

Katja Wiech

**Phantomschmerz und kortikale
Reorganisation:**

**Präventive und therapeutische Effekte eines
NMDA-Antagonisten**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Sozialwissenschaft
in der Fakultät
für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

2000

Gedruckt mit Genehmigung der
Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Universität Tübingen

Hauptberichterstatter:	Prof. Dr. Niels Birbaumer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. P. Schlottke
Dekan:	Prof. Dr. Martin Hautzinger
Tag der mündlichen Prüfung:	23.11.2000

Die Studien zur vorliegenden Arbeit wurden am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen in Kooperation mit der Abteilung für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Eine Untersuchung wie diese ist nicht denkbar, ohne daß viele Personen auf die unterschiedlichsten Arten zu ihrem Gelingen beitragen.

Ich danke

meinem Doktorvater **Prof. Dr. Niels Birbaumer**, der mich bei Problemen jeglicher Art unterstützt und mir bei vielen Entscheidungen im Rahmen der Studiendurchführung vertraut hat. Sein Rückhalt und seine Art, wissenschaftlich zu arbeiten, ermöglichten mir als Doktorandin, neue Ideen zu entwickeln und umzusetzen,

Sylvia Gustin, die in diesem Projekt weit mehr als eine studentische Hilfskraft war. Ihr Verantwortungsbewußtsein und Engagement haben mich sehr entlastet,

meinem Kollegen **Nikolaus Weiskopf**, dessen Kreativität und Einfallsreichtum mich so häufig motiviert und auf neue Ideen gebracht haben. Unsere nächtlichen Diskussionen der Ergebnisse werde ich sicherlich nicht vergessen!

meiner Kollegin **Renate Schweizer**, die nicht müde wurde, mit mir über die Studie zu diskutieren und mich zu neuen Sichtweisen zu ermuntern,

meinen Freunden **Ruth Lienert** und **Dietrich Annen**, die mit organisatorischem Geschick und viel Enthusiasmus die Korrekturarbeiten aus der Ferne unterstützt haben sowie **Lydia Töpperwein**, die vor Ort mit ihrer Gelassenheit die notwendige Ruhe in schwierige Situationen brachte,

meiner Mutter **Elisabeth Wiech**, die mich immer auf ihre besondere Weise in meiner beruflichen Entwicklung bestärkt hat. Meinem Vater **Peter Wiech** danke ich für die vielen Aufmunterungen und Anregungen aus Bereichen jenseits der Psychologie,

Ellena Huse und **Barbara Wasserka**, die mir beim Korrigieren der Arbeit mit vielen Anregungen geholfen haben,

den Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Sie haben mit zahlreichen zusätzlichen Beobachtungen und Anmerkungen geholfen, neue Einblicke in die Pathologie des Phantomschmerzes zu gewinnen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Hubert Preissl. Er hat sichergestellt, daß ich am MEG-Zentrum unter optimalen Bedingungen arbeiten konnte. Mehr jedoch noch als von der Unterstützung in allen technischen Fragen habe ich von unseren persönlichen Gesprächen profitiert, die mich immer wieder motiviert und neue Energie haben schöpfen lassen. Ohne ihn wäre die Arbeit und meine Erinnerung an die Zeit der Promotion eine andere!

Inhaltsverzeichnis

0.	Zusammenfassung	0
I.	Theoretischer Teil	1
1.	Einleitung	1
2.	Pathophysiologie des Phantomschmerzes	3
2.1	Periphere Mechanismen	4
2.1.1	Periphere Sensibilisierung	4
2.1.2	Neurome und ektope Aktivität	6
2.1.3	Einfluß des Autonomen Nervensystems	7
2.1.4	Muskelspannung	10
2.2	Spinale Mechanismen	10
2.2.1	Zentrale Sensibilisierung	11
2.2.1.1	Synaptische Prozesse am NMDA-Rezeptor	13
2.2.1.2	Intrazelluläre Prozesse	18
2.2.1.3	Inhibitorische Prozesse	21
2.3	Subkortikale Mechanismen	23
2.3.1	Neuronale Plastizität im Hirnstamm	23
2.3.2	Neuronale Plastizität im Thalamus	24
2.4	Kortikale Mechanismen	26
2.4.1	Primärer Somatosensorischer Kortex	27
2.4.1.1	Kortikale Reorganisation nach Deafferentierung beim Tier	28
2.4.1.2	Kortikale Reorganisation nach Deafferentierung bei Menschen	38
2.4.1.3	Auswirkungen der kortikalen Reorganisation auf psychophysische Maße	41
2.4.1.4	Phänomen der übertragenen Empfindungen („Remapping“)	42
2.4.2	Sekundärer somatosensorischer Kortex (SII)	44
2.4.3	Assoziationsareale	45
2.4.4	Konzept der Neuromatrix und Körperschema	45
2.5	Psychologische Mechanismen	47

3.	NMDA-Antagonisten in der Behandlung neuropathischer Schmerzen	53
3.1	Wirkprofil von NMDA-Antagonisten	54
3.2	Verträglichkeit von NMDA-Antagonisten	59
3.3	Effekt von NMDA-Antagonisten auf neuropathische Schmerzen in tierexperimentellen Studien	60
3.4	Effekt von NMDA-Antagonisten bei experimentellem Schmerz am Menschen	63
3.5	Effekt von NMDA-Antagonisten bei neuropathischen Schmerzen am Menschen	64
3.6	Effektivität von NMDA-Antagonisten bei der Prävention von Schmerzen	66
3.6.1	Konzept der präemptiven Analgesie	66
3.7	Einfluß von NMDA-Antagonisten auf kortikale Parameter	69
4.	Bestimmung der kortikalen Reorganisation im MEG	73
5.	Zusammenfassung und Entwicklung der Fragestellung	77
II.	Experimenteller Teil	79
6.	<i>Teilstudie I: Plazebokontrollierte, doppelblinde cross-over-Studie zur Effektivität des NMDA-Antagonisten Memantine bei der Behandlung von Phantomschmerzen</i>	79
6.1	Hypothesen	79
6.2	Methodik	80
6.2.1	Experimentelles Design	80
6.2.2	Ein- und Ausschlußkriterien	81
6.2.3	Patienten	82
6.2.4	Prüfmedikation	84
6.2.5	Psychometrische Meßinstrumente	86
6.2.6	Psychophysische und physiologische Messungen	90
6.2.7	Ablaufplan	92
6.2.8	Drop-outs	97
6.2.9	Datenauswertung und Datenreduktion	98
6.2.10	Statistische Analyse	100
6.3	Ergebnisse	101
6.4	Diskussion	117

7.	<i>Teilstudie II: Plazebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Effektivität des NMDA-Antagonisten Memantine bei der Prävention von Phantomschmerzen</i>	129
7.1	Hypothesen	129
7.2	Methodik	130
7.2.1	Experimentelles Design	130
7.2.2	Ein- und Ausschlußkriterien	131
7.2.3	Patienten	132
7.2.4	Prüfmedikation	134
7.2.5	Psychometrische Meßinstrumente	136
7.2.6	Psychophysische und physiologische Messungen	137
7.2.7	Ablaufplan	138
7.2.8	Drop-outs	141
7.2.9	Datenauswertung und Datenreduktion	142
7.2.10	Statistische Analyse	143
7.3	Ergebnisse	145
7.4	Diskussion	161
8.	Synopse und Ausblick	169
9.	Literatur	173
10.	Anhang	195

0. Zusammenfassung

Nach Amputationen treten bei vielen der betroffenen Personen Schmerzen im nicht mehr vorhandenen Körperteil auf. Grundlage dieser Phantomschmerzen ist eine Sensibilisierung nozizeptiver Strukturen in peripheren, spinalen und supraspinalen Strukturen, an der vor allem Glutamatrezeptoren vom NMDA-Subtyp beteiligt sind.

In der vorliegenden Studie wurde der analgetische Effekt einer pharmakologischen Substanz, die die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren blockiert, auf bereits bestehende Phantomschmerzen (Teilstudie 1) sowie eine mögliche präventive Wirksamkeit bei Patienten in der frühen postamputativen Phase (Teilstudie 2) untersucht. In beiden Studien wurde der NMDA-Antagonist Memantine über einen Zeitraum von vier Wochen eingenommen und gegen ein Placebopräparat getestet.

Bei Patienten mit chronischem Phantomschmerz tritt im Vergleich zur Baseline- und Placebophase unter Memantine keine signifikante Reduktion der Phantomschmerzen ein. In der Teilstudie 2 berichtet dagegen die Gruppe akuter Patienten, die zusätzlich zu einer Regionalanästhesie über sieben Tage Memantine einnahm, weniger Phantomschmerzen als die Vergleichsgruppe, die eine Kombination aus Regionalanästhesie und Placebopräparat erhielt. Der präventive Effekt von Memantine kann auch zum Katamnesetermin nach einem halben Jahr bestätigt werden. Über die Gesamtgruppe der akuten Patienten zeigte sich zudem, daß die Prävention von Phantomschmerzen umso erfolgreicher ist, je früher nach der Amputation die Behandlung beginnt.

In vorangegangenen Studien zu kortikalen Korrelaten von Phantomschmerzen variierte die subjektive Intensität der Schmerzen mit einer Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex. Kortikale Reorganisation ist hier definiert als Verschiebung der Lippenrepräsentation in das kortikale Areal, das durch die Amputation deafferentiert wurde. Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, daß die kortikale Reorganisation ebenfalls NMDA-abhängig ist. Unter der Einnahme des NMDA-Antagonisten Memantine verstärkt sich in der vorliegenden Untersuchung bei den chronischen Patienten die kortikale Reorganisation, d.h. die Repräsentation des Lippenareals ist stärker als zu Beginn der Behandlung in das deafferentiertere Areal verschoben. Die Zunahme der Reorganisation tritt dabei unabhängig von Veränderungen der Schmerzintensität auf. Bei den akuten Patienten unterscheiden sich die Personen, die neben der Regionalanästhesie den NMDA-Antagonisten erhielten, hinsichtlich der kortikalen Reorganisation nicht signifikant von der Placebokontrollgruppe. In beiden Gruppen tritt eine leichte Verschiebung der Lippenrepräsentation in das deafferentiertere Areal der oberen Extremität auf. Auch bei den akuten Patienten findet sich keine signifikante Korrelation zwischen der Intensität des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, daß der Zusammenhang zwischen kortikalen Reorganisationprozessen und der Intensität von Phantomschmerzen durch weitere Variablen moduliert werden kann.

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Schmerzen, die Patienten nach einer Amputation im nicht mehr vorhandenen Körperteil empfinden, werden als Phantomschmerzen bezeichnet. Betroffen sind vor allem Patienten nach Amputation von Extremitäten, aber auch nach einer Brustamputation (Aglioti et al., 1994), Zahnextraktion (Marbach, 1997) oder einem Nervenwurzelausriß, der zu einer Deafferentierung führt (Brose et al., 1997), werden Phantomschmerzen berichtet.

Angaben über die Häufigkeit von Phantomschmerzen bei amputierten Patienten variieren erheblich. Die meisten Erhebungen gehen jedoch von einer Prävalenz von ca. 80% aus (Jensen et al., 1983; Sherman, 1989; Sherman & Sherman, 1983). Die Schmerzen im Phantomglied werden häufig als Brennen, Krampfen, taubes Gefühl, Stechen, Durchstoßen oder Ziehen beschrieben (Jensen et al., 1983, Sherman, 1997; Katz, 1992). In ihrer Intensität können sie nach einer Erhebung von Dubuisson & Melzack (1976) mit nicht-terminalem Tumorschmerz und Geburtsschmerz verglichen werden. Phantomschmerzen werden meist in den distalen Teil des fehlenden Körperteils lokalisiert (Hill, 1999), d.h. bei Patienten mit Amputationen im Bereich der oberen Extremität in die Finger, die Handfläche sowie das Handgelenk.

Von den Phantomschmerzen müssen die nicht-schmerzhaften Phantomempfindungen, sowie die Schmerzen und Empfindungen im Stumpf unterschieden werden. Die nicht-schmerzhaften Empfindungen im Phantom beziehen sich häufig auf die Wahrnehmung von Form, Länge und Ausdehnung des Phantomgliedes, aber auch Kribbeln, Jucken oder empfundene Berührungen können auftreten (Jensen & Rasmussen, 1994). Meist ähnelt das Phantomglied dem amputierten Körperteil. In einigen Fällen verkürzt sich in der Wahrnehmung der proximale Teil des Phantoms (sog. Teleskopingsphänomen), so daß beispielsweise die Phantomhand unmittelbar an die Schulter anschließt. Schmerzen im verbleibenden Stumpf treten spontan oder bei Berührung des Stumpfes auf. Sie werden häufig nahe der Amputationsnarbe empfunden und als stechend, einschließend oder brennend charakterisiert (Hill, 1999). Grundlage der Phantomschmerzen scheinen anhaltende Veränderungen auf allen Ebenen der Schmerzverarbeitung zu sein. Im theoretischen Teil der Arbeit werden diese pathologischen Prozesse auf peripherer

Ebene (Kap. 2.1), im Rückenmark (Kap. 2.2) sowie in supraspinalen Arealen (Kap. 2.3 und 2.4) dargestellt. Ansatzpunkt der neuroplastischen Veränderungen sind primär Glutamatrezeptoren vom NMDA-Subtyp, die vor allem in spinalen und supraspinalen Strukturen auftreten. Die Modifikation dieser Rezeptoren mit pharmakologischen Substanzen (sog. NMDA-Antagonisten) konnte in Untersuchungen am Tier und am Menschen die Schmerzchronifizierung verringern bzw. verhindern (Kap. 3).

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Wirksamkeit eines NMDA-Antagonisten auf die Reduktion chronischer Phantomschmerzen untersucht (Kap. 6). Zur Überprüfung eines möglichen präventiven Effektes auf die Entwicklung von Phantomschmerzen wird der NMDA-Antagonist in der zweiten Teilstudie bei Patienten vor der Amputation eingesetzt (Kap. 7).

2. Pathophysiologie des Phantomschmerzes

Phantom- und Stumpfschmerzen gehören zur Gruppe der neuropathischen Schmerzen, die auf eine Schädigung peripherer oder zentraler Neurone zurückgeführt werden. Heute wird angenommen, daß nicht ein Faktor allein, sondern multiple Veränderungen auf allen Ebenen des nozizeptiven Systems (s. Abb. 1) zur Schmerzentstehung und – aufrechterhaltung beitragen. Am peripheren Nozizeptor wie im Rückenmark und in subkortikalen und kortikalen Strukturen führt die periphere Nervenverletzung zu einer gesteigerten Aktivität und Erregbarkeit (Sensibilisierung), die funktionelle und strukturelle Veränderungen zur Folge hat. Im folgenden sollen die Prozesse, die zur Entstehung und Chronifizierung von Phantomschmerzen beitragen, dargestellt werden.

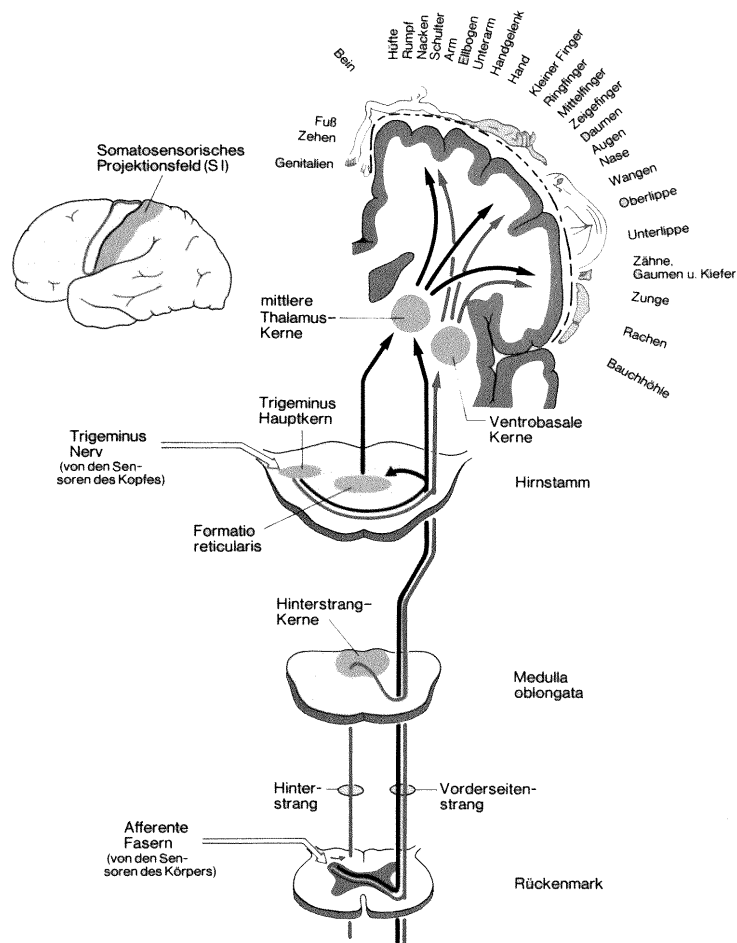


Abb. 1: Somatosensorisches System und somatosensorischer Homunkulus (aus: Birbaumer & Schmidt, 1996)

2.1 Periphere Mechanismen

Peripher-physiologische Faktoren wie anhaltender nozizeptiver Einstrom aus dem Stumpfbereich werden als wesentliche Ursache für die Auslösung von Phantomschmerzen angesehen. Hierfür spricht die hohe Korrelation von Stumpf- und Phantomschmerzen: Mehr als 60% der Phantomschmerzpatienten leiden gleichzeitig an Stumpfschmerzen (Sherman, 1997; Montoya et al., 1997). Sensorische Phantomschmerzcharakteristika werden häufig durch peripher-physiologische Veränderungen im Stumpf beeinflusst. So stehen brennende Schmerzempfindungen mit vaskulären Reaktionen (Vasokonstriktion und Temperaturabnahme der Haut im Stumpfbereich) und krampfartige Schmerzen mit einem erhöhten Tonus in der Stumpfmuskulatur in engem Zusammenhang (Sherman, 1997). Einen zusätzlichen Hinweis auf den Einfluß peripherer Faktoren gibt die Linderung von Phantomschmerzen, die Patienten nach einer lokalanästhetischen Blockade des Stumpfes oder nach einer Sympathektomie berichten (Birbaumer et al., 1997).

2.1.1 Periphere Sensibilisierung

Durch die teilweise oder komplette Durchtrennung sensibler Nerven werden in der Peripherie Prozesse ausgelöst, die zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren führt.

Die *periphere Sensibilisierung* ist gekennzeichnet durch ein Absinken der Erregbarkeitsschwelle, erhöhte Entladungsfrequenz, verringerte Latenz der Antwort auf den ersten Reiz, eine verlängerte und/oder verstärkte Reizantwort und das Auftreten von Spontanentladungen (Coderre & Katz, 1997).

Klinisch ist die sowohl beim Entzündungsschmerz als auch beim neuropathischen Schmerz entstandene periphere Sensibilisierung gekennzeichnet durch eine erhöhte Empfindlichkeit des verletzten Gewebes auf thermische, mechanische oder chemische Reize (*primäre Hyperalgesie*). Im gereizten Hautareal können aufgrund des gesteigerten Blutflusses und der erhöhten Capillarpermeabilität eine Rötung (Erythem) sowie eine Schwellung des Gewebes (Oedembildung) beobachtet werden.

Vermittelt wird die periphere Sensibilisierung über Substanzen, die aus den geschädigten Zellen und umliegenden Mastzellen, Makrophagen und Lymphozyten

freigesetzt werden. Die Entzündungsmediatoren senken die Erregbarkeitsschwelle der Nozizeptoren, die in der Folge bereits auf eigentlich unterschwellige Reize mit einer Aktivierung reagieren. Zu den Entzündungsmediatoren gehören Kaliumionen, Serotonin, Adenosin, Bradykinin, Substanz P, Histamin und verschiedene Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels wie Prostaglandin E₂ (Taiwo & Levine, 1989, 1990; Taiwo et al., 1992; Dray & Perkins, 1993).

Entscheidend für die Absenkung der Reizschwelle sind die spannungsabhängigen Na⁺- und K⁺-Kanäle, deren Öffnung Voraussetzung für die Generierung eines Aktionspotentials ist. Von den zwei bekannten Unterformen der Natriumkanäle wird der tetrodotoxin-resistente Natriumkanal an Nozizeptoren exprimiert (Gold et al., 1998). Diese spezifische Kanalform zeichnet sich durch eine langsame Aktivierungs- und Deaktivierungskinetik aus und benötigt zur Kanalöffnung eine massive Aktivierung, wie sie bei pathologischen Zuständen auftritt. Sie wird daher mit peripherer Sensibilisierung in Verbindung gebracht (Gold et al., 1996). Bei Verletzung peripherer Nerven kommt es zu einer Translokation des TTX-R-Subtyps in den Bereich der Läsion und des Axons (Novakovic et al., 1998; Gold et al., 1996), so daß die Anzahl aktiver Natriumkanäle in der Peripherie zunimmt.

Die Entzündungsmediatoren unterstützen die Sensibilisierung der Neurone auf unterschiedliche Weise, deren „gemeinsame Endstrecke“ die Konfigurationsänderung der Ionenbindungsstelle des Natriumkanals ist. Substanzen wie Prostaglandin E₂, Adenosin oder Serotonin, für die eine erregende Wirkung am TTX-R-Natriumkanal nachgewiesen wurde (Gold et al., 1996, Cardenas et al., 1997), erhöhen die intrazelluläre Produktion von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), das als second messenger die Erregbarkeit von Neuronen beeinflusst. Aufgrund des erhöhten cAMP-Spiegels wird intrazellulär Proteinkinase A aktiviert (Gold et al., 1998), die durch eine Phosphorylierung der Ionenbindungsstelle des Na⁺-Kanals zu einer Kanalöffnung und damit zur Auslösung einer Depolarisation führt. Andere Substanzen wie z.B. Bradykinin aktivieren intrazellulär die Proteinkinase C (PKC), deren Aktivierung für das anschließend verstärkte Antwortverhalten der Neurone verantwortlich ist. Auf welche Weise PKC zu einer Aktivierung der Na⁺-Kanäle führt, ist nach wie vor unklar. Diskutiert wird zum einen eine direkte Phosphorylierung der Ionenkanäle oder eine Phosphorylierung eines intrazellulären Mediators, der für die Aktivierung der Kanäle von Bedeutung ist.

Neben der Sensibilisierung von A δ -Fasern und C-Fasern, die für die Transmission der Nozizeption verantwortlich sind, sind nach anhaltender schmerzhafter Reizung auch A β -Fasern (s. Kap. 2.2.1) und vormals nicht aktive, sog. silent nociceptors (C-Fasern) an der Schmerzweiterleitung beteiligt (Woolf & Doubell, 1994; Schmidt et al., 1995; Michaelis et al., 1996). Die Rekrutierung der neuen Fasern, die nun zusätzlich aktiv sind, verstärkt noch einmal den peripheren Input am Hinterhorn.

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß die intrazellulären Prozesse am peripheren Nozizeptor bereits nach kurzer Zeit unabhängig von dem Effekt der Entzündungsmediatoren auftreten (Kochuvelikakam & Levine, 1999). Funktionelle Veränderungen werden damit von einer strukturellen Anpassung abgelöst, die die periphere Sensibilisierung andauern läßt.

2.1.2 Neurome und ektope Aktivität

Nach der Durchtrennung peripherer sensibler Nervenfasern kommt es zu einer regenerativen Aussprossung des geschädigten Axons. Verläuft die Aussprossung ungeordnet, so entstehen an der distalen Endigung Nervenknotten, sog. **Neurome**, die nicht nur Stumpf- sondern auch krampfartige Phantomschmerzen auslösen oder verstärken können (Baron et al., 1998, Nyström & Hagbarth, 1981; Coderre & Katz, 1997). Neurome bestehen aus verdickten Endigungen von C-Fasern und demyelinisierten A-Fasern (Fried et al., 1991), die eine erhöhte Spontanentladungsrate aufweisen (Nyström & Hagbarth, 1981; Chabal et al., 1989; Blumberg & Jänig, 1984; Wall & Gutnick, 1974). Die Entladungsfrequenz der Neurome ist meist rhythmisch und hochfrequent (Wall & Devor, 1983). Auf mechanische und chemische Stimulation wird am Neurom eine erhöhte Entladungsfrequenz beobachtet, die mit einer gesteigerten Empfindlichkeit auf diese Reize assoziiert ist (Scadding, 1981; Seltzer & Devor, 1979). Die gesteigerte Aktivität der Neurone wird primär auf sog. **ektope Entladungen** zurückgeführt. Hierunter werden neuronale Entladungen verstanden, die nicht in den peripheren Endigungen der sensorischen Neurone in der Haut entstehen, sondern beispielsweise entlang des Axons oder im Soma der Nervenzelle (Wall & Devor, 1983; Devor, 1997). Auch nicht funktionelle Axon-Axon-Verbindungen, die bei der ungeordneten Regeneration auftreten, können die Neuronenaktivität steigern, da eine

einmal induzierte Aktivität in diesen sog. *ephaptischen Verbindungen* zu kreisenden Erregungen führt.

Die ektope Impulsgenerierung der Neurome kann durch lokale oder systemische Gabe von Lokalanästhetika, die an spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen binden und so eine Depolarisation des Neurons verhindern, unterbunden werden (Devor et al., 1992). Eine Infiltration des Stumpfes mit einem Lokalanästhetikum führt daher häufig zu einer Linderung der Stumpf- wie Phantomschmerzen (Nyström & Hagbarth, 1981). Neben der pharmakologischen Therapie zählt die chirurgische Neuromentfernung (Exstirpation) zu den gängigen Behandlungsmethoden.

2.1.3 Einfluß des autonomen Nervensystems

Läsionsbedingte Veränderungen an sympathischen Afferenzen werden als wesentlicher Grund für Spontanschmerzen von einschießender, brennender, pochender oder kribbelnder Qualität angesehen. Bei einigen Patienten sind Zeichen einer sympathischen Dysregulation erkennbar. Die Arbeitsgruppe um Sherman (Sherman & Bruno, 1987) fand eine negative Korrelation zwischen der Hauttemperatur am Stumpf und der Intensität brennender Schmerzen im Stumpf und Phantomglied. Da Stumpf- und Phantomschmerzen bei den meisten Patienten kombiniert vorlagen, konnten keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen der Dysregulation im sympathischen Nervensystem und den Phantomschmerzen gezogen werden. Katz (1992b) verglich die Hautleitfähigkeit und Oberflächenhauttemperatur am Stumpf und der korrespondierenden Stelle der kontralateralen Extremität bei Patienten mit Phantomschmerzen, nicht-schmerzhaften Phantomempfindungen und Personen, bei denen kein Phantomglied auftrat. Die Hauttemperatur im Stumpfbereich war sowohl bei schmerzhaften wie bei nicht schmerzhaften Sensationen im Phantom signifikant erniedrigt, nicht jedoch, wenn kein Phantomglied berichtet wird.

Untersuchungen, in denen eine Reduktion der Phantomschmerzen nach Temperatur-Biofeedback (Sherman, 1994), Gabe von β -Blockern oder Sympthomimetika (Marsland et al., 1982) sowie nach Sympathikusblockade (Wassef, 1997) oder Sympathektomie (Wüllenweber, 1958) auftrat, unterstützen die Hypothese, daß Phantomschmerzen sympathisch unterhalten sein können.

Eine exzellente Übersicht über Mechanismen des sympathisch unterhaltenen Schmerzes (SMP) bieten Baron & Jänig (1998) sowie Katz (1997), der im besonderen auf die Bedeutung dieser Mechanismen für Phantom- und Stumpfbeschwerden eingeht (s. Abb. 2).

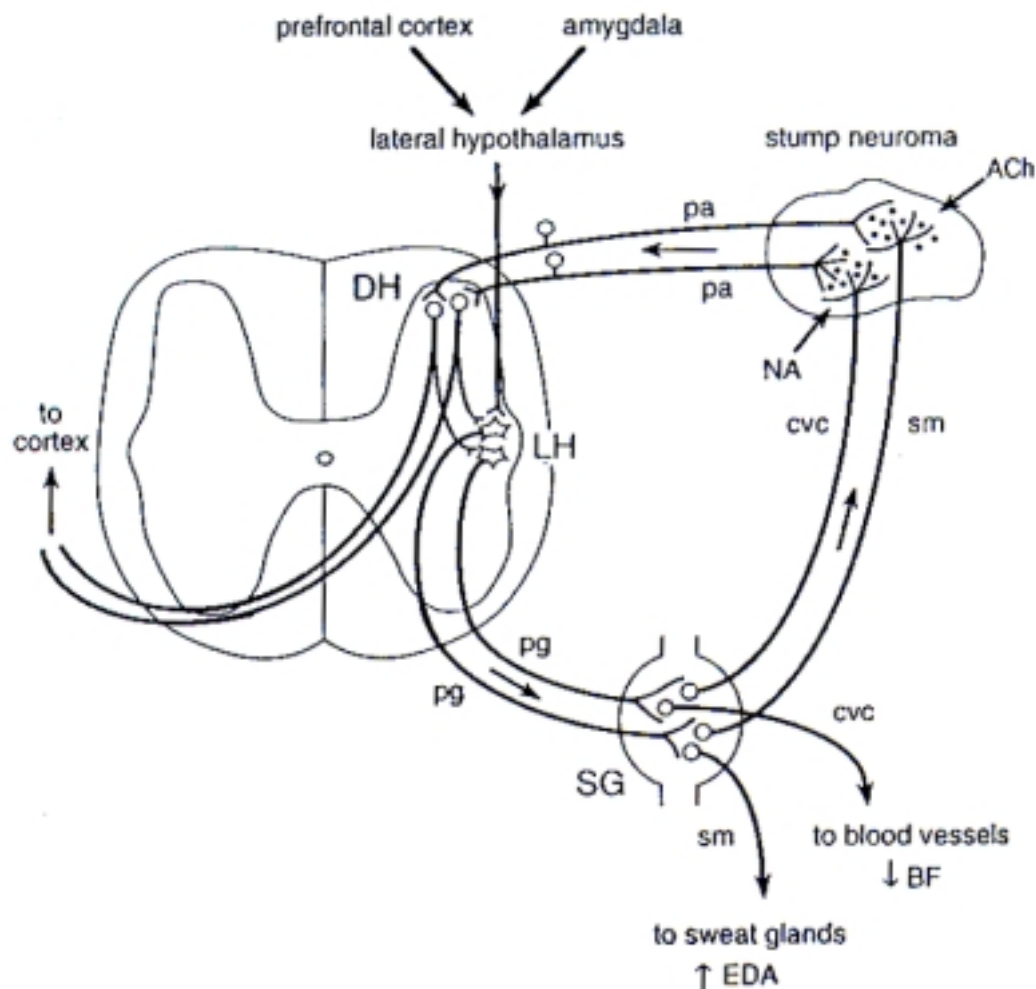


Abb. 2: Schematische Darstellung der sympathisch unterhaltenen Phantom-sensationen. Spontane sympathische Aktivität oder exzitatorischer Input in kortikalen Strukturen steigern die Aktivität in präganglionären sympathischen Neuronen (pg). Im sympathischen Ganglion erregen diese Afferenzen postganglionäre u.a. noradrenerge Fasern in Stumpfneuronen (DH= dorsal horn; LH= lateral horn; sm= sudomotor; EDA= electrodermal activity; BF= blood flow; cvc= cutaneous vasoconstrictor; NA= norepinephrin; Ach= acetylcholine)(aus: Katz, 1992b).

Als wesentlicher Grund für sympathisch unterhaltene Schmerzen wird eine funktionelle Kopplung sympathischer postganglionärer Fasern mit sensorischen Neuronen angenommen (Jänig et al., 1996; Katz, 1997; Ramer et al., 1999). Diese Kopplung kann

zum einen in peripherem Gewebe oder am Ort der Läsion auftreten (Jänig et al., 1996). Aber auch am Hinterwurzelganglion wird eine spontane ektope Aktivität berichtet (Devor et al., 1992), die mit strukturellen Veränderungen sympathischer Axone in Zusammenhang gebracht wird (Katz, 1997; Ramer et al., 1999). Katz beschreibt eine afferent-efferente Kopplung sympathischer Fasern im Hinterwurzelganglion, die er für die Entstehung von Parästhesien im Phantomglied verantwortlich macht. Demnach aktivieren postganglionäre Fasern nicht nur die Effektororgane wie Gefäße oder Schweißdrüsen, sondern über Sudomotor- und Vasokonstriktorfasern auch Neurone im Stumpfbereich. Hierdurch werden auch Afferenzen zum spinalen Hinterhorn aktiviert, die zuvor Informationen aus dem amputierten Glied übermittelt haben. Über die Projektionen aus den Interneuronen im Hinterhorn erreichen diese „Phantomafferenzen“ subkortikale und kortikale Strukturen und erzeugen auf diese Weise Parästhesien im Phantomglied. Katz (1997) nimmt an, daß bei vorbestehender zentraler Sensibilisierung (s. Kap. 2.2.1) die Empfindungen den Charakter von Dysästhesien erhalten.

Eine weitere strukturelle Veränderung könnte zu der Kopplung zwischen sympathischem Nervensystem und sensorischen Neuronen beitragen: Die sympathischen Fasern bilden korbähnliche Verzweigungen vornehmlich um die Somata der dickeren myelinisierten Fasern. Unter physiologischen Bedingungen findet sich mit Ausnahme der sympathischen Fasern, die die Blutgefäße im Hinterwurzelganglion innervieren, keine Verbindung zwischen autonomem Nervensystem und den sensorischen Neuronen. In welchem Ausmaß diese Neubildungen zur Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen und Phantomschmerzen im besonderen beitragen, ist nicht zuletzt deswegen unklar, weil sie im menschlichen Hinterwurzelganglion bislang noch nicht beobachtet wurden. Für ihre Beteiligung spricht jedoch, daß sie in tierexperimentellen Untersuchungen zu neuropathischem Schmerz auftraten. Die Tatsache, daß sich die korbähnlichen Veränderungen vornehmlich an myelinisierten A β -Fasern bilden, legt zudem den Schluß nahe, daß sie nicht nur für die Spontanschmerzen, sondern auch für allodynsche Beschwerden von Bedeutung sind. Im Tierexperiment traten die Korbformationen korreliert mit berührungsinduzierter Hyperalgesie auf (Ramer et al., 1999).

