hand eher vermindert. Eine Verminderung der Nutzung eines entsprechenden Körperteils kann eine Verkleinerung der somatosensorischen Repräsentation bewirken (Liepert et al., 1995).

Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und CRPS-Schmerz

Bei Patienten mit einer Amputation der oberen Extremität ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der Stärke der Phantomschmerzen (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997). Eine Veränderung der kortikalen Organisation ist nicht begrenzt auf Amputationsschmerz. Auch bei anderen neuropathischen Schmerzerkrankungen konnte eine kortikale Reorganisation beobachtet werden, die im Zusammenhang mit der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität steht (Techio et al., 2002; Maihöfner et al., 2003). Bei chronischen CRPS-Patienten konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der kortikalen Reorganisation positiv mit der subjektiven Intensität von neuropathischen Schmerzen korreliert (Maihöfner et al., 2003; Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005). Je stärker der Schmerz war, desto geringer war der kortikale Abstand von DI zu DV der betroffenen Extremität. Weiterhin präsentierte sich bei Patienten mit CRPS ein therapieinduzierter positiver Zusammenhang zwischen dem Rückgang der kortikalen Reorganisation und der Reduktion der Schmerzen (Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005).

In dieser Studie wurde mit der Methode der **Magnetoenzephalographie** der Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) und CRPS-Schmerz untersucht. In der vorliegenden Untersuchung fand sich eine Korrelation von $r=0.57$ zwischen dem Rückgang des Ruheschmerz und der

Vergrößerung des kortikalen Abstandes zwischen DI und DV (ausgedrückt im Winkelmaß Theta) der betroffenen Extremität sowie eine Korrelation von $r=0.56$ zwischen dem Rückgang des Bewegungsschmerz und der Vergrößerung des kortikalen Abstandes zwischen DI und DV der kranken Hand. Speziell bei CRPS-Patienten kann man erkennen, dass durch das Auftreten von Ruhe- und Bewegungsschmerzen ein „nicht-Gebrauch“ der betroffenen Hand stattfindet. Durch diesen sogenannten „nicht-Gebrauch“ der erkrankten Extremität verkleinert sich das entsprechende kortikale Repräsentationsareal (Liepert et al., 1995). Durch ein Bewegungs-Training erweitert sich die kortikale Repräsentationszone der Hand (Elbert et al., 1995; Sterr et al., 1998; Braun et al., 2000). In unserer Studie zeigte sich, dass die Verum-Patienten durch den starken Schmerzurückgang (in Ruhe und Bewegung) ihre betroffene Hand wieder gezielt zum Einsatz bringen konnten. Darüber hinaus konnten die Patienten der Verum-Gruppe in der täglichen Physio- und Ergotherapie einen schnellen Fortschritt erzielen, da sie durch die signifikante Verminderung der Schmerzen ihre Hand massiv trainieren konnten. Die Plazebo-Gruppe konnte aufgrund der nur sehr leichten Schmerzlinderung keine Fortschritte in der Beweglichkeit der erkrankten Hand verzeichnen.

Um den Zusammenhang zwischen der kortikalen Reorganisation in schmerzassoziierten Arealen und CRPS-Schmerz zu untersuchen, wurde die **funktionelle Magnetresonanztomographie** eingesetzt. Auch hier präsentierte sich basierend auf den Erkenntnissen einer Korrelation zwischen Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der subjektiven Intensität von Schmerzen (Maihöfner et al., 2003; Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005), ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und schmerzassoziierten (Amygdala, Thalamus, Insula) kortikalen und subkortikalen Arealen sowie dem Bewegungsschmerz und schmerzassoziierten (Insula, SII) kortikalen Arealen in der Gesamtstichprobe vor Studienbeginn. Die Zunahme des Ruheschmerzes korrelierte mit der Zunahme der BOLD-Aktivität der Amygdala (rechts: $r=0,52$; links: $r=0,63$), die verantwortlich ist für Schmerz- und Angst-bezogene negative Emotionen (Gao et al., 2004). Demnach bedeutete mehr Ruheschmerz, der durch seine dauernde Anwesenheit bedrohlich wirken konnte, die Zunahme von Schmerz- und Angst-bezogenen negativen Emotionen. Des Weiteren korrelierte der Ruheschmerz mit der BOLD-Aktivität im Thalamus (rechts: $r=0,56$; links: $r=0,54$), der eine bilaterale Zunahme seiner Aktivität bei Prozessen, die Aufmerksamkeit und Wachheit betreffen, zeigt (Nobre et al., 1997; Portas et al., 1998). Da der Ruheschmerz meist ein Dauerschmerz ist,

fokussierte der Patient seine Aufmerksamkeit auf den unerträglichen Schmerz. Mehr Ruheschmerz bedeutete hier eine stärkere aufmerksamkeitsbezogene Fokussierung auf den Schmerz, der sich in einer Zunahme der Thalamusaktivität äußerte. Weiterhin korrelierte der Ruheschmerz (rechts: $r=0,762$; links: $r=0,537$) sowie der Bewegungsschmerz (rechts: $r=0,558$; links: $r=0,495$) mit der BOLD-Aktivität der Insula, die bekannt ist für eine bilaterale Zunahme (Peyron et al., 2000) der Aktivität bei emotionalen Verarbeitungsprozessen (Philips et al., 1997; Morris et al., 1999). Eine Zunahme des Bewegungsschmerzes sowie des Ruheschmerzes ging demnach mit einer stärkeren emotionalen Verarbeitung einher. Darüber hinaus korrelierte der Bewegungsschmerz mit der BOLD-Aktivität in SII (rechts: $r=0,574$; links: $r=0,594$), das eine bilaterale Zunahme (Peyron et al., 2000) der Aktivität bei kognitiven Aspekten der Schmerzwahrnehmung in Bezug auf Aufmerksamkeit zeigt (Legrain et al., 2002; Nakamura et al., 2002).

Aufgrund der erfolgreichen Behandlung mit der Kombinationsmedikation (Memantine und Morphin) hatten die meisten Patienten der Verum-Gruppe nach der Therapie keine Schmerzen mehr. Weiterhin konnte auch in dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied der BOLD-Aktivität in schmerzassoziierten Arealen zur Ruhe-Bedingung ermittelt werden. Erklärbar ist dies durch die Tatsache, dass die Patienten nach der Therapie keine Schmerzen mehr während des durchgeführten Faustschlusses hatten. Da nach der erfolgreichen Behandlung weder Schmerzen noch eine kortikale Aktivierung schmerzassoziiertter Areale erfolgte, konnte für die Verum-Gruppe nach der Therapie kein Korrelationskoeffizient zwischen der Aktivierung schmerzassoziiertter kortikaler Areale und der subjektiven Intensität von neuropathischen Schmerzen angegeben werden.

In der Gruppe der Monotherapie (Morphin) fand sich nach der Behandlung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und schmerzassoziierten (Amygdala, Insula, temporal) kortikalen Arealen sowie dem Bewegungsschmerz und schmerzassoziierten (Insula, temporal) kortikalen Arealen. Ein direkter Vergleich mit der Gesamtstichprobe vor der Behandlung zeigte, dass in der Placebogruppe auch nach der Monotherapie die subjektive Intensität des Ruheschmerzes mit der Aktivität der Amygdala und Insula korrelierte sowie der Bewegungsschmerz mit der Aktivität der Insula. Erweitert wurde die korrelative Beziehung zwischen der subjektiven Schmerzstärke und der BOLD-Aktivität schmerzassoziiertter Areale um ein weiteres Areal der neuronalen Schmerzmatrix. Der Ruheschmerz (rechts: $r=0,95$; links: $r=0,85$) sowie der Bewegungsschmerz (rechts:

$r=0,81$) korrelierte signifikant mit der BOLD-Aktivität im Temporalen Pol, der mit Lernen und Konditionierung bekannt ist (Dupont, 2002). Der Wegfall des Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation im Thalamus und SII und der subjektiven Intensität des Schmerzes ließ sich durch das 8-wöchige Physio- und Ergotherapie-Training erklären. Thalamus (Nobre et al., 1997; Portas et al., 1998) und SII (Legrain et al., 2002; Nakamura et al., 2002) sind involviert in kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung und der Aufmerksamkeit. Alle Patienten erhielten ein 8-wöchiges Physio- und Ergotherapie-Training. Das Behandlungskonzept beinhaltete nicht nur ein Training der betroffenen Hand, sondern ein Ganzkörpertraining. Dadurch lernten die Patienten eine kognitive Umfokussierung vom Schmerz auf neue körperliche Aktivitäten.

Psychologische Variablen

Chronische Schmerzen und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen führen bei den Betroffenen nicht selten zu einer Verschlechterung der gesamten Lebenssituation. Der Patient fühlt sich nicht mehr imstande, beruflichen und privaten Aktivitäten nachzugehen, und beginnt, sich aus seinen sozialen Kontakten zurückzuziehen. Die Vitalität nimmt drastisch ab. Daran gekoppelt nehmen Gedanken der Hilf- und Hoffnungslosigkeit bis hin zu depressiven Verstimmungen zu, die oft durch zahlreiche erfolglose Behandlungsversuche verstärkt werden. Das psychische Wohlbefinden sinkt. Passive Bewältigungsstrategien wie das Katastrophisieren haben zur Folge, daß Versuche, die Schmerzen zu bekämpfen, nicht mehr unternommen werden, so daß psychologische Faktoren langfristig zu einer weiteren Chronifizierung der Schmerzen beitragen können.

Die Ergebnisse der psychologischen Schmerzdiagnostik zeigten nach der 8-wöchigen Behandlung eine signifikante Abnahme der psychometrischen Beeinträchtigung in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe, in der sich keine signifikante Veränderung ergab. Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich für die subjektive Beeinträchtigung, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung und Depressivität. Deutliche Unterschiede in der Gruppe präsentierten sich für das psychische Wohlbefinden, die soziale Funktionsfähigkeit und das Katastrophisieren sowie aktive Bewältigen der Schmerzerkrankung.

In Studien zur subjektiven Schmerzintensität gehörten die Maße zur Beeinträchtigung durch den Schmerz zu den prädiktionsstärksten (Kröner-Herwig et al., 1996). Die

psychometrischen Daten zur subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz zeigten, dass die verwendete Kombination aus den Medikamenten Memantine und Morphin zu einer signifikanten Reduktion der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz führte. Durch die Behandlung alleine mit Morphin zeigte sich dagegen keine signifikante Reduktion der schmerzbedingten Beeinträchtigung.

Bei CRPS sind depressive Verstimmungen und Angststörungen am häufigsten, so dass eine entsprechende psychologische Betreuung wichtig ist (Wasner et al., 2003). Die psychologisch diagnostizierten Daten zur Beurteilung einer depressiven Störung zeigten, dass in der Gruppe, die die Kombinationsmedikation erhalten hat, eine signifikante Abnahme des vor der Therapie erhobenen Depressivitätsscore nach Behandlung zu verzeichnen war. In der Gruppe, die nur ein Medikament (Morphin) erhalten hatte, konnte keine therapieinduzierte signifikante Veränderung des Depressivitätsscore gezeigt werden.

Eine Schmerzlinderung schlägt sich in einer Verbesserung in verschiedenen Lebensbereichen ab (Flor et al., 1992). So zeigte sich in der Verumgruppe, die eine therapieinduzierte signifikante Schmerzlinderung erfahren hatte, eine signifikante Zunahme der Vitalität und positiver persönlicher Gesundheitswahrnehmung, eine deutliche Zunahme sozialer Aktivitäten und von Bewältigungsstrategien, eine deutliche Abnahme der katastrophisierenden Gedanken hinsichtlich der Erkrankung und eine leichte Abnahme der Angst vor schmerzenden Bewegungen.

Es konnte gezeigt werden, dass in der Gesamtstichprobe das Ausmaß der kortikalen Reorganisation bzw. die Erhöhung der BOLD-Aktivierung in schmerzassoziierten kortikalen Arealen positiv mit dem Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung, der sozialen Aktivität und den katastrophisierenden Selbstinstruktionen korreliert war. Je stärker die Aktivität schmerzassoziiierter kortikaler Areale war, umso massiver zeigten sich schmerzbedingte Beeinträchtigungen im Alltag, ein Rückgang sozialer Aktivitäten und eine Zunahme katastrophisierender Selbstinstruktionen.

Da nach der erfolgreichen Behandlung die Verumgruppe weder Schmerzen noch eine kortikale BOLD-Aktivierung schmerzassoziiierter Areale zeigte, konnte für diese Gruppe nach der Therapie kein Korrelationskoeffizient zwischen der Aktivierung schmerzassoziiierter kortikaler Areale und der subjektiven Beeinträchtigung, der sozialen Aktivität und den katastrophisierenden Selbstinstruktionen angegeben werden.

Die Plazebogruppe zeigte dagegen nach der 8-wöchigen Therapie weiterhin einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Erhöhung der BOLD-Aktivierung in schmerzassoziierten kortikalen Arealen und dem Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung, der sozialen Aktivität und den katastrophisierenden Selbstinstruktionen.

Einfluß der behandlungsinduzierten Analgesie auf die Veränderung von Schmerzschwellen an der betroffenen Extremität

Plastische Veränderungen auf kortikaler Ebene führen auch zur Modifikation der Größe der rezeptiven Felder der betroffenen Neurone (Eysel, 1992; Spengler & Dinse, 1994), weshalb auch Veränderungen der psychophysikalischen Maße (Schmerzschwelle) erwartet werden können (Cohen et al., 1996). Basierend auf diesen Erkenntnissen sollte in dieser Studie geprüft werden, ob sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Intensität von Schmerzschwelle und dem Ausmaß der plastischen Veränderung auf kortikaler Ebene darstellte. In der Gesamtstichprobe zeigte sich in den Werten der mechanischen Schmerzschwelle sowie Druckschmerzschwelle kein signifikanter Zusammenhang mit dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation. Auch nach der Therapie erreichte dieser Zusammenhang weder in der Verum- noch in der Plazebogruppe statistische Signifikanz. Vergleicht man die Werte der Schmerzschwellen der Gesamtstichprobe vor Studienbeginn an der betroffenen Hand mit denen einer Normstichprobe, so wird deutlich, dass keiner der Patienten in den Werten der mechanischen Schmerzschwelle sowie Druckschmerzschwelle von der Normstichprobe (Rolke et al., 2005) abwich und damit pathologisch auffällig wäre. Auch nach Studienende zeigte kein Patient, weder in der Plazebo- noch in der Verum-Gruppe, eine Abweichung gegenüber der Normstichprobe in der Empfindlichkeit bezüglich der mechanischen Schmerzschwelle sowie Druckschmerzschwelle. Das Ausbleiben einer pathologischen Relevanz wurde gefestigt durch das Ergebnis einer fehlenden therapieinduzierten signifikanten Abnahme der Differenz der Werte der mechanischen Schmerzschwelle sowie Druckschmerzschwelle zwischen gesunder und betroffener Hand. Eine Erklärung für den fehlenden systematischen Zusammenhang zwischen plastischen Veränderungen und Veränderungen der psychophysikalischen Maße, wäre in der Annahme zu suchen, dass gerade bei der CRPS-Erkrankung die periphere Sensibilisierung nicht einhergeht mit einer zentralen Sensibilisierung oder umgekehrt. Die Veränderungen in der Peripherie wären demnach ein eigenständiger Prozess, der in keinem

Zusammenhang steht mit kortikalen Prozessen. Ob periphere und kortikale Prozesse miteinander verküpft sind, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Hierzu müssten etliche Parameter in der Peripherie erhoben werden wie z.B. Wahrnehmungsschwellen (warm, kalt), Hitzeschmerzschnellen (heiß, kalt), Allodynie etc.

Das CRPS ist ein neuropathisches Krankheitsbild, das sich von anderen neuropathischen Schmerzerkrankungen durch die Verschiedenartigkeit der Symptome (somatosensorisch, autonom, trophisch, motorisch, Gelenk- und Knochenveränderungen) und damit der betroffenen Ebenen unterscheidet. Basierend auf dieser Tatsache müsste untersucht werden, ob gerade bei der neuropathischen Schmerzerkrankung CRPS das Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Veränderungen psychophysischer Masse und plastischer Veränderungen auf kortikaler Ebene eine klinische Relevanz erhält.

Verträglichkeit des NMDA-Antagonisten Memantine mit Morphin bei Patienten mit CRPS und Kontrolle durch die Monotherapie Morphin

Unter der Einnahme von Morphin können Nebenwirkungen auftreten wie Müdigkeit, Schwindel, Atemdepression, Übelkeit, Schwitzen oder Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen hängen von der Schnelligkeit der Aufdosierung ab. Je schneller aufdosiert wird, umso plötzlicher und/oder verstärkt können die beschriebenen Nebenwirkungen auftreten.