Die Folge dieser Veränderungen ist eine gesteigerte Empfindlichkeit von α -adrenergen Rezeptoren an Nozizeptoren, so daß die sensorischen Fasern auf Katecholamine aus sympathischen Endigungen reagieren (Korenmann & Devor, 1981). Die sympathisch evozierte gesteigerte Aktivität in peripheren Neuronen sorgt im Hinterhorn für eine

zentrale Sensibilisierung, in deren Folge die Aktivierung niederschwelliger Mechanorezeptoren zu einer schmerzhaften Empfindung führt (sog. Allodynie, s. Kap. 2.2.1). Vermittelt wird die Übererregbarkeit an den Neuromen vermutlich durch einen Anstieg von Na^+ -Kanälen in der Zellmembran (Devor & Govrin-Lippmann, 1983; Ritchie, 1982).

2.1.4 Muskelspannung

Eine anhaltend hohe Muskelspannung im Bereich des Stumpfes wird vor allem mit krampfartigen Phantomschmerzen und Schmerzen, die durch eine Quetschung hervorgerufen scheinen, in Verbindung gebracht. Sherman et al. (1992) und Sherman & Arena (1992) zeigten, daß eine Erhöhung der Muskelspannung im EMG vor Beginn oder Verstärkung der Schmerzen auftrat. Die Tonuserhöhung ist dabei auf den Stumpf beschränkt, die kontralaterale Seite zeigt keine schmerzkorrelierten Spannungsveränderungen. In Untersuchungen zum therapeutischen Effekt von Biofeedback auf die Muskelspannung und Phantomschmerz verringerte die erlernte Spannungsreduktion den Schmerz (Sherman, 1994). Bei anderen Schmerzqualitäten wie dem einschießenden oder brennenden Schmerz zeigt dieser Therapieansatz dagegen keine Wirkung. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Veränderungen der Muskelspannung bei Phantomschmerzen stehen jedoch noch aus.

2.2 Spinale Mechanismen

Die Axone der peripheren Neurone enden im spinalen Hinterhorn und bilden hier Synapsen mit Interneuronen und Projektionsneuronen, in denen Informationen der einen Körperhälfte auf die kontralaterale Seite wechseln (s. Abb. 1).

Die gesteigerte Aktivität peripherer Nozizeptoren führt auf der Ebene des Rückenmarks ebenfalls zu einer anhaltenden Veränderung der synaptischen Struktur im Hinterhorn (Sandkühler, 1996; Woolf & Salter, 2000). Der erhöhte nozizeptive Input aktiviert postsynaptisch NMDA-Rezeptoren, einen Glutamatrezeptorsubtyp, der ausschließlich bei anhaltender Stimulation geöffnet wird. Ihm kommt bei der Ausbildung der zentralen Sensibilisierung eine entscheidende Bedeutung zu (s. Kap. 2.2.1.1). Unklar ist, ob die

zentrale Sensibilisierung tatsächlich auch ohne anhaltende Aktivität in peripheren Strukturen zu einer Chronifizierung der Schmerzen führen kann (z.B. Devor, 1997). Cleland & Gebhart (1997) weisen darauf hin, daß in den meisten Studien, die für die zentrale Sensibilisierung als Hauptfaktor der Chronifizierung sprechen, die Blockade peripherer Faktoren nicht eindeutig auszuschließen ist.

2.2.1 Zentrale Sensibilisierung

Kennzeichen der *zentralen Sensibilisierung* ist eine Steigerung der Erregbarkeit der Hinterhornneurone, die Abnahme inhibitorischer Prozesse und strukturelle Veränderungen an den zentralen Endigungen primärer sensorischer Neurone, der Interneurone und Projektionsneurone (Woolf & Mannion, 1999).

Klinische Hinweise auf eine zentrale Sensibilisierung sind die sekundäre Hyperalgesie, Allodynie und wind-up.

Unter Hyperalgesie wird die gesteigerte Schmerzrespons nach überschwelliger schmerzhafter Stimulation verstanden. Im Unterschied zur primären Hyperalgesie, die nach Reizung im Innervationsgebiet des geschädigten Nerven auftritt, wird bei der **sekundären Hyperalgesie** eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei Reizung des Hautareals angegeben, das an das verletzte Gebiet angrenzt (Ilkjaer et al., 1996; Magerl et al., 1998; Koltzenburg et al., 1994; Torebjörk et al., 1992). Die sekundäre Hyperalgesie ist durch die Vergrößerung der rezeptiven Felder dieser Zellen erklärbar. Unter physiologischen Bedingungen besteht deren rezeptives Feld aus einer erregbaren Zone und einer umgebenden Zone, deren Aktivierung zur keiner deutlichen Entladung führt. Im Verlauf der zentralen Sensibilisierung erzeugen dann bereits Erregungen in der umgebenden Zone eine Folge von Aktionspotentialen (Woolf & Doubell, 1994). Torebjörk et al. (1992) konnten zeigen, daß die sekundäre Hyperalgesie tatsächlich unabhängig von peripheren Einflüssen auftritt. Die nach Gabe von Capsaicin deutlich verringerte Schmerzschwelle bei Reizung im angrenzenden Hautareal blieb auch dann erhalten, als das Projektionsareal des betroffenen Nerven anästhesiert war.

Eine **Allodynie** ist dadurch definiert, daß nicht schmerzhafte mechanische Reize, die über A β -Fasern geleitet werden, Schmerzen auslösen können (Torebjörk et al., 1992; Koltzenburg et al., 1994). A β -Fasern leiten unter physiologischen Bedingungen

ausschließlich niederschwellige Berührungs-, Druck- oder Vibrationsreize, jedoch keine schmerzhaften Reize. Werden C-Fasern über einen längeren Zeitraum gereizt und kommt es zu schmerzbedingten Veränderungen am dorsalen Hinterhorn, so wird parallel eine erhöhte Feuerungsrate an A β -Fasern beobachtet. Die Tatsache, daß A β -Fasern nun in der Lage sind, nozizeptiven Input weiterzuleiten, wird durch zwei Veränderungen erklärbar: Zum einen sprossen die Terminalen der A β -Fasern, die normalerweise in Lamina III des Hinterhorns enden, nun auch in dorsale Schichten aus, in denen eigentlich nur C-Faser-Endigungen vorkommen. So wurden in Laminae I und II A β -Fasern gefunden, die dort neu axodendritische Synapsen ausgeformt hatten (Woolf et al., 1992). Zum anderen führt die Atrophie der Neurone zu einer Veränderung im Gleichgewicht der Transmitter am Hinterhorn. Bedingt wird diese Veränderung vor allem durch die verminderte Produktion von Wachstumsfaktoren wie dem nerve growth factor (NGF), welche die Konzentration von Neuromodulatoren am Hinterhorn regulieren. Während Transmitter wie Substanz P oder CGRP in geringerem Maße freigesetzt werden, steigt die Produktion von Neuropeptiden wie Galanin, Cholecystinin (CCK), Neuropeptid Y (NPY) und des Vasoaktiven Intestinalen Polypeptids (VIP) an, deren sensibilisierende Eigenschaften am Neuron nur teilweise bekannt sind. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß es bei einer zentralen Sensibilisierung nach Aktivierung von C-Fasern zu einem Absinken der Schwellen und einer vermehrten Aktivität von A β -Fasern kommt (Cook et al., 1987; Woolf & Doubell, 1994). Die Hyperalgesie läßt nach, sobald der Input von A β -Fasern blockiert ist.

Der Begriff **wind-up** beschreibt den Schmerzeindruck, der sich bei repetitiver, zunächst nicht schmerzhafter Stimulation einstellt. Die Stimulationsfrequenz zur Erzeugung eines wind-up-Phänomens liegt zwischen 1 und 0.1 Hz (Davies & Lodge, 1987). Wind-up wird als eine zeitliche Summation einzelner exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) interpretiert, die über C-Fasern vermittelt wird (Dickenson & Sullivan, 1990) und Ähnlichkeiten mit der Langzeitpotenzierung aufweist (Pockett, 1995). Die Entstehung von wind-up ist an die Sensibilisierung von NMDA-Rezeptoren gekoppelt (Davies & Lodge, 1987; Dickenson & Sullivan, 1990). Wind-up konnte sowohl am Tier wie auch am Menschen (Price et al., 1994) beobachtet werden.

2.2.1.1 Synaptische Prozesse am NMDA-Rezeptor

Die zentrale Sensibilisierung wird über exzitatorische Aminosäuren (vor allem Glutamat und Aspartat) unter Mitwirkung von Neuropeptiden (Substanz P, Neurokinin A, Somatostatin, CGRP, Galanin u.a.) vermittelt, die bei einer Gewebetraumatisierung an den dorsalen Hinterhornneuronen freigesetzt werden (Coderre et al., 1993).

Da in der vorliegenden Arbeit eine pharmakologische Substanz verwendet wurde, die antagonistisch auf die glutamaterge Transmission am NMDA-Rezeptor wirkt, soll dieser Rezeptor und seine Funktionsweise detaillierter dargestellt werden.

2.2.1.1.1 NMDA-Rezeptor

Der NMDA-Rezeptor gehört zur Gruppe der Rezeptoren, an denen L-Glutamat als die häufigste im ZNS vorkommende Aminosäure bindet. Glutamatrezeptoren werden entsprechend der intrazellulären Vorgänge, die sich an ihre Aktivierung anschließen, in zwei Gruppen eingeteilt: Die *metabotropen Rezeptoren* wirken über Signaltransduktionsmechanismen auf die Zelle ein, während die Aktivierung von *ionotropen Rezeptoren* zu Ionenflüssen an der Zellmembran und damit zu einer Änderung des Membranpotentials führt. Zu den ionotropen Rezeptoren gehören α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionat (AMPA)-Rezeptoren, Kainat-Rezeptoren und N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren. AMPA- und Kainatrezeptoren können ausschließlich von monovalenten Natriumionen passiert werden und sind spannungsunabhängig. Sie übertragen schnelle exzitatorische postsynaptische Signale. Im Gegensatz dazu ist der mit dem NMDA-Rezeptor gekoppelte Ionenkanal spannungsabhängig und leitet Natrium- wie Calciumionen.

Aufbau des NMDA-Rezeptors

Der NMDA-Rezeptor, der 1991 erstmals geklont werden konnte, besteht aus zwei etwa 1000 Aminosäuren umfassenden Proteinuntereinheiten (NMR1 und NMR2). Beide Untereinheiten besitzen vier transmembranäre Segmente (M1 bis M4), die für Neurotransmitter-gesteuerte Ionenkanäle charakteristisch sind. Noch ist unklar, aus wievielen Untereinheiten der NMDA-Rezeptor zusammengesetzt ist. Während jedoch Strukturen von NMR1-Rezeptoren alle typischen NMDA-Rezeptoreigenschaften besitzen, benötigen die NMR2-Einheiten hierfür immer die Koppelung an eine NMR1-

Einheit. Die verschiedenen Kombinationen von NMR1- und NMR2-Einheiten können zumindest teilweise die sehr unterschiedlichen funktionellen und pharmakologischen Eigenschaften der NMDA-Rezeptoren erklären, die an einer differierenden Ionensensitivität und Ligandenaffinität erkennbar sind.

Am Rezeptor werden folgende regulatorische Bindungsstellen unterschieden:

1. Bindungsstelle für **Glutamat, Aspartat** und **NMDA**
2. Strychninunempfindliche Bindungsstelle für **Glycin**
3. Bindungsstelle für **Magnesium**, die sich im Ionenkanal befindet
4. Bindungsstelle für **Arylcyclohexylamin (Phencyclidin, PCP)**, ebenfalls im Ionenkanal
5. Bindungsstelle für **Zink**
6. Bindungsstelle für **Polyamine** (intrazellulär)
7. **Redox**bindungsstelle
8. Bindungsstelle für **H⁺-Ionen**
9. (**Phosphorylierungsstelle**)

Lokalisation von NMDA-Rezeptoren

NMDA-Rezeptoren sind mit autoradiographischen Rezeptorbindungsstudien bei Mäusen, Ratten und Menschen in peripheren (Carlton et al., 1995), spinalen (Dougherty et al., 1992; Shaw et al., 1991) und supraspinalen Strukturen (Kornhuber et al., 1991) nachgewiesen worden. Hinsichtlich der Rezeptorlokalisierung scheinen zwischen den einzelnen Spezies nur geringe Unterschiede zu bestehen (Mao, 1999). Auf spinaler Ebene sind NMDA-Rezeptoren vornehmlich in der Substantia gelatinosa des dorsalen Hinterhorns zu finden (Mao, 1999). Auf supraspinaler Ebene sind NMDA-Rezeptoren im Hippocampus, zerebralen Kortex, Thalamus (Eaton & Salt, 1990), Striatum, Cerebellum und im Hirnstamm lokalisiert.

NMDA-Rezeptoren sind vornehmlich postsynaptisch lokalisiert. Es wurden jedoch auch an der NMR1-Untereinheit in spinalen Terminalen primärer afferenter Nervenfasern präsynaptisch Rezeptoren gefunden (Mao, 1999). Ihre Funktion ist vermutlich die von Autorezeptoren, mit deren Hilfe die Ausschüttung exzitatorischer Aminosäuren reguliert wird.

Funktionsweise des NMDA-Rezeptors

Unter Ruhebedingungen (Membranpotential ca. $-70 \mu\text{V}$) ist der Rezeptor durch das divalente Magnesium blockiert, so daß keine Ionen den Kanal passieren können (Antonov & Johnson, 1999). Eine Aufhebung dieser spannungsabhängigen Blockade im

NMDA-Rezeptor erfolgt nur, wenn zwei Bedingungen erfüllt sind: Der Rezeptor muß durch Liganden aktiviert sein und das Neuron muß bereits „vordepolarisiert“ sein. Zur Aktivierung des Rezeptors müssen mit Glutamat und Glycin zwei Agonisten gleichzeitig vorhanden sein (Kleckner & Dingledine, 1988). Die notwendige „Vordepolarisation“ erfolgt über eine vorangegangene Aktivierung von AMPA- oder Kainatrezeptoren. Ist der NMDA-Rezeptor hinreichend aktiviert, so verläßt das Magnesium den Ionenkanal und Ca^{2+} -Ionen können in die Zelle einströmen.

Unter Ruhebedingung beträgt die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt ca. 0,6 μM . Bei synaptischer Aktivität steigt die Konzentration für 1-2 msec auf ca. 1 mM an, während die Zellmembran depolarisiert. Zu einer Aufhebung der Rezeptorblockade durch das Magnesiumion kommt es jedoch erst, wenn die synaptische Glutamatkonzentration über einen Zeitraum von Minuten erhöht ist (Kornhuber & Weller, 1996). Eine Reduktion der Magnesiumblockade kann bereits bei einer leichten Depolarisation der Zellmembran auf etwa -50 mV beobachtet werden (Kornhuber & Weller, 1996).

Die Anwesenheit von Neuropeptiden führt auf unterschiedliche Weise zu einer Potenzierung der glutamatergen exzitatorischen Wirkung. So wird beispielsweise Substanz P, das an Neurokininrezeptoren bindet, gemeinsam mit Glutamat ausgeschüttet (Battaglia & Rustioni, 1988). Die anschließende Erregung der postsynaptischen Membran durch beide Substanzen gemeinsam ist dabei deutlich stärker und länger anhaltend als die Aktivierung, die durch eine Substanz allein auftritt (Dougherty & Willis; 1991). So hat auch die kombinierte intravenöse Gabe eines NMDA-Antagonisten und eines Neurokinin-Rezeptor Antagonisten eine deutlich stärkere Hemmung des Flexorreflexes und des wind-up zur Folge als die Applikation der Einzelsubstanzen (Xu et al., 1992). Das Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) hingegen verstärkt die Sensibilisierung am Hinterhorn durch seine Interaktion mit Substanz P. Beide Substanzen liegen in den Terminalen der primären afferenten Neurone kolokalisiert vor (Ribeiro da Silva, 1995). Die Konzentration von CGRP hat einen wesentlichen Einfluß auf die Verbreitung von Substanz P im Rückenmark: Je mehr CGRP vorhanden ist, desto größer ist das Areal, in dem Substanz P zu finden ist. Da Substanz P und CGRP von derselben Peptidase verstoffwechselt werden, CGRP aber vor SP ausgeschüttet wird, liegt Substanz P länger in seiner aktiven Form vor und kann im Hinterhorn weitere Strecken bis zu seiner Metabolisierung zurücklegen (Schaible et al., 1992).

Bedeutung von NMDA-Rezeptoren

Die NMDA-Rezeptoren sind in zahlreichen Zusammenhängen, bei denen neuronale Plastizität von Bedeutung ist, untersucht worden. Als sowohl spannungsabhängiger als auch ligandgesteuerter Rezeptor ist die NMDA-Bindungsstelle in der Lage, die synchrone Aktivität zweier Nervenzellen zu registrieren. Damit bieten die NMDA-Rezeptoren die molekularen Voraussetzungen für die postsynaptische Seite des von Hebb postulierten Synapsentyps (Flohr, 1996). Hebb-Synapsen sind dadurch charakterisiert, daß die Stärke ihrer Verbindung durch simultane prä- und postsynaptische Aktivität erhöht wird. Werden die Neurone hochfrequent gereizt, so kommt es über eine zeitliche Summation an der postsynaptischen Membran zu einer starken Aktivierung der nachgeschalteten Zelle. Auf nun eintreffende Reize reagiert das Neuron mit einem deutlich größeren Potential als vor der Potenzierung. Dies führt zu einer Stärkung der Verbindung zwischen prä- und postsynaptischem Neuron. In einem Netzwerk von diffus miteinander verknüpften Neuronen werden dadurch alle diejenigen Verbindungen gestärkt, die gleichzeitig aktiv sind. Unter den gleichzeitig aktiven Neuronen bildet sich ein positiver Rückkopplungsmechanismus aus, der die Aktivitäten aller beteiligten Neurone wiederum erhöht. Auf diese Weise werden diese Zellen zu einem Verband von Neuronen (sog. *cell-assemblies*) zusammengeschaltet (Flohr, 1996). Im Zusammenhang mit dem Einfluß der NMDA-Rezeptoren auf das Schmerzempfinden sind vor allem drei Bereiche, in denen neuronale Plastizität diskutiert wird, von Interesse: (i) die Gedächtnisbildung über Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippocampus und Kortex, (ii) Neurotoxizität und Neuroprotektion und (iii) die zentrale Sensibilisierung im Rahmen der Schmerzchronifizierung.

(i) NMDA-Rezeptoren und Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippocampus und Kortex

Unter Langzeitpotenzierung wird ein anhaltender Anstieg in der Effektivität der synaptischen Übertragung (größere Amplitude des EPSP, erhöhte Erregbarkeit der postsynaptischen Membran) nach kurzer hochfrequenter Stimulation verstanden (Pockett, 1995). Nach repetitiver Stimulation kommt es dabei zu einer massiven synaptischen Reaktion mit einem Erregungsmaximum nach 20-30 Sekunden. Anschließend nimmt die Stärke des EPSPs langsam ab und erreicht ein Plateau nach 8-10 Minuten, das noch deutlich über dem Ausgangsniveau liegt und bis zu Tagen anhalten kann. Insbesondere an der Ausbildung der LTP scheinen NMDA-Rezeptoren

beteiligt zu sein (Coderre & Melzack, 1992), während die Aufrechterhaltung die zusätzliche Aktivierung von AMPA-Rezeptoren benötigt (Ben-Ari, 1992). Die LTP im Hippocampus wird als grundlegender Prozeß des Lernens und der Gedächtnisbildung eingeschätzt. Einen Überblick über die Bedeutung von NMDA-Rezeptoren bei der Gedächtnisbildung im Hippocampus geben Morris & Davis (1994).

Die vor allem im Hippocampus beobachtete Langzeitpotenzierung dient in vielerlei Hinsicht als Modell der Prozesse, die im Zusammenhang mit Schmerzchronifizierung auftreten. So wird von einer „Schmerzgedächtnisbildung“ gesprochen, bei der ebenfalls neuroplastische Veränderungen auftreten, die der Bildung von Gedächtnisspuren im Hippocampus vergleichbar sind. Willis (1997) diskutiert die Frage, ob die zentrale Sensibilisierung der nozizeptiven Transmission im dorsalen Hinterhorn als „spinale Variante“ der LTP eingeschätzt werden kann.

(ii) Neurotoxizität und Neuroprotektion

Glutamat hat nicht nur eine exzitatorische Wirkung, sondern kann in hohen Konzentrationen auch neurotoxisch wirken. Obwohl diese Wirkung seit über 40 Jahren bekannt ist, ist sie erst in den letzten 15 Jahren systematisch untersucht worden. Da der Untergang der Neurone nach massiver Glutamatausschüttung auf eine anhaltende Übererregung zurückzuführen ist, wird hier von einer Exzitotoxizität gesprochen.

Bei Hypoxie oder Ischämie beispielsweise kommt es zu einer deutlich erhöhten synaptischen Glutamatkonzentration, die über einen Zeitraum von Minuten bis Stunden anhalten kann, und zu einer Aufhebung der Magnesiumblockade führt (Kornhuber & Weller, 1996). Die Folge ist der anhaltende Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in das Zellinnere und damit eine Aktivierung kataboler Enzyme. Diese neurotoxische Wirkung von Glutamat ist daher im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder auch Morbus Parkinson von besonderem Interesse (Kornhuber & Weller, 1996). Inwieweit der Zelltod inhibitorischer spinaler Interneurone durch übermäßige Aktivierung dabei von Bedeutung ist, ist noch unklar (Quack, 1995; Lowrie & Lawson, 2000).

(iii) Zentrale Sensibilisierung im Rahmen der Schmerzchronifizierung

Die Bedeutung von Glutamat und ionotropen NMDA-Rezeptoren für die nozizeptive Transmission konnte in tierexperimentellen Studien wie in Untersuchungen am

Menschen gezeigt werden (Dougherty & Willis, 1991; Coderre & Melzack, 1992; Dougherty et al., 1992; Kolhekar & Gebhart, 1994; Lutfy et al., 1997; Mathisen, 1995). Im Unterschied zu den non-NMDA-Rezeptoren, die bei akuten nozizeptiven Reizen und nicht-schmerzhafter Stimulation aktiv sind, sind postsynaptisch lokalisierte NMDA-Rezeptoren vornehmlich an der Vermittlung hochfrequenter oder anhaltend schmerzhafter Reizung und der Ausbildung nachfolgender Sensibilisierungsprozesse beteiligt (Dougherty et al., 1992; Zhai & Traub, 1999; Woolf & Thompson, 1991). Durch NMDA-Antagonisten wie MK-801, Ketamin oder Dextromethorphan kann entsprechend das Schmerzverhalten bei nozizeptiver Stimulation unterdrückt werden. Die Effekte von Antagonisten an postsynaptischen ionotropen Glutamatrezeptoren bei zentraler Sensibilisierung werden ausführlich in Kap. 3 dargestellt.

Von Bedeutung für die Chronifizierung neuropathischer Schmerzen sind neben den postsynaptischen Bindungsstellen auch die präsynaptisch lokalisierten NMDA-Rezeptoren (Liu et al., 1997; Hudspith & Munglani, 1998). Mit der Ausschüttung von NMDA an den afferenten Endigungen der C-Fasern wird gleichzeitig Substanz P freigesetzt. Zusätzlich zur Depolarisation des postsynaptischen Neurons kommt es auch zu einer Aktivierung von präsynaptischen Autorezeptoren. Über einen positiven Feedbackkreis wird die Ausschüttung von Glutamat und Substanz P weiter verstärkt und damit die postsynaptischen Effekte beider Substanzen potenziert. Es wird angenommen, daß sich präsynaptische NMDA-Rezeptoren strukturell von den postsynaptisch lokalisierten NMDA-Bindungsstellen unterscheiden (Wang & Thukral, 1996), so daß die bislang bekannten NMDA-Antagonisten an den präsynaptischen Rezeptoren keine Wirkung hätten. Dies würde erklären, warum bei bereits chronifizierten Schmerzen die Blockade der postsynaptischen Rezeptoren z.B. durch Opioide oder NMDA-Antagonisten nicht ausreichend ist. Die experimentelle Untersuchung der Effekte präsynaptischer NMDA-Rezeptoren steht jedoch noch aus, da bislang kein selektiver Antagonist für diese Gruppe von Rezeptoren vorliegt.

2.2.1.2 Intrazelluläre Prozesse

Die Aktivierung postsynaptischer NMDA-Rezeptoren am dorsalen Hinterhorn löst intrazellulär eine Kaskade von Prozessen aus, die letztlich die Sensibilisierung etabliert

(Coderre & Melzack, 1992, Coderre et al., 1993; s. Abb. 3). Durch den massiven Einstrom der Ca^{2+} -Ionen werden intrazellulär calciumabhängige second-messenger-Systeme aktiviert (Bliss & Collingridge, 1993; Mao et al., 1995a,b; Petersen-Zeitz & Basbaum, 1999). Hierzu gehören vor allem Proteinkinase C (PKC), Proteinkinase A (PKA) und Stickstoffmonoxid (NO). Aber auch andere second-messenger-Systeme wie das der α -Calcium-Calmodulinkinase II (αCaMKII) scheinen vermehrt aktiviert zu werden. Während Proteinkinase A vornehmlich für die Vermittlung von sog. Nozizeptorschmerzen verantwortlich ist (Malmberg et al., 1997a; Malmberg & Basbaum, 1998), ist Proteinkinase C an neuropathischen Schmerzen beteiligt.

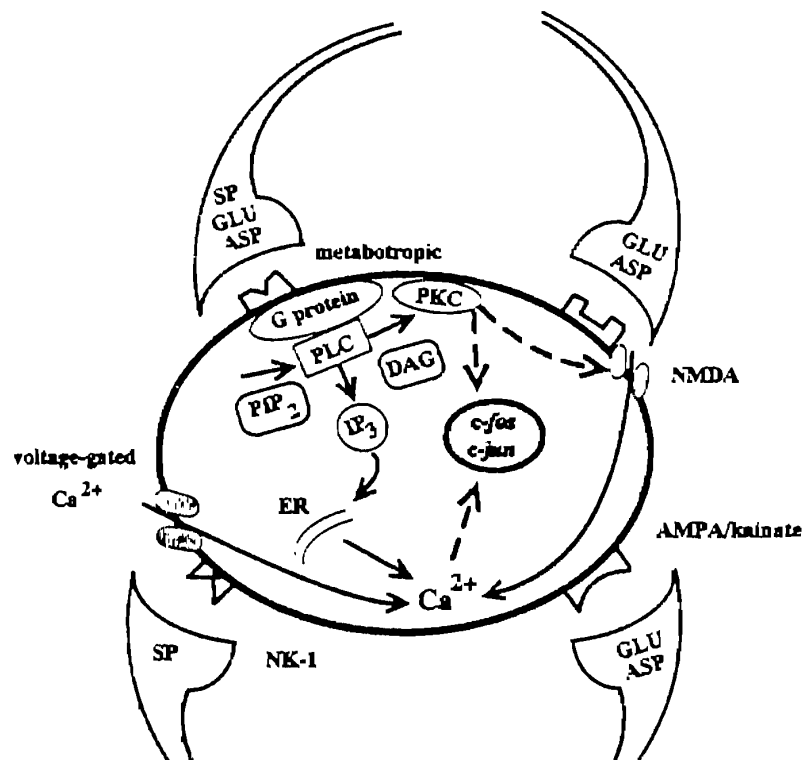


Abb. 3: Schematische Darstellung intrazellulärer Prozesse der zentralen Sensibilisierung (SP= Substance P, GLU= Glutamate, ASP= Aspartat, PLC= Phospholipase C, PIP_2 = Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, IP_3 = Inositoltriphosphat, DAG= Diacylglycerol, PKC= Phosphokinase C, NK1= Neurokinin-1)(aus: Coderre et al., 1993).

Phospholipase C, die intrazellulär durch die Bindung von Glutamat oder Aspartat am NMDA-Rezeptor aktiviert wird, katalysiert die Hydrolyse von Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PIP_2). Bei dieser Reaktion entstehen Inositoltriphosphat (IP_3) und

Diacylglycerol (DAG), die beide als second messenger fungieren. IP_3 verursacht eine weitere Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Speichern im Endoplasmatischen Reticulum. DAG fördert dagegen die erhöhte Produktion von Proteinkinase C, die bei dem verstärkten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen durch den NMDA-Rezeptor aktiviert wird und für eine anhaltend hohe Membranpermeabilität sorgt.

Knock-out-Mäuse, bei denen gezielt Gene deaktiviert werden, die für die Expression einer PKC-Subform (PKC γ) kodieren, zeigen zwar im Akutschmerzmodell keine Beeinträchtigung. Eine thermische oder mechanische Allodynie konnte bei ihnen jedoch nicht ausgelöst werden (Malmberg et al., 1997b). Darüber hinaus scheinen PKC γ -haltige Interneurone an der Ausbildung einer Allodynie nach Nervenverletzungen beteiligt zu sein (Petersen-Zeitz & Basbaum, 1999). Martin et al. (1999) konnten zeigen, daß sich Marker für inhibitorische Interneurone selten an den Interneuronen in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns finden, die PKC γ enthalten. Demnach ist die Mehrzahl der PKC γ -haltigen Interneurone exzitatorischer Art.

Intrazelluläre Protein Kinase C begünstigt die NMDA-vermittelte Neuronenaktivierung indem es die Wahrscheinlichkeit der Rezeptoröffnung, nicht aber die Leitfähigkeit für Ionen erhöht (Chen & Huang, 1992). Zum anderen führt eine Zunahme der PKC-Konzentration in der Zelle zu einer Reduktion der spannungsabhängigen Magnesiumblockade im Rezeptorinneren. Die Folge der erhöhten PKC-Konzentration ist ein stärkeres und verlängertes exzitatorisches postsynaptisches Potential am NMDA-Rezeptor und damit ein verstärkter Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Zelle. Hierdurch wird wiederum die PKC intrazellulär angeregt, was zum Aufbau eines Teufelskreises führt (Chen & Huang, 1992).

Eine weitere Folge der Aktivierung von PKC scheint die Bildung sog. Protoonkogene wie c-fos und c-jun zu sein (Coderre et al., 1993). Die Expression von c-Fos in Lamina 1, 2 und 5 des Rückenmarks nach Nervenläsionen ist Ausdruck einer gesteigerten synaptischen Effizienz und vermehrter second messenger Aktivität (Hudspith et al., 1999). In Untersuchungen an Ratten konnte gezeigt werden, daß die Expression von c-Fos in hohem Maße mit dem Schmerzverhalten und der Schmerzintensität korrelierte (Gogas et al., 1996; Hudspith et al., 1999; Munglani et al., 1999). Bei akuten schmerzhaften Reizen tritt die Expression von c-Fos nur vorübergehend auf und geht bei Ende der Stimulation innerhalb von Stunden zurück (Munglani et al., 1999). Die c-Fos Expression steht sowohl unter exzitatorischer wie unter inhibitorischer Kontrolle, so

daß die Stärke der Expression als Nettoprodukt beider Prozesse gesehen werden kann. Erkennbar wird diese gesteigerte Expression in spinalen Neuronen jedoch nur zu einem geringen Teil in nozizeptiven Projektionsneuronen. In stärkerem Maß tritt sie in spinalen Interneuronen auf, von denen die meisten GABAerge inhibitorische Interneurone sind. Hudspith et al. (1999) gehen daher davon aus, daß die vermehrte c-Fos Expression einen adaptiven Mechanismus der spinalen Neurone an den anhaltend hohen afferenten Zustrom bei Nervenläsionen darstellt. Hierzu gehört eine Steigerung GABA-vermittelter Inhibition, aber auch eine veränderte Produktion von Rezeptoren, second messengern oder Neurotransmittern wie Dynorphin (Hunter et al., 1995). Der Effekt der erhöhten c-Fos Expression könnte daher eine Inhibition angrenzender Neurone sein.

Protoonkogene wie c-fos kontrollieren die Expression bestimmter Gene wie dem Präprodynorphin-Gen und Präproenkephalin. Bei vermehrtem Ca^{2+} -Einstrom und anschließender Bildung von c-fos kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Dynorphin (Coderre et al., 1993). Für Dynorphin und Enkephalin werden gegensätzliche Effekte beschrieben (Coderre et al., 1993; Caudle & Mannes, 2000). Beide Substanzen haben als Endorphine primär eine antinozizeptive Wirkung. Sie können jedoch am spinalen Hinterhorn auch zu einer gesteigerten Erregbarkeit beitragen. So bringen Dubner & Ruda (1992) die vermehrte Produktion von Dynorphin mit einer gesteigerten Erregbarkeit und der Vergrößerung der rezeptiven Felder des Neurons in Zusammenhang.

2.2.1.3 Inhibitorische Mechanismen

Ein weiterer Grund für das Absinken der Erregbarkeitsschwelle peripherer Neurone ist der Ausfall oder die Verringerung inhibitorischer Verbindungen (**Disinhibition**): Nach peripherer Nervenschädigung ist die Produktion des wichtigsten spinalen inhibitorischen Neurotransmitters γ -amino-Buttersäure (GABA) und die Anzahl inhibitorischer Interneurone in Lamina II des Hinterhorns verringert.

Canavero & Bonicalzi (1998) geben einen Überblick über den klinischen Einsatz von GABA-Agonisten, die bei zentralen Schmerzen zur einer Schmerzreduktion führten. Ihrer Meinung nach sprechen die Studienergebnisse für eine relative Inaktivität der GABAergen Inhibition im Vergleich zur exzitatorischen Transmission.

2.3 Subkortikale Mechanismen

Konsequenzen peripherer Nervenläsionen auf supraspinale Strukturen wurden vor allem für das primäre kortikale Projektionsareal (SI) untersucht (s. Kap. 2.4.1). Wo die dort auftretenden Veränderungen generiert werden, ist umstritten (Merzenich, 1998). Denkbar ist, daß vor allem intrakortikale Prozesse verantwortlich sind (Merzenich et al., 1984). Aber auch subkortikale Areale zeigen nach peripheren Nervenläsionen veränderte Eigenschaften, so daß Jones & Pons (1998) postulieren, daß die Reorganisation in kortikalen Arealen lediglich die Konsequenz subkortikaler Veränderungen darstellt.