Unter der Einnahme von NMDA-Antagonisten können psychomimetische Nebenwirkungen auftreten, die im Extremfall einer psychotischen Symptomatik mit Verwirrtheit und Halluzinationen ähnlich sein können. Ursache dieser Effekte ist eine Aufhebung GABAerger Hemmung der Acetylcholinausschüttung und damit eine cholinerge Übererregung (Olney et al., 1991, 1995 a, b). Das Ausmaß der Nebenwirkungen variiert dabei mit der Affinität des Präparates zur PCP-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor. Substanzen wie MK-801, die eine ausgeprägte Rezeptorbindung aufweisen und damit hoch effektive NMDA-Rezeptorantagonisten sind, können aus diesem Grund nicht am Menschen eingesetzt werden. Zusätzlich hängen die Nebenwirkungen auch von der Schnelligkeit der Aufdosierung ab: Je kürzer der Zeitraum, in dem die Dosissteigerung vorgenommen wird, desto stärker können die auftretenden Nebenwirkungen sein. Von den Patienten werden gerade die psychomimetischen Nebenwirkungen als sehr unangenehm

und beeinträchtigt erlebt, so daß der klinische Einsatz von NMDA-Antagonisten bislang eher limitiert war (Eide et al., 1995; Ilkjaer, 1996; Weber, 1998). In der Studie wurde ein niederpotenter NMDA-Antagonist verwendet - Memantine, der sich durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet. Die Patienten, die eine Kombination aus Memantine und Morphin erhalten haben, gaben im Vergleich zur Gruppe, die nur Morphin erhalten hat, keine verstärkte Müdigkeit, Benommenheit, ein stärkeres Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, innere Unruhe, Ängste und Verwirrtheit zu Studienbeginn an. Diese Symptome nahmen weder in der Verummedikation noch in der Plazebomedikation zu, so daß keine Unverträglichkeiten gegenüber Morphin und im speziellen gegenüber dem NMDA-Antagonisten gezeigt werden konnte.

10. Synopse und Ausblick

In dieser Arbeit wurde eine Untersuchung vorgestellt, die sich mit der therapeutischen Effizienz der Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten mit einem Opiat bei der Schmerzerkrankung CRPS beschäftigte. Durch eine Kombinationsmedikation von Opioiden und NMDA-Blockern konnte ein additiver analgetischer Effekt erzielt werden. Eine Vielzahl von vorwiegend tierexperimentellen Untersuchungen zeigte, daß die Ausbildung einer Toleranz unter Opioidtherapie durch gleichzeitige Gabe eines NMDA-Antagonisten verhindert werden kann (Herman et al., 1995; Trujillo, 1995; Manning et al. 1996, Popik & Skolnick, 1996 Quartaroli et al., 2001; Martinez et al., 2002; Kozela et al., 2003). Bisher existieren jedoch kaum klinische Studien zur Effizienz der Kombination eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzen (Caruso et al., 2000; Katz et al., 2000; Chevlen et al., 2000). Untersucht wurde die pharmakoinduzierte Verringerung der Schmerzen in einer plazebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie. Die Verum-Gruppe wurde mit einer Kombination aus den Medikamenten Memantine und Morphin behandelt, und die Kontroll-Gruppe erhielt ein Plazebopräparat und Morphin. Bildgebende Verfahren (MEG, fMRI) wurden benützt um das Behandlungsziel – Analgesie zu evaluieren. Die Forschung der letzten Jahre hat deutlich gemacht, dass chronische Schmerzen zu einer dauerhaften Veränderung der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize führen. Mit der Methode der Magnetoenzephalographie (MEG) sollte die kortikale Organisation des primären somatosensorischen Kortex (SI) untersucht werden und schmerzkorrelierte Veränderungen erfasst werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) wurde eingesetzt, um die BOLD-Aktivität schmerzassoziierter kortikaler Areale aufzuzeichnen und schmerzkorrelierte Veränderungen mittels pharmakologischer Intervention zu untersuchen.

Während die Kombination aus Memantine und Morphin eine signifikante Schmerzlinderung erzielte, konnte bei der alleinigen Gabe von Morphin keine signifikante Schmerzlinderung beobachtet werden. Damit scheint der NMDA-Antagonist Memantine in Kombination mit Morphin auf CRPS-Schmerzen einen starken therapeutischen Effekt zu haben. Dieser Befund bestätigte die wenigen klinischen Ergebnisse aus früheren Untersuchungen. (Caruso et al., 2000; Katz et al., 2000; Chevlen et al., 2000).

Basierend auf den Erkenntnissen einer erfolgreichen therapieinduzierten Veränderung der kortikalen Organisation des primären somatosensorischen Kortex (SI) bei CRPS-Patienten (Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005), konnte in der Gruppe der Verumpatienten gegenüber der Placebogruppe eine behandlungsinduzierte signifikante kortikale Veränderung der Organisation in SI der betroffenen Extremität bestätigt werden. Vor der Therapie zeigte sich während des Faustschlusses der kranken Hand eine stärkere Aktivierung in SI wie während des Faustschlusses der gesunden Hand. Nach der Kombinationstherapie reduzierte sich die Aktivierung in SI und wies nun eine ähnliche SI-Aktivierung auf wie die des Faustschlusses der gesunden Hand. Weiterhin präsentierte sich ein therapieinduzierter positiver Zusammenhang ($r=0,56$) zwischen dem Rückgang der kortikalen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) und der Reduktion der Schmerzen. Dieses Ergebnis bestätigte die wenigen klinischen Ergebnisse aus MEG-Untersuchungen (Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005).

Weiterhin bewirkte die hier eingesetzte Kombinationsmedikation (Memantine und Morphin) eine signifikante Veränderung der kortikalen Organisation ähnlich wie die der gesunden Extremität in somatosensorischen und schmerzassoziierten kortikalen Repräsentationsarealen. Mittels des fMRI wurde nach der Behandlung mit Memantine und Morphin ein signifikanter Rückgang der BOLD-Aktivität in SI links (kontralateral), im frontalen superioren medialen Kortex links und im ACC links festgestellt, der mit einer signifikanten Schmerzreduktion einherging. In der Gruppe, die die Monomedikation erhalten hat, wurde keine signifikante behandlungsinduzierte Veränderung der kortikalen Organisation somatosensorischer und schmerzassoziierter Gehirnareale ermittelt. Auch hier fand sich basierend auf den Erkenntnissen einer Korrelation zwischen Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der subjektiven Intensität von Schmerzen (Maihöfner et al., 2003; Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005), ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und schmerzassozierten (Amygdala, Thalamus, Insula) kortikalen Arealen sowie dem Bewegungsschmerz und schmerzassozierten (Insula, SII) kortikalen Arealen in der Gesamtstichprobe vor Studienbeginn. Da nach der erfolgreichen Behandlung mit Memantine und Morphin weder Schmerzen noch eine kortikale Aktivierung schmerzassoziierter Areale erfolgte, konnte für die Verum-Gruppe nach der Therapie kein Korrelationskoeffizient zwischen der Aktivierung schmerzassoziierter kortikaler Areale und der subjektiven Intensität von neuropathischen Schmerzen ermittelt werden. In der Gruppe der Monotherapie (Morphin)

zeigte sich nach der Behandlung weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und schmerzassoziierten kortikalen Arealen sowie dem Bewegungsschmerz und schmerzassoziierten kortikalen Arealen.

Die Ergebnisse der psychologischen Schmerzdiagnostik zeigten nach der 8-wöchigen Behandlung eine signifikante Abnahme der psychometrischen Beeinträchtigung in der Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe, in der sich keine signifikante Veränderung ergab. Signifikante Gruppenunterschiede konnten für die subjektive Beeinträchtigung, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung und Depressivität ermittelt werden. Deutliche Unterschiede in der Gruppe fanden sich für das psychische Wohlbefinden, die soziale Funktionsfähigkeit und das Katastrophisieren sowie das aktive Bewältigen der Schmerzerkrankung.

Die Studie bestätigte die in der Literatur bestehende Ansicht (Sang, 2000; Portenoy, 2000; Maier et al., 2003), dass die Kombinationsmedikation aus Morphin mit einem NMDA-Antagonisten einen vielversprechenden Ansatz zur Therapie von neuropathischen Schmerzen darstellt. Die analgetische Wechselwirkung von Memantine und Morphin könnte eine Lösung aus dem therapeutischen Dilemma in der Behandlung von CRPS-Schmerzen offenbaren.

Aufgrund der Kombination aus Untersuchungen zur Schmerzsymptomatik und den zeitaufwendigen magnetoenzephalographischen und magnetresonanztomographischen Messungen wurden in die Studie im Vergleich zu anderen klinischen Studien zur Wirksamkeit von Pharmaka nur wenige Patienten aufgenommen. Unsere Daten können daher für die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten Memantine kombiniert mit Morphin in der Therapie von chronischen CRPS-Schmerzen nur ein erster, jedoch erfolgversprechender Anhaltspunkt sein. Die Effizienz im klinischen Einsatz muß nachfolgend in klinischen Studien mit größerer Stichprobenzahl getestet werden.

11. Literatur

Adami, S., Fossaluzza, V., Gatti, D., Fracassi, E. & Braga, V. (1997). Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis*, 56, 201–204.

Allen, G., Galer, B.S. & Schwartz, L. (1999). Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain*, 80, 539–544.

Amin, P. & Sturrock, N.D. (2003). A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 20, 114–118.

Andersson, J.L., Lilja, A., Hartvig, P., Langström, B., Gordh, T., Handwerker, H. & Torebjörk, E. (1997). Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 117, 192–9.

Apkarian A.V. & Shi T. (1994). Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci*, 14, 6779–6795.

Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D. & Zbieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health a disease. *Eur J Pain*, 9, 1, 463–484.

Atkins, R.M., Duckworth, T. & Kanis, J.A. (1989). Algodystrophy following Colles' s fracture. *J. Hand. Surg*, 14, 161–164.

Atkins, R.M., Tindale, W., Bickerstaff, D., Kanis, J.A. (1993). Quantitative bone scintigraphy in reflex sympathetic dystrophy. *Br. J. Rheumatol.*, 32, 41–45.

Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev*, 22, 229–244.

Backonja, M., Arndt, G., Gombar, K.A., Check, B. & Zimmermann, M. (1994). Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 56, 150–157.

Backonja, M., Beydoun, A., Edwards, K.R., Schwartz, S.L., Fonseca, V., Hes, M., La Mareaux, L. & Garofalo, E. (1998) Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280, 1831–1836.

Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S. and Hyde, J. S. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.*, 25, 390–397.

Backonja, M., Arndt, G., Gombar, K.A., Check, B. & Zimmermann, M. (1994). Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 56, 51–57.

Backonja, M. (2002). Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 59, 14–17.

Baron, R. & Maier, C. (1996). Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain*, 67, 317–326.

Baron, R., Levine, J.D. & Fields, H.L. (1999). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 22, 678–695.

Baron, R. & Jänig, W. (1998). Schmerzsyndrome mit ursächlicher Beteiligung des sympathischen Nervensystems. *Aneesthesist*, 47, 4–23.

Baron, R. (2000). Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anaesthesist*, 49, 373–386.

- Baron, R., Maier, C. & Ulrich, H.W. (2001). Komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS)-sympathische Reflexdystrophie und Kausalgie. In Zens, M. & Jurna, I. (Hrsg) Lehrbuch der Schmerztherapie-Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung, 2. Auflage Wissenschaftliche Verlagsunion Stuttgart, 625-642.
- Baron, R. & Wasner, G. (2001). Complex regional pain syndromes. *Curr Pain Headache Rev*, 5, 114-123.
- Baron, R., Binder, A., Ulrich, W. & Maier, C. (2002). Komplexe regionale Schmerzsyndrome. *Der Nervenarzt*, 4, 305-319.
- Baron, R., Schattschneider, J, Binder, A., Siebrecht, D. & Wasner, G. (2002). Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 359, 1655-1660.
- Basbaum, A.I. & Jessell, T.M. (2000). The perception of pain. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. Principles of neural science, 4th edn., McGraw-Hill, New York, 472.
- Bhatia, K.P., Bhatt, M.H. & Marsden, C.D. (1993). The causalgia-dystonia syndrome. *Brain*, 116, 843-851.
- Beek, W.J. van de, Schwartzman, R.J., Nes, S.I. van, Delhaas, E.M., Hilten, J.J. van (2002) Diagnostic criteria used in studies of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 58, 522–526.
- Benoist, J.M., Gautran, M. & Guilbaud, G. (1999). Experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve: changes in neuronal activities in the somatosensory cortices corresponding to the infraorbital nerve. *Experimental Brain Research*, 126, 383-398.
- Bettler, B. & Mülle, C. (1995). Review: neurotransmitter receptors. II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology*, 34, 123.
- Bickerstaff, D.R. & Kanis, J.A. (1994). Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br J Rheumatol* 33, 240–248.
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Töpfner, S., Grodd, W., Taub, E. & Flor, H. (1997). Effects regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *The Journal of Neuroscience*, 17 (14), 5503-5508.
- Birklein, F., Sittle, R., Spitzer, A., Claus, D., Neundörfer, B. & Handwerker, H. O. (1997). Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain*, 69, 49-54.
- Birklein, F., Riedl, B., Neundörfer, B., Handwerker, H.O. (1998). Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 75, 93–100.
- Birklein, F., Riedl, B., Sieweke, N., Weber, M., Neundörfer, B. (2000). Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*, 101, 262–269.
- Birklein, F. & Handwerker, H.O. (2001). Complex regional pain syndrome: how to resolve the complexity? *Pain*, 94, 1-6.
- Birklein, F., Riedl, B., Sieweke, N., Weber, M. & Neundörfer, B. (2000). Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*, 101, 262–269.
- Birklein, F., Schmelz, M., Schifter, S. & Weber, M. (2001). The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 57, 2179–2184.
- Blumberg, H. (1992). Clinical, pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In : Jänig, W., Schmidt, R.F. (eds.). Pathophysiological mechanisms and clinical implications, 29-50. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim.

- Bonica, J.J. (1990). Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica, J.J, the management of pain. Lea & Febiger, Philadelphia, Vol. I, 2nd ed., 220-243.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125, 1326–1336.
- Boureau, F., Koskas-Sergent, A.S. & Doubrere, J. – F. (1992). Necessite de reevaluation du risque de dependance avec les analgesiques chez le malade douloureux. *Therapie*, 47(6), 513-518.
- Braun, C., Schweizer, R., Elbert, T., Birbaumer, N. & Taub, E. (2000). Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *Journal of Neuroscience*, 20, 446-450.
- Bruehl, S., Lubenow, T.R., Nath, H., Ivankovich, O. (1996). Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain*, 12, 316–325.
- Bruehl, S., Harden, R.N., Galer BS, Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M:K. & Stanton-Hicks, M. (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*, 81, 147–154.
- Bruehl, S., Harden, R.N. & Galer, B.S. (2001). Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*, 95, 119-124.
- Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B. & Weiller, C. (2002) Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 22, 970–976.
- Buchner, H., Adams, L., Knepper, A., Ruger, R., Laborde, G., Gilsbach, J.M., Ludwig, I., Reul, J. & Scherg, M. (1994). Preoperative localization of the central sulcus by dipole source analyse of early somatosensory evoked potentials and three-dimensional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 80, 849-856.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36). Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Bush, G., Luu, P. & Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4, 215–222.
- Byas-Smith, M.G., Max, M.B., Muir, J. & Kingman, A. (1995). Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage „enriched enrollment“ design. *Pain*, 60, 267–274.
- Calder, J.S., Holten, I. & McAllister, R.M. (1998). Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg*, 23, 147–150.
- Carlton, S.M. & Hargett, G.L. (1995). Treatment with the NMDA antagonist memantine attenuates nociceptive responses to mechanical stimulation in neuropathic rats. *Neuroscience Letters*, 198, 115-118.
- Caruso, F. (2000). Morphidex pharmacokinetic studies and single-dose analgesic efficacy studies in patients with postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*, 31-36.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J. & Frey, K.A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 71, 802-807.
- Casey K.L., Morrow, T.J., Lorenz, J. & Minioshima, S. (2001). Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol*, 85, 951–959.
- Castro-Alamancos, M.A., Donoghue, J.P. & Connors, B.W. (1995). Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *Journal of Neuroscience*, 15, 5324-5333.

- Caterina, M.J. & Julius, D. (1999). Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr Opin Neurobiol*, 9 (5), 525-530.
- Chapman, V. & Dickenson, A.H. (1992). The combination of NMDA antagonism and morphine produce profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res.*, 573, 321-323.
- Chapman, V., Haley, J.E. & Dickenson, A.H. (1994). Electrophysiologic analysis of preemptive effects of spinal opioids on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated events. *Anesthesiology*, 81, 1429-1435.
- Chelimsky, T.C., Low, P.A., Naessens, J.M., Wilson, P.R., Amadio, P.C., O'Brien, P.C. (1995). Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc*, 70, 1029-1040.
- Chen, H-S, Pellegrini, J.W., Aggarwal, S.K., Lei, S.Z., Warach, S., Jensen, F.E. & Lipton, S.A. (1992). Open channel block of NMDA responses by memantine: Therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J. Neurosci*, 12, 4427-4436.
- Chen, L. & Mae Huang, L.-Y. (1992). Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-rezeptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*, 356, 521-523.
- Chen, R., Corwell, B., Yaseen, Z., Hallett, M., & Cohen, L.G. (1998). Mechanisms of cortical reorganization in lowerlimb amputees. *Journal of Neuroscience*, 18, 3443-3450.
- Chen, Y., Michaelis, M., Janig, W., & Devor, M. (1996). Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic-sensory coupling in injured sensory neurons. *Neurophysiology*, 76, 3721-3730.
- Chen, J.I., Ha, B., Bushnell, M.C., Pike, B. & Duncan, G.H. (2002). Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J Neurophysiol*, 88, 464-474.
- Chevlen, E. (2000). Morphine with dextromethorphan: conversion from other opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*, 19, 42-49.
- Choi, D.W. (1992). Bench to bedside: the glutamate connection. *Science*, 258, 241.
- Christensen, K., Jensen, E.M., & Noer, I. (1982). The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir. Scand.*, 148, 653-655.
- Christensen, D., Guilbaud, G. & Kayser, V. (2000). Complete prevention but stimulus-dependent reversion of morphine tolerance by the glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 in neuropathic rats. *Anesthesiology*, 92(3), 786-794.
- Celerier, E., Laulin, J., Larcher, A., Le Moal, M. & Simonnet, G. (1999). Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res*, 847, 18-25.
- Ciccone, D.S., Bandilla, E.B. & Wu, W. (1997) Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 71, 323-333.
- Coderre, T.J. & Melzack, R. (1992). The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neuroscience*, 12, 3665.
- Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C., Duncan, & G.H. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *Journal of Neuroscience*, 14, 4095-4108.
- Cohen, m. J., Song, Z.-K., Schandler, S. L., Ho, W.-H. & Vulpe, M. (1996). Sensory detection and pain thresholds in spinal cord injury patients with and without dysesthetic pain, and in chronic low back pain patients. *Somatosensory and motor Research*, 13 (1), 29-37.
- Colpaert, F.C. (1996). System theory of pain and of opiate analgesia: No tolerance to opiates. *Pharmacol Rev* 48, 402.

- Conti, F., Minelli, A & Pons, T.P. (1996). Changes in glutamate immunoreactivity in the somatic sensory cortex of adult monkeys induced by nerve cuts. *Journal of Comparative Neurology*, 368(4): 503-515.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages, *Comput Biomed Res*, 29, 162-173.
- Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A. & Bushnell, M.C. (1996). Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-260.
- Craig, A.D. (2003) Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*, 26, 1–30.
- Cusick, C.G. (1991). Nerve-injury induced depletion of tachikinin immunoreactivity in the somatosensory cortex of adult squirrel monkeys. *Brain Research*, 568, 314-318.
- Darian-Smith, C. & Gilbert, C.D. (1994). Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature*, 368, 737-740.
- Davies, S.N. & Lodge, D. (1987). Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Research*, 424, 402-406.
- Davis, K.D., Treede, R.D., Raja, S.N., Meyer, R.A. & Campbell, J.N. (1991). Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 47, 309–317.
- Davis, K.D., Taylor, S.J., Crawley, A.P., Wood, M.L. & Mikulis, D.J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*, 77, 3370–3380.
- Dejgard, A., Petersen, P. & Kastrup, J. (1988). Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet*, 1, 9–11.
- Demangeat, J.L., Constantinesco, A., Brunot, B., Foucher, G., Farcot, J.M. (1988). Three-phase bone scanning in reflex sympathetic dystrophy of the hand. *J. Nucl. Med.*, 29, 26-32.
- Derbyshire, S.W.G., Jones, A.K.P., Gylulai, F., Clark, S., Townsend, D. & Firestone, L.L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73, 431-445.
- Derbyshire, S.W.G. & Jones, A.K.P. (1998). Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain*, 76, 127-135.
- Dertwinkel, R., Strumpf, M., Hosbach, I., Donner, B., Zenz, M. (1999) Phantomschmerzprophylaxe - Therapeutische Optionen und Perspektiven. *Der Schmerz*, (Supplement 1) 13, 29.
- Dertwinkel, R., Heinrichs, C., Senne, I., Tegenthoff, M., Weiss, T., Mailin, J-P., Zenz, M.& Maier, C.(2002). Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine – results of a pilot study. *Acute Pain*, 4, 12-16.
- Desmedt, J.E. & Tomberg, C. (1989). Mapping early somatosensory evoked potentials in selective attention: critical evaluation of control conditions used for titrating by difference the cognitive P30, P40, P100 and N140. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 74, 321346.
- Deuschl, G., Blumberg, H. & Lücking, C.H. (1991). Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch. Neurol.*, 48, 1247-1252.
- Devinsky, O., Morell, M.J. & Vogt, B.A., (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118, 279-306.
- Dickenson, A.H. & Sullivan, A.F. (1987). Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*, 26, 1235-1238.

- Dickenson, A.H. & Sullivan, A.F. (1990). Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Brain Research*, 506, 31-39.
- Dickenson, A.H., Sullivan, A.F., Stanfam L.C. & McQuay, H.J. (1991).
- Dickenson, A.H. & Aydar, E. (1991). Antagonism at the glycine site of the NMDA receptor reduces spinal nociception in the rat. *Neurosci. Lett.*, 121, 263-266.
- Dickenson, A.H. (1994). NMDA receptor antagonist as analgesics. In: *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Progress in pain research and management.* Fields LF, Liebeskind JC (Hrsg.). IASP Press, Seattle, 1, 173-187.
- Dickenson, A.H. (1995). Spinal cord pharmacology of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 74, 193-200.
- Dickenson, A.H. (1995). Central acute pain mechanisms. *Ann. Med.*, 27, 223-227.
- Dillmann, U., Nilges, P., Saile, H. & Gerbershagen, H.U. (1994). Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Der Schmerz*, 8, 100-114.
- Disbrow, E., Litinas, E., Recanzone, G.H. (2002) Thalamocortical connections of the parietal ventral area (PV) and the second somatosensory area (S2) in macaque monkeys. *Thalamus Relat Syst*, 1, 289-302.
- Dong, W.K., Salonen, L.D., Kawakami, Y., Shiwaku, T., Kaukoranta, E.M. & martin, R.F. (1989). Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res*, 484, 314-324
- Dong W.K., Chudler, E.H, Sugiyama, K., Roberts, V.J. & Hayashi, T. (1994). Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF) of unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol*, 72, 542-564.
- Dougherty, P.M., Palecek, J., Paleckova, V., Sorkin, L.S., Willis, W.D. (1992). The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli. *J Neurosci*, 12, 3025.
- Doverty, M., White, J.M., Somogyi, A.A., Bochner, F., Ali, R. & Ling, W. (2001). Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*, 90, 91-96.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Todd, R.D., Reisch, T. & Vannier, M. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-827.
- Duncan, G.H., Kupers, R.C., Marchand, S., Villemure, J.G., Gybels, J.M. & Bushnell, M.C. (1998). Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. *J Neurophysiol*, 17, 613-622.
- Dupont, S. (2002). Investigating temporal pole function by functional imaging. *Epileptic Disord*, 4, Suppl 1, 17-22.
- Dykes, R.W. (1997). Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 75, 535-545.
- Eide, P.K. (1994). Relief of postherpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double blind, cross-over comparison with morphin and placebo. *Pain*, 58, 347-354.
- Eide, P.K., Stubhaug, A., Oye, I. & Breivik, H. (1995a). Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain*, 61(2), 221-228.
- Eide, P.K., Stubhaug, A. & Stenehjem, A.E. (1995b). Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery*, 37, 1080-1087.
- Eide, P.K. & Stubhaug, A. (1997). Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine-induced Nmethyl-aspartate receptor blockade. *Neurosurgery*, 41, 505-508.

- Eisenberg, E., Vos, B.P. & Strassman, A.M. (1993). The NMDA antagonist memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain*, 54, 301-307.
- Eisenberg, E., LaCross, S., & Strassman, A.M. (1994). The effects of the clinically tested NMDA receptor antagonist memantine on carrageenan-induced thermal hyperalgesia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 255(1-3), 123-129.
- Eisenberg, E. & Pud, D. (1998). Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? *Pain*, 74(2, 3), 337-339.
- Egle, U.T. & Hoffmann, S.O. (1990). Psychosomatische Zusammenhänge bei sympathischer Reflexdystrophie (Morbus Sudeck). Literaturübersicht und erste klinische Ergebnisse. *Psychotherapie und Medizinische Psychologie*, 40, 123-135.
- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W. & Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *NeuroReport*, 5, 2593-2597.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-307.
- Elliott, K.J., Brodsky, M., Hynansky, A.D., Foley, K.M. & Inturrisi, C.E. (1995). Dextromethorphan suppresses both formalin induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. *Pain*, 61, 401-409.
- Evans, J.A. (1946). Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am*, 26, 435-448.
- Eysel, U.T. (1992). Remodelling receptive fields in sensory cortices. *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 389-391.
- Fagius, J. & Wahren, L. K. (1981). Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J Neurol Sci*, 51, 11-27.
- Fahrenberg, J., Myrtek, M., Schumacher, J. & Brähler, E. (2000). Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ). Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Felsby, S., Nielsen, J., Arendt-Nielsen L. & Jensen, T.S. (1996). NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*, 64 (2), 283-291.
- Field J. & Atkins R.M. (1997). Algodystrophy is an early complication of colles'fracture. What are the implications? *J Hand Surg*, 22, 178-182.
- Fitzgibbon, E.J., Hall, P., Schroder, C., Seely J. & Viola, R. (2002). Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage*, 23, 165-170
- Flor, H., Rudy, T.E., Birbaumer, N., Streit, B. & Schugens, M.M. (1990). Zur Anwendbarkeit des West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory im deutschen Sprachraum: Daten zur Reliabilität und Validität des MPI-D. *Der Schmerz*, 4, 82-87.
- Flor, H. (1991). *Psychobiologie des Schmerzes*. Bern: Huber.
- Flor, H., Fydrich, T. & Turk, D.C. (1992). Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain*, 49, 221-230.
- Flor, H., Braun, C., Birbaumer, N., Elbert, T., Roß, B. & Hoke, M. (1995). Chronic pain enhances the magnitude of the magnetic field evoked at the site of pain. In: C. Baumgartner (Ed.). *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Amsterdam: Elsevier Science, 107-111.

- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W. & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224, 5-8.
- Flor, H., Denke, C., Schaefer, M. & Grusser, S. (2001). Effect of sensory discrimination training on cortical reorganization and phantom limb pain. *Lancet*, 375, 1763-1764.
- Florence, S.L. & Kaas, J. H. (1995). Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 15, 8083-8095.
- Florence, S.L., Taub, H.B. & Kaas, J.H. (1998). Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. *Science*, 282, 1117-1125.
- Forss, N., Hari, R., Salmelin, R., Ahonen, A., Hamalainen, M., Kajola, M., Knuutila, J. & Simola, J. (1994). Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation. *Experimental Brain Research*, 99, 309-315.
- Francis, S., Rolls, E.T., Bowtell, R., McGlone, F., O'Doherty, J., Browning, A., Clare, S. & Mith, E. (1999). The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport*, 10, 453-459.
- Frettlöh, J. & Maier, C. (2004). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (M. Sudeck, Kausalgie. In Basler, H.D., Franz, C., Kröner-Herwig, B. & Rehfisch, H.P., *Psychologische Schmerztherapie*, 5. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 467-487.
- Freye, E. & Latasch, L. (2003). Toleranzentwicklung unter Opioidgabe-Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie*, 38, 14-26.
- Friedman, D.P., Murray, E.A., O'Neill, J.B. & Mishkin, M. (1986). Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol*, 252, 323-347.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S.C., Frackowiak, R. S. and Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited, *Neuroimage*, 2, 45-53.
- Frot, M., Mauguière, F. (2003). Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain*, 126, 438-450.
- Fruhstorfer, H., Gross, W. & Selbmann, O. (2001). Technical note: von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*, 5, 341-342.
- Galer, B.S., Butler, S. & Jensen, M.P. (1995) Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome-1). *J Pain Symptom Manage*, 10, 385-391.
- Galer, B.S., Bruehl, S. & Harden, R.N. (1998). IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary validation study. *The Clinical Journal of Pain*, 14, 48-54.
- Galer, B.S. & Jensen, M. (1999). Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage*, 18, 213-217.
- Gao, Y.J., Ren, W.H., Zhang, Y.Q. & Zhao, Z.Q. (2004). Contributions of the anterior cingulate cortex and amygdala to pain- and fear-conditioned place avoidance in rats. *Pain*, 110 (1-2), 343-53.
- Garraghty, P.E. & Muja, N. (1996). NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 367, 319-326.

- German, G., Wind, G. & Harth, A. (1999). Der DASH-Fragebogen - Ein neues Instrument zur Beurteilung von Behandlungsergebnissen an der oberen Extremität. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.*, 31, 149-152.
- Geertzen, J.H., Dijkstra, P.U., Groothoff, J.W., ten Duis, H.J. & Eisma, W. H. (1998). Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – a 5.5 year follow up. Part I. Impairments and perceived disability. *Acta Orthop. Scand. Suppl.*, (B), 27, 12-18.
- Geertzen, J.H., Dijkstra, P.U., Groothoff, J.W., ten Duis, H.J. & Eisma, W. H. (1998). Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – a 5.5 year follow up. Part II. Social life events, general health and changes in occupation. *Acta Orthop. Scand. Suppl.*, (A), 27, 19-23.
- Gellmann, H., Keenmann, M.A.E., Stone, L., Hardy, S.E., Waters, R.L., Stewart, C. (1991). Sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain*, 51, 307-311.
- Gelnar, P.A., Krauss, B.R., Sheehe, P.R., Szeverenyi, N.M. & Apkarian, A.V. (1999). A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage*, 10, 460–482.
- Gilbert, C.D. & Wiesel, T.N. (1992). Respective field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*, 356, 150-152.
- Gingold, S.I., Greenspan, J.D. & Apkarian, A.V. (1991). Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol*, 308, 467–490.
- Gobelet, C., Waldburger, M. & Meier, J.L. (1992). The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 48, 171–175.
- Göbel, R. (1997). Brain Voyager 2.0: from 2D to 3D fMRI analysis and visualization, *Neuroimage*, 5, 635.
- Goldberg, J. M. & Lindblom, U. (1979). Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 42, 793-803.
- Gordh., T. (1995). Intervention with spinal NMDA, Adenosine, and NO Systems for Pain Modulation. *Ann. Med.*, 27, 229-234.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M. & Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46, 185-93.
- Gradl, G., Steinborn, M., Wizgall, I., Mittlmeier, T. & Schurmann, M. (2003). Acute CRPS I (morbus sudeck) following distal radial fractures-methods for early diagnosis. *Zentralbl. Chir.*, 128, 12, 1020-1026.
- Graif, M., Schweitzer, M.E., Marks, B., Matteucci, T. & Mandel, S. (1998). Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol*, 27, 262–265.
- Grass, S., Hoffman, O., Xu, X.J. & Wiesenfeld-Hallin, Z. (1996). N-methyl-D-aspartate receptor antagonists potentiate morphine's antinociceptive effect in the rat. *Acta Physiol Scand*, 158, 269–73.
- Guignard, B., Coste, C., Costes, H., Sessler, D.I., Lebrault, C., Morris, W., Simonnet, G. & Chauvin, M. (2002) Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 95: 103–108.
- Gulevich, S.J., Conwell, T.D., Lane, J., Lockwood, B., Schwettmann, R.S., Rosenberg, N., Goldman, L.B. (1997). Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin J Pain*, 13, 50–59.
- Haacke, E. M., Lai, S., Reichenbach, J. R., Kuppusamy, K., Hoogenraad, F. G. C., Takeichi, H. and Lin, W. L. (1997). In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging. A direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging, *Human. Brain Mapping*, 5, 341-346.

- Haines, D.R. & Gaines, S.P. (1999). N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain*, 83, 283-287.
- Hanamori, T., Kunitake, T., Kato, K. & Kannan, H. (1998). Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J Neurophysiol*, 79, 2535–2545.
- Handwerker, H.O. (1998). Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Hannington-Kiff, J.G. (1977). Relief of Sudeck's atrophy by regional intravenous guanethidine. *Lancet*, 1, 1132–1133.
- Hao, J. X. & Xu, X.J. (1996). Treatment of a chronic allodynia-like response in spinally injured rats: effects of systemically administered excitatory amino acid receptor antagonists. *Pain*, 66, 279-285.
- Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., Edelman, S., Greene, D., Raskin, P., Donofrio, P., Cornblath, D., Sachdeo, R., Slu, C.O. & Kamin, M. (1998). Double blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*, 50, 1842-6.
- Harden, R.N., Bruehl, S., Galer, B.S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M.K. & Stanton-Hicks, M. (1999). Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*, 83, 211–219.
- Hartrick, C.T. (2002). Increased production of nitric oxide stimulated by interferon-gamma from peripheral blood monocytes in patients with complex regional pain syndrome. *Neuroscience Letters*, 323, 75–77.
- Hassenbusch, S.J., Stanton-Hicks, M., Schoppa, D., Walsh, J.G. & Covington, E.C. (1996). Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg*, 84, 415–423.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). Allgemeine Depressions Skala (ADS). Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Hebb, D.O. (1949). The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley.
- Hegarty, A. & Portenoy, R.K. (1994). Pharmacotherapy of neuropathic pain. *Seminars in Neurology*, 14(3), 213-224.
- Herman, B.H., Vocci, F. & Bridge, P. (1995). The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal. Medication development issues for opiate addiction. *Neuropsychopharmacology*, 13, 269-293.
- Herrero, J.F., Headley P.M. & Parsons G.G. (1994). Memantine selectively depresses NMDA receptor-mediated responses of rat spinal neurones in vivo. *Neuroscience Letters*, 165, 37-40.
- Hess, G., & Donoghue, J.P. (1994). Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of Neurophysiology*, 71, 2543-2547.
- Himmelseher, S. & Pfenninger, E. (1998). Die klinische Anwendung von S-(+)Ketamin – eine Standortbestimmung. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 764-770.
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H. & Bushnell, M.C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*, 86, 402–411.
- Houdenove, B. van, Vasquez, G. & Onghena, P. (1992). Etiopathogenesis of reflex sympathetic dystrophy: a review and biopsychosocial hypothesis. *Clinical Journal of Pain*, 8, 300-306.
- Hurt, R.W. & Ballantine, H.T.J. (1974). Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg*, 21, 334–351.
- Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R. & Dostrovsky, J.O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 2, 403–405.