2.3.1 Neuronale Plastizität im Hirnstamm

Somatosensorische Informationen aus dem Hinterhorn des Rückenmarks erreichen über den Hinterstrang bzw. den Vorderseitenstrang den Hirnstamm (s. Abb. 1). Afferenzen von niederschwelligen Mechanorezeptoren, die über den Hinterstrang vermittelt werden, enden synaptisch in zwei Kerngebieten der Medulla oblongata (Ncl. gracilis und Ncl. cuneatus) und projizieren über sog. lemniskale Bahnen zum Thalamus. Informationen von weiteren Mechanorezeptoren, Thermo- und Nozizeptoren erreichen dagegen direkt über den Tractus spinothalamicus den Thalamus bzw. die Formation reticularis im Hirnstamm über den Tractus spinoreticularis. Eine Besonderheit bilden Afferenzen aus dem Gesichtsbereich, die über die Pons an den sensorischen Hauptkern (Ncl. trigeminus) weitergeleitet werden.

Die Reorganisation im Hirnstamm nach peripheren Deafferentierungen beziehen sich vor allem auf eine veränderte Projektion der Afferenzen aus dem Rückenmark in die Kerngebiete des Hirnstamms. Florence et al. (1994) fanden bei Affen 7-13 Monate nach Durchtrennung des N. medianus mit anschließender operativer Rekonnektion erheblich vergrößerte rezeptive Felder des Ncl. cuneatus. Ableitungen in Area 3b zeigten zudem, daß auch der Kortex eine veränderte Organisation aufwies. Daß der Ncl. cuneatus nach peripherer Nervenläsionen einen veränderten Input erhält, konnte in weiteren Untersuchungen bestätigt werden (Garraghty & Kaas, 1992; Florence & Kaas, 1995; Sengelaub et al., 1997). Jain et al. (2000) belegen die Ausbildung neuer Axonkollaterale. Sie untersuchten an Affen neuronale Wachstumsprozesse in Hirnstammkernen nach Läsionen im dorsalen Hinterhorn oder peripheren

Amputationen. Den Tieren wurde ein Tracer in den Bereich des Kinns injiziert, um die Projektion dieser Afferenzen ermitteln zu können. Bei gesunden Tieren enden Afferenzen aus dem Kinnbereich im Ncl. trigeminus im Hirnstamm. Sowohl bei Tieren mit spinalen Läsionen als auch bei denen mit peripheren Deafferentierung ziehen die Afferenzen jedoch nicht ausschließlich in dieses Kerngebiet. Es waren zusätzlich Fasern erkennbar, die zum benachbarten Ncl. cuneatus projizieren, in dem normalerweise Informationen aus dem Bereich der oberen Extremitäten verarbeitet werden. Interessanterweise liegt die Repräsentation des Kinns im Ncl. cuneatus unmittelbar an der Grenze zum Ncl. trigeminus, während andere Gesichtspartien mehr lateral oder ventral angeordnet sind. Bei allen untersuchten Tieren konnte zudem eine Reorganisation in Area 3b festgestellt werden. Bereiche, in denen vormals die nun amputierte Hand repräsentiert war, wurden nun durch Stimulation am Kinn aktiviert. Die Autoren schließen aus ihren Beobachtungen, daß Reorganisationsprozesse auf Hirnstammebene auch in geringem räumlichen Ausmaß wegen ihrer divergenten Projektion zu höher gelegenen Strukturen zu einer Reorganisation auf Kortexebene beitragen können.

2.3.2 Neuronale Plastizität im Thalamus

Der Thalamus besteht aus mehreren funktionell zu unterscheidenden Einheiten. Die Kerngebiete, die für die Schmerzwahrnehmung von Bedeutung sind, lassen sich in zwei Gruppen aufteilen. Die lateral gelegenen Kerne (Ncl. ventralis posterolateralis (VPL), Ncl. ventralis posteromedialis (VPM), Ncl. ventralis posteroinferior (VPI)) sind Bestandteile des sensorisch-diskriminativen Systems. Von hier erhält der primäre somatosensorische Kortex seine Afferenzen. Läsionen im VPL gehen entsprechend mit somatosensorischen Ausfällen, die auch die Schmerzwahrnehmung betreffen, einher (Graff-Radford et al., 1984). Mediale Thalamusareale wie der posteriore Teil des Ncl. ventromedialis (VMpo), der ventrocaudale Teil des Ncl. mediodorsalis, Ncl. parafascicularis und Ncl. centrolateralis projizieren dagegen zum anterioren cingulären Kortex (ACC), Inselkortex und Präfrontalkortex. Sie bilden das „mediale Schmerzsystem“, das mit der emotionalen Schmerzkomponente verbunden ist.

Mehrere tierexperimentelle Untersuchungen zeigen die deafferentierungsabhängige Ausdehnung der rezeptiven Felder einzelner Zellen oder von Repräsentationsarealen im

Thalamus (Garraghy & Kaas, 1991; Rasmusson, 1996; Parker & Dostrovsky, 1999; Parker et al., 1998; Stojic et al., 1998; Dostrovsky, 1999). Ergebnisse von Stojic et al. (1998) unterstreichen die Bedeutung veränderter rezeptiver Felder thalamischer Neurone auch für die Reorganisation in kortikalen Strukturen. Sie untersuchten intrakortikale Verbindungen, die Ausdehnung thalamokortikaler Projektionen sowie die rezeptiven Felder thalamokortikaler rezeptiver Felder nach neonataler peripherer Amputation. Einzig in der Größe der rezeptiven Felder thalamokortikaler Neurone konnte eine Veränderung beobachtet werden.

Im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe konnte mit Hilfe von Mikroelektroden auch am Menschen die Reorganisation thalamischer Strukturen nach Deafferentierung untersucht werden. Gorecki et al. (1987) berichten bei Patienten mit verschiedenen peripheren wie zentralen Nervenläsionen eine veränderte thalamische Somatotopie. Sie fanden sowohl weite Teile des Thalamus, die keine Aktivierung zeigten („empty thalamus“), als auch veränderte Repräsentationen („displaced thalamus“) und veränderte rezeptive Felder. Die Veränderungen traten sowohl bei Patienten auf, die anhaltende Schmerzen nach der Deafferentierung berichteten, als auch bei schmerzfreien Patienten. Bei Ableitungen im ventrocaudalen Thalamus mit Hilfe von Mikroelektroden fand sich bei amputierten Patienten eine deutlich vergrößerte Armrepräsentation (Davis et al., 1998; Lenz et al., 1998a). Durch elektrische Stimulationen im deafferentierten Thalamusareal konnten darüber hinaus schmerzhafte wie nicht-schmerzhafte Phantomempfindungen ausgelöst werden (Davis et al., 1998). Interessanterweise wurde bei dieser kombinierten Untersuchung aus thalamischer Ableitung und Stimulation eine erhebliche Diskrepanz zwischen rezeptiven Feldern und Projektionsfeldern ermittelt, d.h. thalamische Neurone reagierten zwar auf die Stimulation im Stumpfbereich, bei ihrer direkten Stimulation gaben die Patienten jedoch eine Empfindung im Phantom an. Dieser Unterschied könnte ein wesentlicher Grund für sog. übertragene Empfindungen sein (s. Kap. 2.4.1.4), die von den Patienten berichtet werden. In thalamischen Kerngebieten wurde darüber hinaus bei Patienten nach Deafferentierungen eine deutliche Spontanaktivität der Neurone beobachtet (Rinaldi et al., 1991; Lenz et al., 1998a).

Neuere Untersuchungen stützen die Hypothese, daß Reorganisationsprozesse im Thalamus nicht nur durch aufsteigende Bahnen, sondern auch durch

kortikothalamischen Verbindungen unterhalten werden. Denn anders als lange Zeit angenommen, übersteigt die Anzahl der Projektionen vom Kortex zum Thalamus die der thalamokortikalen Verbindungen um ein Vielfaches (Sherman & Guillery, 1996). Die Blockade kortikofugaler Projektionen mit Hilfe eines NMDA-Antagonisten war gefolgt von einer Vergrößerung rezeptiver Felder thalamischer Neurone auf bis zu 250facher Ausdehnung (Ergenziger et al., 1998). Parker & Dostrovsky (1999) untersuchten die Bedeutung des Kortex für die thalamische Reorganisation in einem weiteren Läsionsexperiment. Sie verglichen zwei Gruppen von Ratten nach Deafferentierung der Hinterpfote durch Zerstörung des Ncl. gracilis im Hirnstamm: In der ersten Gruppe wurde am selben Tag auch unilateral der somatosensorische Kortex läsiert, in der zweiten Gruppe wurde dieser Eingriff erst eine Woche nach der Hirnstammläsion vorgenommen. Es zeigte sich, daß in der ersten Gruppe keine veränderte Organisation im Thalamus auftrat. Wurde der somatosensorische Kortex jedoch erst eine Woche später läsiert, so wurde eine thalamische Reorganisation beobachtet. Die Autoren schließen hieraus, daß der somatosensorische Kortex lediglich in der Induktionsphase, nicht jedoch in der Phase, in der die thalamische Reorganisation ausgebildet wird, von Bedeutung ist.

2.4 Kortikale Mechanismen

Auf der Ebene der kortikalen Verarbeitung somatosensorischer Reize trifft man auf ein komplexes Netzwerk (Bromm & Lorenz, 1998; Treede et al., 1999; Ingvar, 1999; Tölle et al., 1999; Wiech et al., in press). Hierzu gehören der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex (SI und SII), posteriore Parietalkortex, Inselkortex, anteriore cinguläre Kortex (ACC) und der Präfrontalkortex. Während in SI vornehmlich Informationen zur Intensität, Qualität und Lokalisation der Reize verarbeitet werden (z.B. Ploner et al., 1999a), sind SII und der Inselkortex sowohl für sensorische wie affektive Schmerzhalt verantwortlich (Greenspan & Winfield, 1992; Berthier et al., 1988). ACC und Präfrontalkortex sind dagegen an der Vermittlung der affektiven und kognitiven Komponente schmerzhafter Reize beteiligt (z.B. Berthier et al., 1988; Rainville et al., 1997; Price, 2000).

2.4.1 Primärer somatosensorischer Kortex (SI)

Von sensorischen Thalamuskernen erreichen nozizeptive Informationen zunächst den primären somatosensorischen Kortex (SI; Brodmanareal 3a, 3b, 1, 2), der auf dem Gyrus postcentralis hinter dem Sulcus zentralis lokalisiert ist (s. Abb. 4). Area 3a codiert Afferenzen aus Muskelspindeln, Area 3b von cutanen Rezeptoren, Area 1 von langsam adaptierenden Rezeptoren und Area 2 von Propriozeptoren (Zilles & Rehkämper, 1994).

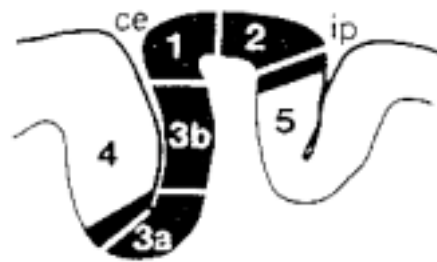


Abb. 4: Parasagittaler Hirnschnitt durch die Handrepräsentation im postzentralen Gyrus (ce= zentraler Sulcus, ip= intraparietaler Sulcus) (aus Pons et al., 1988)

SI enthält eine verzerrte Darstellung oder Projektion der gesamten Körperfläche entsprechend ihrer sensiblen Innervation (sog. „somatosensorischer Homunculus“, s. Abb. 1). Zwischen der Körperperipherie und dem kontralateral gelegenen SI besteht eine genaue Zuordnung (sog. Somatotopie). Körperareale mit hoher Innervationsdichte wie die Lippen oder Finger sind dabei auf einer größeren Fläche repräsentiert als weniger sensible Bereiche. Veränderungen der Organisation in SI wurden im Zusammenhang mit gesteigertem Input bei sensorischem Training („perceptual learning“, z.B. Elbert et al., 1995) sowie bei vermindertem sensorischen Input nach Deafferentierung oder unter Anästhesie berichtet. In beiden Fällen reagiert der Kortex auf die veränderte Nutzung mit einer Anpassung der relativen Ausdehnung des jeweiligen Repräsentationsareals. Auf die Effekte sensorischen Trainings soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Ein gute Übersicht zu diesem Thema findet sich z.B. bei Edeline (1999).

2.4.1.1 Kortikale Reorganisation nach Deafferentierung beim Tier

Eine veränderte Organisation im primären somatosensorischen Kortex als Reaktion auf eine Deafferentierung wurde erstmals von der Arbeitsgruppe um Merzenich berichtet, die an wachen Affen die Folgen einer operativer Durchtrennung des N. medianus beobachteten. Merzenich et al. (1983) stellten fest, daß über mehrere Tage hinweg die kortikal benachbarten Repräsentationen des N. ulnaris und N. radialis sich in Richtung des ehemaligen Gebietes des N. medianus ausweiten, bis schließlich das deafferentierte Areal gänzlich neu genutzt wurde. Ähnliche Beobachtungen wurden auch nach Amputation einzelner oder mehrerer Finger gemacht (Merzenich et al., 1984). So war die Amputation des DIII nach ca. 60 Tagen gefolgt von einem „Einwandern“ der unmittelbar benachbarten Finger (vor allem Fingerbeere) sowie der Handinnenflächen. Neue rezeptive Felder wurden auch im Stumpfbereich des amputierten Fingers gefunden. Die Stimulation des Stumpfes führte zur Aktivierung eines kortikalen Areals, das dem 10-15fachen der ursprünglichen Ausdehnung entspricht. Wie vor der Amputation sind die Repräsentationen der einzelnen Finger topographisch angeordnet. Die Veränderung betraf jedoch nicht nur die Ausdehnung des Repräsentationsareals, sondern auch die Reizmodalität, mit der das Areal aktiviert werden konnte. Während vor der Amputation ausschließlich Oberflächenreize zu einer Aktivierung in SI führten, reagierten die SI-Neurone anschließend auch auf Input von Rezeptoren der Tiefensensibilität. Dieser Einfluß war umso stärker, je weiter im Zentrum des deafferentierten Areals abgeleitet wurde.

Von Pons et al. (1991) wurde anschließend erstmals eine Ausdehnung der rezeptiven Felder kortikaler Neurone nicht nur auf unmittelbar angrenzende Regionen, sondern auch auf entfernt liegende Areale berichtet. Sie fanden bei Affen 12 Jahre nach Deafferentierung einer oberen Extremität eine komplette Reorganisation des entsprechenden kortikalen Repräsentationsareals. Direkte Ableitungen in diesem Areal zeigten nun eine gesteigerte Neuronenaktivität bei taktilem Reizung des Gesichtes. Die somatotope Anordnung der Gesichtsrepräsentation war dabei um ca. 14 mm in Richtung der ehemaligen Extremitätenrepräsentation verschoben.

Nach den ersten Experimenten der Arbeitsgruppen von Merzenich und Pons ist für verschiedene Arten peripherer wie zentraler Nervenläsionen eine Veränderung der

Größe und Anordnung rezeptiver Felder von Neuronen in SI gezeigt worden. Hierzu zählen die teilweise und komplette Durchtrennung der Afferenzen aus den dorsalen Kolumnen (Jain et al., 1997), periphere Nervenläsionen (Garraghty et al., 1991; Jain et al., 2000), Amputation einzelner Finger (McCandlish et al., 1996) oder des Unterarms (Pearson et al., 1999).

Charakteristika kortikaler Reorganisation

1. Veränderung der rezeptiven Felder kortikaler Neurone

Zu den reliabelsten Befunden nach peripheren Nervenläsionen gehört die Veränderung der Größe und Form rezeptiver Felder, die dem deafferentierten Areal benachbart sind (Pons et al., 1991; Calford & Tweedale, 1988, 1991; Byrne & Calford, 1991; Pearson et al., 1999). Es wird jedoch sowohl von einer Verkleinerung (Merzenich et al., 1983) als auch von einer Vergrößerung der rezeptiven Felder mit Ausbildung multirezeptiver Felder (Calford & Tweedale, 1991; Garraghty et al., 1991a) berichtet. In der Untersuchung von Merzenich et al. (1983) variiert die Größe der rezeptiven Felder in Abhängigkeit von der Nähe zum deafferentierten Areal: Je näher die Repräsentation am deafferentierten Areal war, desto deutlicher war die Verkleinerung des rezeptiven Feldes.

Möglicherweise verändert sich die Größe der neuen rezeptiven Felder in Abhängigkeit von der Dauer seit Amputation (Churchill et al., 1998). Bei dem ersten Auftreten der neuen rezeptiven Felder fehlt die laterale Inhibition angrenzender Felder, die sich erst gebrauchtsabhängig in einer späteren Phase herausbildet. Tiere, bei denen 2-5 Monate nach der Durchtrennung des N. medianus und ulnaris abgeleitet wurde, zeigten vergleichsweise große rezeptive Felder, die sich deutlich überlappten. Bei Affen, die nach 11 Monaten untersucht wurden, waren die rezeptiven Felder deutlich kleiner und auf einzelne Finger beschränkt (Churchill et al., 1998).

2. Modalitätenübergreifende Konvergenz

In mehreren Untersuchungen zeigte sich, daß der deafferentierte Teil des primären somatosensorischen Kortex nicht nur - wie normalerweise - die Oberflächensensibilität neuer rezeptiver Felder kodiert, sondern auch durch Input der Tiefensensibilität (vor allem der Gelenke) aktiviert wird (Garraghty & Kaas, 1991; Merzenich et al., 1984). Churchill et al. (1998) stellten fest, daß der Einfluß von Rezeptoren der

Tiefensensibilität bei Affen, denen periphere Handnerven durchtrennt wurden, mit der Zeit zunimmt. Nach 2-5 Monaten betrug der prozentuale Anteil der Tiefensensibilität am Input im deafferentierten Areal 4,8%. Bei Untersuchungen nach 11 Monaten war der Anteil auf 36% gestiegen.

Garraghty & Kaas (1991) erklären diese Konvergenz mit einer möglichen Potenzierung des Inputs in der angrenzenden Area 3a, in der unter physiologischen Umständen Informationen der Tiefensensibilität verarbeitet werden. Möglich ist auch, daß der Input aus Rezeptoren der Tiefensensibilität über direkte Verbindungen vom ventroposterioren Thalamus Area 3b erreicht wird.

3. *Limitierte Ausdehnung*

Beobachtungen zur räumlichen Ausdehnung der kortikalen Reorganisation in SI weisen darauf hin, daß die Reorganisation nur in einem begrenzten Bereich um das deafferentierte Areal auftritt.

Bei der Amputation einzelner Finger wurde zwar das „Einwandern“ direkt benachbarter Finger beobachtet, weiter entfernt liegende Finger änderten die Ausdehnung ihrer Repräsentation jedoch kaum (Merzenich et al., 1984; Calford & Tweedale, 1991). Gleiches gilt für die Veränderungen der Größe der rezeptiven Felder. Je weiter entfernt vom deafferentierten Areal, desto konstanter die Größe der rezeptiven Felder auch nach der Amputation (Merzenich et al., 1983). Häufig wird auch nicht das gesamte deafferentierte Areal neu genutzt, sondern nach Monaten werden noch sog. „stille“ Areale gefunden (Merzenich et al., 1984; Jones et al., 1997).

Vergleicht man die Repräsentationsfläche eines Körperareals in verschiedenen Ebenen der Neuraxis, die eine somatotopie Organisation aufweisen (d.h. spinales Hinterhorn, Hirnstamm, Thalamus und kortikale Projektionsareale), so wird deutlich, daß die Ausdehnung des Areals auf dem Weg zum Kortex zunimmt. Aufgrund dieser Divergenz wird angenommen, daß bereits geringfügige Veränderungen auf einer niedrigeren Ebene des somatosensorischen Systems zu deutlich größeren Veränderungen in höher gelegenen Strukturen führen. Untersuchungen zur Divergenz thalamokortikaler Verbindungen zeigen, daß Neurone, die auf thalamischer Ebene dasselbe Areal repräsentieren, kortikal bis zu 1.5 mm voneinander entfernt liegen können (Rausell & Jones, 1995). Damit würde eine thalamokortikale Verbindung auch in ein Gebiet projizieren, in dem ein anderer Input dominant ist. Merzenich et al. (1984) postulierten, daß generell nur Input von Neuronen, deren thalamokortikale Dendriten bis in das

deafferentierte Areal reichen, einwandern kann. Dieses sog. *cortical distance limit* grenzt damit die Auswahl des möglichen neuen Inputs ein. Heute ist bekannt, daß auch das Aussprossen von kortiko-kortikalen Fasern zur Reorganisation beitragen kann (Florence et al., 1998).

Die überlappenden Projektionen gewährleisten auf der anderen Seite, daß fehlende Informationen bis zu einem bestimmten Ausmaß von angrenzenden Afferenzen „kompensiert“ werden können. Jones et al. (1997) untersuchten die Veränderungen in der Organisation in Area 3b bei verschiedenen extensiven Läsionen im thalamischen Ncl. ventro-lateralis posterior (VPL). Läsionen, bei denen bis zu 30% der Repräsentation eines Fingers zerstört wurden, blieben ohne Folge für die Organisation in Area 3b. Waren zwischen 35% und 40% der Handrepräsentation im VPL betroffen, führte diese zu einer Verkleinerung des kortikalen Areals, dessen thalamische Repräsentation im Zentrum der Läsion lokalisiert war. Gleichzeitig wurde eine Vergrößerung der angrenzenden Finger in das deafferentierte Areal beobachtet. Bei Zerstörung von 35%-40% der Neuronen im VPL konnte keine Handrepräsentation in Area 3b mehr ermittelt werden. Das deafferentierte kortikale Areal blieb bis zur letzten Messung nach 5 Wochen still. Die Divergenz des afferenten Zustroms könnte daher Reorganisationen bis zu 1,5 mm erklären. Übersteigt der Ausfall jedoch ein bestimmtes Limit, so wird der fehlende Input auch in zentral gelegeneren Strukturen erkennbar.

In Untersuchungen an Tieren mit Deafferentierungen im Bereich der oberen Extremität kann eine weitere Limitierung der räumlichen Ausdehnung der kortikalen Reorganisation beobachtet werden. Mit anterogradem und retrogradem Labeling untersuchten Manger et al. (1997) die Ausdehnung horizontaler kortikaler Verbindungen der Hand- bzw. Gesichtsrepräsentation bei Affen. Es zeigt sich, daß zwar zahlreiche intrakortikale Verbindungen zwischen der Repräsentation des Kiefer-Nackenbereiches und dem Areal der Finger bestehen. Es wurden jedoch keine Verbindungen zwischen der Repräsentation des Mauls und dem Kiefer-Nackenbereich bzw. der Fingerrepräsentation gefunden. Die Ergebnisse machen deutlich, daß die kortikale Repräsentation von cutanen Afferenzen, die über den primären anterioren Ramus zervikaler spinaler Nerven innerviert werden, untereinander verbunden sind. Zu den Afferenzen des N. mandibularis bestehen jedoch keine Verbindungen. Die gleiche Trennung von Gesicht- und Handareal findet sich auch bei Garraghty et al. (1994) und wird auch für den motorischen Kortex beschrieben (Huntley & Jones, 1991).

Pons et al. (1991) berichten dagegen eine Repräsentation des Gesichtes im ehemaligen Areal der oberen Extremität. Ihrer Meinung nach kann unter folgenden Bedingungen ein Einwandern des Gesichtsareals in das deafferentierte Extremitätenareal beobachtet werden:

- (i) Die Afferenzen aus cervicalen Nerven und dem N. mandibularis könnten bereits auf niedrigerer Ebene überlappen. Auf der Ebene des Thalamus wurden jedoch bislang keine gemischten Innervationen festgestellt. Dort erhält der VPL Informationen aus dem Kiefer/Nackenbereich, der VPM wird dagegen mit trigeminalem Input versorgt. Auch auf spinaler Ebene scheinen Informationen aus dem dorsalen Hinterhorn und trigeminalen Kernen streng getrennt. Einzig im spinalen Ncl. trigeminus caudalis findet sich ein gemischter Input aus oberen Zervikalnerven und Trigeminus. Afferenzen von diesem Kerngebiet ziehen über den VPM zu Area 3b.
- (ii) Die Reorganisation ist durch Divergenz auf mehreren somatosensorischen Ebenen entstanden (Pons et al., 1991; Florence & Kaas, 1995).
- (iii) Die Reorganisation ist durch das Aussprossen der Axone über eine weitere Distanz entstanden.

4. Asymmetrie der Reorganisation

Bei den beobachteten Reorganisationen fällt auf, daß vornehmlich eines der benachbarten Areale seine Repräsentation vergrößert, auch wenn das deafferentierte Gebiet an mehrere andere Repräsentationen angrenzt. So ist bei Durchtrennungen des N. medianus die Ausdehnung der Repräsentation des N. radialis deutlich größer als die des N. ulnaris, obwohl beide unmittelbar neben dem durchtrennten Nerven lokalisiert sind (Merzenich et al., 1983a, b; Garraghty & Muja, 1996). Nach dorsaler Rhizotomie, die die Teile des Armes sowie die Hand deafferentiert, werden ausschließlich Ausweitungen der Gesichtsrepräsentation berichtet, nicht aber ein Einwandern der unteren Körperrepräsentation, die medial der Armrepräsentation gelegen sind. Merzenich et al. (1987) zeigten, daß sich bei Wegfall eines Teil des Fingerinputs z.B. nach Läsion des N. medianus und N. ulnaris, welche die volare Handseite innervieren, präferenziell die dorsale Innervation in das deafferentierte Areal ausweitet.

Churchill et al. (1998) nehmen an, daß für diese Asymmetrie vorher bestehende ungleiche Verteilungen der Projektionen oder unterschiedlich ausgeprägte Sproutingeigenschaften verantwortlich sind.

5. Unterschiede in der Reorganisation in Abhängigkeit vom Läsionsort

Die Unterschiede, die nach Deafferentierungen in der Organisation des primären somatosensorischen Kortex beobachtet werden, lassen sich zumindest teilweise auf die unterschiedlichen Läsionsorte zurückführen. Sengelaub et al. (1997) weisen darauf hin, daß bei peripherer Amputation keine vollständige Deafferentierung auftritt, da höher gelegene Verarbeitungsstrukturen intakt bleiben. In diesem Fall treten nur selten „stille“ Areale auf, da überlappender Input von benachbarten Arealen den Ausfall weitgehend kompensieren. Damit unterscheidet sich die periphere Deafferentierung erheblich z.B. von einer Rhizotomie, bei der sämtlicher Input zum Ncl. cuneatus unterbunden wird. Daten von Byrne & Calford (1991) unterstützen die Hypothese der Kompensation fehlenden Inputs nach rein peripheren Läsionen. Sie untersuchten in extrazellulären Ableitungen an Neuronenclustern von Ratten den Effekt einer andauernden vs. transienten Denervation einzelner oder mehrerer Zehen der Hinterpfoten. Bei allen Tieren konnte eine Übernahme des deafferentierten Areals beobachtet werden. Für die Ausdehnung der Reorganisation war vor allem von Bedeutung, ob das gesamte rezeptive Feld oder nur ein Teil hiervon denerviert worden war.

Möglicherweise ist der Ort der Deafferentierung auch für die Reorganisation im Thalamus, die z.B. von Jones & Pons (1998) berichtet wird, von Bedeutung (Merzenich, 1998). Bei zentralen Denervationen oder Rückenmarkverletzungen ist bereits das Hinterwurzelganglion betroffen, so daß in der Folge auch eine Degeneration in thalamischen Kerngebieten auftritt. Periphere Amputationen haben dagegen keinen direkten Effekt auf das Hinterwurzelganglion. Der Thalamus bleibt in diesem Fall intakt. Merzenich (1998) postuliert, daß daher bei peripheren Deafferentierungen, wie z.B. von Florence et al. (1998) dargestellt, intrakortikale Reorganisationsprozesse zu der veränderten kortikalen Repräsentation beitragen.

Zeitverlauf der Reorganisation

Beobachtungen zum Zeitverlauf der kortikalen Reorganisation legen nahe, daß zumindest drei Phasen unterschieden werden müssen (Garraghty et al., 1994; Churchill et al., 1998).

1. Phase

Unmittelbar nach der Deafferentierung tritt eine Ausweitung der Repräsentation angrenzender kortikaler Areale auf, die jedoch das deafferentierte Areale nicht gänzlich ausfüllt. Calford & Tweedale (1991) schlußfolgern aus ihren Beobachtungen zu frühen Reorganisationsprozessen, daß hier weniger plastische Prozesse im Sinne einer Veränderung synaptischer Effektivität von Bedeutung sind. Vielmehr ist die veränderte Organisation ein Ausdruck mechanischer Veränderungen wie dem Unmasking, bei dem ehemals unterschwellige Afferenzen durch den Wegfall dominanten Inputs erkennbar werden.

Calford & Tweedale (1991) untersuchten mit multiunit-Ableitungen das primäre Projektionsareal bei Fledermäusen unmittelbar im Anschluß an die Amputation bzw. lokale Anästhesie eines Fingers. Bei den amputierten Tieren reagierten die kortikalen Neurone des deafferentierten Fingers bereits 5 Minuten nach dem Eingriff auf eine Stimulation am Handgelenk oder Arm. Die Ausdehnung der benachbarten Areale war progredient und stabilisierte sich ca. zwei Stunden nach der Deafferentierung. Die Ausdehnung der multirezeptiven Felder war im Vergleich zur präamputativen Ableitung deutlich vergrößert. Bei einigen Tieren fand keine Übernahme des deafferentierten Areals statt, sie wiesen „stille“ Areale auf. Unter der Lokalanästhesie trat eine Reorganisation auf, die der nach Amputation vergleichbar war. Mit dem Abklingen der Anästhesie erreichten die rezeptiven Felder wieder ihre ursprüngliche Ausdehnung.

Neben der veränderten Ausdehnung der rezeptiven Felder werden jedoch auch Veränderungen in der Antwortdynamik der Neurone angrenzender Areale berichtet (Doetsch et al., 1996). Innerhalb von Minuten nach der Deafferentierung eines Fingers bei Ratten reagierten die Neurone, die zuvor primär den deafferentierten Finger repräsentiert hatten, mit einer erhöhten Anzahl von Entladungen pro Stimulus auf die Stimulation benachbarter Finger. Zusätzlich verringert sich die Antwortlatenz dieser Neurone im Vergleich zur Ausgangsmessung vor Anlage der Ligatur zur Deafferentierung. Anders als Calford & Tweedale annehmen, sprechen diese Ergebnisse für eine Veränderung der synaptischen Effizienz. Deren Nettoeffekt ist z.B. aufgrund eines veränderten Gleichgewichts exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse nach der Deafferentierung ein anderer.

In anderen Untersuchungen zur frühen Phase der Regeneration konnte keine Reorganisation festgestellt werden. Statt dessen blieb das deafferentierte Areal ohne neuen Input (Jain et al., 1997; Darian-Smith & Brown, 2000).

2. Phase

Im zweiten Abschnitt, der Wochen bis Monate dauert, wird die neue Organisation im primären somatosensorischen Kortex konsolidiert. Noch weist der primäre somatosensorische Kortex in dieser Phase nur eine labile Topographie auf. Die rezeptiven Felder überlappen sich deutlich (Churchill et al., 1998). Der Einfluß der Afferenzen aus Organen der Tiefensensibilität ist zu diesem Zeitpunkt noch gering (Churchill et al., 1998). Nach Meinung von Churchill et al. (1998) sind mit Ende der zweiten Phase all diejenigen Prozesse abgeschlossen, die an das Auftreten des ehemals maskierten Inputs gekoppelt sind. Garraghty et al. (1991) untersuchten die Größe der rezeptiven Felder der Kortexneurone, die für die Verarbeitung von Input aus dem deafferentierten Areal bzw. der benachbarten Areale zuständig waren. Affen, bei denen die Läsion des N. medianus oder N. ulnaris erst 2-5 Monate zurücklag, zeigten bereits eine deutliche Reorganisation. Das gesamte kortikal deafferentierte Areal erhielt nun Input aus angrenzenden Gebieten. Die neue Organisation verfügt nur über eine grobe Topographie.

3. Phase

Die späte Phase III, die nach Durchtrennung des N. medianus und N. ulnaris bis ca. ein Jahr nach der Deafferentierung andauert (Churchill et al., 1998), ist durch eine weitere Expansion und ein gebrauchabhängiges „Shaping“ der neuen Grenzen gekennzeichnet. In diesem Abschnitt wird erstmals der nach Deafferentierung verbliebene Input durch Gebrauch neu gewichtet. Damit findet eine gebrauchabhängige Reorganisation und Selektion statt.

Affen, die nach 11-15 Monaten untersucht wurden, zeigten im Vergleich zur frühen Phase eine abgegrenzte topographische Anordnung. Die Anzahl der multizeptiven Felder hat sich verringert und die einzelnen rezeptiven Felder sind deutlich kleiner als zuvor. Zudem hat der Einfluß der Tiefensensibilität erheblich zugenommen (Churchill et al., 1998).

Ursachen der Entwicklung kortikaler Reorganisation

Für das Auftreten einer veränderten kortikalen Repräsentation müssen verschiedene Mechanismen angenommen werden. Unterscheiden lassen sich

- (i) funktionelle Veränderungen, bei denen bestehende Strukturen eine neue Funktion erhalten
- (ii) morphologische Veränderungen, bei denen neue Strukturen und Verbindungen entstehen.

Ad (i)

1. Demaskierung und Wegfall GABAerger Inhibition

Das frühe Auftreten einer veränderten kortikalen Organisation läßt darauf schließen, daß Repräsentationen erkennbar werden, die zuvor durch dominierende Verbindungen verborgen waren. Dieses Konzept der Demaskierung oder **unmasking** wurde erstmals von Calford & Tweedale (1990, 1991) formuliert.

Kortikale Neurone in SI erhalten konvergenten und divergenten Input aus der Peripherie (Zarzecki et al., 1993; Li & Waters, 1996). Aktivierung von peripheren Neuronen, die unter physiologischen Umständen unterschwellig ist, kann durch den Wegfall stärkeren afferenten Inputs von benachbarten Neuronen überschwellig werden. Dominieren kann ein bestimmtes kortikales Areal nur dann, wenn seine synaptische Aktivität höher ist als die anderer Areale. Demnach würde sich der Input durchsetzen, der am häufigsten und/oder am stärksten verwendet wird (Merzenich et al., 1984).

Der unterschwellige Input angrenzender Areale scheint unter GABAerger Inhibition zu stehen (Lane et al., 1997), da eine Blockade der GABAergen Transmission zu einer Ausweitung der kortikalen Reorganisation führt (Hicks & Dykes, 1983; Lane et al., 1997). Die räumliche Ausdehnung der rezeptiven Felder wird vornehmlich über GABAerge Prozesse reguliert (Merzenich et al., 1984; Calford & Tweedale, 1991; Dykes et al., 1984). Im deafferentierten Kortexareal fand sich zudem eine verringerte GABA-Konzentration nach Durchtrennung des N. medianus (Garraghty et al., 1991), was die kortikale Antwort auf eigentlich 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 in Area 3b auf der deafferentierten Seite eine reduzierte GABA-

Immunoreaktivität (Garraghty et al., 1991; Cusick, 1991). Neben der GABAergen Transmission scheinen jedoch auch das cholinerge (Juliano et al., 1991) und das noradrenerge System (Levin et al., 1988) bei der Ausbildung kortikaler Reorganisation von Bedeutung zu sein.

Für einen inhibitorischen Einfluß auf benachbarte Areale sprechen indirekt auch Befunde zur Blutflußveränderung im primären somatosensorischen Kortex bei antizipierter Stimulation. Drevets et al. (1995) fanden bei gesunden Probanden bei erwarteter Stimulation an den Fingern eine verringerte Blutflußrate im benachbarten Areal der Gesichtsrepräsentation. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Hinweise auf einen Mechanismus der lateralen Hemmung zur Erhöhung der Kontrastschärfe.

2. *Aufbau neuer cell-assemblies (Neuromatrixkonzept)*

Verändert sich der afferente Input im primären somatosensorischen Kortex, so verändert sich auch die Kombination kortikaler Neurone, die gemeinsam aktiviert werden. Gezeigt wurde die Bildung neuer Neuronenverbände oder cell-assemblies in SI bei perzeptuellem Lernen (Braun et al., 2000). Durch die synchrone Aktivität zweier Nervenzellen wird die synaptische Übertragung zwischen ihnen verstärkt und auf diese Weise erleichtert. Wie in Kap. 3.1 beschrieben, wird die Erhöhung der synaptischen Effizienz vornehmlich über den Prozeß der Langzeitpotenzierung an NMDA-Rezeptoren vermittelt.

Nach peripheren Nervenläsionen verliert das korrespondierende kortikale Areal seinen dominanten Input. Afferenzen, die vor Deafferentierung in diesem Areal nur einen unterschwelligen Input eingebracht haben, führen nun zu überschwelligen Aktivierungen und der neue Input wird u.U. über Lernprozesse wie LTP stabilisiert. Mit der Erhöhung der synaptischen Effektivität durch Induktion einer Langzeitpotenzierung können die funktionellen Veränderungen bereits in eine strukturelle Anpassung übergehen.

Ad (ii)

3. *Axonales Aussprossen*

Kortikale Reorganisation über eine Distanz von mehreren Millimetern, wie Pons et al. (1991) sie beobachteten, ist allein durch die Aufhebung eines inhibitorischen Einflusses nicht erklärbar. 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). Auch einige Ergebnisse zur zeitlichen Entwicklung der Reorganisation legen langsam verlaufende Prozesse wie das axonale Aussprossen nahe. Florence et al. (1998) untersuchten mit Ableitungen in Area 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 in Area 1 wurde festgestellt, daß die thalamokortikalen Verbindungen weitgehend unverändert waren. Die Reorganisation führen Florence et al. daher vornehmlich auf intrakortikales Sprouting zurück.

2.4.1.2 Reorganisation nach peripherer Deafferentierung beim Menschen

Nach zahlreichen Hinweisen aus Tierexperimenten, daß eine Deafferentierung zu einer anhaltenden Veränderung der Organisation in SI führt, wurde die kortikale Reorganisation auch beim Menschen untersucht. Da intrakortikale Ableitungen beim Menschen nur bei operativer Indikation durchgeführt werden dürfen, wird hier in der Regel auf noninvasive Imagingmethoden wie Elektroenzephalographie (EEG), Magnetoenzephalographie (MEG) oder funktionelle Kernspintomographie zurückgegriffen.

Yang et al. (1994) untersuchten die kortikale Organisation bei zwei Personen mit Deafferentierungen mit Hilfe der Magnetoenzephalographie. Einer der Patienten hatte sich vor 8 Jahren einen Ausriß des Plexus brachialis zugezogen. Der zweite Patient hatte vor 11 Jahren seinen rechten Unterarm verloren. Bei beiden zeigte sich, daß die Lippenrepräsentation auf der deafferentierten Seite in das ehemalige Hand-/Armareal eingewandert war. In weiteren Studien wurde die kortikale Reorganisation bei amputierten Personen genauer untersucht (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995b; Birbaumer et al., 1997, Elbert et al., 1997; Knecht et al., 1996). Da die meisten Amputationen an oberen Extremitäten traumatischer Art sind, ist in der Regel ein Vergleich mit der präamputativen Organisation in SI nicht möglich. Aussagen über Verschiebungen der kortikalen Repräsentationsareale können damit nur im Seitenvergleich vorgenommen werden. Verglichen wird die Lokalisation beider Unterlippen, die normalerweise symmetrisch in SI repräsentiert sind (s. Kap. 4).

In einer Studie von Flor et al. (1995b) 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 $r= 0.93$. Es zeigte sich, daß weder Stumpfschmerzen noch nicht-schmerzhafte Phantom- oder Stumpfempfindungen oder das sog. Teleskopieren, bei dem der Patient die Wahrnehmung eines verkürzten Phantomgliedes hat, ähnlich hoch mit der Reorganisation korrelierten.

Der deutliche Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Reorganisation in SI und der Intensität der Phantomschmerzen konnte in nachfolgenden 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. Durch Variation der Phantomschmerzintensität sollte in einer Anschlußstudie der Effekt auf die kortikale Reorganisation untersucht werden. 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 ein 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. Die Lokalisation des Fußareales in der Fissura interhemispherica war dagegen in beiden Hemisphären symmetrisch. Bei gesunden Kontrollprobanden entsprach die Lokalisation von Gesicht, Hand und Fuß der homunkulären Organisation des Gehirns. Ob sich im Hinblick auf die Organisation im primären sensorischen und motorischen Kortex Personen mit einer angeborenen Aplasie von Personen unterscheiden, bei denen die Amputation eines Gliedmaßes erst später vorgenommen wurde, ist nicht unumstritten (z.B. Brugger et al., 2000). Ergebnisse einer Studie, in der der zerebrale Blutfluß beider Personengruppen in SI und M1 bei Bewegungen der Schulter untersucht wurde, unterstützen die Hypothese, daß hier kortikal unterschiedliche Phänomene vorliegen (Kew et al., 1994). Zwar wurde in beiden Gruppen im Seitenvergleich durch die Bewegung der betroffenen Schulter kortikal ein größeres Areal aktiviert, die Stärke der Aktivierung war jedoch bei den traumatisch Amputierten deutlich höher.

Die kortikalen Korrelate der nicht-schmerzhaften Phantomempfindungen sowie des Teleskopings wurden in einer EEG-Studie untersucht. Flor et al. (submitted) bestimmten an 14 Patienten mit Amputationen an einer oberen Extremität im EEG die Organisation in SI. Wiederum zeigte sich, daß das Ausmaß der kortikalen Reorganisation in SI mit der Intensität der Phantomschmerzen in Zusammenhang steht. Nicht-schmerzhaftes Phantomempfindungen gingen dagegen mit einer erhöhten Aktivität im posterioren Parietalkortex (PPC) und einer verminderten Aktivität in SII einher. Bei Patienten, die während der Messung ein Teleskopings empfanden, wurde ebenfalls ein spezifisches

Aktivierungsmuster beobachtet: Hier zeigte sich eine verminderte Aktivität im PPC sowie eine deutlichere Reorganisation SI im Vergleich zu Personen ohne Teleskopieren.

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.

Weiss et al. (1998) zeigten, daß bereits die Amputation eines einzelnen Fingers (Zeigefinger) eine Ausdehnung der kortikalen Areale benachbarter Finger nach sich zieht: Bei dem Patienten ist 30 Monate nach der Amputation die Euklidische Distanz zwischen Daumen und Mittelfinger auf der amputierten Seite im Vergleich zur gesunden Seite deutlich verringert.

2.4.1.3 Auswirkungen der Reorganisation auf psychophysische Maße

Nach sensorischem Training wurde vielfach eine verbesserte Diskriminationsleistung im Zusammenhang mit kortikaler Reorganisation berichtet (Recanzone, 1992a,b; Dinse et al., 1997). Entsprechend stellt sich die Frage, inwieweit die kortikale Reorganisation nach Deafferentierung zu einer veränderten Sensibilität führt. Häufig wird eine Zunahme der Sensibilität im Stumpfbereich berichtet (Haber, 1955; Grüsser, 1997). Merzenich et al. (1984) schließen hieraus, daß SI nicht an eine bestimmte Funktion gebunden ist, sondern mit derselben (oder sogar verbesserter) Leistung Input aus unterschiedlichen Hautregionen vermitteln kann. Ein korrelativer Zusammenhang zwischen der Diskriminationsfähigkeit am Stumpf und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation wurde jedoch nicht gefunden (Grüsser, 1997; Huse, 2000). Die gesteigerte Sensibilität im Stumpf wird vor allem dann beobachtet, wenn die Patienten gleichzeitig berichten, daß das Amputat in ihrer Vorstellung „geschrumpft“ ist („Teleskopieren“) (Haber, 1955). Dieses Phänomen könnte eine Konsequenz der

kortikalen Ausdehnung des Stumpfes in das ehemalige Armareal sein (Merzenich et al., 1983).

Interessant ist jedoch vor allem die Frage, ob die kortikale Reorganisation auch eine veränderten Sensibilität im Gesichtsbereich zur Folge hat, was das Einwandern der Gesichtsrepräsentation in das deafferentierte Areal nahelegt. In zwei Untersuchungen wurde eine erhöhte Diskriminationsfähigkeit in der ipsilateral zur Amputation gelegenen Gesichtshälfte im Seitenvergleich gefunden (Knecht et al., 1995; Knecht et al., 1996). Zusätzlich scheint es eine positive Korrelation zwischen der Diskriminationsgenauigkeit in der Gesichtshälfte der amputierten Seite und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation zu geben (Elbert et al., 1998).

Nach Meinung von Doetsch (1998) müssen zwei mögliche Folgen der kortikalen Reorganisation auf die Wahrnehmung in den betroffenen peripheren Arealen unterschieden werden: Zum einen könnte die Aktivierung des ehemals deafferentierten Kortexareals durch Stimulation der neuen rezeptiven Felder eine Empfindung in dem dazugehörigen peripheren Gebiet produzieren (sog. *funktionelle Respezifikation*). Im Beispiel der eingewanderten Lippenrepräsentation in das deafferentierte Handareal hieße dies eine Berührungsempfindung im Bereich der Lippe. Andererseits könnte die Aktivierung durch Input aus den neuen rezeptiven Feldern (z.B. der Lippe bei Amputation an einer oberen Extremität) auch eine Sensation im ursprünglichen Versorgungsgebiet provozieren (sog. *funktionelle Konservierung*). Die Erregung des kortikalen Areals entstünde damit durch Afferenzen von der Lippe, die Empfindung würde jedoch in das Phantomglied lokalisiert. Welche Faktoren darüber entscheiden, ob eine Respezifikation oder eine funktionelle Konservierung auftritt, ist nicht dargestellt. Daten zur Zunahme der Sensibilität im Stumpfbereich unterstützen zwar die Respezifikationshypothese, doch die nachfolgend beschriebenen übertragenen Empfindungen, die von Patienten nach Amputationen beschrieben werden, sprechen dafür, daß sich keine komplette Respezifikation entwickelt.

2.4.1.4 Phänomen der übertragenen Empfindungen („Remapping“)

Nach Amputationen geben einige der Patienten an, durch Berührungen an bestimmten Körperteilen eine Empfindung im Phantomglied auslösen zu können. Die Arbeitsgruppe um Ramachandran untersuchte diese sog. übertragenen Empfindungen („referred sensations“), indem sie Patienten mit Amputationen im Bereich der oberen Extremität

systematisch am gesamten Körper berührten und die Regionen, bei deren Berührung eine Phantomempfindung resultiert, kennzeichneten (Ramachandran et al., 1992). Die übertragenen Empfindungen wiesen dabei folgende Eigenschaften auf:

- Bei den Körperregionen, in denen Phantomempfindungen ausgelöst werden können, handelt es sich vornehmlich um Gebiete, deren Repräsentation in SI dem amputierten Areal benachbart ist (z.B. das Gesicht bei Amputationen an den oberen Extremitäten), sowie den Stumpfbereich (auch Yang et al., 1994; Kew et al., 1997; Weiss et al., 1998).
- Die übertragenen Empfindungen werden bei Patienten vornehmlich in die Hand bzw. die Finger lokalisiert.
- Die übertragenen Empfindungen sind modalitätsspezifisch, d.h. die Qualität des verwendeten Reizes entspricht der der Empfindung.
- Die Körperregionen, in denen Phantomempfindungen ausgelöst werden können, sind somatotop organisiert.
- Bei einem Patienten traten die übertragenen Empfindungen bereits kurz nach der Amputation auf.

Ramachandran et al. postulierten, daß die übertragenen Empfindungen ein direktes Korrelat der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex seien. Für diese Annahme spricht ein deutlicher, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl von Remappingpunkten und dem Ausmaß kortikaler Reorganisation (Knecht et al., 1996). Je mehr Remappingpunkte gefunden werden konnten, desto stärker war die Reorganisation in SI. Dieser Zusammenhang zeigt sich jedoch nur für die Punkte, an denen eine schmerzhaft empfundene Empfindung ausgelöst werden konnte (Knecht et al., 1995). Zwischen dem Verteilungsmuster der Remappingpunkte und dem Ausmaß der Reorganisation bestand kein Zusammenhang. In einer Längsschnittuntersuchung konnte die Anzahl der Punkte in der Nachfolgeuntersuchung repliziert werden, nicht jedoch deren Lokalisation (Knecht, Henningsen et al., 1998). Dieselbe Mißlokalisierung konnte auch an gesunden Probanden induziert werden. Knecht et al. (1998) applizierten schmerzhaft empfundene Reize an der Hand, die von einer nicht-schmerzhaften Stimulation an der ipsilateralen Lippe gefolgt waren. Von einigen der Probanden wurde zusätzlich zur Empfindung an der Lippe eine zeitgleiche Sensation in der Hand angegeben.

Nicht immer liegen diese Areale jedoch ipsilateral zur Amputationsseite wie es die Theorie fordert. So konnte in Untersuchungen von Knecht et al. (1995, 1996) sowohl durch ipsi- wie durch kontralaterale Stimulation eine übertragene Empfindung ausgelöst werden. Die Tatsache, daß die übertragenen Empfindungen durch Stimulation auf der

ipsilateralen Seite wie auch auf der kontralateralen Seite ausgelöst werden können, deutet auf eine Beteiligung beider Hemisphären an der Vermittlung des Remapping-Phänomens hin. Knecht et al. vermuten, daß hier das sekundäre somatosensorische Areal (SII) von Bedeutung sein könnte, da es sich mehr als SI durch eine bilaterale Repräsentation auszeichnet. Denkbar ist jedoch auch, daß in SI über interhemisphärische Bahnen in beiden Hemisphären Veränderungen entstehen, die für die übertragenen Empfindungen verantwortlich sind.

Ebenfalls in der Untersuchung von Knecht et al. (1996) zeigte sich, daß die Modalität der Stimulation nicht immer mit der im Phantom empfundenen Qualität übereinstimmen muß. So führt ein Hitzereiz beispielsweise nicht unbedingt zu einem Wärme- oder Hitzeempfinden im Phantomglied, sondern kann auch eine stechende oder brennende Empfindung provozieren.

2.4.2 Sekundärer somatosensorischer Kortex (SII)

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) erhält Informationen aus dem anterioren Parietalkortex (Area 3a, 3b, 1 und 2, Pons et al., 1987). Wie der primäre somatosensorische Kortex weist auch SII eine somatotopie Gliederung auf. Beide Karten unterscheiden sich jedoch voneinander. So ist in SI die Repräsentation der oberen und unteren Extremität durch den Rumpf voneinander getrennt. In SII dagegen grenzen sie aneinander an.

Läsionen in SI haben eine deutliche Reorganisation in SII zur Folge, die im Vergleich zu Reorganisationsprozessen in SI erheblich größere Areale umfaßt. Pons et al. (1988) läsionierten unilateral das Repräsentationsareal der Hand in SI und bestimmten 24 Stunden und 6-8 Wochen nach dem Eingriff die rezeptiven Felder der betroffenen und angrenzenden SII-Neurone. Zu dem frühen Zeitpunkt war das deafferentierte Kortexareal ohne erkennbaren neuen Input. In der Nachuntersuchung zeigte sich jedoch, daß die SII-Neurone, die vormals durch taktile Reize an der Hand erregt werden konnten, nun auf die Stimulation am Fuß reagierten. Die weitreichende Reorganisation könnte ein Hinweis darauf sein, daß in höher gelegenen Arealen des somatosensorischen Systems die Plastizität zunimmt.

In Untersuchungen an amputierten Patienten zeigt sich, daß in SII eine veränderte Aktivierung in Abhängigkeit von der Intensität nicht-schmerzhafter Phantomempfindungen auftritt: Je stärker die Intensität der Empfindungen im Phantom, desto geringer ist die Aktivität in SII (Flor et al., submitted).

2.4.3 Assoziationsareale

Vom primären und sekundären somatosensorischen Kortex bestehen Verbindungen zu weiteren Arealen (Casey, 1999). Bei einer veränderten Repräsentation in SI nach Deafferentierung ist anzunehmen, daß auch die „nachfolgenden“ kortikalen Areale hiervon betroffen sind.

In Assoziationsarealen, die primär an der Sprachverarbeitung beteiligt sind, konnten bei anhaltenden Schmerzen ausgedehnte neurophysiologische Veränderungen bei der Verarbeitung von semantischem Reizmaterial festgestellt werden, das mit Schmerz assoziiert ist (Larbig et al., 1996; Montoya et al., 1996).

Im posterioren Parietalkortex wurde bei Patienten mit traumatischer Amputation im Gegensatz zu Personen mit angeborener Aplasie bei der Bewegung beider Schultern eine deutlich gesteigerte Aktivierung gefunden (Kew et al., 1994). Die Autoren interpretieren diesen Befund als Hinweis auf ein verändertes Körperbild. Weitere Untersuchungen stützen die Annahme, daß der posteriore Parietalkortex mit der Repräsentation der räumlichen Ausdehnung des Körpers in Zusammenhang steht (Bonda et al., 1995). Auch die Ergebnisse von Flor et al. (submitted), die eine gesteigerte Aktivität im PPC bei nicht-schmerzhaften Phantomempfindungen und eine geringere Aktivität bei Teleskopieren zeigen, weisen in dieselbe Richtung.

2.4.4 Konzept der Neuromatrix und Körperschema

Die Beschreibung der Phantomempfindungen und –schmerzen von den Patienten enthält nicht selten die Formulierung, das Glied fühle sich an, als sei es tatsächlich noch vorhanden (Melzack, 1992). Häufig gelingt es den Betroffenen erst durch die visuelle Rückmeldung, ihren Eindruck zu korrigieren, wobei der sensorische Eindruck des Phantomgliedes bestehen bleibt. Diese Berichte haben Überlegungen angeregt, ob eine

Repräsentation des Körpers existiert, die von aktuellen Sinneseindrücken unabhängig ist. Melzacks Idee von einem neuronalen Netzwerk der Körperrepräsentation kommt dieser Vorstellung nach. Unter *Neuromatrix* versteht er

„... networks of neurons that extend throughout widespread areas of the brain, composing the anatomical substrate of the physical self“ (Melzack, 1990).

Eine spezifische Körperempfindung basiert damit auf der Aktivierung einer sog. Neurosignatur, d.h. einem distinkten Aktivierungsmuster bestimmter Neurone.

Das Konzept der Neuromatrix geht davon aus, daß die kortikale Repräsentation des Körpers zu einem großen Teil durch genetische Faktoren festgelegt ist. Durch sensorische, affektive und kognitive Einflüsse ist jedoch eine Veränderung der ursprünglichen Repräsentation möglich. Diese Modulation erfolgt nach den Prinzipien der von Hebb beschriebenen „cell assemblies“ (Hebb, 1949): Werden zwei Neurone zeitgleich aktiviert, so wird die Verbindung zwischen ihnen verstärkt. In der Folge ist die Aktivierung einer der beiden Neurone ausreichend, um auch in der zweiten Nervenzelle eine erhöhte Aktivität festzustellen.

Der veränderte Input nach Amputation hat in der Neuromatrix eine veränderte Signatur zur Folge, die jedoch auch noch die alten Informationen enthält. Für diese Hypothese sprechen Befunde, nach denen die Qualität des Phantomschmerzes bei der Mehrzahl der Patienten der Qualität des Schmerzes vor Amputation entspricht (Jensen et al., 1985). Dieses sog. *somatosensorische Schmerzgedächtnis* (Katz & Melzack, 1990) umfaßt sowohl sensorische als auch affektive Aspekte des Schmerzerlebens.

Eng an die Vorstellung einer Neuromatrix ist die Vorstellung von einer mentalen Repräsentation des Körpers gebunden, die Sinneseindrücke, Wahrnehmungen und Vorstellungen von der dynamischen Organisation des eigenen Körpers und seine Relation zu anderen beinhaltet (sog. *Körperschema*; Berlucchi & Aglioti, 1997). Wie Melzack postuliert, sind der primäre somatosensorische Kortex (SI), der posteriore Parietalkortex (PPC) und der Inselkortex entscheidend für diese Repräsentation des eigenen Körpers. Läsionen in SI sind jedoch nur mit Defiziten in der Wahrnehmung taktiler und propriozeptiver Informationen verbunden, nicht jedoch mit Veränderungen des übergeordneten Körperschemas. Empfindungen im Phantomglied können dagegen durch gezielte Läsionen im posterioren Parietalkortex reduziert werden (Melzack, 1992;

Aglioti et al., 1994), weshalb dieser Struktur nach Berlucchi & Aglioti (1997) eine zentrale Bedeutung zukommt. Hierfür spricht auch, daß bei Patienten mit traumatischen Amputationen im Vergleich zu Personen mit angeborener Aplasie eine gesteigerte Aktivierung im PPC festgestellt werden konnte (Kew et al., 1994). Im Inselkortex mit seinen zahlreichen Verbindungen zu Strukturen, die am affektiven Erleben beteiligt sind, wird zuletzt die Verarbeitung emotionaler Anteile des Körperschemas vermutet.

2.5 Psychologische Mechanismen

In einer Untersuchung von Sherman et al. (1984) geben 51% der befragten Patienten an, daß ihr Phantomschmerz eine Intensität erreicht, die an mehr als sechs Tagen im Monat zu einer deutlichen Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten führt.

Von vielen Phantomschmerzpatienten wird eine Veränderung der Phantomschmerzintensität in Abhängigkeit vom Grad der Belastung beobachtet. In einer Untersuchung von Arena et al. (1990) wurde bei 74% der Patienten ein deutlicher Zusammenhang zwischen situativem Streß und der Stärke ihrer Phantomschmerzen ermittelt. Ob die Belastung dabei Vorläufer oder Folge der Schmerzen ist, blieb wie bei anderen Schmerzsyndromen unklar. Für neuropathische Schmerzen liegen zum Einfluß psychologischer Faktoren erst vergleichsweise wenige Befunde und Modellvorstellungen vor. Häufig wird jedoch davon ausgegangen, daß psychologische Einflußfaktoren weniger als kausale Bedingung, sondern vielmehr als modulierender Faktor auftreten (Sherman et al., 1987; Arena et al., 1990).

Frühen Untersuchungen liegt die Überlegung zugrunde, daß sich Patienten, die über Phantomschmerzen klagen, durch eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur auszeichnen. Mit entsprechenden Fragebögen fand man erhöhte Werte in den Skalen „zwanghafte Selbstbezogenheit“ und „Rigidität“ (Parkes, 1973). Diese Eigenschaften erschweren angeblich den Patienten die Anpassung an die veränderte Situation und erhöhten damit das Risiko, Schmerzen zu entwickeln. Die erhöhte Abwehr steht auch bei Patienten, die als „Verdränger“, oder „defiant type“ charakterisiert werden, im Vordergrund (Parkes & Napier, 1975; Weiss & Fishman, 1963, zitiert nach Hill, 1999). Diese Patienten könnten sich nicht wie vor der Amputation auf ihre defensiven Strategien verlassen, sondern

müssen in Anpassung an die veränderte Situation neue Strategien entwickeln. Es wurde jedoch auch die konträre Hypothese geäußert, daß es sich bei der Verdrängung um eine gesunde Reaktion auf den Verlust einer Gliedmaße handelt, die mit weniger Phantomschmerzen assoziiert ist (Kolb, 1954). Friedman (1978) berichten, daß „sensible“, „intelligente“ und „neurotische“ Personen in höherem Maße zur Entwicklung von Phantomschmerzen und –empfindungen neigen als Patienten, die weniger „imaginativ“, aber emotional ausgeglichener sind. Neben diesem Ansatz der Persönlichkeitspsychologie wurde versucht, die Häufigkeit definierter psychischer Störungsbilder zu erfassen. So wurde in verschiedenen Untersuchungen die Inzidenz einer klinisch relevanten Major Depression bei Patienten in chirurgischen oder rehabilitativen Einrichtungen von 20-60% ermittelt (Shukla et al., 1982; Kashani et al., 1983).

Das Konzept der spezifischen Persönlichkeitsstruktur von Phantomschmerzpatienten wie auch der Häufung psychischer Störungen wurde insbesondere wegen seiner methodischen Schwächen stark kritisiert. Die Daten wurden vornehmlich in retrospektiven Studien mit Instrumenten erhoben, deren Gütekriterien oft nicht beschrieben sind. Sherman et al. (1987) argumentieren, daß weniger die Persönlichkeitseigenschaften der Patienten von Bedeutung sind, als vielmehr die Erfahrungen, die die Betroffenen nach der Amputation machen. Wegen der oft geringen Kenntnisse über die Pathologie des Phantomschmerzes und die meist insuffizienten Behandlung der Phantomschmerzen würden die Beschwerden nicht selten vom behandelnden Arzt als „psychogen“ eingeschätzt. Die Patienten fürchten, von ihrem Arzt nicht ernstgenommen zu werden und verschweigen daher häufig ihre Beschwerden. In einer Befragung von Sherman & Sherman (1985) gaben bei ihrem behandelnden Arzt nur 0,5-5% der Betroffenen ohne vorherige Aufforderung an, unter Phantomschmerzen zu leiden. Die Autoren beklagen, daß viele der Patienten aufgrund der unverständenen Beschwerden und sekundär entwickelten psychischen Beeinträchtigungen in psychosomatische oder psychiatrische Kliniken eingewiesen werden, in denen dann für die Untersuchungen zu psychologischen Einflußfaktoren rekrutiert wird. Mit diesem hochselektiven Patientenkollektiv lassen sich jedoch kaum Aussagen über den generellen Zusammenhang zwischen den Phantomschmerzen und psychologischen Faktoren machen.

Ähnliche Mängel treten auch bei der Erfassung definierter Störungsbilder bei Phantomschmerzpatienten auf. Die Symptome, die in den Erhebungsinstrumenten zur Erfassung von Depressivität erfragt werden, überlappen jedoch häufig mit den Beschwerden, die bei Patienten mit chronischen Erkrankungen auftreten (Fishbain et al., 1997). Psychomotorische Retardierung, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Appetitverlust, Müdigkeit und verminderte Arbeitsfähigkeit gehören zu den Leitsymptomen einer Depression, können aber bei Schmerzpatienten allein aufgrund anhaltender Schmerzen oder der Einnahme von Analgetika auftreten. Auch Diagnostika, bei denen Fragen nach körperlicher Betätigung Hinweise auf eine vorliegende Depression erbringen sollen, führen bei Schmerzpatienten häufig zu einer falsch positiven Diagnose. Die Daten werden jedoch nicht explizit bezogen auf den Phantomschmerz erhoben, sondern beziehen sich eher auf die veränderten Lebensumstände der amputierten Patienten. Hill (1999) kritisierte diese Konfundierung, die zu irreführenden Aussagen zum psychischen Status der Amputierten führt. Ihrer Meinung nach ist die Unterscheidung zwischen schmerzbedingter und amputationsbedingter Beeinträchtigung insbesondere bei akuten Patienten von Bedeutung. In der ersten Phase nach dem Verlust einer Gliedmaße stehen adaptive Prozesse zur Bewältigung der veränderten Lebenssituation im Vordergrund, die auch Schock, Trauer, Ärger, Frustration und Verdrängung einschließen. Längsschnittuntersuchungen zum Verlauf dieser frühen Anpassungsstörungen, fehlen bislang noch. Darüber hinaus wird in Untersuchungen zu psychologischen Einflußfaktoren meist nicht differenziert, ob es sich um akute oder chronische Patienten handelt, so daß eine Aussage über den zeitlichen Verlauf auf der Basis der bisherigen Daten nicht möglich ist.

Das psychobiologische Schmerzmodell (Flor et al., 1990, Flor, 1991) geht davon aus, daß psychosoziale Faktoren auch bei klarem organischen Befund von Bedeutung sind und schmerzhemmend oder schmerzverstärkend wirken. Beschrieben wurden operante und respondente Lernprozesse sowie kognitive Faktoren.

Beim operanten Lernen wird das Verhalten vornehmlich über seine Konsequenzen gesteuert: Folgen dem Verhalten zeitlich nahe entweder positive Konsequenzen (positive Verstärkung) oder können negative Konsequenzen vermieden werden (negative Verstärkung), so wird dieses Verhalten in Zukunft häufiger gezeigt. Wird dagegen das Verhalten durch negative Konsequenzen (Bestrafung durch negative

Konsequenzen) oder durch die Wegnahme positiver Ereignisse (Bestrafung durch Verstärkerentzug) bestraft, so nimmt die Auftrittswahrscheinlichkeit dieses Verhaltens ab.

Der Einfluß operanter Faktoren auf die Schmerzchronifizierung wurde erstmals von Fordyce (1976) beschrieben. Seiner Beobachtung nach kann Schmerz entweder durch andere oder aber auch durch den Patienten selbst aufrechterhalten werden. Als ungünstig im Sinne einer Chronifizierung erwies sich z.B. die positive Zuwendung, die der Patient auf sein Schmerzverhalten (z.B. Stöhnen oder Verziehen des Gesichtes) erhält. Da die nachfolgende Zuwendung als angenehm erlebt wird, wird das Schmerzverhalten in der Zukunft noch häufiger gezeigt.

Eine ähnliche Konsequenz ist bei Patienten zu beobachten, die aufgrund ihrer Schmerzen Ereignisse, die als unangenehm erlebt werden, vermeiden können. Im besonderen gilt dies für die oft exzessive Medikamenteneinnahme: Werden Analgetika nicht zeitkontingent, sondern erst bei Auftreten von Schmerzen eingenommen, so erfahren die Patienten über die anschließende Schmerzlinderung eine negative Verstärkung ihres Medikamenteneinnahmeverhaltens. Ein stetig steigender Analgetikabedarf ist nicht selten die Folge.

Zum Bereich der operanten Lernprozesse gehört zuletzt auch die mangelnde Unterstützung gesundheitsförderlichen Verhaltens. Viele Patienten sind der Ansicht, daß sie aufgrund ihrer Schmerzen ihre bisherigen Aktivitäten einschränken müssen. Die unmittelbare Schmerzlinderung, die dieser Schonhaltung folgt, unterstützt diese Einstellung zunächst und verstärkt so die schmerzbedingten Einschränkungen (Flor & Turk, 1996). Daten aus einer fMRI-Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Intensität von Phantomschmerzen, Ausmaß der kortikalen Reorganisation und Gebrauch einer funktionellen Prothese machen deutlich, daß eine unzureichende Nutzung des Stumpfes mit stärkeren Phantomschmerzen assoziiert ist (Lotze et al., 1999). Patienten, die ihre Prothese über Muskelaktivität im Stumpf ansteuern, wiesen deutlich weniger Phantomschmerzen auf als Personen ohne oder nur mit kosmetischer Prothese. Um die Prothese jedoch sicher zu beherrschen, ist ein ausreichendes Training und gezielte Muskelerhaltung bzw. Muskelaufbau notwendig.

Zunehmend sind auch kognitive Faktoren im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Schmerzchronifizierung untersucht worden. Die Bewältigung des Verlustes körperlicher Unversehrtheit und die Anpassung an die neue Lebenssituation haben einen wesentlichen Einfluß auf die empfundene Beeinträchtigung und die

Schmerzsymptomatik. Flor & Turk (1988) konnten beispielsweise zeigen, daß das Ausmaß der Kognitionen, in denen die eigene Hilflosigkeit bezogen auf den Schmerz zum Ausdruck kommt, eine gute Vorhersage der subjektiven Schmerzintensität erlaubt. In einer Untersuchung an chronischen Phantomschmerzpatienten stellten sich Gedanken, die sich auf eine negative Entwicklung oder Eskalation der Lebenssituation beziehen (sog. Katastrophisieren), als der bedeutendste Faktor für die Schmerzintensität, aber auch physische und psychische Funktionsstörungen heraus.