- Huygen, F.J., Bruijn, A.G. de, Bruin, M.T. de, Groeneweg, J.G., Klein, J. & Zijlstra, F.J. (2002). Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*, 11, 47–51.
- Ilkjaer, S., Petersen, K.L., Brennum, J., Wernberg, M. & Dahl, J.B. (1996). Effect of systemic Nmethyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 76(6), 829-834.
- Ito, S.I. (1998). Possible representation of somatic pain in the rat insular visceral sensory cortex: a field potential study. *Neurosci Lett*, 241, 171–174.
- Iwamura, Y. (1998). Hierarchical somatosensory processing. *Curr Opin Neurobiol*, 8, 522–528.
- Jackson, K., Ashby, M., Martin, P., Pisasale, M., Brumley, D. & Hayes, B. (2001). Burst ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage*, 22, 834-842.
- Jacobs, K.M., & Donoghue, J.P. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 22, 944-947.
- Jadad, A.R., Carroll, D., Glynn, C.J., Moore, R.A. & McQuay, H.J. (1992). Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomized crossover study with patient-controlled analgesia. *The Lancet*, 339 (8860), 1367-1371.
- Jänig, W. (1993). Sympathikus und Schmerz: Ideen, Hypothesen, Modelle. *Schmerz*, 7, 226-240.
- Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., Allard, T. & Guic-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Neurophysiology*, 63, 82-104.
- Ji, R.R. & Woolf, C.J. (2001). Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*, 8, 1-10-
- Jones, A.K.P., Brown, W.D., Friston, K.J., Qi, L.Y. & Frackowiak, R.S. (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc r soc Lond B Biol Sci*, 244, 1309, 39-44.
- Jones, A.K.P. & Derbyshire, S.W.G. (1995). Cortical and thalamic imaging in normal volunteers and patients with chronic pain. In: Besson, J.M., Guilbaud, G., Ollat & H. Forebrain areas involved in pain processing. Paris: John Libbey Eurotext, 229-238.
- Jones, A.K.P. (1999). The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain. *Rheumatic Dis Clin North Am*, 25, 123-152.
- Juottonen, K., Gockel, M., Silen, T., Hurri, H., Hari, R. & Forss, N. (2002). Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98, 315-323.
- Kaas, J.H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 14, 137-167.
- Kannan, T.R., Saxena, A., Bhatnagar, S. & Barry, A. (2002). Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 23, 60-65.
- Karstetter, K.W. & Sherman, R.A. (1991). Use of thermography for initial detection of early reflex sympathetic dystrophy. *J.Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 81, 198-205.
- Katz, N. (2000). Morphidex (MS:DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage*, 19, 37–41.
- Kemler, M.A., Vusse, A.C. van de, Berg-Loonen, E.M. van den, Barendse, G.A., Kleef, M. van & Weber, W.E. (1999). HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 53, 1350–1351.

- Kemler, M.A., Barendse, G.A., Kleef, M. van, Vet, H.C. de, Rijks, C.P., Furnee, C.A. & Wildenberg, F.A. van den (2000). Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*, 343, 618–624.
- Kemler, M.A., Barendse, G.A., Kleef, M. van & Egbrink, M.G. (2000). Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology*, 92, 1653–1660.
- Kemler, M.A., Reulen, J.P., Barendse, G.A., Kleef, M. van, Vet, H.C. de & Wildenberg, F.A. van den (2001). Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. *Anesthesiology*, 95, 72–80.
- Kerns, R.D., Turk, D.C. & Rudy, T.E. (1985). The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*, 23, 345-356.
- Kenshalo, D.R. & Willis, W.D. (1991). The role of the cerebral cortex in pain sensation. In: Peters A, Jones EG (eds) *Cerebral cortex*. Plenum Press, New York, 153–212.
- Kilgard, M.P. & Merzenich, M.M. (1998). Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science*, 279, 1714-1718.
- Kingery, W.S. (1997). A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, 73, 123–139.
- Klose, U., Erb, M., Raddi, A. & Grodd, W. (1999). Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie. *Electromedica* 67 Heft 1, 27-36.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Höhling, C., Pantev, C. & Taub, E. (1996). Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain*, 119, 1213-1219.
- Kock, F.X., Borisch, N., Koester, B. & Gifka J. (2003). Complex regional pain syndrome type I (CRPS I). Pathophysiologie, diagnostics and therapy. *Orthopäde*, 32, 5, 418-431.
- Koppert, W. (2004). Opioid-induzierte Hyperalgesie. *Der Anaesthetist*, 5, 455-466.
- Kornhuber, J., Bormann, J., Hübers, M., Rusche, K. & Riederer, P. (1991). Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur. J. Pharmacol*, 206, 297-300.
- Kornhuber, J., Schoppmeyer, K. & Riederer, P. (1993). Affinity of 1-amino- adamantanes for the σ binding site in post-mortem human frontal cortex. *Neurosci. Lett.*, 163, 129-131.
- Kornhuber, J. & Quack, G. (1994). Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. *Neuroscience Letters*, 195(2), 137-139.
- Kornhuber, J., Weller, M., Schoppmeyer, K. & Riederer, P. (1994). Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *Journal of Neural Transmission*, 43(Suppl.), 91-104.
- Kornhuber, J. & Weller, M. (1996). Neue therapeutische Möglichkeiten mit niederaffinen NMDA-Rezeptorantagonisten. *Nervenarzt*, 67, 77-82.
- Kornhuber, J. & Weller, M. (1997). Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 41, 135-144.
- Kozela E, Pilc A, Popik P. Inhibitory effects of MPEP, an mGluR5 antagonist, and memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on morphine antinociceptive tolerance in mice (2003). *Psychopharmacology* 2003, 165, 245-251.
- Kozin, F., Soin, J.S., Ryan, L.M., Carrera, G.F., Wortmann, R.L. (1981). Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology*, 138, 437–443.

- Krames, E.S. & Lanning, R.M. (1993). Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *Journal of Pain and Symptom Management*, 8(8), 539-548.
- Kramis, R.C., Roberts, W.J. & Gillette, R.G. (1996). Post-sympathectomy neuralgia: hypotheses on peripheral and central neuronal mechanisms. *Pain*, 64, 1-9.
- Kress, H.G. (1994). NMDA- und Opiatrezeptor-unabhängige Wirkungen von Ketamin. *Anaesthesist*, 43 (Suppl. 2), 15-24.
- Kress, H.G. (1997). Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist*, 46(Suppl. 1), 8-19. Kristensen, J.D. (1994). The NMDA antagonist 3-(2-carboxypiperazin-4-yl) propyl-1-phosphic acid (CPP) has antinociceptive effects after intrathecal injection in the rat. *Pain*, 56, 59-67.
- Kröner-Herwig, B., Jäkle, C., Seemann, H., Peters, K., Frettlöh, J., Franz, C. & Basler, H.-D. (1996). Beeinträchtigung durch chronischen Schmerz – welche Rolle spielen psychologische Faktoren? *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, Band IV, Heft 2, 87-96.
- Kumar K., Nath, R.K. & Toth, C. (1997). Spinal cord stimulation is effective in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Neurosurgery*, 40, 503-508.
- Kunzelmann, V. (1993). Orale Kombinationstherapie der Zosterneuralgie. Schmerzreduktion durch 1-Adamantanaminsulfat und Carbamazepin per os. *Fortschritte in der Medizin*, 111(27), 423-425.
- Kuschinsky, G., Lüllmann, H. & Mohr, K. (1993). *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R. and et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89, 5675-5679.
- Laan, L. & Goris, R.J. (1997). Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin* 13, 373-385.
- Laan, L. van der, Spaendonck, K. van, Horstink, M.W. & Goris, R.J. (1999.) The Symptom Checklist-90 revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Management*, 17, 357-362.
- Lee, B.H., Scharff, L., Sethna, N.F., McCarthy, C.F., Scott-Sutherland, J., Shea, A.M., Sullivan, P., Meier, P., Zurakowski, D., Masek, B.J. & Berde, C.B. (2002). Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *J Pediatr*, 141, 135-140.
- Lehmann, K.A. (1990). *Opiode und Antagonisten*. Berlin: Springer.
- Leitha, T., Korpan, M., Staudenherz, A., Wunderbaldinger, P. & Fialka, V. (1996). Five phase bone scintigraphy supports the pathophysiological concept of a subclinical inflammatory process in reflex sympathetic dystrophy. *Q. J. Nucl. Med.*, 40, 188-193.
- Lenz, F.A., Gracely, R.H. & Zirh, A.T. (1997). The sensory- limbic model of pain memory. *Pain Forum*, 6, 22- 31.
- Lenz, F.A., Rios, M., Chau, D., Krauss, G.L., Zirh, T.A. & Lesser, R.P. (1998). Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasyllvian cortex in humans. *J Neurophysiol*, 80, 2077-2088.
- Lenz, F.A., Rios, M., Zirh, A., Chau, D., Krauss, G. & Lesser, R.P. (1998). Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *J Neurophysiol*, 79, 2231-2234.
- Liepert, J., Tegenthoff, M., & Malin, J.P. (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 97, 382-386.

- Lipton, S.A. (1993). Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternativ redox states of nitric oxide. *Trends in Neuroscience*, 16, 527-533.
- Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E. & Flor, H. (1999). Does use of a myoelectric prothesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neuroscience*, 2, 501-502.
- Low, P.A., Amadio, P.C., Wilson, P.R., McManis, P.G., Willner, C.L. (1994). Laboratory findings in reflex sympathetic dystrophy:a preliminary report. *Clin J Pain*, 10, 235–239.
- Lynch, M.E. (1992). Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of adult and paediatric literature. *Pain*, 49, 337-347.
- McQuay, H.J. (1988). Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surveys*, 7(1), 141-159.
- McQuay, H.J. (1997). Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*,41,175-83.
- Magerl, W., Wilk, S.H. & Treede, R.-D. (1998). Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*, 74, 257-268.
- Maier, C. (1996). Sympathische Reflexdystrophie- M. Sudeck. In: Diener, H.C. & Maier, C., *das Schmerz-Therapiebuch*, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 170-180.
- Maier, C. (1996). Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) – Ein neues Therapieverfahren bei persistierenden neuropathischen Schmerzen. Thieme, Stuttgart.
- Maier, C. & Gleim, M. (1998) Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenden Schmerzes. *Schmerz*, 12, 282-303.
- Maier, C., Dertwinkel, R., Mansourian, N., Hosbach, I., Schwenkreis & P., Senne, I. (2003) Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain - results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 103, 277-83.
- Maier, C., Dinse, H.R. & Tegenthoff, M. (2003). Wenn Bewegung weh tut: Neue Wege in der Schmerztherapie. *Medizin Rundschau*, 34-42.
- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B. & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganizaton in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 1707-1715.
- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B. & Birklein, F. (2003). Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*, 63, 693-701.
- Maihöfner, C., Neundorfer, B., Stefan, H. & Handwerker, H.O. (2003). Cortical processing of brush-evoked allodynia. *Neuroreport*, 14, 785-789.
- Mailis, A. & Wade, J.A. (1994). Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain*, 10, 210-217.
- Mailis, A. & Wade, J.A. (2001). Genetic considerations in CRPS. In: Harden, R.N., Baron, R. & Jänig, W. *Complex regional pain syndrome – progress in pain research and management*. Vol. 22, IASP Press, Seattle, 227–238.
- Manning, B.H., Mao, J., Frenk, H., Price, D.D. & Mayer, D.J. (1996). Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain*, 67, 79-88.
- Mao, J., Price, D.D., Caruso, F., Mayer, D.J. (1996). Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance and dependence in rats. *Pain*, 67, 361–8.
- Mao, J. (1999). NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Research Reviews*, 30, 289-304.

- Martinez, V., Christensen, D. & Kayser, V. (2002). The glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 enhances the peripheral effect of morphine in neuropathic rats. *Pain*, 99, 537-545.
- Mauguiere, F., Merlet, I., Forss, N., Vanni, S., Jousmaki, V., Adeleine, P. & Hari, R. (1997). Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108, 57-61.
- Maurset A., Skoglund, L.A., Husveit, O. & Oye I: (1989). Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*, 36, 37-41.
- Max, M.B., Lynch, S.A., Muir, J., Shoaf, S.E., Smoller, B. & Dubner, R. (1992). Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 326, 1250-1256.
- Max, M.B. (1994.) Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Ann Neurol*, 35, 50-53.
- Max, M.B., Byas-Smith, M.G., Gracely, R.H. & Bennett, G.J. (1995). Intravenous infusion of the NMDA antagonist, ketamine, in chronic posttraumatic pain with allodynia: a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clin Neuropharmacol*, 18, 360-368.
- May, A., Bahra, A., Buchel, C., Frackowiak, R.S.J. & Goadsby, P.J. (2000). PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology*, 55, 1328-35.
- McLachlan, E.M., Jänig, W., Devor, M. & Michaelis, M. (1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363, 543-546.
- Mellick, G.A., Mellicy, L.B. & Mellick, L.B. (1995). Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage*, 10; 265-266.
- Mense, S.S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Der Schmerz*, 3, 225-237.
- Mercadante, S. (1996). Ketamine in cancer pain: an update. *Palliativ Med*, 10, 225-230.
- Merzenich, M.M., Nelson, R.J., Stryker, M.P., Cynader, M.S., Schoppmann, A. & Zook, J.M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 224, 591-605.
- Merzenich, M.M. & Sameshima, K. (1995). Cortical plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 187-196.
- Mitchell, S.W., Morhouse, G.R. & Keen, W.W. (1864). Gunshot wounds and other injuries of nerves. Philadelphia, PA: JB Lippincott & Co.
- Monti, D.A., Herring, C.L., Schwartzmann, R.J. & Marchese, M. (1998). Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *The Clinical Journal of Pain*, 14, 295-302.
- Montoya, P., Ritter, K., Huse, E., Larbig, W., Braun, C., Töpfner, S., Lutzenberger, W., Grodd, W., Flor, H. & Birbaumer, N. (1998). The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *European Journal of Neuroscience*, 10(3), 1095-1102.
- Mori, M., Masaki, H., Yamakura, T. & Mishina, M. (1992). Identification by mutagenesis of a Mg²⁺-block site of the NMDA receptor channel. *Nature*, 358, 673-675.
- Morris, J.S., Scott, S.K. & Dolan, R.J. (1999). Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia*, 37, 1155-1163.
- Mutschler, E. (1996). *Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Nakamura, Y., Paur, R., Zimmermann, R. & Bromm, B. (2002). Attentional modulation of human brain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study. *Neurosci Lett*, 328, 29-32.
- Nelson, K.A., Park, K.M., Robinovitz, E., Tsigos, C. & Max, M.B. (1997.) High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology*, 48, 1212–1218.
- Neugebauer, V., Kornhuber, J., Lücke, T. & Schaible, H-G. (1993). The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinociceptive on rat spinal neurones. *Neuroreport*, 4(11) 1259-1262.
- Nikolajsen, L., Hansen, C.L., Nielsen J., Keller J., Arendt-Nielsen L. & Jensen T.S. (1996). The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*, 67, 69-77.
- Nikolajsen, L., Hansen, P.O. & Jensen T.S. (1997). Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41, 427-429.
- Nikolajsen, L., Gottrup, H., Kristensen, A.G. & Jensen, T.S. (2000) Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg*, 91, 960-966.
- Nobre, A.C., Sebestyen, G.N., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Frackowiak, R.S.J. & Frith, C.D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain*, 120, 515-533.
- Nowak, L., Bregestovski, P. & Ascher, P. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307, 462-465.
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., & Merzenich, M.M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 16, 785-807.
- Ochoa, J.L. (1999). Truths, errors, and lies around „reflex sympathetic dystrophy“ and „complex regional pain syndrome“. *Journal of Neurology*, 246, 875–879.
- Ochs, G. (1998). Die spinale Opiat-Analgesie in der Behandlung chronischer Schmerzen. *Nervenheilkunde*, 17, 173-175.
- Oerlemans, H.M., Oostendorp, R.A., Boo, T. de & Goris, R.J. (1999). Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain*, 83, 77–83.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. and Glynn, P. (1990). Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.*, 14, 68-78.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H. and Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89, 5951-5955.
- Olney, J.W., Labruyere, J., Wang, G., Wozniak, D.F., Price, M.T. & Sesma, M.A. (1991). NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*, 254(5037), 1515-1518.
- Olney, J.W. & Farber, N.B. (1995a). NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophenia. *Neuropsychopharmacology*, 13(4), 335-345.
- Olney, J.W. & Farber, N.B. (1995b). Glutamate receptor dysfunction and schizophenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 998-1007.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M. & Mauguiere, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cort*, 12, 376–385.

- Oyen, W.J., Arntz, I.E., Claessens, R.M., Meer, J.W. van der, Corstens, F.H. & Goris, R.J. (1993). Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain*, 55, 151–157.
- Pak, T.J., Martin, G.M., Magness, J.L. & Kavanaugh, G.J. (1970). Reflex sympathetic dystrophy. Review of 140 cases. *Minn Med*, 53, 507–512.
- Park, K.M., Max, M.B., Robinovitz, E., Gracely, R.H. & Bennett, G.J. (1995). Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 63, 163-172.
- Parsons, C.G., Grunner, R., Rozental, J., Millar, J. & Lodge, D. (1993). Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropsychopharmacology*, 32, 1337-1350.
- Parsons, C.G., Danysz, W. & Quack, G. (1999). Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist - a review of preclinical data. *Neuropharmacology*, 38(6), 735-767.
- Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., & Hallett, M. (1993). Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Annals of Neurology*, 34, 33-36.
- Pascual-Leone, A., Dang, N., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, 74, 1037-1045.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, 2, 417–424.
- Perez, R.S., Kwakkel, G., Zuurmond, W.W. & Lange, J.J. de (2001). Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage*, 21, 511–526.
- Petrovic, P., Ingvar, M., Stone-Elander, S., Petersson, K.M. & Hansson, P.A. (1999). PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain*, 83, 459-470.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M.C., Convers, P., Lavenne, F. & Veyre, L. (1998). Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A Positron Emission Tomography (PET) study. *Brain*, 121, 345-356.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M.C., Costes, N., Convers, P. & Lavenne, F. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain*, 122, 1765-1779.
- Peyron, R., Laurent, B. & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain response to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*, 30, 263-288.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C. & Calser, A.J. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389, 495-498.
- Pleger, B., Tegenthoff, M., Ragert, P., Forster, A.F, Dinse, H.R., Schwenkreis, P., Nicolas, V. & Maier, C. (2005). Sensorimotor returning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol*, 57, 425-429.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J. & Schnitzler, A. (2000). Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 83, 1770–1776.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J. & Schnitzler, A. (1999). Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol*, 81, 3100–3104.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L. & Schnitzler, A. (2002). Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 12444–12448.

- Pollard, C.A. (1984). Preliminary validity study of the disability index. *Percept Mot Skills (United States)*, 59, 3, 974.
- Pons, T., Garraghty, P.E., Ommaya, A.K., Kaas, J., Taub, E. & Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252, 1857-1860.
- Popik, P. & Skolnick, P. (1996). The NMDA antagonist memantine blocks the expression and maintenance of morphine dependence. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53, 791-797.
- Portas, C.M., Rees, G., Howseman, A.M., Josephs, O., Turner, R. & Frith, C.D. (1998). A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans. *J Neurosci*, 18, 8979-8989.
- Portenoy, R. K., Foley, K.M. & Inturrisi, C.E. (1990). The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*, 43 (3), 273-286.
- Portenoy RK, Bennett GJ, Katz R, Price DD. Enhancing opioid analgesia with NMDA-receptor antagonist: clarifying the clinical importance. A roundtable discussion (2000). *J Pain Symptom Manage* 2000, 19, 57-64.
- Porter, R.H. & Greenamyre, J.T. (1995). Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *Journal of Neurochemistry*, 64(2), 614-623.
- Porro, c.A., Cetalo, V., Francescato, M.P. & Baraldi, P. (1998). Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*, 80, 3312-3320.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3, 57-68.
- Price, D.D., Bennett, G.J., Rafii, A. (1989). Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain*, 36, 2 73-288.
- Price, D.D., Long, S., Huitt, C. (1992). Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 49, 163-173.
- Price, D.D., Mayer, D.J., Mao, J. & Caruso, F.S. (2000). NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19 (1 Suppl), 7-11.
- Quack, G. (1995). Glutamat-Antagonisten in der Schmerztherapie. *Extracta Geriatrica*, 3 (7/8), 14-18.
- Quartaroli M, Faselli N, Bettelini L, Maraia G, Corsi M. (2001). GV196771A, an NMDA receptor/glycine site antagonist, attenuates mechanical allodynia in neuropathic rats and reduces tolerance induced by morphine in mice. *Eur J Pharmacol*, 430, 219-27.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. & Bushnell, M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Rang, H.P. & Dale, M.M. (1987). *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. Rausell, E., Cusick, C.G., Taub, E. & Jones, E.G. (1992). Chronic deafferentation in monkeys differentially affects nociceptive and nonnociceptive pathways distinguished by specific calcium-binding proteins and down-regulates gamma-aminobutyric acid type A receptors at thalamic levels. *PNAS*, 89, 2571-2575.
- Ren, K., Hylden, J.L., Williams, G.M., Ruda, M.A. & Dubner, R. (1992). The effects of a non-NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. *Pain*, 50 (3), 331-344.
- Ren, K. & Dubner, R. (1993). NMDA receptor antagonists attenuate mechanical hyperalgesia in rats with unilateral inflammation of the hindpaw. *Neuroscience Letters*, 163 (1), 22-26.
- Ren, K. (1994). Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain*, 59, 157-158.

- Reshetnyak, V.K., Kukushkin, M.L., Ovechkin, A.M., Smirnova, V.S. & Gnezdilow, A.V. (1996). Ossobjenosti ismenenija somatosensornych wyswannych potentijalow u patijentow s amputierowannymi konjetschnostjami pri nalitschij ili otsutstwij u nich phantomno-bolewego syndroma [Changes in the somatosensory evoked potentials in patients with amputated limbs with and without phantom pain syndrome]. *Anesteziologia i Reanimatologia*, 4, 4-7.
- Richards, R.L. (1967). Causalgia. A centennial review. *Arch Neurol*, 16, 339–350.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. & Wasserka, B. (2005). Quantitative Sensory testing in the German Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized Protocol and Reference Values. Pain, in press.
- Rommel, O., Gehling, M., Dertwinkel, R. & Zens, M. (1999). Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 80, 95-101.
- Rommel, O., Malin, J., Zens, M. & Jänig W. (2001). Quantitative sensory testing, neuropsychological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93, 279-293.
- Rosen, S.D., Paulesu, E., Nihoyannopoulos, P., Tousoulis, D., Frackowiak, R.S. & Frith, C.D. (1996). Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared insilent and painful myocardial ischemia. *Ann Intern Med*, 124, 939-49.
- Rossini, P.M., Narici, L., Martino, G., Pasquarelli, A., Peresson, M., Pizzella, V., Tecchio, F. & Romani, G.L. (1994). Analysis of interhemispheric asymmetries of somatosensory evoked magnetic fields to right and left median nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(6), 476-482.
- Rowbotham, M.C., Reisner-Keller, L.A. & Fields, H.L. (1991). Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology*, 41, 1024–1028.
- Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P. & Magnus-Miller, L. (1998). Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280, 1837–1842.
- Salt, T.E., Wilson, D.G. & Prasad, S.K. (1988). Antagonism of N-methylaspartate and synaptic responses of neurones in the rat ventrobasal thalamus by ketamine and MK-801. *British Journal of Pharmacology*, 94(2), 443-448.
- Sang, C.N. (2000). NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage*, 19 (suppl.1), 21-25.
- Sang, C.N., Booher, S., Gilron, I., Parada, S. & Max, M.B. (2002). Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology*, 96, 1053-1061.
- Sannerud, C.A., Griffiths, R.R. (1988). Amantadine evaluation of reinforcing properties and effect on cocaine self-injection in baboons. *Drug Alcohol Depend*, 21, 195-202.
- Schäfer, M. (2001). Periphere Mechanismen. In: Brune, K., Beyer, A., Schäfer, M. *Schmerz*. Berlin, Heidelberg: Springer, 7-14.
- Schiepers, C. (1997). Clinical value of dynamic bone and vascular scintigraphy in diagnosing reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity. *Hand. Clin.*, 1, 423-429.
- Schimmerl, S., Schurawitzki, H., Imhof, H., Canigiani, G., Kramer, J. & Fialka, V. (1991). Sudeck's disease – MRT as a new diagnostic procedure. *Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr.*, 154, 601-604.
- Schlereth, T., Baumgartner, U., Magerl, W., Stoeter, P. & Treede, R.D. (2003). Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllvian cortex. *Neuroimage*, 20, 441–454.

- Schott, G.D. (1998). Interrupting the sympathetic outflow in causalgia and reflex sympathetic dystrophy. *BMJ*, 316, 792–793.
- Schott, G.D. (2001). Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 291–295.
- Schürmann, M., Gradl, G., Andress, H.J., Furst, H., Schildberg, F.W. (1999). Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain*, 80, 149–159.
- Schürmann, M., Gradl, G., Zaspel, J., Kayser, M., Lohr, P., Andress, H.J. (2000). Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Auton Neurosci*, 86, 127-134.
- Schürmann, M., Zaspel, J., Gradl, G., Wipfel, A. & Christ, F. (2001). Assessment of the peripheral microcirculation using computer-assisted venous congestion plethysmography in post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *J Vasc Res*, 38, 453–461.
- Schwartzmann, R.J. & Kerrigan, J. (1990). The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 40, 57-61.
- Sees, K.L. & Clark, H.W. (1993). Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction. *Journal of Pain and Symptom Management*, 8 (5), 257-264.
- Sherry, D.D., Wallace, C.A., Kelley, C., Kidde,r M. & Sapp, L. (1999). Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain*, 15, 218–223.
- Shi, C.J. & Cassell, M.D. (1998). Cascade projections from somatosensory cortex to the rat basolateral amygdala via the parietal insular cortex. *J Comp Neurol*, 399, 469–491.
- Shi, T.S., Winzer-Serhan, U., Leslie, F., Hokfelt, T. (2000). Distribution and regulation of alpha(2)-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *Pain*, 84, 319–330.
- Sieweke, N., Birklein, F. & Riedl, B. (1999). Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain*, 80, 171-177.
- Simonnet, G. & Rivat, C. (2003). Opioid-induced hyperalgesia: Abnormal or normal pain. *Neuroreport* 14, 1–7.
- Sindrup, S.H. & Jensen, T.S. (1999). Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*, 83, 389–400.
- Sintzoff, S., Sintzoff, S.Jr., Stallenberg, B., Matos, C. (1997). Imaging in reflex sympatheti dystrophy. *Hand. Clin.*, 1, 431-442.
- Spengler, F. & Dinse, H.R. (1994). Reversible relocation of representational boundaries of adult rats by intracortical microstimulation. *NeuroReport*, 5, 949-953.
- Stanton-Hicks, M., Jänig, W., Hassenbusch, S., Haddock, J.D., Boas, R. & Wilson, P. (1995). Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63, 127-33.
- Stanton-Hicks & Jänig, W. (1996). *Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. IASP Press, Seattle, 1-249.
- Sterr, A., Muller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. (1998). Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *J Neurosci*, 18, 4417-4423.
- Stevens, R.T., London, S.M. & Apkarian, A.V. (1993). Spinothalamocortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Res*, 631, 241–246.

- Sudeck, P. (1902). Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr* 28, 336–342.
- Tait, R.C., Pollard, C.A., Margolis, R.B, Duckro, P.N. & Krause, S.J. (1987). The Disability index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil (United States)*, 68, 7, 438-41.
- Tait, R.C., Chibnall, J.T., & Krause, S. (1990). The Disability index: Psychometric properties. *Pain*, 40,2, 171-82.
- Tal, M. & Bennett, G.J. (1995). Dextrorphan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia in the rat. *Neuroscience Letters*, 151, 107-110.
- Thomson, A.M., West, D.C. & Lodge, D. (1985). An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? *Nature*, 313, 479-481.
- Tecchio, F., Padua, L., Aprile, I., Rossini (2002). Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: a MEG study. *Human Brain Mapping*, 17, 28-36.
- Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R. & Schnitzler, A. (2001). Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 86, 1499–1503.
- Tolle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B. & Bartenstein, P. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol*, 45, 40–47.
- Torebjork, E., Wahren, G., Hallin, R., Koltzenburg, M. (1995). Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain*, 63, 1-20.
- Treede, R.D. (2001). Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: Zerns, M. & Jurna, I. *Lehrbuch der Schmerztherapie (2. Auflage)*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 39-63.
- Trujillo, K.A. (1995). Effects of noncompetitive NMDA receptor antagonists on opiate tolerance and physical dependence. *Neuropsychopharmacology*, 13, 301-307.
- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C. T., Despres, D. and Frank, J. (1991). Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn. Reson. Med.*, 22, 159-166.
- Turner, R., Jezzard, P., Wen, H., Kwong, K. K., Le Bihan, D., Zeffiro, T. and Balaban, R. S. (1993). Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn. Reson. Med.*, 29, 277-279.
- Varena, M., Zucchi, F., Ghiringhelli, D., Binelli, L., Bevilacqua, M., Bettica, P. & Sinigaglia, L. (2000.) Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*, 27, 1477–1483.
- Veldmann, P.H., Reynen, H.M., Arntz, I.E. 6 goris, R.J. (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy:prospective study of 829 patients. *Lancet*, 342, 1012-1016.
- Veldman, P.H. (1995). Clinical aspects of reflex sympathetic dystrophy. Thesis, Nijmegen.
- Verdugo, R.J. & Ochoa, J.L. (1994). „Sympathetically maintained pain.“ I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology*, 44, 1003–1010.
- Verdugo, R.J. & Ochoa, J.L. (2000). Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle Nerve*, 23, 198–205.

- Vogel, H., Port, J.D., Lenz, F.A., Solaiyappan, M., Krauss, G. & Treede, R.D. (2003). Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyllian cortex in humans. *J Neurophysiol*, 89, 3051–3060.
- Vogt, B.A. & Sikes, R.W. (2000). The medial pain system, cingulate cortex, and parallel processing of nociceptive information. *Prog Brain Res*, 122, 223–235.
- Vogt, B.A., Derbyshire, S. & Jones, A.K.P. (1996). Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci*, 8, 1461-1473.
- Vos, B.P., Benoist, J.M. & Guilbaud, G. (2000). Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens Mot Res*, 17, 109-122.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E., Nystrom, B. (1991). Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain*, 46,23–30.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E. (1992). Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. *Pain*, 48, 237–244.
- Wallace, M.S., Ridgeway, B.M., Leung, A.Y., Gerayli, A. & Yaksh, T.L. (2000). Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*, 92, 75–83.
- Wasner, G., Backonija, M. & Baron, R. (1998). Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (Reflex sympathetic dystrophy and causalgia): Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol. Clin.*, 16, 851-868.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Heckmann, K., Maier, C. & Baron, R. (2001). Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*, 124, 587-599.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Maier, C., Baron, R. (2002), Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain*, 98, 19–26.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D., Maier, C. & Baron, R. (2003). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom. *Der Anästhesist*, 10, 883-895.
- Watson, C.P., Evans, R.J., Reed, K., Merskey, H., Goldsmith, L. & Warsh, J. (1982). Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology*, 32, 671–673.
- Watson, C.P. & Babul, N. (1998). Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*, 50, 1837–1841.
- Weber, C. (1998). NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 475-483.
- Weber, M., Birklein, F., Neundörfer, B. & Schmelz, M. (2001). Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain*, 91, 251–257.
- Weiler, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H., Schayck, R.V. et al. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*, 1, 658-60.
- Weinstein, S. (1968). Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In: D. R. Kenshalo, *The Skin Senses* (pp. 195-222). Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
- Weiss, T., Miltner, W.H.R., Huonker, R., Friedel, R., Schmidt, I. & Taub, E. (2000). Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Experimental Brain Research*, 134, 199-203.
- Weiß, T. & Schaible, H.G. (2003). Strukturen der Nozizeption und Schmerzverarbeitung. In: *Angewandte Physiologie*, Thiemeverlag, 6-44.

- Welker E, Soriano E, Van der Loos H (1989). Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of peripheral deprivation on GAD-immunoreactivity. *Experimental Brain Research*, 74, 441-452.
- Wessler I. (2000) aus *Pharmakologie und Toxikologie*, C.-J. Estler, 5. Auflage, Schattauer-Verlag.
- White, L.E., Andrews, T.J., Hulette, C., Richards, A., Groelle, M., Paydarfar, J. & Purves, D. (1997). Structure of the human sensorimotor system. II: Lateral symmetry. *Cerebral Cortex*, 7(1), 31-47.
- Wiech, K., Kiefer, R.T., Töpfner, S., Preissl, H., Braun, C., Unertl, K., Flor, H. & Birbaumer, N. (2004). A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-Mythyl-D-Aspartic Acid receptor antagonist, Memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*, 98, 408-13.
- Willis, W.D. & Westlund, K.N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14, 2-31.
- Willoch, F., Rosen, G., Tölle, T.R., Oye, I., Wester, H.J. Berner, N. et al. (2000). Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensation using positron emission tomography. *Ann Neurol*, 48, 842-9.
- Willweber-Strumpf, A., Zenz, M. & Strumpf, M. (1992). Medikamentenabhängigkeit bei der Therapie chronischer Schmerzen. *Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin*, 47, 312-317.
- Woolf, C. & Salter, F. (2000). Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1768.
- Wörz, R. & Wörz, E. (1995). Langzeitbehandlung chronischer Schmerzen mit Tilidin-Naloxon. *Fortschritte der Medizin*, 113 (27), 388-392.
- Ushida, T., Tani, T., Kanbara, T., Zinchuk, V.S., Kawasaki, M. & Yamamoto H (2002). Analgesic effects of ketamine ointment in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Reg Anesth Pain Med*, 27, 524–528.
- Xu, X.J., Zhang, X., Hökfelt, T. & Wiesenfeld-Hallin, Z. (1995). Plasticity in spinal nociception after peripheral nerve section: reduced effectiveness of the NMDA receptor antagonist MK-801 in blocking wind-up and central sensitization of the flexor reflex. *Brain Research*, 670, 342-346.
- Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S.Y., Mima, T., Hanawaka, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine, T. & Shibasaki, H. (1997). Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport*, 8, 555-559.
- Yaksh, T.L. & Malmberg, A.B. (1994). Interaction of spinal modulatory receptor systems. In: *Progress in pain research and management*. Fields, H.L., Liebeskind J.C. (Hrsg.) IASP Press, Seattle, Voll1, 151-171.
- Yaksh, T.L. & Malmberg, A.B. (1994). Central pharmacology of nociceptive transmission. In: *Textbook of Pain*. Wall PD, Melzack, R. (Hrsg.). Churchill Livingstone 3. Aufl., 165-200.
- Yamamoto, T. & Yaksh, T.L. (1992) Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction of sciatic nerve. Excitatory amino acid antagonists. *Pain*, 49, 121-128.
- Yang, T.T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F.E. & Ramachandran, V.S. (1994). Sensory maps in the human brain. *Nature*, 368, 592-593.
- Zahn, P., Umali, E. & Brennan, T.J. (1998). Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain*, 213-223.
- Zhang, Z.H., Dougherty, P.M. & Oppenheimer, S.M. (1999). Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience*, 94, 351–360.
- Zhanges, H., Brodsky, M., Gorman, A.L. & Inturrisi, C.E. (2003). Region specific in NMDA receptor mRNA induced by chronic morphine treatment are prevented by the co-administration of the competitive NMDA receptor antagonist LY274614. *Molecular Brain Research*, 114, 154-162.