3. NMDA-Antagonisten in der Behandlung neuropathischer Schmerzen

Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und Phantomschmerzen im besonderen wurde bis heute eine Vielzahl von Verfahren eingesetzt. Hierzu zählen zum einen pharmakologische Ansätze mit Lokalanästhetika, Opioiden, Muskelrelaxantien, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Barbituraten und β -Rezeptorblockern. Zum anderen kommen invasive Prozeduren wie die Resektion von Neuomen, Sympathikusblockaden, neurostimulatorische Verfahren (spinal cord stimulation, SCS und deep brain stimulation, DBS) und neurodestruktive Verfahren (DREZ-Läsion, Chordotomie und Rhizotomie) zum Einsatz. Weiterhin wurde versucht, mit transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS), Biofeedback und Entspannungsverfahren, Akupunktur, Thermotherapie und psychotherapeutischen Verfahren eine Linderung der Schmerzen herbeizuführen. Einen guten Überblick über die verwendeten Verfahren und Untersuchungen zu ihrer Effizienz bietet Huse (2000).

Von den insgesamt 68 Verfahren, die Sherman et al. (1980) in der Literatur beschrieben fanden, wurden in den Vereinigten Staaten zu Beginn der 80er Jahre noch ca. 50 regelmäßig praktiziert. Der langfristige Behandlungserfolg dieser Techniken wird jedoch nur mit ca. 30% angegeben und erreicht damit nur die Quote, die auch unter Plazebomedikation beobachtet wird (Evans, 1974). Die geringe oder fehlende Effektivität der eingesetzten Behandlungsmethoden verdeutlicht die klinische Problematik dieser Schmerzzustände sowie den mangelhaften Kenntnisstand hinsichtlich ätiologischer und pathophysiologischer Mechanismen von Phantomschmerzen.

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 jedoch zu neuen Ansätzen in der Schmerztherapie und -prophylaxe geführt. Unter den peripheren und zentralen Rezeptor- und Transmittersystemen, die einen Einfluß auf die Schmerzverarbeitung haben, wurde dem 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).

3.1 Wirkprofil von NMDA-Antagonisten

Die NMDA-Rezeptor-vermittelten Wirkungen, die in Kap. 2.2.1.1 beschrieben wurden, können durch kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten blockiert werden. Während die kompetitiven Antagonisten wie ein Agonist am Rezeptor binden, dort jedoch keinen Effekt auslösen können, sind nicht-kompetitive Antagonisten in der Lage, auf mehrere Arten die Funktion des Rezeptors zu blockieren (Mutschler, 1996). Zum einen 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). Andererseits können sie auch Einfluß auf die Vorgänge nehmen, die durch die Bindung des Liganden am Rezeptor angestoßen werden. Die meisten der nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten wie Ketamin, Memantine und Amantadin binden an der PCP-Bindungsstelle, die im Ionenkanal lokalisiert ist und teilweise mit der Mg^{2+} -Bindungsstelle überlappt (Mori et al., 1992). Sie vermitteln auf diese Weise eine allosterische Wirkung. Obwohl experimentelle Untersuchungen mit beiden Formen von Antagonisten durchgeführt worden sind, stehen für den klinischen Einsatz vornehmlich die nicht-kompetitiven Antagonisten zur Verfügung, auf die sich auch in der Regel die nachfolgenden Ausführungen beziehen.

Nicht-kompetitive NMDA-Antagonisten werden derzeit vor allem in der Anästhesie zur Narkoseeinleitung, als Kurznarkotikum oder zur Analgosedierung eingesetzt. Für den klinischen Gebrauch steht primär das Cyclohexan-Derivat Ketamin zur Verfügung, das 1963 synthetisiert wurde. Es besitzt eine analgetische, anästhetische, lokalanästhetische, sympathomimetische und parasymphomimetische Wirkung und hemmt die Wiederaufnahme von Katecholaminen. Der durch Ketamin hervorgerufene Zustand wird als „dissoziative Anästhesie“ bezeichnet, da der Patient, ohne das Bewußtsein verloren zu haben, bei kompletter Analgesie vollkommen von der Umwelt abgekoppelt ist. Als neurophysiologisches Korrelat hierfür wird eine Dissoziation, hervorgerufen durch eine Hemmung der thalamokortikaler Bahnen bei gleichzeitiger Stimulation des

limbischen System angenommen (Kress, 1997). Neben dieser Verwendung in der Anästhesie werden NMDA-Antagonisten zur Behandlung von Angststörungen, Depressionen, Epilepsie und Morbus Parkinson eingesetzt. Für die antiparkinsonoide Wirkung wird angenommen, daß die NMDA-Antagonisten zu der Balance zwischen glutamaterger und dopaminerger Transmission in den Basalganglien beitragen. Die neuroprotektiven Eigenschaften der NMDA-Antagonisten werden für die beobachteten Effekte insbesondere bei den neurologischen Erkrankungen verantwortlich gemacht (Danysz et al., 1997). Bei akuten Erkrankungen wie beispielsweise einem Schlaganfall oder chronisch neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer beugen sie dem Untergang von Neuronen vor.

Im Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen scheint diese neuroprotektive Wirkung bedeutsam zu sein. Bei der Entstehung von chronischen neuropathischen Schmerzen kommt es durch den anhaltenden afferenten Zustrom aus der Peripherie zu einer gesteigerten Aktivierung am Hinterhorn des Rückenmarks, die zu einem massiven Einstrom von Kalzium in die Zelle führt (s. Kap. 2.2.1.2). Unter physiologischen Bedingungen ist der NMDA-Rezeptor durch Magnesiumionen verschlossen, so daß die Transmission kurzer phasischer Reize über Natriumionen am AMPA-Rezeptor vermittelt wird. Erst bei starker und/oder anhaltender nozizeptiver Reizung verläßt das Magnesiumion den Rezeptor, so daß Kalzium in die Zelle eindringen kann. Nicht-kompetitive NMDA-Antagonisten verhindern diese Aktivierung spannungsabhängig und erhöhen damit die Schwelle für eine Depolarisation (Borman, 1989). Auf diese Weise werden die Neuronen vor einer andauernden Stimulation und der daraus resultierenden Sensibilisierung bzw. der exzitotoxischen Wirkung geschützt (s. Abb. 5). Zusätzlich beeinflußt die Aktivität an NMDA-Rezeptoren das Schmerzgeschehen über die weitreichende Interaktion mit Opioidrezeptoren. Die räumliche Verteilung von NMDA-Rezeptoren entspricht in vielen Strukturen des Zentralnervensystems wie dem Rückenmark der Verteilung von Opioidrezeptoren (Mao, 1999). Substanzen, die am Opioidrezeptor wirken, zeigen einen Einfluß auf typische NMDA-vermittelte Phänomene wie Hyperalgesie, Allodynie oder wind-up (Chapman et al., 1994). In Abhängigkeit vom Opioidrezeptorsubtyp, an dem die Substanz wirkt, werden Prozesse am NMDA-Rezeptor entweder verstärkt oder vermindert (Mao, 1999). Auf der anderen Seite beeinflussen Substanzen, die am NMDA-Rezeptor wirken, die Effekte, die über Opioidrezeptoren vermittelt werden (Elliott et al., 1994). Auch in diesem Fall variiert

der Effekt in Abhängigkeit vom Typ des Opioidrezeptors. NMDA-Antagonisten verringern dabei jedoch meist die Entwicklung der Toleranz gegenüber Opioiden und verstärken auf diese Weise den analgetische Effekt dieser Substanzklasse (Price et al., 2000; Christensen et al., 2000; Mao, 1999).

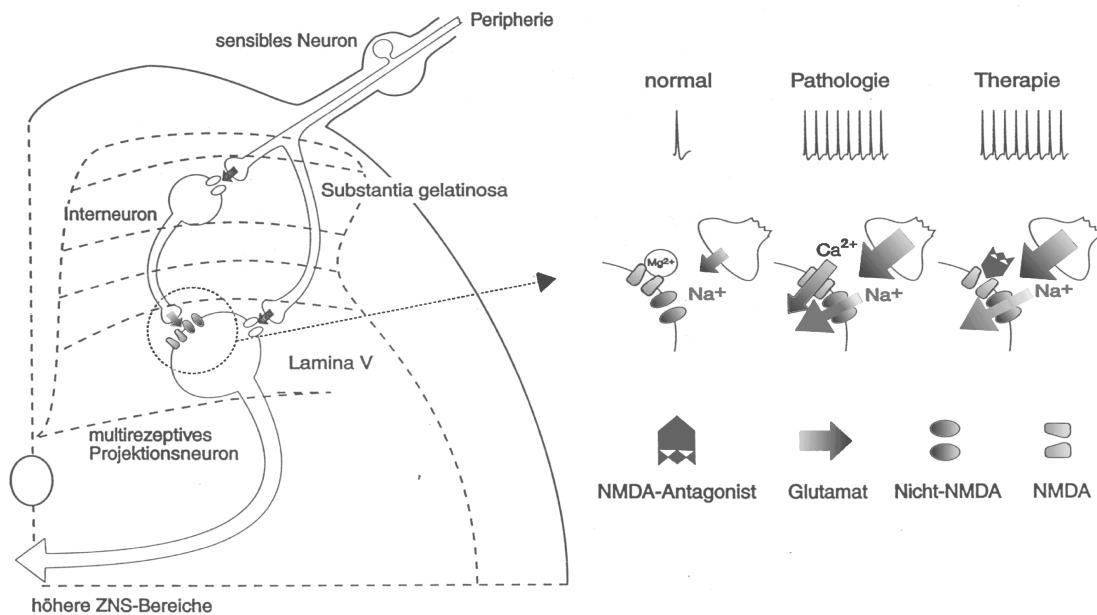


Abb. 5: Einfluß von NMDA-Antagonisten auf die zentrale Sensibilisierung am dorsalen Hinterhorn (aus Quack, 1995).

Der erste potente NMDA-Antagonist, der am lebenden Organismus eingesetzt werden konnte, war MK-801 (Dizocilpin), das für seine antikonvulsiven, anxiolytischen und sympathikomimetischen Eigenschaften bekannt war. MK-801 greift an der geöffneten Form des Ca²⁺-Kanals an und verhindert so die Rezeptoraktivierung. Ähnlich wie Phencyclidin, das heute als Angle Dust bekannt ist, besitzt es eine hohe Affinität zum σ -Rezeptor. Der σ -Rezeptor ist ein Subtyp des Opioid-Rezeptors, dessen Aktivierung durch MK-801 für die ausgeprägten psychomimetischen Effekte wie 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 nicht für den Einsatz im Humanbereich zugelassen.

Ketamin bindet spezifisch an der PCP-Bindungsstelle und blockiert so nicht-kompetitiv den NMDA-Rezeptor. Diese Substanz zeigt jedoch ebenfalls eine hohe Affinität zu Opiatrezeptorsubtypen wie dem σ -Opiatrezeptor. Es konnte gezeigt werden, daß Ketamin NMDA-Rezeptoren sowohl spinal (Davies & Lodge, 1987) und thalamisch (Salt et al., 1988), als auch kortikal (Thompson et al., 1985) blockiert. Darüber hinaus besitzt Ketamin ebenfalls eine Wirkung an μ - und κ -Opiatrezeptoren, sowie an 5-HT₃ und GABA_A-Rezeptoren (Kress, 1994). Auch eine Beeinflussung der NO-Synthese durch Ketamin wird diskutiert (Gordh et al., 1995). Die analgetische Wirkung von Ketamin tritt bereits in niedrigen, subanästhetischer Dosierung ab 0,44 mg/kg ein. Einen guten Überblick über das Wirkprofil und die Wirkmechanismen von Ketamin gibt Kress (1994, 1997). Wegen 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 höchst unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften verfügen. In den letzten Jahren haben experimentelle und klinische Daten gezeigt, daß S-Ketamin im Vergleich zu R-Ketamin über zahlreiche Vorteile verfügt (Himmelseher & Pfenninger, 1998): Es zeigt eine stärkere nicht-kompetitive antagonistische Effektivität am NMDA-Rezeptor sowie eine höhere Affinität am σ -Opiatrezeptor. Nicht zuletzt wegen seiner höheren Rezeptorspezifität treten unter S-Ketamin geringer ausgeprägte psychovegetative Nebenwirkungen und psychotomimetische Reaktionen auf.

Das in der vorliegenden Studie verwendete Amantadinderivat Memantine wird bislang vor allem zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen, Schädel-Hirntraumen und Spasmen eingesetzt und konnte erst in den letzten Jahren seine neuroprotektiven Eigenschaften unter Beweis stellen. In klinischen Studien zum Einsatz bei dementen Patienten bewirkte Memantine eine signifikante Verbesserung von Gedächtnis, Konzentration, Orientierung, Stimmung, Schlaf und Motorik (Rieke & Glaser, submitted). Neben seiner antagonistischen Wirkung am NMDA-Rezeptor soll Memantine darüber hinaus an bereits vorgeschädigten Neuronen über eine aktivierende Wirkung an AMPA-Rezeptoren zu einer Verbesserung der physiologischen glutamatergen Transmission führen (Merz-Pharma, 1997). Wegen seiner weitaus geringeren Affinität zur PCP-Bindungsstelle und seiner im Vergleich zu MK-801 günstigeren On-Off-Kinetik (schnelleres Einsetzen und Aufheben der Rezeptorblockade) besitzt Memantine insbesondere bei einer langfristigen Anwendung

Eigenschaften, die die gewünschte Kombination von Wirksamkeit und guter Verträglichkeit sichern. Desweiteren liegt offenbar eine spezifische Bindungsaffinität für Rezeptorsubpopulationen vor (Porter & Greenamyre, 1995; Kornhuber & Weller, 1997). Bislang wurden keine Hinweise auf ein mögliches Abhängigkeitspotential dieser Substanz gefunden (Sannerud & Griffiths, 1988). Die therapeutische Serumkonzentration beträgt 0.1-0.5 μM . Bei Tagesdosen zwischen 5 und 30 mg, die den empfohlenen therapeutischen Tagesdosen entsprechen, werden Serumkonzentrationen von 0.025-0.529 μM erreicht. Bei dieser Serumkonzentration wird angenommen, daß Memantine spezifisch an der Phencyclidinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors bindet (Kornhuber & Quack, 1994; Kornhuber & Weller, 1997). Lediglich in therapeutisch nicht mehr relevanten Konzentrationen finden Interaktionen mit anderen Rezeptorpopulationen (5-HT₁, nicotinergen ACh-, σ - und D₂-Rezeptoren) statt (Kornhuber et al., 1994). Memantine (Akatinol[®]) steht in Tablettenform, als Tropfen und zur parenteralen Applikation zur Verfügung. Bei oraler Applikation werden nach ca. 6-8 Stunden maximale Blutspiegel erreicht. In den klinisch üblicherweise verwendeten Dosierung bis 30 mg treten keine relevanten psychomimetischen Nebenwirkungen auf. Dosisabhängig kann es jedoch zu Schwindel, innerer und motorischer Unruhe, Übererregung, Müdigkeit, Kopfdruck und Übelkeit kommen. Gegenanzeigen sind schwere Lebererkrankungen, schwere Verwirrheitszustände sowie eine bestehende Schwangerschaft (Wissenschaftliche Informationen, Merz-Pharma, 1991).

Der NMDA-Antagonist Dextromethorphan wurde lange Zeit als Antitussivum eingesetzt. In den letzten Jahren hat er zunehmend seine antikonvulsiven, neuroprotektiven, anti-ischämischen und analgetischen Eigenschaften unter Beweis gestellt. Der NMDA-Antagonist Dextromethorphan wirkt nicht ausschließlich an NMDA-Rezeptoren, sondern hat ebenfalls an spannungsabhängigen Calciumkanälen eine antagonisierende Wirkung (Lipton, 1993). In tierexperimentellen Untersuchungen führte die Gabe von 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).

Amantadin gehört zu den niederpotenten NMDA-Antagonisten und wird bislang vornehmlich bei Patienten mit Morbus Parkinson zur Verminderung von Rigor, Tremor,

Hypo- und Akinesie eingesetzt. Darüber hinaus zeigt es jedoch gute therapeutische Eigenschaften bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie (Kunzelmann, 1993).

3.2 Verträglichkeit von NMDA-Antagonisten

Der klinische Einsatz von nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten am Menschen ist durch die oft starken Nebenwirkungen deutlich eingeschränkt. Im Vordergrund stehen psychomimetische, teilweise schizophrenieähnliche Nebenwirkungen, aber auch Schwindel, Müdigkeit und Ataxie, die vom Patienten als äußerst unangenehm erlebt werden und nicht selten zu einem Abbruch der Behandlung führen (Eide et al., 1995; Nelson et al., 1997).

Die einzelnen NMDA-Antagonisten unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen. Während beispielsweise MK 801 nicht für den Humanbereich zugelassen werden konnte, dürfen Antagonisten wie Ketamin, Dextromethorphan, Memantine oder Amantadin eingesetzt werden. Der Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen beruht primär auf ihrer unterschiedlichen Affinität gegenüber der PCP-Bindungsstelle im Rezeptorkanal. Kornhuber & Weller (1996) geben an, daß Substanzen mit einer Affinität, die niedriger als 200 nM ist, klinisch gut toleriert werden. Hierzu gehören Ketamin, Memantine, und Amantadine. Bei stärkerer Affinität kommt es zu einer ungewollten Beeinflussung der physiologischen Glutamattransmission. Verbunden mit einer hohen Affinität zum PCP-Rezeptor ist darüber hinaus die Kinetik der Substanzen. So weisen Substanzen mit einer hohen Affinität auch eine langsame Bindungskinetik auf, sie verlassen den Rezeptor also erst spät wieder. Im Vergleich zu Präparaten mit geringer Affinität sind sie zudem wenig spannungsabhängig (Kornhuber & Weller, 1996). Eine hohe Affinität zur PCP-Bindungsstelle und damit korrelierte langsame Kinetik sind damit im Hinblick auf die klinische Verträglichkeit nicht erstrebenswert.

Neben der Rezeptoraffinität scheint die Spezifität der Substanzen für einzelne NMDA-Rezeptor-Subtypen bzw. deren unterschiedliche regionale Verteilung für die verschiedenen Wirkprofile verantwortlich zu sein (Kornhuber & Weller, 1996).

3.3 Effekt von NMDA-Antagonisten auf neuropathische Schmerzen in tierexperimentellen Studien

Erste Daten zur analgetischen Wirksamkeit von NMDA-Antagonisten wurden in tierexperimentellen Studien gewonnen. Zur Induktion von akuten und anhaltenden Schmerzen mit Kennzeichen der Chronifizierung werden in tierexperimentellen Untersuchungen verschiedene Ansätze verwendet. Durch repetitive elektrische, mechanische oder thermische Stimulation kann zuverlässig das Auftreten des wind-up-Phänomens evoziert werden. Häufiger werden jedoch chemische Schmerzreizmodelle verwendet. Die subkutane oder intradermale Applikation von chemischen Substanzen wie Formalin, Carrageenan oder Capsaicin ist gefolgt von einer lokalen Entzündungsreaktion mit Rötung und Schwellung und der Ausbildung einer primären wie sekundären Hyperalgesie. Im Formalintest tritt beispielsweise unmittelbar nach der Injektion ein kurz anhaltender Akutschmerz auf, der von der länger anhaltenden Phase des zweiten Schmerzes gefolgt ist. Dieses Schmerzmodell bietet daher die Möglichkeit, Effekte auf den akuten wie auf den chronischen Schmerz zu untersuchen.

Speziell für die Untersuchung neuropathischer Schmerzen stehen im Tierexperiment mittlerweile gut validierte Modelle zur Verfügung, die die Untersuchung von Allodynie, Hyperalgesie und Spontanschmerz erlauben. Verwendet wird z.B. eine lockere Ligatur des Ischiasnerven, die zu Spontanschmerzen und Hyperalgesie führt (Bennett & Xie, 1988) oder feste Teilligaturen des Ischiasnerven (Seltzer et al., 1990).

Als Maß für die analgetische Wirkung der getesteten Substanz werden im Tierexperiment vornehmlich Verhaltensbeobachtungen herangezogen. So 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 darüber hinaus eine neurophysiologische Methode zur Objektivierung der Analgesie zur Verfügung. Eine verringerte Expression des Protoonkogens steht dabei mit einer verminderten Schmerzreaktion im Zusammenhang.

Die Funktionsweise des NMDA-Rezeptors, dessen Ionenkanal erst bei anhaltender Aktivierung von Calciumionen passiert werden kann, legt nahe, daß NMDA-Antagonisten eher bei chronischen als bei akuten Schmerzen von Nutzen sein können. Zwar führten NMDA-Antagonisten auch in Tiermodellen bei kurz anhaltendem

Akutschmerz zu einer Verminderung der Schmerzreaktion (Kristensen et al., 1994; Advokat & Rhein, 1995), der weitaus größere Effekt tritt aber bei chronischem Schmerz auf (Carlton & Hargett, 1995; Eisenberg et al., 1993). 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. Nach kontinuierlicher Gabe von Memantine blieb die induzierte Hyperalgesie nach dem Abhängen der Infusionspumpe über drei weitere Tage reduziert. Trotz der mittlerweile zahlreichen positiven Ergebnisse zum analgetischen Effekt von NMDA-Antagonisten liegen auch einige Studien vor, in denen keine Reduktion der Anzeichen zentraler Sensibilisierung beobachtet wurde (Xu et al., 1995; Zahn & Brennan; 1998). Trotz hoher Dosierungen traten wind-up und Hyperalgesie unvermindert auf. Vermutet wird, daß diese unzureichende Analgesie vor allem mit den verwendeten Methoden zur Schmerzinduktion in Zusammenhang steht. Wird durch das schmerzinduzierende Verfahren die glutamaterge Transmission nicht in ausreichendem Maße aktiviert, so ist der Effekt von NMDA-Antagonisten deutlich eingeschränkt. Bei einer vollständigen Nervendurchtrennung kommt es beispielsweise zu einer veränderten Transmitterproduktion auf Rückenmarkebene. Während Transmitter wie Substanz P und CGRP in geringerem Maße produziert werden und Glutamat nur noch in geringem Maße ausgeschüttet wird, steigt die Konzentration des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP), des Peptids Histidin-Isoleucin (PHI) und Galanin in Neuronen des Hinterwurzelganglions deutlich an. Diese Dysfunktion im glutamatergen System könnte durch mehrere Faktoren bedingt sein: Denkbar ist, daß die C-Fasern bei repetitiver Stimulation nicht mehr in der Lage sind, Glutamat auszuschütten, weniger NMDA-Rezeptoren exprimiert werden oder die Kopplung zwischen dem ausgeschütteten Glutamat und der postsynaptischen Bindungsstelle beeinträchtigt ist. In der Folge könnten NMDA-Antagonisten bei dieser verminderten glutamatergen Transmission nur noch einen geringen oder gar keinen Effekt ausüben. Bei leichten Schnittverletzungen an der Pfote, die ebenfalls zur Evozierung anhaltender Schmerzen verwendet werden, werden NMDA-Rezeptoren beispielsweise in geringerem Maße aktiviert als z.B. bei Nervenverletzungen oder Applikation von Formalin. So ist die Anzahl der dorsalen

Neurone, die durch eine Schnittverletzung sensibilisiert werden, vergleichsweise gering (Neugebauer et al., 1993a).

Unklar ist auch, ob NMDA-Antagonisten die ektope Spontanaktivität von Neuromen und in Hinterwurzelganglion unterdrücken können. Auch wenn die Aktivität von spinalen NMDA-Rezeptoren durch die Antagonisten blockiert wird, ist ein anhaltender afferenter Zustrom von Neuromen ausreichend, die Expression von c-Fos Expression unvermindert fortzusetzen (Munglani et al., 1999).

Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, daß NMDA-Antagonisten vielmehr einen präventiven als einen therapeutischen Effekt haben. So testeten Davidson et al. (1997) die lokale Gabe von MK-801 vor der Injektion von Formalin in die Hinterpfote von Ratten gegen die Applikation nach dem schmerzinduzierenden Reiz. Wurde der NMDA-Antagonist vorher eingesetzt, so trat Verhalten, das als Schmerz interpretiert wird, wie das Anheben oder das Lecken der betroffenen Pfote, in der zweiten Phase des formalininduzierten Schmerzes in geringerem Maße auf. Ein Einfluß auf das schmerzbedingte Verziehen des Gesichtes war dagegen nicht erkennbar. Bei Gabe von MK-801 nach der Formalininjektion wurde ein geringer Effekt auf die Mimik beobachtet, die leicht reduziert war. Die Schonhaltung und das Lecken an der Pfote traten unverändert auf. Die Ergebnisse von Eisenberg et al. (1994) sprechen ebenfalls dafür, daß der präventive Effekt der NMDA-Antagonisten die Wirksamkeit bei bereits bestehenden Schmerzen übertrifft. Die prophylaktische Injektion von 10 und 15 mg/kg Memantine verringerte bei Ratten die Ausbildung einer Carrageenan-induzierten thermischen Hyperalgesie deutlich. 10mg/kg Memantine hatten Stunden nach der Applikation der schmerzinduzierenden Substanz dagegen keine Wirkung auf die Schutzreflexe bei schmerzhafter Reizung. In höheren Dosierung (15 mg/kg) zeigte sich ein leichter analgetischer Effekt.

Weitere Studien belegen die präventive Wirkung der NMDA-Antagonisten bei experimentell induzierter Neuropathie (Davar et al., 1991; Burton et al., 1999) und viszerale Schmerzen (Rice & McMahon, 1994). Davidson & Carlton (1998) gingen der Frage nach, ob NMDA-Antagonisten auch bei peripherer Applikation einen präventiven analgetischen Effekt entwickelt. Den Ratten wurde entweder Dextromethorphan, Memantine oder Ketamin intraplantar injiziert und anschließend Formalin ebenfalls in die Hinterpfote gespritzt. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die eine Kochsalzlösung erhielt, wurde unter allen drei NMDA-Antagonisten ein

signifikant verringertes Anheben und Lecken der betroffenen Pfote beobachtet. Das Verziehen des Gesichtes, das ebenfalls normalerweise nach der Injektion von Formalin auftritt und als Schmerzverhalten gedeutet wird, blieb jedoch von allen drei Substanzen unbeeinflusst. Die Autoren schließen aus ihren Beobachtungen, daß die präventive Wirkung vor allem auf eine Blockade der NMDA-Antagonisten an peripheren unmyelinisierten C-Fasern zurückzuführen ist. Die verringerte Aktivität dieses Rezeptortyps in der Peripherie vermindert in der Folge auch den afferenten Zustrom am dorsalen Hinterhorn und damit auch die Gefahr einer zentralen Sensibilisierung.

Wegen der psychomimetischen Nebenwirkungen wird angenommen, daß eine Großteil der Wirkungen von NMDA-Antagonisten auf ihre Bindung an supraspinalen Strukturen zu erklären ist. Zur Bestimmung des Wirkortes von NMDA-Antagonisten in analgetischer Dosierung wurden schmerzhafte Reize bei Ratten appliziert, bei denen die aufsteigenden Fasern vom Rückenmark operativ durchtrennt wurden. Diese spinalisierten Ratten zeigten jedoch unter der Wirkung von MK-801, Ketamin und Memantine keinen signifikanten Unterschied zu gesunden Ratten (Hao & Xu, 1996; Hao et al., 1998; Advokat & Rhein, 1995). Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß der analgetische Effekt der untersuchten NMDA-Antagonisten primär spinal vermittelt wird. Bordi & Quartaroli (2000) demonstrierten dagegen, daß NMDA-Antagonisten auch an thalamischen Neuronen die Schmerzreaktion verringern können.

3.4 Effekt von NMDA-Antagonisten bei experimentellem Schmerz am Menschen

Bei der Untersuchung des Effektes von NMDA-Antagonisten auf experimentell induzierten Schmerzen bei gesunden Probanden stehen im Vergleich zum Tierexperiment weit weniger Modelle zur Verfügung. Zur kurzfristigen Induktion von Schmerzen, aber auch zur Untersuchung zeitlicher Summation werden schmerzhafte taktile, thermische oder elektrische Reize verwendet. In Modellen zu Allodynie und Hyperalgesie wird dagegen auch mit chemischen Reizen wie der Injektion von Capsaicin und stärkeren thermischen Reizen gearbeitet, bei deren Applikation geringgradige Verbrennungen mit einer sekundär hyperalgetischen Zone auftreten.

Wie im Tierexperiment bewirken NMDA-Antagonisten bei gesunden Probanden keine Verringerung der Reaktion auf den ersten Schmerz, der über A δ -Fasern vermittelt wird (Ilkjaer et al., 1997; Price et al., 1994). Auf phasische Schmerzreize hat Ketamin ebenfalls keine Wirkung (Arendt-Nielsen et al., 1995, Ilkjaer et al., 1996). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, daß NMDA-Rezeptoren primär bei anhaltender Gewebeschädigung aktiviert werden, jedoch nicht bei akut schmerzhafter phasischer und nicht-schmerzhafter Reizung.

Die primäre Hyperalgesie als Zeichen peripherer Sensibilisierung tritt unter dem hoch potenten Ketamin dosisabhängig in geringerem Maße auf (Ilkjaer et al., 1996). Das schwächere Dextromethorphan hat hierauf keinen Einfluß (Ilkjaer et al., 1997; Price et al., 1994). Anzeichen einer sekundären Hyperalgesie, die Ausdruck einer Sensibilisierung im spinalen Hinterhorn ist, sind unter Dextromethorphan vermindert (Ilkjaer et al., 1997). Auch Ketamin führt zu einer Reduktion sekundärer Hyperalgesie (Andersen et al., 1996; Warncke et al., 1997; 2000). In einer Untersuchung von Ilkjaer et al. (1996) trat allerdings nur eine teilweise Reduktion der sekundären Hyperalgesie von 7%-28% bei niedrigdosiertem und 25%-28% bei hochdosiertem Ketamin auf. Die zeitliche Summation, die sich nach repetitiver Stimulation einstellt, kann ebenfalls durch NMDA-Antagonisten beeinflusst werden. Ketamin führte in einer plazebokontrollierten Untersuchungen zu einer Verringerung des wind-up Phänomens (Arendt-Nielsen et al., 1995). Dieser Effekt zeigte sich jedoch vornehmlich bei mechanischer Stimulation, nicht jedoch bei thermischer und elektrischer Stimulation. Unter Dextromethorphan kommt es in einer Dosierung von 30mg und 45mg, nicht aber bei 15 mg zu einer Reduktion des wind-up Phänomens (Price et al., 1994).

3.5 Effekt von NMDA-Antagonisten bei neuropathischen Schmerzen am Menschen

Studien zur Überprüfung der analgetischen Potenz der NMDA-Antagonisten bei neuropathischen Schmerzen liegen mittlerweile für zahlreiche Schmerzsyndrome vor. In der Mehrzahl der Untersuchungen wurde Ketamin verwendet. Niedrigpotentere Substanzen wie Dextromethorphan, Amantadin oder Memantine wurden jedoch ebenfalls eingesetzt.

Ketamin konnte in plazebokontrollierten Doppelblindstudien bei Patienten mit zentral bedingten und peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese zu einer Reduktion des Spontanschmerzes und einer deutlichen Verbesserung der evozierten Schmerzen, Allodynie und Hyperalgesie führen (Backonja et al., 1994; Felsby et al., 1996). Zusätzlich wurde eine Abnahme der berichteten Dysästhesien beobachtet. Die Wirkung von Ketamin trat hier wiederum in Abhängigkeit von der Dosierung auf (Backonja et al., 1994). Eide et al. (1995) behandelten ebenfalls 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. Sowohl Ketamin als auch Alfentanil führten zu einer signifikanten Reduktion des andauernden Schmerzes und evozierter Schmerzphänomene wie Allodynie und wind-up.

Für die Behandlung von Phantomschmerzen mit NMDA-Antagonisten liegen zwei Studien vor. Stannard & Porter (1993) berichten drei Einzelfälle, bei denen die Gabe von Ketamin die Phantomschmerzen verringerte. Nikolajsen et al. (1996) behandelten elf Patienten, die unter Phantom- und Stumpfschmerzen litten, mit intravenös appliziertem Ketamin (nach Bolus $7\mu\text{g/kg/min}$). Bei allen Patienten trat eine Reduktion der Schmerzen im Stumpf und Phantomglied auf. Darüber hinaus wiesen die Patienten unter dem NMDA-Antagonisten eine verringertes wind-up und eine Erhöhung der Schmerzschwellen auf.

Auch für die postherpetische Neuralgie liegen positive Ergebnisse für Ketamin vor. In einer plazebokontrollierten Untersuchung von Eide et al. (1995) erhielten Patienten mit einer postherpetischen Neuralgie über insgesamt vier Woche subkutan eine Ketamininfusion in aufsteigender Dosierung von $0,05\text{ mg/kg/h}$ bis $0,15\text{ mg/kg/h}$. Alle Patienten berichteten eine deutliche Reduktion der Häufigkeit und Intensität von spontanen Schmerzattacken. Bei der Dosierung von $0,05\text{ mg/kg/h}$ trat nach einer Woche eine Verminderung von allodynischem Schmerz um 59%-100% auf. Die Dosierung von $0,15\text{ mg/kg/h}$ führt im selben Zeitraum zu einer Verringerung des wind-up-Phänomens um 60%-100%. In einer weiteren Studie erhielten die Patienten zum Vergleich auch ein Morphinpräparat (Eide et al., 1994). Der NMDA-Antagonist führte anders als das Morphin zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Beide Medikamente reduzierten die vorbestehende Allodynie. Auf das wind-up-Phänomen hatte Ketamin eine verringere

Wirkung, während das Opiat die Intensität noch verstärkte. Interessanterweise veränderte sich unter Ketamin wie auch unter dem Opiat die wahrgenommene Empfindung bei thermischer Testung. Einige Patienten hatten hier eine stechende, statt einer Hitzeempfindung angegeben. Unter Medikation normalisierte sich die Empfindung und wurde nun als Hitzeempfindung wahrgenommen. In einer plazebokontrollierten Einzelfallstudie beschreiben Eide & Stubhaug (1997) die Behandlung einer Frau, die seit sieben Jahren unter einer glossopharyngealen Neuralgie leidet, mit oral bzw. inenös appliziertem Ketamin. Beide Darreichungsformen führten im Vergleich zur Plazebomedikation zu einer deutlichen Reduktion des spontan und evozierten Schmerzes.