Zhu, H., Brodsky, M., Gorman, A.L. & Interurrisi, C.E. (2003). Region-specific changes in NMDA receptor mRNA induced by chronic morphine treatment are prevented by the co-administration of the competitive NMDA receptor antagonist LY274614. *Molecular Brain Reserach*, 114, 154-162.

Zens, M., Strumpf, M., Tryba, M., Rohrs, E. & Steffmann, B. (1998). Retard morphine in the long-term therapy of severe tumor pain. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 114, 43-47.

Ziemann, U., Corwell, B. & Cohen, L.G. (1998). Modulation of Plasticity in Human Motor Cortex after Forearm. Ischemic Nerve Block. *Journal of Neuroscience*, 18, 1115-1123.

Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., Koeppe, R.A. & Stohler, C.S. (2001). Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*, 293, 311-315.

12. Anhang

Patienteninformationsblatt zur Studie	168
Einverständniserklärung zur Studie	174
Probandeninformation für die MR-Untersuchung	175
Einverständniserklärung zur MR- Untersuchung	174
Probandeninformation für die MEG-Untersuchung	175
Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)	180
Tamper Scale of Kinesiophobia – deutsche Version (TSK-DE)	185
Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)	186
Disability index (DI)	187
Allgemeine Depressions-Skala-Kurzform (ADSK)	188
Schmerztagebuch	189

Patienteninformationsblatt zur Studie

Effekt der Kombinationstherapie Memantine und Morphin bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die Diagnose CRPS (Komplexes Regionales Schmerzsyndrom), die bei Ihnen gestellt wurde, gehört zu den Schmerzen, bei denen eine Verletzung des Gewebes oder eines Nerven vorliegt. Patienten mit CRPS berichten u.a. über Schmerzen, Störungen der Durchblutung und vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautfarbe oder Hauttemperatur sowie Bewegungsstörungen. Ebenso werden Missempfindungen berichtet, wie Kribbeln, Ameisenlaufen, Elektrisieren oder auch Druck- und Engegefühl im Bereich der betroffenen Körperteile.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist es bis heute nicht gelungen, die Ursache des CRPS hinreichend aufzuklären. Wir möchten diese Erkrankung in einem grösseren Forschungsprojekt mit dem Titel **„Neuronale Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms: Effekte des NMDA-Antagonisten Memantine“** untersuchen. Für diese Untersuchung werden 64 Patienten, die an CRPS erkrankt sind, einbezogen. Unsere Arbeitsgruppe besteht aus Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Birbaumer und der Abteilung für Hand-, Plastische-, Rekonstruktive- und Verbrennungschirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen unter der ärztlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. Schaller.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Schmerzforschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass dem Gehirn beim Erleben von Schmerzen eine wichtige Bedeutung zukommt. Ohne die Leistung unseres Gehirns können wir Schmerzen nicht wahrnehmen und uns nicht rechtzeitig schützen, wenn wir z.B. einen heißen Gegenstand berühren. Wichtig ist, dass das Gehirn nicht nur bei Patienten mit chronischen Schmerzen von entscheidender Bedeutung ist. Auch bei gesunden Personen, die einen akuten Schmerz, z.B. durch einen Insektenstich fühlen, hängt das Erleben von Schmerzen wesentlich von der Leistung des Gehirns ab.

In unserem Projekt möchten wir einerseits die Wirkung eines Medikamentes auf die Schmerzlinderung, andererseits den Einfluss der Gehirnprozesse auf die Entstehung und Aufrechterhaltung des CRPS untersuchen. In Kenntnis dieser Prozesse könnten neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden.

Ziel des Projektes ist es, zu untersuchen, ob Patienten, die zuvor auf klassische Therapieversuche nicht ausreichend bzw. nur kurzfristig angesprochen haben, von der Therapie mit einem NMDA-Antagonisten profitieren. Ein NMDA-Antagonist ist ein Wirkstoff, der an speziellen Rezeptoren im Rückenmark und im Gehirn wirkt. Durch Blockade dieser Rezeptoren wird die Schmerzverarbeitung im Zentralnervensystem verändert, was zu einer Schmerzlinderung führen kann. Als NMDA-Antagonist wollen wir in unserer Studie das Präparat **MEMANTINE** einsetzen.

Bevor Sie über die Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Untersuchung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, **dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt. Sie können Ihre Zustimmung jederzeit rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.**

Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den nachfolgenden Informationen auseinander zu setzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns - wir beantworten sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.

Konzept der Studie

In der Untersuchung, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wird, sollen insgesamt 64 Patienten, die an CRPS erkrankt sind, und 64 gesunde Personen untersucht werden. Klinische Untersuchungen dienen allgemein dazu, Informationen zu neuen oder bekannten Arzneimitteln bei der Anwendung am Menschen zu erhalten. Dies bezieht sich sowohl auf die Wirkung des Medikaments (Effekt) als auch auf die Nebenwirkungen. Bei dieser klinischen Untersuchung soll die Behandlung mit dem Wirkstoff **Memantine (Handelsname: Ebixa®)** in Kombination mit einem langwirksamen **Morphinpräparat (Handelsname: MST®)** im Hinblick auf die schmerzlindernde Wirkung bei CRPS geprüft werden.

*Neben der medikamentösen Behandlung können auch andere Faktoren einen Einfluss auf das Schmerzgeschehen haben. Um zu überprüfen, ob die Veränderungen während der Behandlung mit Memantine wirklich auf das Medikament zurückzuführen sind, wird die Untersuchung wie folgt ablaufen: Sie werden per Zufall einer von zwei Gruppen zugeteilt. Die **eine Gruppe erhält die Kombination der Medikamente Memantine und Morphin**, die **andere Gruppe erhält ausschliesslich das Medikament Morphin**. Somit werden Sie in jedem Fall mit einem Medikament versorgt, von dem wir annehmen, dass es zur Schmerzlinderung führt. Alle Patienten durchlaufen mindestens eine 8-wöchige Therapiephase. Wenn die Therapie zum Erfolg führt, können Sie sich im Rahmen einer Nachfolgestudie für die Weiterführung der Therapie entscheiden.*

Da Sie die einzige Person sind, die über Ihre Schmerzen Auskunft geben kann, bitten wir Sie, Ihre Beobachtungen während der gesamten Untersuchung täglich mit Hilfe eines sogenannten „**Schmerztagebuches**“ zu dokumentieren. Nur so kann die Wirksamkeit von Memantine und Morphin beurteilt und Ihre Bewertung als Entscheidungsgrundlage für eine Weiterbehandlung herangezogen werden.

Zu Beginn und am Ende der 8-wöchigen Therapiephase ist ein umfangreicher, 2-tägiger Untersuchungsblock - der jeweils dieselben Untersuchungen beinhaltet - geplant. Es ist hierfür kein stationärer Aufenthalt notwendig. Bei langen Anfahrtswegen übernehmen wir für Sie die anfallenden Hotelkosten.

Im Rahmen der beiden Untersuchungsblöcke werden einige kleinere Untersuchungen, die wir Ihnen nachfolgend beschreiben, sowie eine Untersuchung im **Kernspintomographen (MRT)** und im **Magnetoenzephalographen (MEG)** durchgeführt. Mit diesen Untersuchungen wollen wir Veränderungen im zentralen Nervensystem sowie in Ihrem Schmerzempfinden durch die medikamentöse Behandlung überprüfen. **Über diese Untersuchungen erhalten Sie von uns ausführliches Informationsmaterial, wenn Sie sich für die Teilnahme an der Untersuchung entschieden haben.**

Studiendurchführung

Zu Beginn der Untersuchung werden Sie in einem persönlichen Gespräch nochmals über den Inhalt und den Zweck der Studie aufgeklärt. Bei Unklarheiten werden Ihre Fragen gerne beantwortet. Seien Sie nicht beunruhigt, falls Sie sich den nachfolgend beschriebenen Ablauf nicht sofort merken können. Sollten Sie noch Fragen haben, können Sie sich gerne telefonisch an Frau Dipl.-Psych. **Sylvia Gustin** und Herrn Prof. **Wolfgang Larbig** (beide: Tel: 07071-2987707) wenden.

Die Medikamente

Ebixa®

Ebixa® ist ein Medikament, das bislang in der Therapie von Patienten mit der Alzheimerschen Erkrankung zum Einsatz kommt. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Ebixa® darüber hinaus auch bei der Behandlung chronischer Schmerzen von Nutzen sein kann. Diese Wirkung wird darauf zurückgeführt, dass Ebixa® Nervenzellen vor der Zerstörung schützt. Für den Einsatz im Bereich der Schmerztherapie und in Dosierungen von mehr als 20 mg pro Tag ist Ebixa® in Deutschland jedoch noch nicht zugelassen.

MST®

MST® ist ein langwirksames (retardiertes) Morphinpräparat, das bei Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen unterschiedlichster Ursache eingesetzt wird.

In der folgenden Tabelle haben wir das „Profil“ der beiden Medikamente für Sie zur Übersicht zusammengestellt:

	<i>Memantine (Ebixa®)</i>	<i>Morphin (MST®)</i>
<u>Nebenwirkungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schwindel ➤ Kopfschmerzen ➤ Müdigkeit ➤ innere / motorische Unruhe ➤ Verwirrtheit / Halluzinationen ➤ Übelkeit / Erbrechen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Müdigkeit / Benommenheit ➤ Schwindel ➤ Atemdepression ➤ Übelkeit / Erbrechen ➤ Schwitzen ➤ Kopfschmerzen
<u>Gegenanzeigen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kinder und Jugendliche ➤ Schwangerschaft / Stillzeit ➤ Überempfindlichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schwangerschaft / Stillzeit ➤ Überempfindlichkeit ➤ Drogenmißbrauch
<u>Überdosierung</u>	Im Falle einer Überdosierung kann es zu einem vermehrten Auftreten der o.g. Nebenwirkungen kommen. Darüber hinausgehende Beschwerden wurden in bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.	
<u>Absetzen</u>	Wird Ebixa® oder MST® ohne Vorbereitung abgesetzt, so können in verstärktem Masse Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Unruhe oder Herzrasen auftreten. Setzen Sie daher das Medikament nicht ohne Rücksprache mit uns ab!	

Die genannten Nebenwirkungen beziehen sich auf einen Dosisbereich von bis zu 20mg Memantine pro Tag und treten darunter selten auf. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit bei Dosierungen von mehr als 20mg Memantine pro Tag, bzw. von bis zu 60 mg pro Tag höher ist. Des Weiteren müssen wir Sie darauf hinweisen, dass aufgrund der schnellen Dosissteigerung von Memantine die unter Punkt 3.1 in der Tabelle beschriebenen Nebenwirkungen plötzlich und/oder verstärkt auftreten können.

Sollte während der Behandlung eine ärztliche Massnahme aufgrund anderer Erkrankungen erforderlich sein, so informieren Sie bitte den **ständigen ärztlichen Betreuer der Studie**. Für eine entsprechende Beratung Ihres Hausarztes stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Wie bei jedem Medikament sind Unverträglichkeiten möglich. Die Verträglichkeit von Ebixa® und MST® wird jedoch nach mehreren Untersuchungen insgesamt als gut eingeschätzt. Nebenwirkungen können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, sind aber in der Regel vorübergehend. Sie können meist durch eine regelmässige Einnahme, eine langsam vorgenommene Dosissteigerung und eine sorgfältige Einhaltung der besprochenen Dosierung vermieden werden. Des Weiteren empfehlen wir Frauen in gebärfähigem Alter, sich von Ihrem Arzt über Verhütungsmethoden beraten zu lassen.

Wenden Sie sich bei Problemen unbedingt umgehend telefonisch an uns! So kann das weitere Vorgehen besprochen werden. Dies gilt auch für den Fall, dass im Verlauf der Untersuchung eine oder mehrere der in der Tabelle genannten Gegenanzeigen zutreffen.

Einnahme des Medikamentes

Für die Einnahme der Medikamente werden die Patienten per Zufall in zwei Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Bei dieser Patientengruppe wird Memantine (Ebixa[®]) beginnend mit 5 mg/Tag alle 2 Tage um weitere 5mg gesteigert, bis eine Minimaldosis von 30 mg/Tag erreicht ist. Die weitere Dosissteigerung richtet sich nach Ihren individuellen Bedürfnissen. Es kann in nächsten Wochen - bis zur deutlichen Schmerzlinderung – auf maximal 60 mg/Tag gesteigert werden. Zusätzlich erhalten Sie das Medikament MST[®], dessen Dosierung individuell errechnet und gesteigert wird, bis eine Schmerzlinderung eintritt.

Gruppe 2: Diese Patientengruppe erhält das Medikament MST[®] in individuell errechneter Dosierung und eine Plazebopräparat.

Für die Eindosierungsphase der Medikamente, d.h. für mindestens 3 Wochen, erhalten Sie von uns eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für Ihren Arbeitgeber. Sie sollten in dieser Phase weder an Maschinen arbeiten noch am Straßenverkehr teilnehmen. Diese Einschränkungen werden im Verlauf der Untersuchung ständig neu überdacht, mit Ihnen besprochen und ggf. aufgehoben.

Krankengymnastik

Begleitend zur Medikamenteneinnahme werden verschiedene krankengymnastische und ergotherapeutische Massnahmen nach einem Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Klinik Tübingen täglich durchgeführt.

Fragebögen

Zu Beginn der Untersuchung werden Sie gebeten, einige Fragebögen auszufüllen. Die Fragen beziehen sich darauf, wie Sie Ihre Schmerzen erleben und wie Sie mit den Schmerzen umgehen. Sollten Sie bei der Bearbeitung der Fragebögen Schwierigkeiten haben, so helfen wir Ihnen gerne weiter. Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und unterliegen dem Datenschutz. Erfahrungsgemäss benötigt dieser Abschnitt ca. 1 Stunde.

Empfindlichkeitstestung

Als nächstes möchten wir untersuchen, wie empfindlich Sie auf kalte und warme Reize reagieren. Dazu benutzen wir ein Gerät, das eine kleine Platte (Thermostimulator) auf verschiedene Temperaturen erwärmen bzw. abkühlen kann. Sie erhalten diese Platte, auf die Sie Ihre Hand legen können. Nun wird die Temperatur von uns langsam erhöht bzw. erniedrigt. Sobald Sie die Platte wärmer oder kälter als zuvor empfinden, drücken Sie mit der anderen Hand einen Ball. Die Temperatur wird dabei augenblicklich wieder auf die Ausgangstemperatur gestellt. Diese Untersuchung wird an beiden Händen durchgeführt. Anschliessend möchten wir Ihr Schmerzempfinden testen. Hierbei wird die Temperatur wiederum langsam erhöht – diesmal drücken Sie den Ball, sobald Sie die erzeugte Wärme als schmerzhaft empfinden. Es kommt dabei nicht darauf an zu ermitteln, wie viel Schmerz Sie ertragen können!! Drücken Sie bitte sofort den Ball, sobald die Temperatur unangenehm wird. Der Thermostimulator ist ein hochmodernes Gerät, das verschiedene Sicherungen beinhaltet. **Somit ist diese Untersuchung absolut ungefährlich!** Sie haben überdies während der gesamten Untersuchung die Möglichkeit, Ihre Hand von der Platte wegzuziehen.

Um Ihre **Empfindlichkeit bei Berührungsreizen** zu ermitteln, berühren wir ihren Handrücken der rechten und der linken Hand mit Haaren verschiedener Dicke. Ihre Aufgabe ist es, bei geschlossenen Augen darauf zu achten, ob Sie eine Berührung wahrnehmen oder nicht. Weiterhin wird ihre Empfindlichkeit mit einem Wattebausch, einem Q-Tip, einem Pinsel und einer stumpfen Nadel überprüft. Des Weiteren wird Ihre **Vibrationsschwelle** mit Hilfe einer Stimmgabel an der rechten wie auch an der linken Hand überprüft. Als letzte Messung wird Ihre **Druckschmerzschwelle** mit Hilfe eines Manometers an der rechten und linken Hand bestimmt. Die Empfindlichkeitstestung dauert insgesamt ca. 1,5 Stunden.