Das schwächer potente Dextromethorphan wurde oral appliziert bei Patienten mit diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie im Vergleich zu einem Plazebopräparat getestet (Nelson et al., 1997). Bei den Diabetikern wurde eine Schmerzreduktion um durchschnittlich 24 % beobachtet. Dagegen tritt bei Patienten mit einer postherpetischen Neuralgie keine Veränderung der Schmerzintensität ein. Die Autoren vermuten, daß der verwendete NMDA-Antagonist eher bei noch anhaltender Sensibilisierung und weniger bei bereits abgeschlossener Schädigung wie der Postzosterneuralgie wirksam ist.

Eisenberg & Pud (1998) berichten 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.

3.6 Effektivität von NMDA-Antagonisten bei der Prävention von Schmerzen am Menschen

3.6.1 Konzept der präemptiven Analgesie

Der Begriff „präemptiv“ stammt vom lateinischen Verb „präempire“ ab, was soviel bedeutet, wie durch eine im Vorfeld eingeleitete Maßnahme eine sonst unweigerlich

eintretende Konsequenz von vornherein zu vermeiden. Aus diesem Wortstamm entwickelte sich dann im englischen Schrifttum der Begriff der „preemptive analgesia“. In der deutschsprachigen Literatur wurde der Begriff übernommen und ist seither als präemptiven Analgesie gebräuchlich.

Das Konzept der Schmerzprävention wurde erstmals 1913 von Crile formuliert (Crile, 1913): Die Anwendung regionaler Nervenblockaden zusätzlich zur Allgemeinanästhesie verhütet Schmerz und die Bildung schmerzhafter Narben, die durch neuroplastische Veränderungen aufgrund ungehemmter Schmerzreize während und nach operativen Eingriffen hervorgerufen werden.

Die Wirksamkeit der präemptiven Analgesie zur Verhütung chronischer Schmerzzustände ist seither bei unterschiedlichen Operationsindikationen überprüft worden, die Ergebnisse zeichnen jedoch kein einheitliches Bild. Der klinische Nutzen der präemptiven Analgesie wird daher anhaltend kontrovers diskutiert (Kissin, 1996).

Die Terminologie ‘präemptiv’ ist irreführend, da nicht der Zeitpunkt des Einsatzes analgetischer Maßnahmen ausschlaggebend sein sollte, sondern die Vollständigkeit der afferenten Blockade, nicht nur vor und während der Operation, sondern auch in der frühen postoperativen Phase. In dieser Phase laufen Entzündungsreaktionen im Gewebe ab, die Nozizeptoren erregen. Den meisten Studien fehlt der Nachweis der Vollständigkeit der afferenten Blockade. Um einen präventiven Effekt nachweisen zu können, muß eine ausreichend starke nozizeptive Traumatisierung vorliegen (Kissin, 1996). Bach et al. (1988) demonstrierten, daß eine präventive Analgesie in Form einer über 3 Tage präoperativ erzielten, vollständigen Schmerzfremheit mittels epiduraler Morphin- und/oder Bupivacaingabe und der Fortsetzung der afferenten Blockade auch peri- und postoperativ zu einer signifikanten Senkung der Phantomschmerzinzidenz führte. Die Ergebnisse bestätigten sich bei Nachuntersuchungen nach 6 Monaten und einem Jahr. In weiteren methodisch z. T. unzureichenden prospektiven Studien mit unterschiedlichem Design hinsichtlich Art und Zeitpunkt der präemptiven Anästhesie ließen sich diese Befunde replizieren (Fisher & Meller, 1991; Jahangiri et al., 1994; Katsuli-Liapis et al., 1996).

Elizaga et al. (1994) fanden hingegen keinen präemptiven Effekt auf die Phantomschmerzinzidenz und das Ausmaß postoperativer Schmerzmedikation nach intraoperativer und 3-7 Tage postoperativ andauernder Regionalanästhesie. Ebenso erbrachten Studien von Pinzur et al. (1996) nach Anwendung postoperativer

perineuraler Infusion mit Bupivacain bis zu 3 Tage nach der Amputation keine Effekte. Eine noch unveröffentlichte prospektive Untersuchung von 2 Patientengruppen (insgesamt 74 Patienten; 1-3 Tage prä-, intra- und 7 Tage postoperative Regionalanästhesie versus Vollnarkose) erbrachte ebenfalls keine Gruppenunterschiede (Huse et al., submitted). Eine retrospektive Studie von Zuurmond (1997) sowie die Spinalanalgesie bei Unterschenkelamputationen zeigte keine präemptiven Effekte (Mann & Bisset, 1983). In einer aktuellen Studie von Nikolajsen zeigte sich ebenfalls kein präemptiver Effekt durch prä-, peri- und postoperative Gabe von Bupivacain und Morphin in der Studiengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe, die prä- und perioperativ NaCl 0,9% erhielt. Bei der Nachuntersuchung nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit von Phantomschmerzen in der Blockadegruppe 75%, in der Kontrollgruppe 69% (Nikolajsen et al., 1997).

Der präventive Effekt von NMDA-Antagonisten wird nach den erfolgversprechenden Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen erst seit kurzem auch am Menschen getestet. Bei gesunden Probanden konnte die Gabe von NMDA-Antagonisten vor dem schmerzhaften Ereignis die Ausbildung sekundärer Hyperalgesie verhindern (Warncke et al., 2000). Stubhaug et al. (1997) testeten den präventiven Effekt des NMDA-Antagonisten bei Patienten, die für eine Nierenspende ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Vor dem elektiven Eingriff erhielten 10 Patienten über 24 Stunden eine Ketamininfusion, der Kontrollgruppe wurde eine Placeboinfusion angelegt. Nach einem, drei und sieben Tagen wurde in der Verumgruppe eine deutlich geringere Hyperalgesie, sowie ein schwächeres wind-up-Phänomen beobachtet. Die Schmerzratings fielen jedoch nur in den ersten Stunden nach der Operation für die Verumgruppe geringer aus. Wu et al. (2000) berichten eine schnellere Abnahme postoperativer Schmerzen nach abdominalen Eingriffen unter Dextromethorphan im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Der präemptive Effekt trat dabei dosisabhängig auf. Auch bei der operativen Entfernung der Rachenmandeln konnte Dextromethorphan in höherer Dosierung das Auftreten postoperativer Schmerzen im Vergleich zu einer Placebokontrollgruppe signifikant besser verhindern (Kawamata et al., 1998).

Es liegen jedoch auch Untersuchungen vor, bei denen die präemptive Analgesie mit einem NMDA-Antagonisten langfristig die Schmerzen nicht verhindern konnte. Bei Patientinnen, die sich einer abdominalen Hyperektonomie unterziehen mußten, bewirkte die präoperative Gabe von Dextromethorphan keine anhaltende Schmerzreduktion (Ilkjaer et al., 2000; McConaghy et al., 1998).

3.7 Einfluß von NMDA-Antagonisten auf kortikale Maße

Freye et al. (1992) untersuchten an Hunden den Effekt des Ketamin Isomers S-Ketamin auf das Spontan-EEG und somatosensorisch evozierte Potentiale. Im Spontan-EEG wurde dosisabhängig eine Zunahme der theta-Frequenz (3-8 Hz) und alpha-Frequenz (8-13 Hz) gefunden. Während bei geringer Dosierung eine Steigerung der beta-Aktivität (13-30 Hz) und eine Abnahme der delta-Frequenz (0.5-3 Hz) beobachtet wurde, kehrt sich dieser Effekt bei höherer Dosierung um. In den somatosensorisch evozierten Potentialen tritt dosisabhängig eine Zunahme der Peaklatenz und eine Amplitudenreduktion um mehr als 50% im Vergleich zu Kontrolltieren auf.

In einer Studie von Kochs et al. (1989) an 18 gesunden Probanden wurde der Einfluß von niedrig-dosiertem Ketamin auf somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) untersucht. Nach der Injektion von 0,5 mg /kg Ketamin wurden den Studienteilnehmern elektrische Reize am Zeigefinger appliziert und im EEG die Amplituden der späten SEPs (N139/P240) bestimmt. Im Vergleich zur einer Kontrollgruppe, die ein Placebopräparat erhalten hatte, zeigte sich in der Ketamingruppe eine Verringerung der Amplituden in den untersuchten späten Komponenten um bis zu 45%. In derselben Gruppe variierte das Ausmaß der Amplitudenreduktion deutlich mit der subjektiv eingeschätzten Schmerzintensität.

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen zur Bedeutung glutamaterger Transmission und insbesondere der NMDA-Rezeptor vermittelten Prozesse für periphere und spinale neuronale Plastizität liegen für die kortikale Plastizität nur wenige Befunde vor. Conti et al. (1996) fanden mit immunozytochemischen Methoden, daß Veränderungen der Glutamatkonzentration im Kortex Reorganisationsprozesse anregen können.

Garraghty & Muja (1996) testeten an vier Affen den Einfluß des kompetitiven NMDA-Antagonisten CPP auf die Organisation in Area 3b nach Durchtrennung des N. medianus. Drei Affen erhielten über eine osmotische Minipumpe kurz vor der Transektion kontinuierlich CPP. Ein weiteres Tier wurde ohne NMDA-Blockade denerviert. 25-30 Tage nach der Nervendurchtrennung wurden Einzelzelleitungen in Area 3b unter Ketaminnarkose bei leichten Berührungsreizen mit Kamelhaaren durchgeführt. Über ein ausführliches Mapping konnten auf diese Weise die neuen rezeptiven Felder der kortikalen Neurone bestimmt werden. Wie erwartet, konnte bei

dem Tier, das keine NMDA-Blockade erhalten hatte, eine komplette Übernahme des kortikalen Areas durch angrenzende Areale beobachtet werden: Das Gebiet, in dem zuvor Input des N. medianus verarbeitet worden ist, reagierte nun auf eine Stimulation der dorsalen Seite von DI-DIII. Bei den drei Affen, die zuvor den NMDA-Antagonist erhalten hatten, hatte der deafferentierte Teil des Kortex auch nach vier Wochen noch keinen neuen Input erhalten: 75-80% des ehemaligen Areals des N. medianus war bei Berührung keine neuronale Aktivierung zu erkennen. Der NMDA-Antagonist hatte demnach die Reorganisation in Area 3b, die normalerweise nach peripherer Nervenläsion auftritt, verhindert. In einigen Neuronen des deafferentierten Gebietes konnte durch „deep stimulation“ wie taps auf die Finger eine leichte Erregung ausgelöst werden.

Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, daß Veränderungen in der Organisation des somatosensorischen Kortex im Anschluß an periphere Denervationen zu einem großen Teil von der Aktivität an NMDA-Rezeptoren abhängig sind, die dem Hebbischen Synapsentyp entsprechen. Zusätzlich könnte diese neue Organisation durch die Reduktion intrakortikaler Inhibition durch GABAerge Neurone und/oder einen erhöhten Level von Acetylcholin unterstützt werden.

Kano et al. (1991) setzten den nur am Tier zugelassenen NMDA-Antagonisten APV bei Katzen ein, bei denen 14 Tage zuvor eine Hinterpfote deafferentiert worden war. Vor Gabe des Antagonisten zeigten die Tiere eine Verschiebung der Rumpfrepräsentation in das deafferentierte Areale. Mit der Applikation von APV wurde dieser Reorganisationsprozeß unterbrochen.

Entsprechend den gerade dargestellten Befunden verhindern demnach Substanzen, die antagonistisch an NMDA-Rezeptoren wirken, die Prozesse kortikaler Plastizität. Es liegen jedoch auch Ergebnisse vor, nach denen NMDA-Antagonisten die neuronale Plastizität unterstützen. So wurde nach der Applikation des NMDA-Antagonisten MK-801 an hippocampalen Sliceulturen der Ratte ein deutlich gesteigertes axonales Aussprossen nach Läsionen beobachtet (McKinney et al., 1999). Wie diese regenerative Leistung vermittelt wird, ist nach wie vor unklar. Denkbar ist beispielsweise, daß der NMDA-Antagonist über eine Veränderung von Neurotrophinen zu einem vermehrten Aussprossen führt.

Barnes et al. (1996) untersuchten mit Hilfe elektrophysiologischer Ableitungen an Ratten den Einfluß von Memantine auf die Aufrechterhaltung von Langzeitpotenzierung

im Hippocampus. Im Hochdosisbereich (30 mg/kg/Tag) wurde unter dem NMDA-Antagonisten eine gesteigerte synaptische Plastizität beobachtet. Als Erklärung führen die Autoren zum einen den selektiven Einfluß von NMDA-Antagonisten auf inhibitorische Prozesse an. Zum anderen ist eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses oder eine Verstärkung der Akkumulation von Inositolphosphat denkbar. Letzteres könnte über eine Interaktion mit intrazellulären Calciumspeichern zu einer gesteigerten Plastizität beitragen.

4. Bestimmung der kortikalen Reorganisation im MEG

Die Magnetoenzephalographie 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 des Erdmagnetfeldes entstehen (femtoTesla), 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. Zur Messung wird der Kopf so nah wie möglich am Meßkopf positioniert. Seit Anfang der neunziger Jahre stehen Ganzkopf-Magnetoenzephalographen zur Verfügung, die mit bis zu 300 Sensoren die Aktivität über der gesamten Kopfoberfläche berührungsfrei erfassen können.

Somatosensorisch evozierte Felder (SEF) können anhand der Latenz, base-to-peak- und peak-to-peak-Amplituden ihrer Komponenten charakterisiert werden. Zur Untersuchung kortikaler Reorganisation sind diese Masse jedoch weniger sinnvoll, da die Reorganisation als räumliche Veränderung definiert ist. Im Vordergrund der MEG-Untersuchungen im Zusammenhang mit kortikaler Reorganisation steht daher die Lokalisation der Aktivität in kortikalen Strukturen. Hierfür wird zunächst aus der individuellen strukturellen Kernspinaufnahme ein Koordinatensystem für die Bestimmung der Dipollokalisierung (x-Achse: frontal-rostrale Orientierung; y-Achse: laterale Orientierung; z-Achse: rostral-craniale Orientierung) konstruiert. Die anschließende Quellenlokalisierung basiert auf der Lösung des sog. **inversen Problems**, d.h. die Bestimmung einer Quellenkonfiguration anhand einer gemessenen Verteilung elektrischer Potentiale oder magnetischer Feldlinien auf der Schädeloberfläche (Papanicolaou & Tarkka, 1996). Da theoretisch eine unendliche Anzahl von Quellenkonfigurationen zu derselben Feldverteilung führen können, gibt es für das inverse Problem keine eindeutige Lösung. Als Annäherung wird eine Quelle angenommen, die unter Berücksichtigung physiologischer Annahmen *und* mathematischer Voraussetzungen sinnvoll erscheint. Ausgehend von dieser Quelle wird eine theoretische Feldverteilung berechnet (sog. **forward problem**). Die Quelle, die die bestmögliche Übereinstimmung zwischen den gemessenen und berechneten Werten für

die Lokalisation, Stärke und Richtung des Dipols bietet, wird als Lösung akzeptiert. In der Regel wird ein Eindipolmodell verwendet, da angenommen wird, daß die erste somatosensorisch evozierte Komponenten im primären somatosensorischen Kortex (SI) evoziert wird. Mit einer räumlichen Auflösung der Dipollokalisation von wenigen Millimetern ist das MEG vergleichbar mit dem fMRI, jedoch ist seine zeitliche Auflösung wie beim EEG im Millisekundenbereich. 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.

Aus Untersuchungen zur kortikalen Plastizität nach Deafferentierung bei Tieren ist bekannt, daß das deafferentierte Areal nicht auf Dauer inaktiv bleibt, sondern auf Reize in Regionen reagiert, die kortikal benachbart sind. Gemäß dem somatosensorischen Homunculus bedeutet dies für Amputationen im Bereich der oberen Extremitäten eine Ausweitung oder Verschiebung der Gesichtsrepräsentation in das ehemalige Handareal. Unter physiologischen Umständen wird von einer weitgehend symmetrischen Repräsentation der Körperoberfläche in beiden Hemisphären ausgegangen (Rossini et al., 1994; White et al., 1997). Kortikale Reorganisation kann damit 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 2-3 mm verfügt, kann ein Unterschied von ca. 5 mm als tatsächliche Reorganisation interpretiert werden.

Da die meisten Amputationen an oberen Extremitäten traumatischer Art sind, ist in der Regel auch kein Vergleich mit der präamputativen Organisation in SI möglich. Für die Berechnung des Ausmaßes kortikaler Reorganisation in SI stehen daher andere Maße zur Verfügung als der direkte Vergleich der Lokalisation der Extremitätenrepräsentation (Wiech et al., 2000). Die Angabe der räumlichen Veränderung als **Euklidische Distanz** basiert auf dem Konzept der gespiegelten Lokalisation (s. Abb. 6).

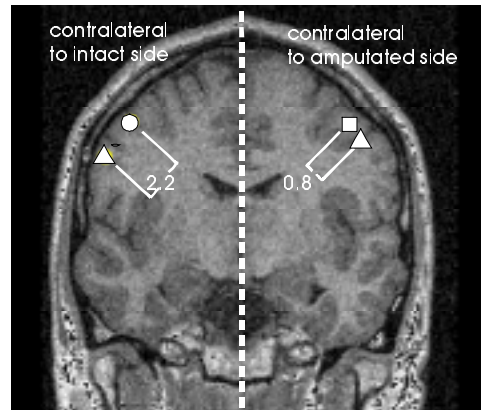


Abb. 6: Euklidische Distanz als Maß für kortikale Reorganisation. Es werden die Distanzen zwischen der Lokalisation von Unterlippe und Daumen auf der intakten Seite sowie zwischen der Lokalisation von Unterlippe und Daumen auf der amputierten Seite verglichen.

Bei einem Patienten mit amputiertem linken Arm wird beispielsweise die Repräsentation des Daumens auf der rechten intakten Seite sowie die der rechten und linken Unterlippe bestimmt. Die Lokalisation des Daumens auf der linken amputierten Seite, die bei symmetrischer Repräsentation erwartet würde, wird durch Spiegelung der Lokalisation des gesunden Daumens entlang der Linie bestimmt, die den Mittelpunkt des Kopfmodells mit dessen höchstem Punkt verbindet (s. Abb. 7).

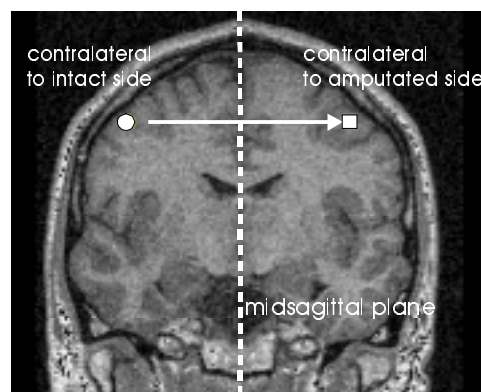


Abb. 7: Konzept der gespiegelten Lokalisation. Der Kreis zeigt den berechneten Dipol für die rechte Unterlippe auf der intakten Seite. Die Spiegelung der Lokalisation der rechten Unterlippe an der x - z -Ebene ergibt die erwartete Lokalisation der linken Unterlippe (Rechteck).

Anschließend wird als dreidimensionales Maß die Euklidische Distanz zwischen der gespiegelten Position des gesunden Daumens und der Unterlippe der amputierten Seite

(d1) und der Lokalisation des rechten Daumens und der rechten Unterlippe (d2) berechnet. Ist d1 kleiner als d2, so kann geschlossen werden, daß die Unterlippe auf der amputierten Seite in das deafferentierte Areal „eingewandert“ ist und demnach eine kortikale Reorganisation stattgefunden hat.

Das zweite Maß basiert auf dem **Abweichungswinkel** ϑ , der durch die Verbindungsachse von Mittelpunkt zu Lokalisation der Unterlippe und der z-Achse eingeschlossen wird (s. Anhang). Als Maß für die kortikale Reorganisation wird die Differenz der Abweichungswinkel ϑ der intakten und amputierten Seite verwendet, wobei der Abweichungswinkel der Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite von dem Abweichungswinkel der Repräsentation der Unterlippe auf der gesunden Seite subtrahiert wird. Ist der berechnete ϑ -Winkel auf der amputierten Seite kleiner als auf der gesunden Seite, so wird von einer Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex ausgegangen (s. Abb. 8).

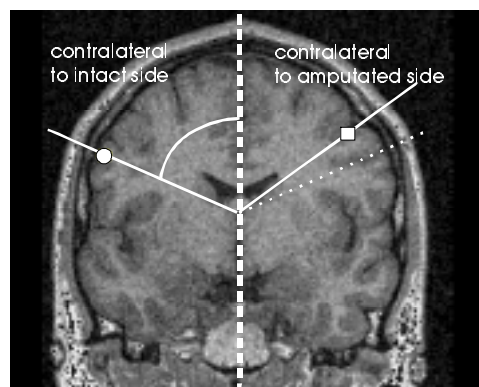


Abb. 8: Differenz der Abweichungswinkel ϑ als Maß für kortikale Reorganisation. Zur anschaulicheren Darstellung ist nur die koronale Ansicht abgebildet. Das Rechteck zeigt die Lokalisation der Unterlippe auf der amputierten linken Seite. Der Kreis zeigt die Lokalisation der Unterlippe auf der intakten Seite. Die gestrichelte Linie verdeutlicht den angenommenen Abweichungswinkel, wenn keine kortikale Reorganisation vorliegt.

Im Vergleich zur Angabe der Euklidischen Distanz ist das Winkelmaß unabhängig von der Tiefe der berechneten Quelle. Da die Quellentiefe vornehmlich von der Quellenausdehnung determiniert wird, die bislang nicht mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden kann, wird in der vorliegenden Arbeit die Seitendifferenz der ϑ -Winkel als Maß für die kortikale Reorganisation verwendet werden.

5. Zusammenfassung und Entwicklung der Fragestellung

Die Forschung der letzten zwei Jahrzehnte hat deutlich gemacht, daß plastische Veränderungen im peripheren und vor allem im Zentralnervensystem die Grundlage von Phantomschmerzen sind. Im Mittelpunkt dieser Veränderungen stehen Veränderungen am Glutamatrezeptor vom NMDA-Subtyp, der sowohl in der Peripherie wie auch in spinalen und supraspinalen Strukturen vorkommt. Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, die bei anhaltender schmerzhafter Reizung geschieht, leitet Sensibilisierungsprozesse am und im Neuron ein. Die Folge ist eine gesteigerte und anhaltende Erregbarkeit dieser Zellen. Auch auf neuroplastische Veränderungen im Kortex (kortikale Reorganisation), die schmerzkorreliert auftreten, scheinen NMDA-Antagonisten einen Einfluß zu haben. Umstritten ist jedoch, ob NMDA-Rezeptoren vor allem an der Induktion der schmerzbedingten Veränderungen, oder auch an deren Aufrechterhaltung beteiligt sind.

Substanzen, die die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren blockieren, können derartige Sensibilisierungsprozesse am Tier wie am Menschen verhindern. Positive Ergebnisse liegen sowohl für den therapeutischen wie für den präventiven Einsatz bei verschiedenen Schmerzformen vor. Untersuchungen bei Patienten mit Phantomschmerzen nach Extremitätenamputationen fehlen dagegen.

In der vorliegenden Untersuchungen wird daher zum einen der therapeutische Effekt eines NMDA-Antagonisten auf bereits bestehende Phantomschmerzen untersucht werden (Teilstudie 1). Zum anderen wird in einem präemptiven Ansatz die Effizienz dieses Antagonisten bei der Verhinderung von Phantomschmerzen untersucht (Teilstudie 2). Hier erhalten die Patienten das Medikament bereits vor bzw. möglichst frühzeitig nach der Amputation. In beiden Teilstudien werden zudem die Auswirkungen des NMDA-Antagonisten auf die kortikale Plastizität mit Hilfe magnetoenzephalographischer Untersuchungen überprüft.

II. Experimenteller Teil

6. Teilstudie I:

Plazebokontrollierte Doppelblind-cross-over-Studie zur Effektivität des NMDA-Antagonisten Memantine bei der Behandlung von chronischen Phantomschmerzen

6.1 Hypothesen

In der Teilstudie I wurden folgende Hypothesen und Fragestellungen untersucht:

Schmerz- und Empfindungssymptomatik

Hypothese 1: Unter der Verummedikation (Memantine) geben die Patienten signifikant geringere Phantom- und Stumpfschmerzen an als in der Phase vor Beginn der Behandlung (Baseline) sowie in der Plazebophase.

Fragestellung 1: Es soll untersucht werden, ob die Intensität der Phantom- und Stumpfeempfindungen unter der Einnahme der Verummedikation signifikant von der Einschätzung in der Baseline und während der Plazebophase abweichen.

Kortikale Reorganisation

Hypothese 2: Vor Beginn der Behandlung weisen die Patienten eine positive kortikale Reorganisation auf. Im Durchschnitt zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der subjektiven Intensität des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation.

Hypothese 3: Unter der Verummedikation wird im Vergleich zur Baseline und zur Plazebophase ein signifikanter Rückgang der kortikalen Reorganisation beobachtet.

Anästhesie des Plexus brachialis

Hypothese 4: Bei Patienten, bei denen die Blockade des Plexus brachialis zu einem Rückgang der Phantom- und Stumpfschmerzintensität führt, wird parallel ein Rückgang der kortikalen Reorganisation beobachtet.

Psychometrische Daten

Hypothese 5: Das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung (verminderte Gesamtaktivität und erhöhter Gesamtstreß, katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und Depressivität) ist mit der subjektiven Intensität der Phantom- und Stumpfschmerzen signifikant korreliert.

Hypothese 6: Bei einer signifikanten Schmerzreduktion sollte es ebenfalls zu einer Abnahme der subjektiven Beeinträchtigung kommen.

Veränderung der Schmerzschwelle

Hypothese 7: In der Verumphase unterscheidet sich die durchschnittliche Schmerzschwelle (Mittelwert aus den Schmerzschwellen, die am Oberarm beider Seiten gemessen wurden) nicht signifikant von der Baseline und Plazebophase. Die normale Sensibilität und Warnfunktion des akuten Schmerzreizes ist daher nicht beeinträchtigt.

Verträglichkeit der Prüfmedikation

Fragestellung 2: Es soll untersucht werden, inwieweit unter der Verummedikation signifikant stärkere Nebenwirkungen auftreten als in der Baseline und Plazebophase.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Fragestellung 3: Es soll untersucht werden, in welchem Maße die Patienten in der Lage sind zu bestimmen, in welcher Phase sie die Verummedikation erhalten haben.

6.2 Methodik

6.2.1 Experimentelles Design

Die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten bei der Behandlung von Phantomschmerzen wurde ambulant in einem plazebokontrollierten Doppelblinddesign getestet (s. Abb. 9). Zur Erfassung der Schmerzsymptomatik vor Beginn der Behandlung erschienen die Patienten zu einer Aufnahmediagnostik in Tübingen. In den anschließenden vier Wochen der Baselinephase protokollierten die Teilnehmer studienrelevante Schmerzparameter. Nach Abschluß dieser Baselinephase erhielten die Patienten die Prüfmedikation der Phase I für vier Wochen. Alle Patienten erhielten jeweils über vier Wochen das Prüfpräparat wie auch das Plazebopräparat (cross-over-Design). Die Hälfte der Patienten begann in der ersten Prüfphase mit der Verummedikation, die anderen Patienten nahmen zunächst das Plazebopräparat ein. Zum Abschluß der ersten Prüfphase wurde eine Zwischendiagnostik in Tübingen durchgeführt. Nach einer 14-

tägigen washout-Phase begannen die Patienten mit der Einnahme der zweiten Prüfmedikation. Die zweite Prüfphase wurde ebenfalls mit einer umfangreichen Diagnostik abgeschlossen. Zur Überprüfung des Therapieerfolges wurden die Patienten nach sechs Monaten erneut einbestellt.

Studiendesign

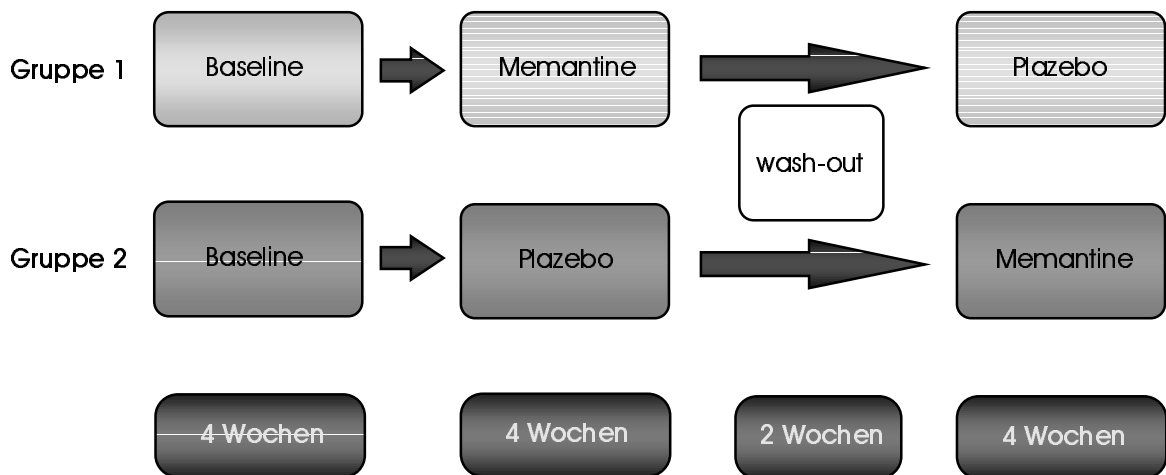


Abb. 9: Studiendesign der Teilstudie I

6.2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Für eine Aufnahme in die Teilstudie I mußten die Patienten volljährig sein und zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Phantomschmerzintensität von durchschnittlich mindestens 50 auf einer Visuellen Analogskala (VAS 0-100) angeben. Um zu gewährleisten, daß nur Patienten an der Studie teilnehmen, bei denen gängige Behandlungsmethoden zu keiner andauernden Schmerzreduktion geführt haben, sollten bei jedem Patienten bereits mindestens drei der folgenden Therapieverfahren angewendet worden sein:

- nicht-opioide Analgetika
- Opiate
- transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)
- Antidepressiva
- Antikonvulsiva
- Calcitonin

- Physiotherapie
- Entspannungsverfahren
- andere psychotherapeutische Verfahren

Die Festlegung der Ausschlußkriterien erfolgte auf Basis der Informationen zu Gegenanzeigen für die Einnahme des Prüfpräparates (Memantine). Personen mit folgenden Merkmalen konnten nicht an der Untersuchung teilnehmen:

- internistische Erkrankungen: schwere Nierenfunktionsstörungen
- neurologische Erkrankungen: Epilepsie, erhöhte Krampfbereitschaft, andere neurologische Erkrankungen
- psychiatrische Erkrankungen: Psychosen, Alkoholismus, Drogenmißbrauch, andere psychiatrische Erkrankungen
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Einnahme der folgenden Medikamente:
 - Barbiturate
 - Neuroleptika
 - Anticholinergika
 - L-Dopa
 - dopaminerge Agonisten (z.B. Bromocriptin)
 - Amantadin
 - Dantrolen
 - Baclofen

Wegen der geplanten magnetoenzephalographischen Untersuchungen mußten Patienten mit Metallimplantaten (z.B. Herzschrittmacher, Metallsplitter, Nägel) ebenfalls ausgeschlossen werden.

6.2.3 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über ein Anschreiben der Landesversorgungsämter der Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Saarland, Hessen und Rheinland-Pfalz (s. Anhang). Erfüllten die Personen die Eingangskriterien des mitgeschickten Screeningfragebogens und hatten durch Rücksendung des Antwortbogens Interesse an einer Studienteilnahme bekundet, so wurden sie telephonisch zur Eingangsdiagnostik nach Tübingen eingeladen. Weitere Patienten konnten über die Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Tübingen und die Abteilung für Hand-, Plastische und Verbrennungschirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen gewonnen werden. Patienten, die

sich dort wegen Phantomschmerzen vorstellten, wurden über die geplante Studie informiert und konnten telephonisch einen ersten Termin vereinbaren.

An der Teilstudie I nahmen insgesamt zwölf Patienten teil. Das durchschnittliche Alter der vier Frauen und acht Männer beträgt 42 Jahre ($SD= 13,32$). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 26 Jahre und der älteste 64 Jahre alt. Bei drei Patienten war eine Amputation des gesamten Armes bis zum Schultergelenk vorgenommen worden. Weitere drei Studienteilnehmer sind bis zur Mitte des Oberarmes amputiert, ein Patient kurz unterhalb der Ellenbeuge. Zwei Patienten haben einen Teil der Hand verloren: In einem Fall waren DI bis DV entfernt worden, eine weitere Patientin hatte einseitig DV verloren und hatte bei der anschließenden Versorgung im Krankenhaus eine Handverschrämmerung erhalten. Zusätzlich wurden noch zwei Patienten mit einem unilateralen Ausriß des Plexus brachialis aufgenommen. In einem weiteren Fall lag eine Kombination aus Amputation des Unterarms und Ausriß des Plexus brachialis vor. Bei vier Patienten ist die dominante obere Extremität beeinträchtigt, in acht Fällen ist die nicht-dominante Seite betroffen. Bei allen Teilnehmern ist die Deafferentierung unfallbedingt. Im Durchschnitt lagen 11 Jahre ($SD= 16,75$) zwischen der Deafferentierung und der Aufnahme in die Studie. Die große Standardabweichung weist jedoch darauf hin, daß in Bezug auf die Amputationsdauer erhebliche Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern bestanden. Weitere studienrelevante Daten der teilnehmenden Personen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tab. 1: Klinische Daten der Stichprobe (N=12) in Teilstudie I

Code	Alter (Jahre)	Monate seit Amputation	Amputationsort	Schmerzen bei Aufnahme (VAS 0-100)		Analgetikamedikation bei Aufnahme (Tagesdosis)
				Phantom	Stumpf	
204	60	648	Arm rechts unterhalb Ellenbeuge	65	0	
206	59	432	Arm rechts oberhalb Ellenbeuge	80	0	Durogesic (25µg/h)
207	44	1	rechter Arm bis Schultergelenk	0	0	Tegretal retard 600 mg, 50 mg Saroten
208	64	96	Arm links oberhalb Ellenbeuge	18	0	
209	26	132	Arm links oberhalb Ellenbeuge	44	0	
210	47	108	Arm links oberhalb Ellenbeuge	64	0	
212	43	12	Arm links bis Schultergelenk	82	42	
213	45	24	DI-DV rechts	72	0	Neurontin 1200 mg, Saroten 50 mg
214	32	24	Arm links bis Schultergelenk	45	0	Tegretal retard 400 mg
215	28	1	DV re und Handversmälnerung	55	41	
216	30	120	Plexusausriß links	81	-	Valoron 900 mg, Saroten, 40 mg
217	31	12	Plexusausriß links	85	-	MST 300 mg, Neurontin

Alle Patienten wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt und mußten zu allen Untersuchungen schriftlich ihre Zustimmung geben (s. Patienteninformation im Anhang). Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jeder Zeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die gesamte Behandlung inklusive der Medikation war für die Patienten kostenfrei. Für die Anreise zu den einzelnen Diagnostikterminen in Tübingen erhielten sie eine Fahrtkostenerstattung. Zum Abschluß der Untersuchung erhält jeder Studienteilnehmer einen Bericht über seine Ergebnisse zugeschickt.