Die Untersuchung im Kernspintomographen (MRT)

In diesem Teil der Untersuchung wird Ihre Gehirnaktivität untersucht. Die Bestimmung der Gehirnaktivität erfolgt mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie. **Die Kernspintomographie verwendet keine Röntgenstrahlen, keine Kontrastmittel und keine radioaktiven Stoffe!** Nähere Informationen können Sie dem Informationsblatt über die kernspintomographische Untersuchung entnehmen.

Untersuchung der Motorik

Während Sie im Kernspintomographen liegen, werden nacheinander verschiedene Farben in die kernspintomographische Röhre projiziert. Diese Farben sind für Sie gut sichtbar. Bei der Farbe Blau haben Sie die Aufgabe, sich zu entspannen, und bei der Farbe Grün sollten Sie im Rhythmus von einer Sekunde die Faust schliessen und innerhalb von einer Sekunde wieder öffnen. Diese Bewegung sollten Sie so oft wiederholen, bis die Farbe wechselt. Diese Messungen erfolgen zunächst an der gesunden und nach einer kurzen Pause an der erkrankten Hand.

Wichtig ist hierbei, dass Sie Ihren Kopf während der ganzen Messung möglichst ruhig halten – nur so können die erhobenen Daten analysiert werden. Während Sie im Untersuchungsraum liegen, halten Sie einen Gummiball in der Hand, mit dem Sie uns jederzeit ein Signal zum Abbruch der Untersuchung geben können.

Der gesamte Versuchsteil im Kernspintomographen wird voraussichtlich 1,5 Stunden dauern.

Die Untersuchung im Magnetoenzephalographen (MEG)

Bei dieser Untersuchung erfolgt die Bestimmung der Gehirnaktivität mit Hilfe eines sog. Magnetoenzephalographen (MEG). Das MEG ist so gebaut, dass es den Kopf mit Aussparung des Gesichts umgibt, ohne ihn zu berühren. So kann es aus nächster Nähe durch sehr empfindliche Sensoren das Magnetfeld messen, das durch Ihre Gehirnaktivität entsteht. Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft.

Mit diesem Gerät sind wir in der Lage zu sehen, wie das Gehirn auf die Berührung Ihres Daumens und Kleinfingers der rechten und linken Hand reagiert. Dies erfolgt mit Hilfe eines Fingerclips, der mit einer Membran bespannt ist, die sich mit Druckluft gegen die Fingerkuppe wölbt. Der Reiz ist für Sie nicht schmerzhaft. Ihre Aufgabe dabei ist es, sich wenig zu bewegen und sich zu entspannen.

Der gesamte Versuchsteil im MEG wird voraussichtlich 15 Minuten dauern.

Ablaufplan

<u>Voruntersuchungen</u>			<u>Nachuntersuchungen</u>	
Zeitangabe in Stunden			Zeitangabe in Stunden	
Fragebögen	~ 1,0		Fragebögen	
Empfindlichkeitstestung	~ 1,5	8 Wochen Medikation und tägliche Physio- therapie	Empfindlichkeitstestung	
Untersuchung der Motorik im Kernspintomographen	~ 0,5		Untersuchung der Motorik im Kernspintomographen	
Untersuchung der klassischen Konditionierung im Kernspintomographen	~ 0,5		Untersuchung der klassischen Konditionierung im Kernspintomographen	
Untersuchung im Magnetoenzephalographen	~ 0,25		Untersuchung im Magnetoenzephalographen	
				~ 1,0
				~ 1,5
				~ 0,5
				~ 0,5
			~ 0,25	

Risiken und Nebenwirkungen

Nach dem derzeitigen Wissenstand bestehen durch die Untersuchung mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT), bei der Magnetfeldstärken verwendet werden, und der Magnetoenzephalographie (MEG) keine gesundheitlichen Gefahren oder Risiken. Diese Techniken verwenden keine Röntgenstrahlen oder andere Strahlen und sind für Sie nicht schmerzhaft. Die sachgemässe Durchführung der Untersuchung wird durch einen speziell ausgebildeten Arzt gewährleistet. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

Angaben zum Datenschutz

Bei der Studie werden neben medizinischen Daten u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben. Ihr Name, Geburtsdatum und Adresse werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt und nicht elektronisch aufgezeichnet. Diese Angaben und die Einwilligungserklärung bleiben bei dem Sie behandelnden Arzt. Alle Daten aus den genannten Untersuchungen werden von dem Sie behandelnden Arzt getrennt von Ihren persönlichen Angaben handschriftlich und/oder elektronisch aufgezeichnet und mit einer Codierung (Pseudonymisierung, vgl. § 3 Abs. 7 Landesdatenschutzgesetz Baden-Württemberg) versehen, die nur dem Sie behandelnden Arzt eine Zuordnung der Krankheitsdaten zu Ihrer Person ermöglicht. Der Code wird verschlossen aufbewahrt, ein Missbrauch ist somit ausgeschlossen. Die von Ihnen ausgefüllten Fragebögen sind ebenfalls nur mit der Codierung versehen. Ein Rückschluss auf Ihre Person ist daher ebenfalls nur dem Sie behandelnden Arzt möglich. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert, also nur mit der Kennziffer an die Projektbeteiligten im Rahmen des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) weitergegeben. Alle Personen, die mit der Studie in Verbindung stehen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datengeheimnis. Wir weisen darauf hin, dass staatlichen Gesundheitsbehörden zum Zweck der Überwachung der Studie Einblicke in die persönlichen Krankenakten gewährt werden kann. Dies geschieht nur im Beisein des Prüfarztes, und es werden keine Kopien der personenbezogenen Krankendaten angefertigt. Für diesen Fall bitten wir Sie, den behandelnden Arzt von seiner Schweigepflicht zu entbinden. Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie im Rahmen des Projekts betreffenden aufgezeichneten Angaben und Ergebnisse Ihrer Untersuchung bzw. Behandlung zu verlangen. Sie können bei unrichtiger Aufzeichnung von Angaben, die Ihre Person betreffen, auch eine Berichtigung dieser Angaben verlangen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden Ihre Daten nicht mehr für das Projekt verwendet.

Versicherung

Das Universitätsklinikum Tübingen hat für alle an der Studie beteiligten Patienten entsprechend §§ 40-42 des Arzneimittelgesetzes bei der ECCLESIA, Versicherungsdienst GmbH, Detmold eine Versicherung abgeschlossen. Die Höchstleistung beträgt 500.000,- Euro pro Patient. Eine rechtsverbindliche Deckungszusage liegt vor. Die Versicherung umfasst alle Maßnahmen, die am Körper des Versicherten in Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden. Einer anderweitigen ärztlichen Behandlung, welche die Behandlung im Rahmen dieser klinischen Prüfung beeinflussen könnte, darf nur in Absprache mit dem Prüfarzt erfolgen. Ein Schaden, der auf die klinische Prüfung zurückzuführen sein könnte, muß unverzüglich dem Prüfarzt gemeldet werden.

Universitätsklinikum Tübingen

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie,
MEG-Zentrum, Otfried-Müller-Str.47, 72076 Tübingen

Einverständniserklärung zur Studie

Effekt der Kombinationstherapie Memantine und Morphin
bei Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndroms
(CRPS)

Probandencode:

Ich, _____ (Name), wurde über die Ziele, die Dauer, das Wesen, die Hintergründe, sämtliche Vor- und Nachteile, den Ablauf, den Nutzen sowie alle Risiken und Nebenwirkungen der Studienteilnahme, insbesondere der Medikation von Memantine und Morphin, der magnetoenzephalographischen Untersuchung und der funktionellen Kernspintomographie, informiert.

Außerdem wurde ich aufgeklärt, dass für die Studienteilnehmer eine Probandenversicherung abgeschlossen wurde. Weiterhin bin ich darauf hingewiesen worden, dass ich während der Teilnahme an dieser Studie nicht an einer weiteren Studie teilnehmen darf, ohne meinen Versicherungsschutz zu gefährden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Tübingen, _____
Datum

Unterschrift des Probanden

Tübingen, _____
Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

**Sektion für Experimentelle Kernspinresonanz des ZNS, Abteilung für
Neuroradiologie**

Probandeninformation

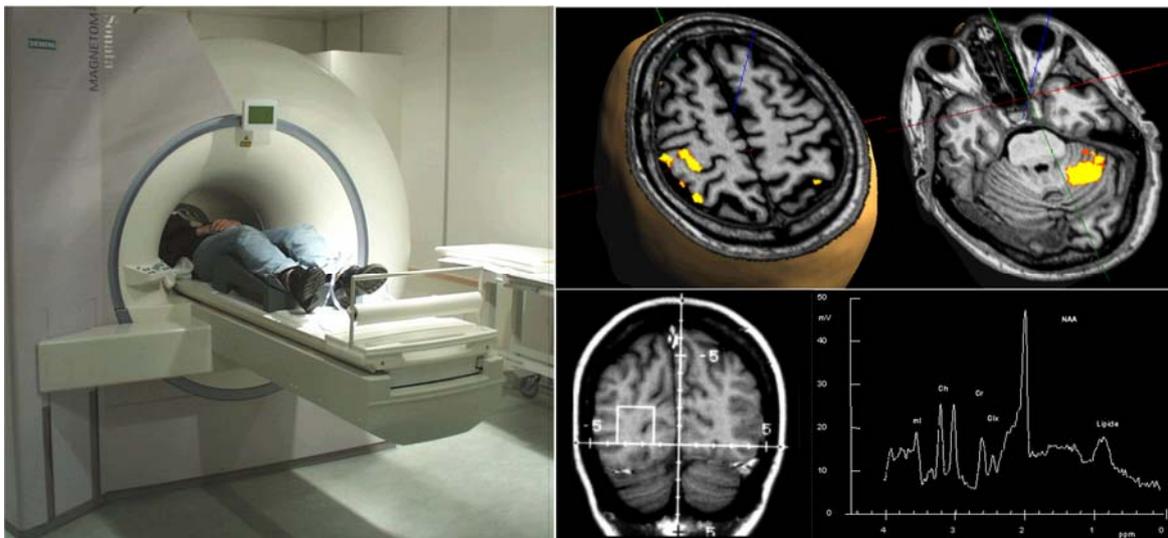
zur Kernspintomographie / Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und -
Spektroskopie (MRS) zur Entwicklung und Evaluierung neuer Messmethoden

Sehr geehrter Interessent oder Studienteilnehmer,

mit diesem Informationsblatt wollen wir Ihnen einige grundlegende Informationen zur Untersuchung in der Kernspintomographie bzw. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und –Spektroskopie (MRS) geben.

Was ist eine Magnetresonanztomographie?

Die Kernspintomographie - oft in Anlehnung an den angloamerikanischen Sprachgebrauch als Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bezeichnet - ist ein medizinisches Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Organen und Geweben mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen. Das Verfahren arbeitet im Gegensatz zu Röntgenuntersuchungen (konventionelles Röntgen, Computertomographie) **nicht** mit ionisierenden Strahlen.



Ein Modell des Verfahrens ist im folgenden kurz beschrieben:

Der menschliche Körper besteht – wie unsere Umwelt – aus Atomen. In unserem Körper sind dies vor allem Wasserstoffatome, die man sich als viele sehr kleine Kompassnadeln vorstellen kann. Die Wasserstoffatome sind normalerweise ungeordnet. Nun besitzt der Kernspintomograph ein sehr starkes Magnetfeld (statisches Magnetfeld), das die Atomkerne in eine bestimmte Richtung auslenkt. Dies ist vergleichbar mit einem Magneten, der die Kompassnadel ausrichtet. Die Atomkerne, in unserer Beschreibung die Kompassnadeln, stehen dadurch unter einer gewissen Spannung und können mit Hilfe von Radiowellen (Hochfrequenzfelder) wieder aus ihrer aufgezwungenen Position ausgelenkt werden. Schaltet man die Radiowellen wieder aus, so springen die Atome wieder in die Richtung zurück, die ihnen von dem statischen Magnetfeld vorgegeben wurde. Dabei senden die Atome Signale aus, die durch hochempfindliche Antennen gemessen werden können. Anschließend berechnet ein Computer aus diesen Signalen mit Hilfe komplizierter mathematischer Verfahren (Fourier-Analyse) ein entsprechendes Schnittbild des Körpers. Im Gegensatz zur Computer-Tomographie, bei der ebenfalls

Schnittbilder erzeugt werden, können bei der MRT neben horizontalen (axialen) Schichtebenen auch alle andere Schnittebenen erzeugt werden, ohne die Lage des Patienten zu verändern.

Der große Vorteil des MRT-Verfahrens ist, dass es für Sie **keine Strahlenbelastung** gibt. Wie die MRT im einzelnen durchgeführt wird, hängt im wesentlichen vom Gerätetyp und dem jeweiligen Untersuchungsziel ab. In der Regel werden Sie auf einer Liege plaziert und in eine 'Röhre' mit einem Durchmesser von ca. 60 cm gefahren. Während der Untersuchung sind laute Klopfgeräusche zu hören, die ganz normal und ungefährlich sind und von elektromagnetischen Schaltungen (Gradientenfelder) herrühren. Um eine überhöhte Lärmbelastung auszuschließen, werden Sie daher einen Hörschutz tragen (Kopfhörer oder Ohrstöpsel). Während der Untersuchung sollten Sie vollkommen ruhig liegen bleiben und gleichmäßig atmen, da jede noch so geringe Bewegung Störungen verursacht, die die Qualität der Bilder vermindert. Die durchschnittliche Untersuchungszeit liegt bei ca. 40 – 60 Minuten.

Neben den Bildern können an Tomographen mit hohen Feldstärken (ab 1,5 Tesla) auch Spektren aufgenommen werden (Magnetresonanz-Spektroskopie, MRS). Mit der MRS werden aus einem kleinen Volumenelement Informationen über Substanzen mit sehr geringen Konzentrationen gewonnen, die in tomographischen Bildern nicht zu sehen sind. Die Untersuchung läuft ohne invasive Maßnahmen ab. Sie ist nicht mit der Gabe von Kontrastmitteln oder sonstigen Medikamenten verbunden.

Welchen Nutzen haben Sie von der Untersuchung

Da diese Untersuchung einen rein wissenschaftlichen Charakter hat und zur Evaluierung neuer Messmethoden für die MRT oder MRS durchgeführt wird, haben Sie keinen direkten Nutzen durch Ihre Teilnahme. Die Entwicklung neuer Meßmethoden auf dem Gebiet der MRT und MRS hat jedoch für die zukünftige klinische Diagnostik einen äußerst hohen Stellenwert. **Es handelt sich bei dieser Untersuchung nicht um eine diagnostische Kernspintomographie, so dass eine Untersuchung etwaiger krankhafter Veränderungen nicht erfolgt.**

Worauf ist vor der Untersuchung zu achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen! Deshalb müssen sämtliche metallischen, magnetischen und elektronischen Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraums abgelegt werden. Hierzu zählen z.B.:

- Uhren, Brillen;
- Ohrringe und anderer Schmuck (inkl. Piercing-Schmuck) sowie Haarnadeln oder Haarspangen;
- Brieftasche bzw. Portemonnaie inklusive Kreditkarten (die Magnetstreifen werden durch die MRT gelöscht!), einzelne Geldmünzen;
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) sollten nicht getragen werden
- Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser und andere Metallteile;
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen;
- Hörhilfen

Risiken der Untersuchung

Bei der MR-Untersuchung sind generell keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Das Verfahren arbeitet ohne Röntgenstrahlung, so dass Sie keiner ionisierenden Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Es sind jedoch folgende Richtlinien und Grenzwerte für MR-Untersuchungen zum Schutz von Patienten oder Probanden von den Berufsgenossenschaften und der Strahlenschutzkommission vorgegeben:

Statisches Magnetfeld:

Als Richtwert für die Exposition einer Person durch statische Magnetfelder, unterhalb dessen keine Überwachung unter kontrollierten Bedingungen erfolgen muss, ist eine magnetische Flussdichte von **2 Tesla (2 T)** festgelegt worden.

Als zulässige Werte für die statische magnetische Flussdichte bei Berücksichtigung besonderer Voraussetzungen wie laufender Überwachung und Untersuchung der Patienten und Probanden unter fachkundiger ärztlicher Aufsicht – gelten Spitzenwerte, die bei einer Exposition von 2 Stunden pro Tag für Kopf und Rumpf nicht mehr als **4 T**, für die Extremitäten nicht mehr als **10 T** betragen dürfen (Berufsgenossenschaftliche Regeln für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit, März 2001). Analog zu diesen Richtlinien kann somit auch eine Untersuchung bei einer Feldstärke von 3 T als nicht riskant eingestuft werden.

Gradientenfelder:

Beim Ein- und Ausschalten der Gradientenfelder werden im Körper elektrische Felder induziert. Wenn die induzierten Gewebefeldstärken groß genug sind, kann es zur Stimulation peripherer Nerven und Muskelfasern sowie zur Stimulation des Herzmuskels mit der möglichen Folge von Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern kommen. Diese Stimulation wird jedoch gerätetechnisch verhindert, da ein eingebauter Stimulationsmonitor eine mögliche Stimulation bereits vor der Untersuchung durch eine Kontrolle der Gradientenschaltung verhindert, da die Schwellenwerte die eine solche Nerven- oder Muskelstimulation bewirken können, gut bekannt sind.

Hochfrequenzfelder:

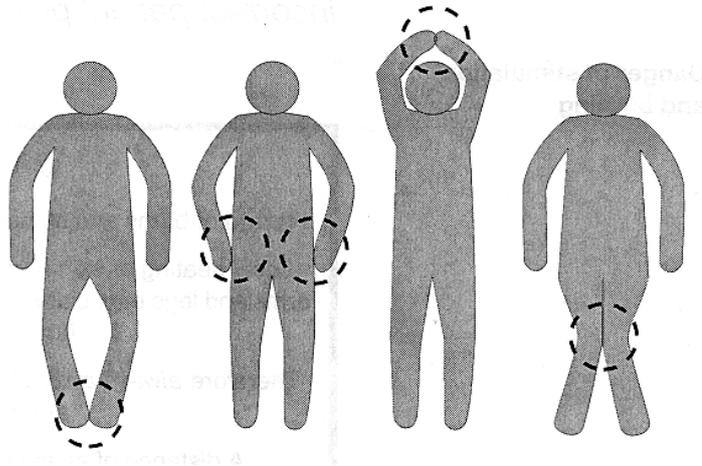
Weitere mögliche Nebenwirkungen ergeben sich durch die applizierten Hochfrequenzfelder, die sich primär als eine zusätzliche thermische Belastung des Körpers (Temperaturerhöhung) bemerkbar machen können. Um dies zu vermeiden, wird hierzu vom Gerät bei jeder Messung die spezifische Absorptionsrate (SAR-Wert) des Gewebes bestimmt. Bei Erreichen des zulässigen Höchstwertes kann die Messung nicht durchgeführt werden. Ferner wird der Summenwert über die ganze Untersuchung bestimmt. Bei Erreichen des zulässigen Höchstwertes wird die Untersuchung ganz abgebrochen.

Des Weiteren ist zu beachten:

Die Untersuchung wird von medizinisch geschultem Fachpersonal vorgenommen und es werden keine intravenösen Kontrastmittel verabreicht. Trotzdem sind folgenden Risiken und Begleiterscheinungen möglich, auf die Sie achten sollten:

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden.
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.
- Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können
- kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen

- Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahelte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an Kontaktstellen an den Armen oder Beinen kommen. Daher sind folgende Positionen im Tomographen zu vermeiden:



Sie können an der MR-Untersuchung nicht teilnehmen, falls eine der im folgenden aufgeführten Bedingungen auf Sie zutrifft:

- Sie tragen nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B.:
 - Herzschrittmacher
 - künstliche Herzklappen
 - Metallprothesen
 - implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
 - Spirale
 - Metallsplitter/Granatsplitter
 - feste Zahnspange
 - Akupunktur-Nadel
 - Insulinpumpe
 - Intraport etc.
 - bei einer Feldstärke ab 1,0 T zusätzlich:
Tätowierungen, Lidschatten
- Es besteht eine Schwangerschaft
- Sie zählen zu den Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers
- Eine Kreislauferkrankung kann nicht ausgeschlossen werden
- Sie haben eine Gehörerkrankung oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche
- Bei geschlossenen Ganzkörpertomographen: Sie haben Angst vor Enge (Klaustrophobie)
- Minderjährige oder einwilligungsunfähige Probanden sind ebenfalls ausgeschlossen

Hinweis auf Probanden-Versicherung

Für die geplante Untersuchung wird keine separate Versicherung abgeschlossen, da bei ordnungsgemäßer Handhabung für Sie kein erkennbares und erhöhtes Risiko besteht.

Freiwilligkeit der Studienteilnahme

Sollte während oder nach der Untersuchung oder in den darauf folgenden Tagen ein plötzliches Unwohlsein auftreten (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen o. Ä.), sollten Sie bitte sofort den Arzt informieren.

Es ist uns weiterhin wichtig, Ihnen mitzuteilen, dass Sie die Untersuchung **jederzeit und ohne Angabe von Gründen** abbrechen können. Es werden Ihnen dadurch **keinerlei Nachteile** entstehen.

Bestätigung der Vertraulichkeit

Die Untersuchungsergebnisse werden auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten, der – anstatt des Namens – nur mit einer anonymen Kennziffer, den Initialen und dem Geburtsdatum versehen ist.

Für den Fall, dass Dritten Einblick in die persönlichen Unterlagen gewährt werden soll, müssen Sie vorher den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin insoweit förmlich von seiner/ihrer Schweigepflicht entbinden.

Es werden keine personenbezogenen Krankendaten angefertigt.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung!

Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Wolfgang Grodd

Tel.: 07071/29-87694

Dipl. Psych. Sylvia Gustin

Tel.: 07071/29-87707

Dr. rer. nat. Michael Erb

Tel.: 07071/29-87753

**Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer MR-Untersuchung bei
einer Feldstärke von 3 Tesla**

Patientenaufkleber, Patientencode

Ich, _____ (Name), wurde vollständig über Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie über die mit der Teilnahme an der MR-Untersuchung verbundenen Risiken und deren wissenschaftlichen Charakter aufgeklärt.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden, und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird.

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Untersuchung erfolgenden Aufzeichnung von Studiendaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Auswertung und zur Überprüfung einverstanden bin.

Soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, bin ich mit deren Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers einverstanden und entbinde den behandelnden Arzt/Ärztin insoweit von seiner/ihrer Schweigepflicht.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass für diese Untersuchung keine Probandenversicherung besteht.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Ort und Datum

Tübingen, _____

Unterschrift des Probanden

Ort und Datum

Tübingen, _____

Unterschrift des Projektleiters

**Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
MEG-Zentrum
Otfried-Müller-Str. 47
72076 Tübingen**

Magnetenzephalographische (MEG) Untersuchung

Die nachfolgende Untersuchung findet in einem **Magnetenzephalographen (MEG)** statt. Hierbei handelt es sich um ein Ganzkopfsystem, welches über 151 Meßeinheiten in der Lage ist, die Magnetströme des Gehirns zu registrieren. Diese entstehen aufgrund der elektrischen Ströme, welche bei Verarbeitungsprozessen jeder Art im Gehirn auftreten.

Die Magnetsensoren befinden sich in einer Haube, die bei der Messung den ganzen Kopf und die Ohren bedeckt. Die ideale Position wird über einen höhenverstellbaren Stuhl eingestellt.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um Feldstärken von nur 10^{-12} pT handelt (im Vergleich: das Magnetfeld der Erde beträgt 10^{-4} pT), ist dieses System sehr empfindlich. Aus diesem Grund befindet sich die Meßeinheit in einer Abschirmkammer, die während den einzelnen Messungen geschlossen sein muß. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Gürtel, Reißverschlüsse, BHs mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung stehen OP-Hosen und -kittel zur Verfügung.

Um brauchbare Daten zu gewährleisten, ist es unbedingt notwendig, daß Sie sich während der Messung sehr ruhig verhalten. Das bedeutet, daß Sie sich im Stuhl oder in liegender Position eine möglichst bequeme Position suchen sollten (nicht zu aufrecht!), in der Sie mit dem Kopf in der Meßhaube Kontakt haben. Vor der Messung werden an der Nase und an den Schläfen Meßspulen befestigt, die Ihre Position in der Meßhaube vor und nach der Messung kontrollieren. Auch ist es wichtig, die Augen während des Meßdurchgangs offen zu halten. Beginn und Ende der Messung werden über ein Mikrofon angesagt.

Über Kamera und Lautsprecher können Sie jederzeit während der Messung Kontakt zum Versuchsleiter aufnehmen.

Sie haben jederzeit das Recht, die Untersuchung zu beenden.

Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)

Code: _____

Datum : _____

Selbstbeurteilungsbogen: Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten diese Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	ausgezeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
1 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	derzeit viel besser	derzeit etwas besser	etwa wie vor einem Jahr	derzeit etwas schlechter	derzeit viel schlechter
2 Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

3	Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3a	anstrengendere Tätigkeiten, wie z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3b	mittelschwere Tätigkeiten, wie z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3c	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3d	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3e	einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3f	sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3g	mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3h	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3i	eine Straßenkreuzung zu Fuß gehen	1	2	3
3j	sich baden oder anziehen	1	2	3

4	Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen auf Grund Ihrer Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4b	Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
4c	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4d	Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

5	Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen auf Grund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?		
		Ja	Nein
5a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5b	Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
5c	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

		überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
6	Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

		keine Schmerzen	sehr leicht	leicht	mäßig	stark	sehr stark
7	Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

		überhaupt nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
8	Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

9	In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...						
		immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
9a	... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9b	... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9c	... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9d	... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9e	... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9f	... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9g	... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9h	... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9i	... müde?	1	2	3	4	5	6

		immer	meistens	selten	manch- mal	nie
10	Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuchern, Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

11	Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weit- gehend zu	weiß nicht	trifft weit- gehend	trifft über- haupt
----	--	-----------------------	-----------------------------------	-------------------	--------------------------------	-------------------------------

					nicht zu	nicht zu
11a	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11b	Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11c	Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11d	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

TSK-DE

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir untersuchen, wie Sie selbst zu Ihren Schmerzen stehen. **Bitte geben Sie an, in welchem Maß Sie der vorgegebenen Aussage zustimmen. Bitte kreuzen Sie dafür bei jeder Frage das entsprechende Kästchen an. (Ein Kreuz pro Frage.)**

	Überhaupt <u>nicht</u> einver- standen	Mehr oder weniger <u>nicht</u> einverstan- den	<u>Mehr</u> oder <u>weniger</u> einver- standen	<u>Völlig</u> einver- standen
1. Ich habe Angst davor, dass ich mich möglicherweise verletze, wenn ich Sport treibe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wenn ich versuchen würde, mich über die Schmerzen hinweg zu setzen, würden sie noch schlimmer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mein Körper sagt mir, dass ich etwas sehr Schlimmes habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Meine Schmerzen würden vermutlich gelindert werden, wenn ich Sport treiben würde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mein Gesundheitszustand wird von anderen nicht ernst genug genommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wegen des Schmerzproblems ist mein Körper für den Rest meines Lebens gefährdet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Schmerz bedeutet immer, dass ich mich verletzt habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nur weil etwas meine Schmerzen verstärkt, bedeutet das nicht, dass es gefährlich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich habe Angst, dass ich mich versehentlich verletzen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Die sicherste Art, zu verhindern, dass meine Schmerzen schlimmer werden, ist einfach darauf zu achten, dass ich keine unnötigen Bewegungen mache.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich hätte nicht so viel Schmerzen, wenn nicht etwas Bedenkliches in meinem Körper vor sich ginge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Auch wenn ich Schmerzen habe, würde es mir besser gehen, wenn ich körperlich aktiv wäre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Meine Schmerzen sagen mir, wann ich mit dem Training aufhören muss, um mich nicht zu verletzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Für jemand in meinem Gesundheitszustand ist es wirklich nicht ratsam, körperlich aktiv zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich kann nicht all die Dinge tun, die gesunde Menschen machen, da ich mich zu leicht verletzen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Auch wenn mir etwas starke Schmerzen bereitet, denke ich nicht, dass es tatsächlich gefährlich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Niemand sollte Sport treiben müssen, wenn er / sie Schmerzen hat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Code-Nr.:	
Datum:	

**Fragebogen zur Erfassung
 schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)**

Wir führen ständig ein inneres Zwiegespräch mit uns selbst. Z. B. ... wir ermuntern uns, bestimmte Dinge zu tun; wir tadeln uns, wenn wir einen Fehler gemacht haben; oder wir loben uns für gute Leistungen. Auch wenn wir Schmerzen haben, gehen uns bestimmte Gedanken durch den Kopf – andere, als wenn es uns gut geht. Im folgenden finden Sie typische Gedanken von Menschen, die Schmerzen haben. Bitte lesen Sie jede der folgenden Feststellungen durch und geben Sie an, wie häufig Ihnen dieser Gedanke durch den Kopf geht, wenn Sie Schmerzen haben, Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Feld der nachstehenden Skala, die von 0 (fast nie) bis 5 (fast immer) geht.

	Das denke ich...					
	fast nie					fast immer
1. Wenn ich ruhig bleibe und mich entspanne, geht es mir besser.	0	1	2	3	4	5
2. Diese Schmerzen halte ich nicht mehr aus.	0	1	2	3	4	5
3. Ich kann gegen meine Schmerzen selbst etwas tun.	0	1	2	3	4	5
4. Egal was ich auch tue, ich kann doch nichts ändern an meinen Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
5. Ich muss mich jetzt entspannen.	0	1	2	3	4	5
6. Ich werde schon damit fertig.	0	1	2	3	4	5
7. Ich muss schnell ein Schmerzmittel nehmen.	0	1	2	3	4	5
8. Es wird bald wieder besser werden.	0	1	2	3	4	5
9. Das hört ja nie mehr auf.	0	1	2	3	4	5
10. Ich bin ein hoffnungsloser Fall.	0	1	2	3	4	5
11. Es gibt noch schlimmere Dinge als meine Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
12. Ich schaffe das schon.	0	1	2	3	4	5
13. Wann wird es wieder schlimmer?	0	1	2	3	4	5
14. Die Schmerzen machen mich fertig.	0	1	2	3	4	5
15. Ich kann nicht mehr.	0	1	2	3	4	5
16. Diese Schmerzen machen mich noch verrückt.	0	1	2	3	4	5
17. Ablenkung hilft am besten.	0	1	2	3	4	5
18. Ich kann mir selbst helfen.	0	1	2	3	4	5

Disability index (DI): Zur Einschätzung der Behinderung in verschiedenen Lebensbereichen

Im Folgenden interessiert uns das Ausmaß, in dem Sie in verschiedenen Bereichen Ihres Lebens durch Ihre Verletzung beeinträchtigt werden. Mit anderen Worten: Wie sehr hindert Sie die Verletzung, ein normales Leben zu führen? Beurteilen Sie jeweils den gesamten Einfluß, den die Schmerzen gegenwärtig besitzen. Berücksichtigen Sie nicht nur die Zeiten, in denen die Schmerzen am schlimmsten sind. Wir bitten Sie, für jeden der aufgeführten sieben Lebensbereiche die Zahl anzukreuzen, die die typische Stärke Ihrer Behinderung beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, daß alle Tätigkeiten, die Sie normalerweise ausführen würden, durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt oder verhindert werden.

1. Familiäre und häusliche Verpflichtungen Oder die Familie betreffen. Er umfaßt Hausarbeit und die Wahrnehmung von Aufgaben um das Haus (z.B. Gartenarbeit) sowie Besorgungen und Gefälligkeiten für andere Familienmitglieder (z.B. die Kinder zur Schule bringen).	keine Behinderung völlige Behinderung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2. Erholung Dieser Bereich umfaßt Hobbys, Sport und ähnliche Freizeitaktivitäten.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3. Soziale Aktivitäten Dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten. Er schließt Feste, Theater- und Konzertbesuche, essen gehen und andere soziale Aktivitäten ein.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Beruf Dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben. Er schließt unbezahlte Arbeit, wie die einer Hausfrau oder die eines Praktikanten, ein.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5. Sexualleben Dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6. Selbstversorgung Dieser Bereich umfaßt Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen (sich waschen, sich Anziehen, Auto fahren, usw.), und bei denen man nicht auf fremde Hilfe angewiesen ist.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7. Lebensnotwendige Tätigkeiten Dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie essen, schlafen und atmen. Er ist grundlegend für die anderen Lebensbereiche.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

CODE:

Allgemeine Depressions-Skala-Kurzform (ADSK)

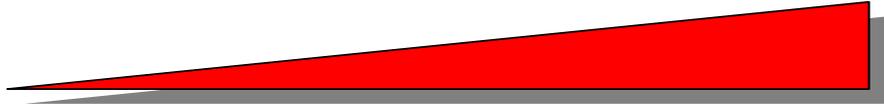
Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht/entsprochen hat.

Antworten: 0 selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
 1 manchmal (1 bis 2 Tage lang)
 2 öfters (3 bis 4 Tage lang)
 3 meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche	0	1	2	3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde versuchten, aufzumuntern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. war ich deprimiert/niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. war alles anstrengend für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. hatte ich Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. habe ich schlecht geschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. war ich fröhlich gestimmt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. habe ich weniger als sonst geredet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. fühlte ich mich einsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. habe ich das Leben genossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. war ich traurig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. hatte ich das Gefühl, daß mich die Leute nicht leiden können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. konnte ich mich zu nichts aufraffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SCHMERZTAGEBUCH Datum: _____

Code _____

VAS 

keine Schmerzen stärkste vorstellbare Schmerzen

morgens |-----|

mittags |-----|

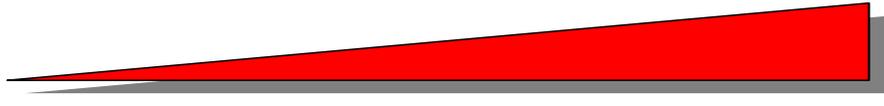
abends |-----|

Allgemeines Wohlbefinden			
Stimmung			
Schlaf			
Stuhlgang			

Tagesbesonderheiten: _____

	nicht	mäßig	schwer
Müdigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benommenheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwindel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kopfdruck / Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit und/oder Erbrechen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Innere und/oder motorische Unruhe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Angstzustände	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwirrtheit / Halluzinationen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Physiotherapie von _____ Uhr bis _____ Uhr

VAS 

keine Schmerzen stärkste vorstellbare Schmerzen

vor |-----|

während |-----|

nach |-----|