6.2.4 Prüfmedikation

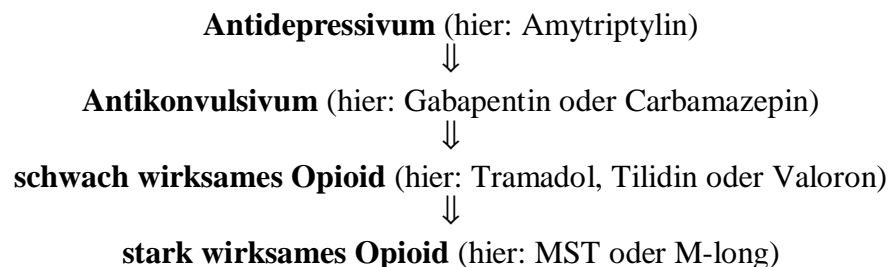
In der Verumphase wurde der NMDA-Antagonist Memantine (Akatinol®) eingesetzt. Als Plazebo wurde Traubenzucker verwendet. Das Präparat wurde wie die Plazebomedikation als 10mg Tablette oral verabreicht. Die Herstellerfirma Merz

(Frankfurt) stellte beide Prüfpräparate in verblindeter Form zur Verfügung. Beide Präparate wurden von der Universitätsapotheke Tübingen zu 63 Stück in Gläser abgefüllt. Die Festlegung der Phasenreihenfolge erfolgte mit Hilfe eines Computerprogrammes durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, die ebenfalls mit der Führung des Codes betraut war.

In beiden Prüfphasen beginnen die Patienten mit der Einnahme von 10 mg Prüfmedikation (eine Tablette) pro Tag. Diese Dosierung wird für eine Woche beibehalten. Am 8. Tag erfolgt eine Dosissteigerung auf 20 mg. Mit Beginn der 3. Woche wird die Dosis noch einmal um 10 mg auf insgesamt 30 mg pro Tag gesteigert. Bis zum Ende der Prüfphase nach vier Wochen nehmen die Patienten 30 mg ein. Die Einnahme der Gesamtdosis pro Tag sollte morgens erfolgen, um den Effekt möglicher psychotomimetischer Nebenwirkungen abzuschwächen. Treten während der Aufdosierungsphase Nebenwirkungen auf, die sich nicht im Verlauf des Tages deutlich abschwächen, so erfolgt eine verlangsamte Dosissteigerung in Absprache mit dem Prüfarzt.

Co- und Rescuemedikation

Die Studienteilnehmer waren angehalten, während der gesamten Behandlungszeit ihre ursprüngliche Medikation beizubehalten, um einen möglichen Einfluß der Prüfmedikation beurteilen zu können. Kam es im Verlauf der Studie zu einer deutlichen Zunahme der Schmerzintensität, erhielten die Patienten gemäß dem Stufenschema zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zusätzlich Analgetika:



Klagte der Patient über anhaltende Schmerzen während der Behandlungsphasen, wurde mit der zusätzlichen Gabe eines Präparates der ersten Stufe begonnen. Trat unter dieser Medikation keine ausreichende Schmerzlinderung ein, so wurde zu einem Präparat der nächst höheren Stufe gewechselt. Innerhalb einer Behandlungsstufe wurde bevorzugt das Medikament verschrieben, mit dem der Patient bereits positive Erfahrungen

gemacht hat. Die Menge und der Einnahmezeitpunkt der zusätzlich benötigten Medikamente sollte von den Patienten in ihrem Tagebuch protokolliert werden.

6.2.5 Psychometrische Meßinstrumente

Zur detaillierten Erfassung der Schmerzsymptomatik sowie Parametern der Schmerzverarbeitung wurden folgende Fragebögen eingesetzt:

Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfschmerzphänomenen

Die schmerzbezogene Anamnese wird mit Hilfe eines strukturierten Interviews zu Phantom- und Stumpfschmerzphänomenen (Flor et al., 1995; Grüsser, 1997) durchgeführt. Erfragt werden Charakteristika der Schmerzen vor Amputation bzw. Wundschmerz unmittelbar nachher sowie der Phantom- und Stumpfschmerzen nach der Amputation und zum heutigen Zeitpunkt. Zusätzlich werden Angaben zu nicht-schmerzhaften Stumpf- und Phantomempfindungen gemacht. Weitere Fragen beziehen sich auf das Auftreten des Teleskopingsphänomens, die bisherigen Behandlungsversuche und den Gebrauch einer Prothese. Das Interview liegt für den Erstkontakt in der beschriebenen Langform vor. Die Kurzform, die bei nachfolgenden Terminen verwendet wird, enthält ausschließlich Fragen zur aktuellen Situation.

Für die Teilstudie I wurden folgende Fragen des Interviews verwendet. Es werden die Itemnummern im Interview und das Antwortformat angegeben:

1. *Wie stark sind jetzt die Phantomempfindungen im Durchschnitt?*
(Frage 21, VAS 0-100)
2. *Wie intensiv sind die Phantomschmerzen jetzt im Durchschnitt?*
(Frage 65; VAS 0-100)
3. *Wie oft leidet der Patient jetzt an Phantomschmerzen?* (Frage 68)
1= seltener als 1x im Monat
2= 1x im Monat
3= alle 2 Wochen
4= 1x pro Woche
5= mehrmals in der Woche
6= 1x am Tag
7= mehrmals am Tag
8= ständig
4. *Wie lange dauern die Schmerzen jetzt jeweils an?* (Frage 70)
1= Sekunden
2= Minuten

- 3= Stunden
 - 4= Tage
 - 5= Wochen
 - 6= Monate
 - 7= Jahre
 - 8= ständig
5. *Wie stark sind jetzt die Stumpfempfindungen im Durchschnitt?* (Frage 88; VAS 0-100)
 6. *Wie intensiv sind die Stumpfschmerzen jetzt im Durchschnitt?* (Frage 111; VAS 0-100)
 7. *Wie oft leidet der Patient jetzt an Stumpfschmerzen?* (Frage 114)
 - 1= seltener als 1x im Monat
 - 2= 1x im Monat
 - 3= alle 2 Wochen
 - 4= 1x pro Woche
 - 5= mehrmals in der Woche
 - 6= 1x am Tag
 - 7= mehrmals am Tag
 - 8= ständig
 8. *Wie lange dauern die Stumpfschmerzen jetzt jeweils an?* (Frage 116)
 - 1= Sekunden
 - 2= Minuten
 - 3= Stunden
 - 4= Tage
 - 5= Wochen
 - 6= Monate
 - 7= Jahre
 - 8= ständig

Schmerztagebuch

Während der Baselinephase (4 Wochen) sowie während beider Behandlungsphasen (je vier Wochen) führten die Studienteilnehmer ein strukturiertes Schmerztagebuch (s. Anhang), das ihnen jeweils vor Phasenbeginn ausgehändigt wurde. Auf einer Visuellen Analogskala (VAS 0-100) sollten die Patienten stündlich die Intensität ihrer Phantom- und Stumpfschmerzen, sowie der Phantom- und Stumpfempfindungen einschätzen. Zur Orientierung ist der untere („gar nicht“) und der obere Skalenendpunkt („unerträglich“) benannt. Die Auswertung dieser Angaben erfolgte mit Hilfe einer Schablone. Ebenfalls stündlich gaben die Patienten durch Ankreuzen an, ob sie ihre Prothese getragen haben oder nicht.

Die Erfassung von Nebenwirkungen der Medikamenteneinnahme erfolgte drei Mal pro Tag, wobei jeweils die genaue Uhrzeit der Eintragung angegeben werden mußte. Morgens, mittags und abends trugen die Teilnehmer auf einer Visuellen Analogskala die Intensität der folgenden typischen Nebenwirkungen der Verummedikation ein:

Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel, innere Unruhe und Kopfdruck. In einer offenen Kategorie konnten weitere Beschwerden eingetragen werden.

Jeweils abends gaben die Patienten eine Einschätzung ihres psychischen Befindens ein. Erfragt wurde auf Visuellen Analogskalen das Ausmaß der Gesamtbelastung, das Auftreten belastender Vorkommnisse in Beruf, Familie und Alltag, die Beeinträchtigung durch die Schmerzen und die Einschätzung der Stimmung über den Tag hinweg.

Die Einnahme sämtlicher Medikamente (Prüf- und Zusatzmedikation) mußte unter Angabe des Einnahmezeitpunktes, des Medikamentennamens, der Dosierung und einer Einschätzung der Schmerzlinderung (0= keine bis 6= sehr gute) protokolliert werden.

Abschließend wurde in freiem Antwortformat erfragt, ob der Patient positive oder negative besondere Ereignisse erlebt hat und ob unmittelbar vor dem Auftreten der Phantomschmerzen Veränderungen oder Besonderheiten beobachtet wurden.

Fragebogen zum Stumpf- und Prothesengebrauch

Mit Hilfe des Fragebogens zum Stumpf- und Prothesengebrauch wird die Art der prothetischen Versorgung sowie die Häufigkeit und Dauer des Prothesengebrauches erhoben. Fragen zum Einsatz der Prothese bei bestimmten Tätigkeiten und zu Schwierigkeiten im Umgang sollen Auskunft über Gründe für eine u.U. vorliegende geringe Benutzung geben.

Multidimensional pain inventory (MPI) – deutsche Version

Die englische Version des MPI wurde 1985 entwickelt (Kerns et al., 1985) und 1990 in seiner deutschen Fassung von Flor et al. publiziert. Die hier verwendete Version erfaßt im ersten Teil jeweils getrennt für Phantom- und Stumpfschmerzen die Schmerzstärke, Beeinträchtigung durch den Schmerz, die Lebenskontrolle, affektive Verstimmung und die soziale Unterstützung. Im zweiten Teil wird das Partnerverhalten untersucht und den drei Subskalen „bestrafende Reaktionen“, „zuwendende Reaktionen“ und „ablenkende Reaktionen“ zugeordnet. Der dritte Teil erfragt das Aktivitätsniveau in den Bereichen „soziale und Freizeitaktivitäten“, „Tätigkeiten im Haushalt“ und „Tätigkeiten außer und am Haus“.

Self Rating Depression Scale (SDS)

Das Ausmaß der depressiven Symptomatik wird mit Hilfe der Self Rating Depression Scale (SDS; Zung, 1965) bestimmt. Erfragt wird die Befindlichkeit während der letzten Woche. In 20 Items werden Aussagen zu typischen depressiven Kennzeichen gemacht. Auf einer Skala von 1= „nie oder selten“ bis 4=“meistens oder immer“ gibt der Patient an, wie häufig er unter dem entsprechenden Symptom leidet. Ab einem Gesamtscore von 50 wird von einer klinisch relevanten Depression ausgegangen. Fishbain et al. (1997) weisen darauf hin, daß bei der Depressionseinschätzung mit herkömmlichen Erhebungsinstrumenten Schmerzpatienten aufgrund ihrer körperlichen Beeinträchtigung fälschlich hohe Werte aufweisen. Im Vergleich zu anderen Fragebogen enthält die SDS jedoch nur wenige körperbezogene Items.

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“ geben die Patienten an, inwieweit die jeweilige Aussage momentan auf sie zutrifft.

Kurzer Fragebogen zu Belastungen (KFB)

Der von Flor (1991) entwickelte Fragebogen erfaßt mit seinem Gesamtscore aus 16 Items die momentane Belastung des Patienten. In Subskalen werden Aussagen über „sozialen Streß“ (3 Items), „Streß bei der Arbeit“ (3 Items), „Streß in der Partnerschaft“ (7 Items) und „Streß im Alltag“ (3 Items) gemacht.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Zur Kontrolle der Doppelblindanordnung gaben die Studienteilnehmer zum Ende jeder Einnahmewoche über beide Behandlungsphasen in einem Fragebogen an, ob sie ihrer Meinung nach das Verum- oder das Plazebopräparat eingenommen haben. Auf einer 10 cm VAS sollten sie zusätzlich einschätzen, wie sicher sie in ihrer Angabe sind (Endpunkte „überhaupt nicht“ und „sehr“; nach Margraf et al., 1991).

6.2.6 Psychophysische und physiologische Messungen

Die Bestimmung der *Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle* erfolgte mit einem elektrischen Stimulator, bei dem die elektrischen Reize über eine bipolare Elektrode abgegeben werden. Zur Durchführung der Schwellenbestimmungen wurde die Elektrode nacheinander an der Innenseite beider Arme 6 cm oberhalb der Ellenbeuge aufgesetzt. Um die Schwellenwerte über die Patienten hinweg vergleichbar zu machen, wurde für alle Patienten unabhängig von der Amputation derselbe Stimulationsort gewählt. Nach Aufsetzen der Elektrode wurde die Reizintensität schrittweise erhöht. Dazu wurde in aufsteigender Reihenfolge folgende Spannungsbereiche über einen Drehschalter eingestellt: 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 5,0 und 10,0mA. Die entsprechende Zahl gibt die maximale Stromstärke an. Für jeden Bereich wurde die Stärke in 5% Schritten von 0 bis Maximalwert durch den Versuchsleiter erhöht. Die Patienten waren instruiert, „stop“ zu sagen, wenn sie zum ersten Mal einen Reiz wahrnehmen (Wahrnehmungsschwelle) bzw. wenn die Reizung zum ersten Mal als schmerzhaft empfunden wird (Schmerzschwelle). Bei Ausbleiben einer Reaktion des Patienten wurde nach ungefähr 3 Sekunden die nächsthöhere Stärke eingestellt. Für jeden Stimulationsort (linker und rechter Arm) wurden sowohl Wahrnehmungs- als auch Schmerzschwelle drei Mal nacheinander mit aufsteigender Reizintensität bestimmt. Die Reizintensität gemessen in mA, die beim Erreichen der Schwelle abgelesen werden konnte, wurde in einen Protokollbogen eingetragen.

In den *magnetoenzephalographischen Untersuchungen* wird das somatosensorisch evozierte Feld (SEF) mit einem 151-kanaligen MEG-Ganzkopfsystem (CTF, 1997) aufgezeichnet. Die Patienten werden zunächst mündlich mit dem Ablauf der Untersuchung vertraut gemacht und erhalten anschließend eine schriftliche Information und Einverständniserklärung (s. Aufklärung zur MEG-Untersuchung im Anhang), die sie unterschreiben müssen. Während der Messung tragen die Patienten Klinikskleidung, um sicherzustellen, daß eventuell enthaltene Metallpartikel der Bekleidung keine Störungen verursachen. Die Messung der Patienten erfolgt in liegender Position. Die Liege kann in der Höhe und Position variiert und individuell an den Patienten angepaßt werden, so daß der Patient während der Untersuchung entspannt liegen kann. Zu Beginn der Messung werden zur Kopflokalisation Spulen am Nasion sowie am rechten und linken präaurikularen Punkt mit Klebestreifen angebracht. Die taktilen Reizen werden

mit Hilfe eines selbstentwickelten Stimulationsapparates und dazugehörigem Steuerprogramm erzeugt. Das Stimulationsgerät besteht aus elektrisch gesteuerten Pneumatikventilen, die für einen definierten Zeitraum geöffnet werden. Als Stimulator selbst wird ein pneumatisch betriebener Membranclip (BTI Inc., San Diego) verwendet. Dieser Clip kann an den Stimulationsorten problemlos angebracht werden und wird zusätzlich mit Klebestreifen fixiert, um ein Verrutschen und damit eine ungenaue Stimulation zu verhindern. Die Reizung erfolgt bei allen Patienten nacheinander an der Unterlippenaußenseite der Mundwinkel und an der Fingerbeere des Daumens der gesunden Hand. Die Ventile, die sich aufgrund der magnetischen Störeeigenschaften außerhalb der Meßkammer befinden, sind über Luftschläuche mit dem Clip verbunden, wobei sichergestellt wird, daß die Verbindungsstellen abgedichtet sind. Bei Öffnung des Pneumatikventils strömt Druckluft mit einer Stärke von 2bar in den Schlauch und führt zu einer Ausdehnung der Membran am Clip, was von den Patienten als taktile Reize wahrgenommen wird. Das Ventil ist für 50ms geöffnet. Danach wird der Schlauch über das Ventil entlüftet. Aufgrund der Übertragung der Druckluft über den Schlauch erreicht der Reiz nach ungefähr 50ms den Clip. Da das Schalten der Pneumatikventile mit einem Geräusch verbunden ist, das neben der Aktivierung durch den taktilen Reiz zu einer systematischen auditiven Stimulation und damit zu Störsignalen führen würde, wird den Patienten zeitgleich weißes Rauschen über zwei Ohrstöpsel dargeboten. Das Maskierungsgeräusch wird vor Beginn der Messung solange in seiner Lautstärke variiert, bis der Patient angibt, die pneumatische Stimulation nicht mehr zu hören. Anschließend wird der Patient mit dem Kopf im Dewar platziert und die pneumatische Stimulation gestartet. Dabei werden über das Steuerprogramm (Eigenentwicklung unter der Programmierumgebung ASSYST) die Stimulationsparameter gesetzt. In der Studie wurden an allen Stimulationsorten 1000 Reize appliziert und der zeitliche Abstand der Reize wurde zufällig zwischen 450 ms und 550 ms variiert.

Zur Überprüfung der Kopfbewegung während der Datenaufzeichnung wird vor und nach der Messung eine Kopflokalisation über die angebrachten Spulen durchgeführt. Das Ausmaß der Kopfbewegung wird auf dem Protokollbogen dokumentiert. Bei Bewegungen > 0.5 cm muß die Messung für diesen Stimulationsort wiederholt werden. Zwischen den drei Messungen pro Termin wird die Meßkammer geöffnet und der Patient erhält eine ca. 5 minütige Pause.

6.2.7 Ablaufplan

In Tabelle 2 ist der Ablauf der Teilstudie I schematisch dargestellt. Nach Vermittlung des Patientenkontaktes bekamen die Patienten eine Information zu Inhalt und Ablauf der Untersuchung zugeschickt (s. Patienteninformation im Anhang). Das Schreiben enthält Angaben zu Ausschlußkriterien und Nebenwirkungen des verwendeten Medikamentes sowie zur Patientenversicherung. In einem anschließenden Telefonat, in dem nochmals Fragen von Seiten des Patienten erörtert werden konnten, wird ein Termin zur Erstdiagnostik im MEG-Zentrum Tübingen vereinbart.

Tab. 2: Ablaufplan Teilstudie I (Tägl. Schmerz-TB= tägliches Schmerztagebuch)

Termine	Zeitdauer	Untersuchungen	Tagebuch	Fragebögen
Erstdiagnostik		Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung		MPI-D FSS KFB SDS Prothesenfragebogen
Baselinephase (diagn. Plexusblockade)	4 Wochen		Tägl. Schmerz-TB	
Prüfphase I Zwischendiagnostik	4 Wochen	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS Prothesenfragebogen
Wash-out Phase	2 Wochen			
Prüfphase II Abschlußdiagnostik	4 Wochen	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS Prothesenfragebogen

Erstdiagnostik

Die Reihenfolge der Untersuchungen wird primär durch die Anforderungen an die magnetoenzephalographische Messung bestimmt. Hierfür sollte der Patient ausgeruht und nicht durch eine langwierige Diagnostik ermüdet sein, so daß die

Fragebogendiagnostik und die Erhebung psychophysikalischer und physiologischer Parameter im Anschluß an die MEG-Messung erfolgen.

Zu Beginn der ca. vierstündigen Diagnostik wird der Patient noch einmal auf Inhalt und Ablauf der Studie sowie die Verpflichtungen, die er mit Teilnahme an der Studie eingeht, hingewiesen (regelmäßige Medikamenteneinnahme, Teilnahme an den Zwischen- und Abschlußdiagnostiken, Führen des Schmerztagebuches). Nach Aufnahme der Personendaten und Überprüfung der Ein- und Ausschlußkriterien erteilt der Patient schriftlich seine Zustimmung zur Teilnahme und erhält eine Kopie der Einverständniserklärung. Der Patient wird gefragt, ob er nach Abschluß der Baselinephase die erste Prüfmedikation in Tübingen abholen möchte oder sie ihm per Post zugestellt werden soll. Im letzteren Fall erhält er schon jetzt eine detaillierte Einweisung in die Einnahme sowie einen Informationszettel zur Aufdosierung über die vier Wochen der Phase I.

Es folgt eine ausführliche Anamnese der Schmerzgeschichte mit Hilfe des Interviews zur Erfassung von Phantom- und Stumpfsensationen. Anschließend wird der Patient mit den Instruktionen für die magnetoenzephalographische Messung vertraut gemacht und unterschreibt die Einverständniserklärung für diese Untersuchung.

Die Durchführung der MEG-Messung dauert insgesamt ca. 1 ½ Stunden. Im Anschluß werden die Schwellenbestimmungen durchgeführt. Nach diesen Untersuchungen erhalten die Studienteilnehmer eine Pause von ca. ½ Stunde. Es folgt eine Einweisung in das Führen des Schmerztagebuches, das der Patient in den nachfolgenden vier Wochen führt. Die übrigen psychometrischen Fragebögen füllen die Studienteilnehmer anschließend aus.

Zum Abschluß wird der Patient vom Studienarzt untersucht. Dieser führt die 2-Punkt-Diskrimination und die Remappinguntersuchung durch und entnimmt dem Patienten Blut zur Bestimmung des Leerwertes. Da die Ergebnisse zur 2-Punkt-Diskrimination, zum Remappingphänomen und den Serumkonzentration der Prüfsubstanz Gegenstand der Dissertation von Herrn cand. med. Marcus Schley sind, wird auf diese Untersuchungen nicht weiter eingegangen. Sie sollen aber vollständigkeithalber erwähnt werden.

Nach dem Unterschreiben der Fahrtkostenerstattung und der Vereinbarung eines neuen Termins endet die Erstdiagnostik.

Baselinephase

Die nachfolgenden vier Wochen dienen der Beobachtung der Symptomatik ohne Einnahme der Prüfmedikation. Die Studienteilnehmer führen zu Hause ihr Schmerztagebuch, in das sie u.a. stündliche Eintragungen zur Intensität von Phantom- und Stumpfschmerzen sowie Phantom- und Stumpfeempfindungen machen. Während dieser Phase sollte wenn möglich die Analgetikaeinnahme konstant gehalten und kein neues Analgetikum angesetzt werden. Zum Ende der Baselinephase erhalten die Patienten das Prüfpräparat der ersten Phase. Die Patienten werden noch einmal auf die Einnahmemodalitäten und die geplante Dosissteigerung hingewiesen.

Diagnostische Blockade des Plexus brachialis

Vor Beginn der ersten Behandlungsphase wurde bei den Patienten eine diagnostische Blockade des Plexus brachialis mit einem Lokalanästhetikum durchgeführt, die hierzu ihre Einwilligung gaben und die technischen Voraussetzungen für die anschließende MEG-Messung erfüllten (s. Kap. 6.2.8 zu drop-outs). Ziel dieser Maßnahme war zu bestimmen, inwieweit die Phantom- und Stumpfschmerzsymptomatik durch das Ausschalten peripherer nozizeptiver Informationen beeinflusst werden kann.

Die Patienten werden hierfür in die nahe anästhesiologische Schmerzambulanz (Nachbargebäude) begleitet, wo dann die Blockade des Plexus brachialis unter Sicherstellung der anästhesiologischen Überwachungsstandards (venöser Zugang, noninvasive Blutdruckmessung, EKG, Pulsoximetrie) durchgeführt wurde.

Zur Blockade des Plexus brachialis wurde primär der axilläre Zugangsweg gewählt, welcher bei Läsionen im Bereich der Hand und des Unterarmes eine meist suffiziente Blockade erlaubt (Yamamoto et al., 1999). Bei vorliegender Läsion des Oberarmes kam die vertikal infraklavikuläre Blockade des Plexus brachialis nach Kilka & Mehrkens (1995) zur Anwendung. Die vertikale infraklavikuläre Blockade ist der axillären Blockade überlegen, wenn eine Betäubung im Bereich des N. musculocutaneus und dem N. axillaris erforderlich ist (Neuburger et al., 1998).

Die Blockaden erfolgten nach Hautdesinfektion unter sterilen Kautelen. Nach einer lokalen Betäubung der Haut wurde die Plexusanästhesie mit einer Kurzschliffnadel (Plexufix, Braun Melsungen) unter Verwendung eines Nervenstimulators durchgeführt. Nach Sicherstellung einer adäquaten Reizantwort auch unter Reduktion der Stromstärke auf 0,2-0,4 mA wurde das Lokalanästhetikum über die „immobile“ Nadel injiziert. Als Lokalanästhetikum wurden 40ml Scandicain 1% mit Adrenalinzusatz (1:200.000)

verwendet. Der Blockadeerfolg wurde anhand der sich entwickelnden sensorischen und motorischen Blockade wie folgt überprüft:

Sensorische Blockadeüberprüfung:

Areae propriae der sensiblen Innervationsgebiete

N. axillaris Laterale Deltoideus-Region

N. cutaneus brachii medialis Innenseite des Oberarms

N. musculocutaneus Region über dem Bauch des M. brachioradialis am Unterarm

N. radialis Haut über dem Daumen-Grundgelenk

N. medianus Palmarseite des Zeige- und Mittelfingers

N. ulnaris Haut des kleinen Fingers

Motorische Blockadeüberprüfung

Motorische Funktionsprüfungen betroffener Nerven

N. axillaris Abduktion im Schultergelenk

N. musculocutaneus Beugung im Ellbogengelenk in Supinationsstellung

N. radialis Hand- und Fingerstreckung gegen Widerstand

N. medianus Abspreizen des Daumens und Pronation des Unterarms sowie Beugung im Handgelenk

N. ulnaris Fingerspreizen und Beugen der beiden ulnaren Finger im Grundgelenk sowie Ulnarflexion der Hand

Nach Injektion wurden die Patienten für weitere 30 min in der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie unter dem dafür üblichen Monitoring (EKG, SaO₂, RR, venöser Zugang) und überwacht. Dort steht auch entsprechend qualifiziertes Hilfspersonal und eine Notfallausrüstung (Intubationsbesteck, Beatmungsmöglichkeit, Notfallmedikation, Defibrillator) zur Verfügung, um etwaige Komplikationen der Blockade zu behandeln. Nach Ablauf von 30 min und Sicherstellung des angestrebten Blockadeerfolges durch sensorische (Spitz-Stumpfdiskriminierung, Thermoanästhesie) sowie motorische Prüfung erfolgt der Transport zum nahe gelegenen MEG. Dort erfolgt noch unter der Analgesie die zweite MEG-Untersuchung unter identischen Ableitungsbedingungen wie bei der ersten MEG-Messung.

Prüfphase I

Die Patienten beginnen mit der Einnahme von 10 mg (1 Tablette) der ersten Prüfmedikation pro Tag. Nach einer Woche wird die Dosis auf 20 mg, nach einer weiteren Woche auf 30 mg gesteigert. Diese Dosierung wird bis zum Ende der ersten Prüfphase nach vier Wochen beibehalten. Während der gesamten Einnahmezeit führen die Studienteilnehmer ein Schmerztagebuch. Jeweils am Ende einer Einnahmewoche

füllen sie die Fragebögen zur Vertragseinhaltung und die Fragebögen zur Therapiebewertung aus. Die Patienten werden ein Mal pro Woche telefonisch vom Studienarzt oder der Psychologin kontaktiert, um mögliche Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme rechtzeitig zu beseitigen.

Zwischendiagnostik

An einem der letzten drei Tage der letzten Einnahmewoche stellen sich die Studienteilnehmer zur Zwischendiagnostik in Tübingen vor. Nach Durchführung der MEG-Messung und Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen wird die psychologische Schmerzdiagnostik der Baselineuntersuchung wiederholt.

Im Anschluß erfolgt die ärztliche Untersuchung, die wiederum die Überprüfung von Remappingphänomenen, die Testung der 2-Punkt-Diskrimination und eine Blutentnahme umfaßt.

Zum Ende der ersten Zwischendiagnostik erhalten die Patienten die Prüfmedikation für die zweite Behandlungsphase.

Washout-Phase

Zwischen dem Ende der ersten Behandlungsphase und Beginn der zweiten Phase ist ein Zeitraum von zwei Wochen eingeplant, in dem die Patienten erneut nur ihre Medikation der Baselinephase einnehmen. Durch diese Washout-phase ist gewährleistet, daß sich mit Beginn der zweiten Behandlungsphase keine Restkonzentration der ersten Substanz mehr im Körper befindet. Die Washout-Phase sollte mindestens das Doppelte der Halbwertszeit betragen. Da die Eliminationshalbwertszeit der Prüfsubstanz Memantine zwischen 75 und 100 Stunden beträgt (Produktinformation zu Akatinol[®], Merz) kann eine 14-tägige Washout-Phase als hinreichend betrachtet werden.

Prüfphase II

Die Aufdosierung der zweiten Prüfsubstanz erfolgt wie in der ersten Phase. Während der ersten Woche sollen 10 mg eingenommen werden. Zu Beginn der zweiten Woche wird die Dosis auf 20 mg gesteigert, mit Anfang der dritten Woche auf 30 mg. Die Dosierung von 30 mg bleibt bis zum Ende der vierten Woche erhalten. Auch in der zweiten Prüfphase protokollieren die Studienteilnehmer die Einschätzung der Intensität von Phantom- und Stumpfschmerz sowie von Phantom- und Stumpfeempfindungen in dem Schmerztagebuch. Am Ende jeder Woche ist der Fragebogen zur

Vertragseinhaltung und zur Therapieeinschätzung auszufüllen. Im wöchentlichen telephonischen Kontakt mit dem Studienarzt oder der Psychologin können eventuell aufgetretene Probleme erörtert werden.

Abschlußdiagnostik

Zum Abschluß der zweiten Behandlungsphase wird die zweite Zwischendiagnostik durchgeführt. Wie bei der ersten Zwischendiagnostik zählen hierzu die ärztliche Untersuchung, MEG-Untersuchung, die Schwellenbestimmungen, psychologische Schmerzdiagnostik, die Remapping-Untersuchung, Bestimmung der 2-Punkt-Diskrimination und eine Blutentnahme. Nach Durchführung der Diagnostik wurde der Code der Medikation geöffnet. Patienten, die unter der Verummedikation keine Schmerzreduktion berichtet hatten, wurden ausführlich bezüglich weiterer Therapiemöglichkeiten beraten. Der behandelnde Hausarzt erhält eine schriftliche Version der Therapieempfehlung.

6.2.8 Drop-outs

Zur Erstdiagnostik waren insgesamt 14 Patienten erschienen, von denen drei nicht bis zum Ende der Studie teilnahmen. Ein Patient erschien nach dem ersten Termin ohne Angabe von Gründen nicht mehr zur geplanten diagnostischen Plexusblockade und schied gänzlich aus der Studie aus. Eine weitere Person mußte wegen starker Nebenwirkungen während der Verumphase die Teilnahme an der Untersuchung abbrechen. Ihre Daten zur Baseline- und Plazebophase gehen jedoch in die Analysen ein. Bei dem dritten Patienten stellte sich zum Zeitpunkt der ersten Zwischendiagnostik eine unkontrollierte Einnahme von hochpotenten Opioiden heraus. Zudem verweigerte der Patient die Teilnahme an der psychologischen Schmerzdiagnostik und der MEG-Messung. Da von diesem Patienten nur Daten zur Erstdiagnostik vorliegen, werden seine Daten in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die verbleibenden 12 Patienten erschienen zu allen geplanten Diagnostikzeitpunkten. Obwohl bei allen amputierten Patienten eine diagnostische Plexusblockade geplant war, konnte sie nur bei drei Personen in Kombination mit einer magnetoenzephalographischen Untersuchung durchgeführt werden. Bei zwei

Studienteilnehmern konnten wegen eines Herzschrittmachers keine MEG-Messungen durchgeführt werden, die zur Überprüfung des Blockadeeffektes notwendig gewesen wären. In zwei Fällen wurde wegen eines Ausrisses des Plexus brachialis auf die Blockade verzichtet. Zwei Patienten verweigerten die Einwilligung in die Anästhesie, da es sich ausschließlich um eine diagnostische Maßnahme handelte und ihnen der Nutzen dieser Untersuchung nicht vermittelt werden konnte. Bei den drei verbleibenden Patienten wurde wegen technischer Schwierigkeiten im MEG auf eine Messung verzichtet.

Um die mehrstündige Diagnostik zu jedem Untersuchungstermin zu verkürzen, wurden die Fragebögen zur psychologischen Diagnostik den Studienteilnehmern häufig bereits vor dem Termin zugesandt oder mit einem frankierten Rückumschlag am Ende der Diagnostik mitgegeben. Trotz mehrmaliger Aufforderung wurden einzelne Fragebögen von den Patienten nicht zurückgeschickt.

6.2.9 Datenauswertung und Datenreduktion

Die **Tagebuch**angaben zur Intensitätseinschätzung der Phantomschmerzen und –empfindungen sowie der Stumpfschmerzen und –empfindungen werden mit Hilfe einer Schablone ausgemessen und der abgelesene Zahlenwert zwischen 0 und 100 protokolliert. Aus diesen stündlichen Angaben wird für die drei Phasen Baseline, Verum- und Plazebophase jeweils ein Phasenmittelwert berechnet. Aus dem **Interview** zur Erfassung von Phantom- und Stumpfschmerzphänomenen werden pro Phase die Angaben zur durchschnittlichen Intensität der Phantom- und Stumpfschmerzen sowie Phantom- und Stumpfeempfindungen verwendet. Für die **Fragebögen** werden gemäß dem jeweiligen Manual Kennwerte gebildet. Verwendet wurden folgende Skalen:

MPI-D:	Intensität der Phantomschmerzen Intensität der Stumpfschmerzen schmerzbedingte Beeinträchtigung affektive Verstimmung Lebenskontrolle Gesamtaktivität
KFB:	Gesamtstreß
FSS:	aktives Bewältigen Katastrophisieren
SDS:	Depressivität (Indexscore)

Zur **Kontrolle der Doppelblindanordnung** schätzten die Studienteilnehmer am Ende jeder Woche der beiden Behandlungsphasen ein, ob sie in der vergangenen Woche ihrer Meinung nach die Verummedikation oder das Plazebopräparat eingenommen hatten. In die Auswertung gehen der prozentuale Anteil der richtigen Einschätzungen pro Woche ein.

Die **Schmerzschwelle** wurde vor Beginn der Behandlung sowie am Ende beider Behandlungsphasen auf der amputierten und der gesunden Seite bestimmt. Pro Phase wird ein mittlerer Wert aus beiden Meßorten berechnet.

Das **Magnetoenzephalogramm** (MEG) wird in Einzeldurchgängen zeitsynchron mit dem Triggerimpuls des Stimulationsgerätes aufgezeichnet. Die Zeitdauer der Einzeldurchgänge beträgt 450ms, 150ms vor dem Triggersignal und 300ms danach. Die Samplingrate beträgt 312,5Hz und die Aufzeichnung erfolgt mit einem anti-alias Filter bei 100Hz. Nach der Aufzeichnung wird in den Einzeldurchgängen eine Baselinekorrektur durchgeführt, indem der Mittelwert, der aus der Zeitspanne von – 150ms bis 0ms ermittelt wird, vom Einzeldurchgang subtrahiert. Danach wird ein MEG-Kanal (MRF31) selektiert, der eine hohe Sensitivität für Augenbewegungen zeigt, und alle Durchgänge, bei denen ein Signal auftritt größer als 1pT, werden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden Durchgänge werden gemittelt. Danach wird die erste evozierte somatosensorische Komponente weiter analysiert.

Bei pneumatischer Stimulation tritt die erste SEF-Komponente um 50-70 msec. nach Stimulusbeginn auf und diese Komponente kann 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 ist in der Literatur ausführlich beschrieben und stellt den Standard bei der Untersuchung früher und mittellatenter Komponenten dar (vgl. Buchner et al., 1994; Desmedt & Tomberg, 1989; Forss et al., 1994; Mauguiere et al., 1997). Hierzu berechnet man zu einem definiertem Zeitpunkt, wo die Quelle im Kortex lokalisiert sein muß, um die beobachtete Feldverteilung zu erzeugen. Die Dipollokalisierung wird mit einem Programm der Firma CTF durchgeführt. Die Dipolspiegelmethode (Birbaumer et al., 1997; Wiech et al., 2000) zur Bestimmung des Ausmaßes der kortikalen Reorganisation ist nur für unilaterale bipolare Quellen definiert und einsetzbar. Zur besseren Interpretierbarkeit der berechneten Quellenorte wird von jedem Probanden ein strukturelles Magnetresonanztomogramm, mit dem die Quellenorte überlagert werden, angefertigt. Um die Genauigkeit der Quellenlokalisierung zu maximieren, werden aus

dem Magnetresonanztomogramm die Daten für ein realistisches Kopfmodell gewonnen. Als Maß für die kortikale Reorganisation wird die Differenz zwischen den Abweichungswinkeln ϑ zwischen der gesunden und der amputierten Seite bestimmt (s. Kap. 4).

6.2.10 Statistische Analyse

Zu Beginn der statistischen Analysen wurden alle Variablen hinsichtlich ihrer Normalverteilung getestet (Kolmogorov-Smirnov-Test). Für keine der untersuchten Variablen ergab sich eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, so daß in Teilstudie I ausschließlich parametrische Testverfahren verwendet werden konnten.

Für die Mittelwertsvergleich wurden Studentische t-Tests mit einseitiger Testung verwendet, wenn die Richtung des zu erwartenden Effektes vorgegeben war (Hypothese 1, 2, 3, 5). Wird kein gerichteter Effekt angenommen, so werden zweiseitige Testungen vorgenommen (Fragestellung 1, 7). Für die Überprüfung des Zusammenhangs in den Hypothesen 2, 5, 6 werden Pearson-Korrelationen verwendet. Die Daten zur Hypothese 4 und 8 werden nur deskriptiv ausgewertet. Für die Fragestellung 3 wird ein χ^2 -Einstichproben t-Test gerechnet.

6.3 Ergebnisse Teilstudie I

Schmerz- und Empfindungssymptomatik

Hypothese 1:

Es wurde erwartet, daß es in allen drei Erhebungsinstrumenten (Tagebuch, MPI-D und Interview) unter der Einnahme des NMDA-Antagonisten Memantine im Vergleich zur Baselinephase und Plazebophase zu einer signifikanten Reduktion der Phantom- und Stumpfschmerzen kommt.

Phantomschmerzen

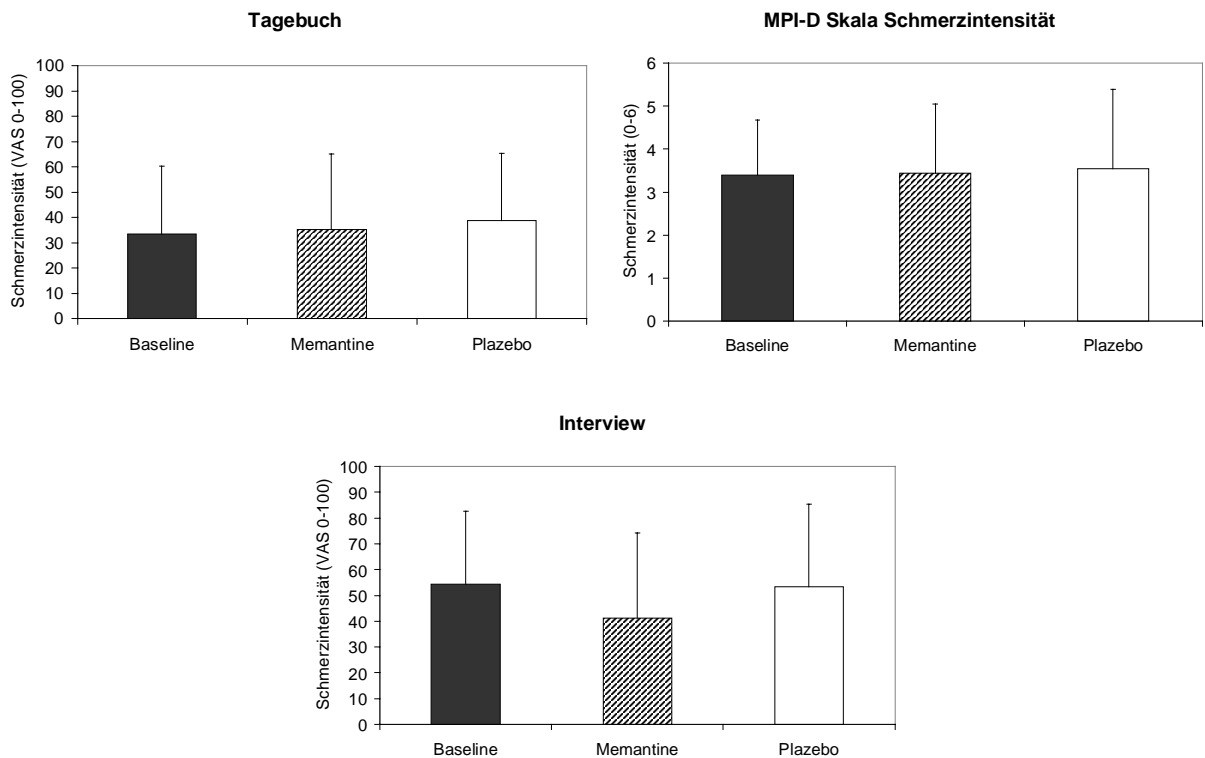


Abb. 10: *Mittlere Intensität der Phantomschmerzen in Schmerztagebuch, MPI-D und Interview über die Gesamtstichprobe*

Für die **Verumphase** geben die Patienten in den Tagebüchern und im MPI-D durchschnittlich eine höhere Phantomschmerzintensität an als vor Beginn der Behandlung. Die Interviewdaten zeigen dagegen einen leichten Rückgang der Schmerzintensität. Da die Veränderung der Phantomschmerzintensität nicht wie angenommen in allen Instrumenten in der Verumphase geringer eingeschätzt wird, wird

zur Signifikanzprüfung der Mittelwertunterschiede nicht einseitig, sondern zweiseitig getestet. Die Unterschiede zwischen der Baseline und der Verumphase erreichen jedoch weder für die Tagebuchdaten ($t(10)=-1,20$; nicht signifikant= n.s.) und MPI-D-Daten ($t(6)=1,29$; n.s.), noch für die Interviewdaten ($t(9)=1,66$; n.s.) statistische Signifikanz.

Einen leichten Anstieg der Phantomschmerzintensität in der **Plazebophase** zeigen die Tagebuchwerte ($t(9)=-1,70$; n.s.) und die Daten des MPI-D ($t(5)=0,90$; n.s.) gegenüber den Baselinewerten. In den Interviewdaten ist dagegen eine geringe Schmerzreduktion erkennbar ($t(6)=0,71$; n.s.). Die Differenzen zur Erhebung vor Behandlungsbeginn sind für alle drei Erhebungsinstrumente nicht signifikant.

Im Vergleich der beiden Behandlungsphasen zeigen sich in der Plazebophase höhere Ratings sowohl in den Tagebüchern ($t(9)=-0,10$; n.s.) wie auch in den MPI-D Werten ($t(5)=-0,62$; n.s.) und Interviewratings ($t(6)=-1,66$; n.s.). Auch hier erreichen die Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Stumpfschmerzen

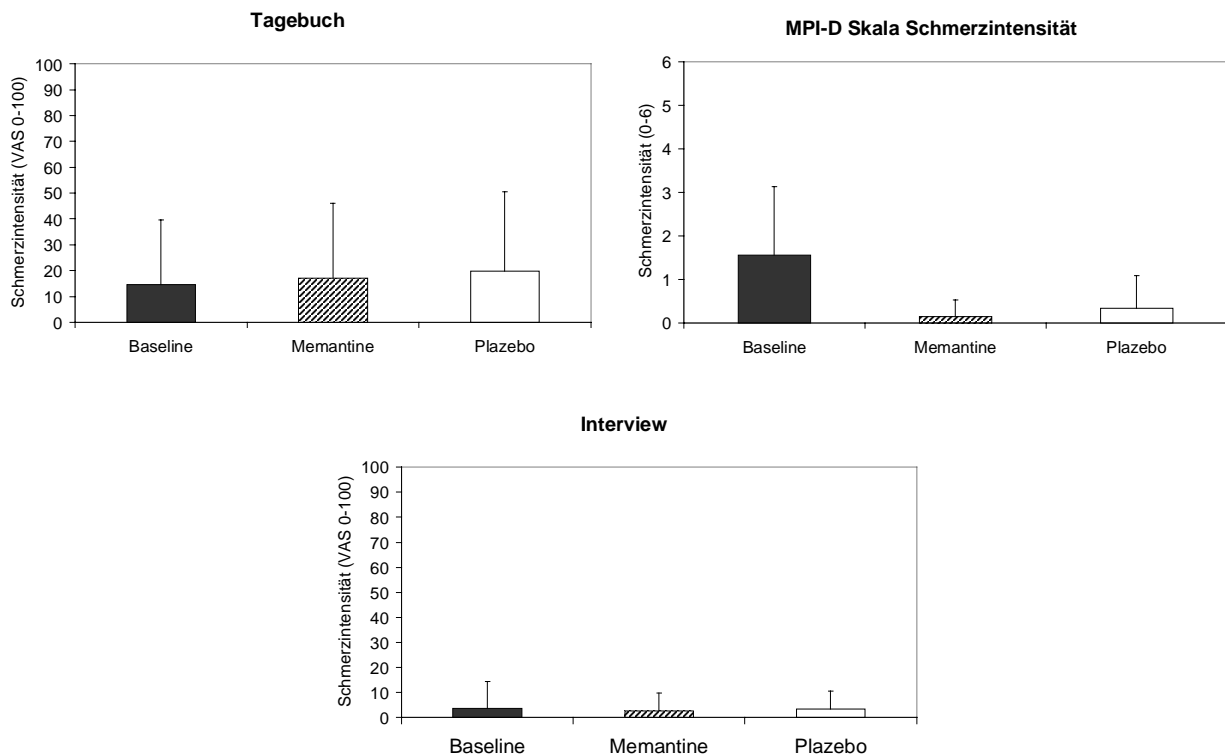


Abb. 11: Mittlere Intensität der Stumpfschmerzen in Schmerztagebuch, MPI-D und Interview über die Gesamtstichprobe

Die Intensität der Stumpfschmerzen steigt in den Durchschnittswerten der Tagebuchprotokolle in der **Verumphase** im Vergleich zum Zeitraum vor Behandlungsbeginn leicht an ($t(8)=-1,10$; n.s.). Einen leichten, aber nicht signifikanten Rückgang der Stumpfschmerzen unter der Memantinemedikation zeigen dagegen die MPI-D-Werte ($t(4)=2,53$; n.s.) und die Interviewdaten ($t(7)=0,29$; n.s.).

Gleiches gilt für den Vergleich zwischen der **Plazebophase** und der Baseline: In den Tagebuchprotokollen geben die Patienten einen Anstieg der Stumpfschmerzintensität an ($t(7)=-0,98$; n.s.), die MPI-D-Werte ($t(3)=0,49$; n.s.) und Interviewdaten ($t(4)=0,44$; n.s.) weisen einen Schmerzurückgang auf.

Im Vergleich beider Behandlungsweisen liegen die Werte für die Stumpfschmerzintensität in der Plazebophase in allen drei Erhebungsinstrumenten über denen der Verumphase. Der Unterschied wird jedoch weder für die Tagebuchdaten ($t(7)=-0,55$; n.s.), noch für den MPI-D ($t(3)=-1,00$; n.s.) oder das Interview ($t(4)=1,00$; n.s.) signifikant.

Da weder die Phantom- noch die Stumpfschmerzen unter der Einnahme von Memantine im Vergleich zur Baseline oder Plazebophase signifikant verringert sind, muß die Hypothese 1 verworfen werden.

Fragestellung 1:

*Es soll untersucht werden, ob die Intensität der **Phantom- und Stumpfeempfindungen** unter der Einnahme der Verummedikation signifikant von der Einschätzung in der Baseline und während der Plazebophase abweichen.*

Da die Intensität der Phantomempfindungen wie die Stumpfeempfindungen im MPI-D nicht erfragt werden, werden zu beiden Beschwerden nur die durchschnittlichen Tagebuch- und Interviewwerte angegeben.

Phantomempfindungen

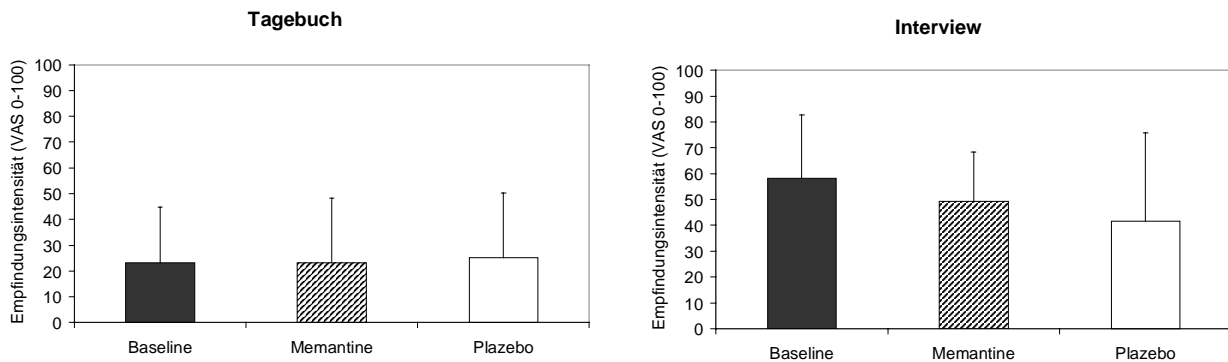


Abb. 12: *Mittlere Intensität der Phantomempfindungen in Schmerztagebuch und Interview über die Gesamtstichprobe*

Wie bei den Phantomschmerzen liegen die Tagebuchwerte für die nicht schmerzhaften Phantomempfindungen in der **Verum**phase leicht über der durchschnittlichen Baselineeinschätzung ($t(10)=-0,08$; n.s.). Die Interviewdaten deuten dagegen auf eine Reduktion der Phantomempfindungen unter der Einnahme von Memantine hin ($t(8)=1,38$; n.s.). In beiden Fällen handelt sich jedoch um nicht signifikante Veränderungen gegenüber der Baselinephase.

Für die **Plazebophase** zeigen die Tagebuchwerte einen Anstieg der Empfindungsintensität ($t(9)=-0,75$; n.s.), während die Daten des Interviews auf eine Reduktion der Phantomempfindungen unter Plazebomedikation hindeuten ($t(6)=0,77$; n.s.). Die Unterschiede zur Baseline bzw. zur Verummedikation werden jedoch wiederum in beiden Instrumenten nicht signifikant.

Im Vergleich beider Behandlungsgruppen werden im Tagebuch für die Plazebophase höhere Ratings angegeben als für die Verumphase ($t(9)=-0,36$; n.s.). In den Interviewdaten liegen dagegen die Einschätzungen der Verumphase höher ($t(6)=0,52$; n.s.). Auch hier wird keine statistische Signifikanz erreicht.

Stumpfeempfindungen

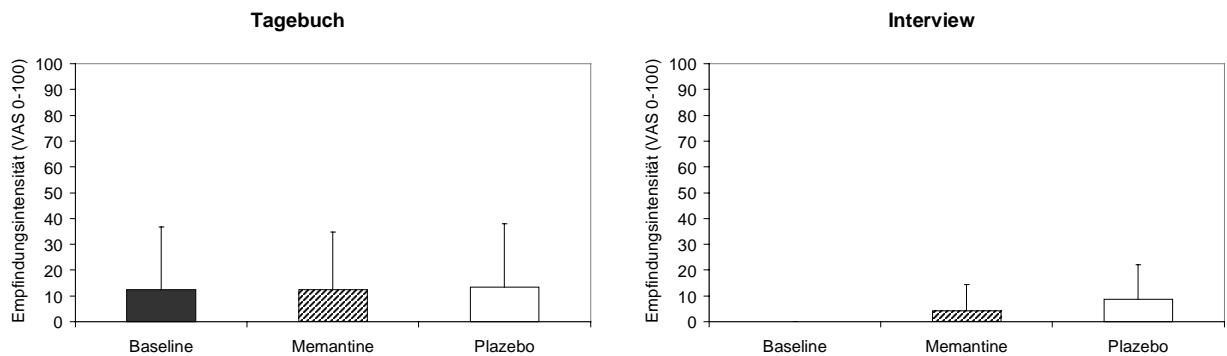


Abb. 13: *Mittlere Intensität der Stumpfeempfindungen in Schmerztagebuch und Interview*

Die Tagebuchwerte zeigen einen leichten Rückgang der Stumpfeempfindungen unter der **Verum**medikation ($t(8)=0,04$; n.s.), während die Interviewdaten auf eine Zunahme in diesem Maß hinweisen ($t(7)=-1,00$; n.s.). Beide Veränderungen sind jedoch nicht signifikant.

Für die **Plazebo**phase ist in beiden Erhebungsinstrumenten eine höhere Stumpfeempfindungsintensität im Vergleich zur Baseline und zur Verumphase erkennbar. Der Unterschied ist jedoch weder für die Tagebuchdaten ($t(7)=1,70$; n.s.) noch für die Interviewdaten ($t(4)= -1,48$; n.s.) statistisch relevant.

Unter der Verummedikation kommt es in den Tagebuchwerten ($t(7)=0,44$; n.s.) und den Interviewangaben ($t(4)=-0,55$; n.s.) zu keiner signifikanten Veränderung der Intensität von Phantom- und Stumpfeempfindungen im Vergleich zur Plazebophase.

Kortikale Reorganisation

Hypothese 2:

Die Patienten weisen vor Beginn der Behandlung eine kortikale Reorganisation auf, die mit der subjektiven Intensität der Phantomschmerzen korreliert.

In den magnetoenzephalographischen Untersuchungen vor Behandlungsbeginn (Baseline) weisen die Patienten im Durchschnitt eine negative kortikale Reorganisation auf, d.h. im Seitenvergleich ist die Unterlippe auf der amputierten Seite mehr inferior-lateral gelegen ($M=-0,65^\circ$; $SD=6,32$). Der Vergleich der Daten zwischen den einzelnen Patienten wie auch die große Standardabweichung weisen auf erhebliche Unterschiede hin (s. Tab. 3):

Tab. 3: Kortikale Reorganisation bei Aufnahme in die Teilstudie I

Code	207	208	209	210	212	213	214	215	216	217
kortikale Reorganisation in °	-2,78	7,05	-5,21	2,5	-13,45	-5,92	-1,41	3,59	4,5	4,65

Als Maß für die Phantomschmerzintensität, die mit dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation korreliert wird, wird die aktuelle Einschätzung vor Beginn der MEG-Messung

verwendet. Im Durchschnitt geben die Patienten hier eine Phantomschmerzintensität von VAS 44,60 ($SD= 36,01$) an. Diese Angabe zeigt eine signifikant positive Korrelation mit den Tagebuchangaben der Baselinephase ($r=.74$; $p<0.05^*$) und dem MPI-D Wert für die Intensität der Phantomschmerzen in der Baseline ($r=.73$; $p<0.05^*$). Es kann damit davon ausgegangen werden, daß das Rating vor Messungsbeginn repräsentativ ist für die durchschnittliche Schmerzempfindung vor Behandlungsbeginn.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme besteht zwischen der subjektiven Intensität von Phantomschmerzen und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation kein signifikanter Zusammenhang ($r= -0,19$).

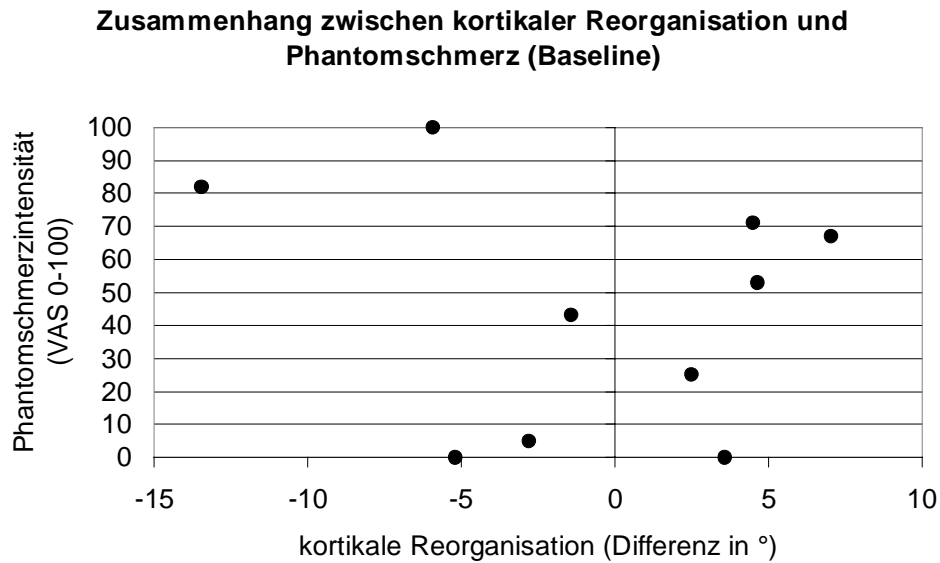


Abb. 14: Korrelation zwischen der subjektiven Phantomschmerzintensität und dem Ausmaß kortikaler Reorganisation (in °)

Hypothese 3:

Unter der Verummedikation wird im Vergleich zur Baseline und zur Placebophase ein signifikanter Rückgang der kortikalen Reorganisation beobachtet.

Unter der Verummedikation steigt das Ausmaß kortikaler Reorganisation im Vergleich zur Baseline ($t(10)=-2,93$; $p<0,05^*$) wie zur Placebophase ($t(10)=3,17$; $p<0,01^{**}$) signifikant an. Es wurde eine zweiseitige Testung durchgeführt, da sich die Phasen nicht in der erwarteten Richtung unterschieden.

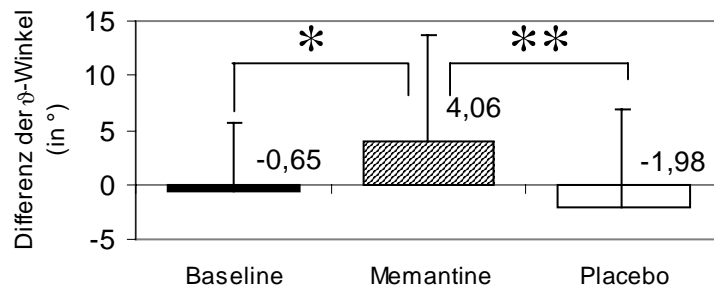


Abb. 15: Gruppenmittelwerte für die kortikale Reorganisation über die Baseline- und beide Behandlungsphasen (Differenz der ϑ -Winkel in °)

Da die kortikale Reorganisation als Differenz aus der Lokalisation der Unterlippe der gesunden Seite und der amputierten Seite definiert ist, können positive Werte auch allein durch eine veränderte Lokalisation der Unterlippe der gesunden Seite entstehen. Daß sich unter der Einnahme von Memantine tatsächlich die Lokalisation der Unterlippe verändert (d.h. sich in das deafferentierte Areal verschiebt), zeigt der Unterschied zur Lokalisation während der Baselinephase im Vergleich zur Veränderung bei Placebomedikation ($t(10) = 2,02$; $p < 0,05^*$):

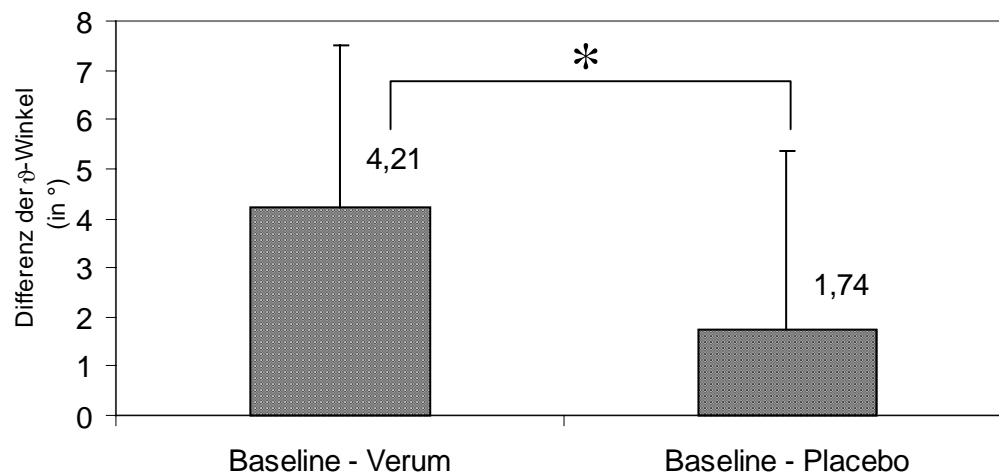


Abb. 16: Veränderung der Lokalisation der Unterlippe auf der amputierten Seite im Phasenvergleich (Differenz der θ -Winkel)

Blockade des Plexus brachialis

Hypothese 4:

Es wird erwartet, daß bei Patienten, bei denen die Blockade des Plexus brachialis zu einer deutlichen Reduktion des Phantom- und Stumpfschmerzes führt, ein Rückgang der kortikalen Reorganisation beobachtet werden kann.

Da die diagnostische Blockade und anschließende MEG-Messung unter Anästhesie nur bei drei der elf Patienten durchgeführt werden konnte, werden die Ergebnisse für die einzelnen Patienten dargestellt. In den Abbildungen 17-19 sind die Lokalisationen der Unterlippen der Messung vor Behandlungsbeginn (Kreis) und unter der Blockade des Plexus brachialis (Rechteck) dargestellt.

Bei **Patient 212**, der unter Phantom- und Stumpfschmerzen nach traumatischer Amputation des linken Armes leidet, wurde die Blockade vier Wochen nach Aufnahme in die Studie durchgeführt. Zur Baselinemessung hatte er eine Phantomschmerzintensität von VAS 82 und Stumpfschmerzintensität von VAS 42 angegeben. Für diesen Zeitpunkt war eine negative Reorganisation von $-13,45^\circ$ berechnet worden.

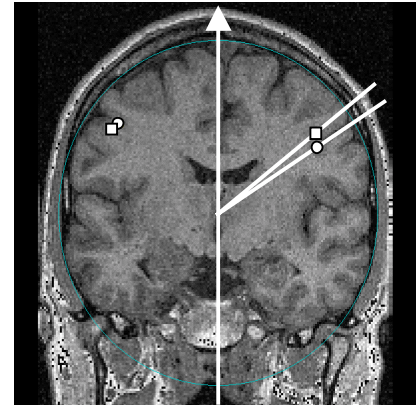


Abb. 17: Kortikale Reorganisation bei Patient 212

Unter der diagnostischen Blockade kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Stumpfschmerzen auf VAS= 0, während die Intensität der Phantomschmerzen nur leicht abnimmt (VAS 72). Die magnetoenzephalographische Messung unter der Anästhesie zeigt eine Zunahme der kortikalen Reorganisation auf eine Seitendifferenz von $-7,82^\circ$. Die Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite ist dabei superior der Lokalisation der Ausgangsmessung lokalisiert und hat sich um $5,70^\circ$ weiter in das deafferentierte Areal verschoben (s. Abb. 17).

Patient 213 (s. Abb. 18) gab nach traumatischer Amputation der rechten Hand zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Phantomschmerzintensität von VAS 100 an. Stumpfschmerzen hatte er nicht. Die magnetoenzephalographische Untersuchung zu Beginn zeigt eine negative kortikale Reorganisation im Seitenvergleich von $-5,92^\circ$.

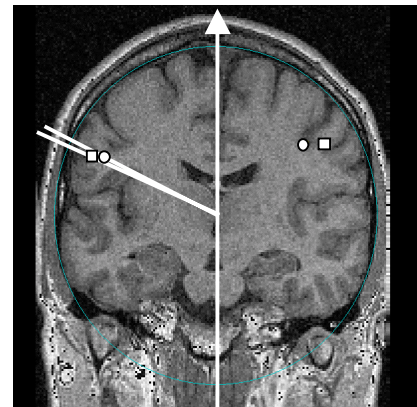


Abb. 18: Kortikale Reorganisation bei Patient 213

Unter der Anästhesie wird ein vollständiger Rückgang der Phantomschmerzen auf VAS 0 beobachtet. Die Intensität der Stumpfschmerzen ist ebenfalls VAS 0. Die erneute Bestimmung der kortikalen Reorganisation zeigt im Vergleich zur Ausgangsmessung keinen bedeutsamen Unterschied. Die Seitendifferenz beträgt $-6,28^\circ$. Vergleicht man

ausschließlich die Veränderung der Lokalisation der Unterlippe auf der amputierten Seite, so findet man eine weitere Abwärtsbewegung um $1,57^\circ$ im Vergleich zur Anfangsmessung. Die kortikale Reorganisation hat hier unter der Regionalanästhesie abgenommen.

Bei **Patient 215** treten nach traumatischer Amputation von DV rechts kurz anhaltende, aber intensive Phantomschmerzattacken auf. Am Tag der Erstdiagnostik ist er jedoch schmerzfrei (Phantomschmerzen VAS 0, Stumpfschmerzen VAS 0). Dieser Patient weist eine positive kortikale Reorganisation von $3,59^\circ$ vor Beginn der Behandlung auf. Im Seitenvergleich ist die Unterlippe der amputierten Seite mehr medial lokalisiert als die Unterlippe der gesunden Seite.

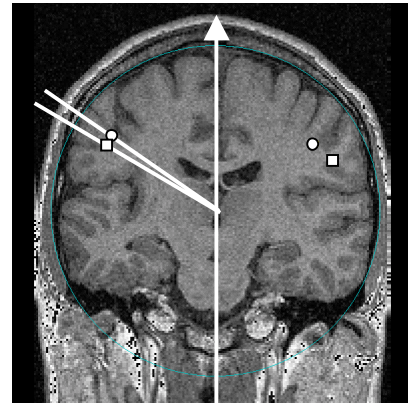


Abb. 19: Kortikale Reorganisation bei Patient 215

Unter der Blockade des Plexus brachialis gibt der Patient ebenfalls an, keine Schmerzen zu haben. Es zeigt sich jedoch eine Veränderung der kortikalen Reorganisation, die bei Anästhesie stärker ausgeprägt ist als bei Aufnahme in die Studie. Hier beträgt die Seitendifferenz $9,22^\circ$. Wie Abb. 19 zeigt, ist diese starke Seitendifferenz jedoch primär auf eine Abwärtsbewegung der Lokalisation der Unterlippe auf der gesunden Seite bedingt. Die Lokalisation der Unterlippe auf der amputierten Seite verändert sich dagegen nur um $4,92^\circ$ und ist im Vergleich zur Vormessung lateraler lokalisiert.

Psychische Beeinträchtigung

Hypothese 5:

Es wird erwartet, daß das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung (verminderte Gesamtaktivität und vermindertes aktives Bewältigungsverhalten, erhöhter Gesamtstreß, katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und Depressivität, affektive Verstimmung und schmerzbedingte

Beeinträchtigung) mit der subjektiven Intensität der Phantom- und Stumpfschmerzen (Tagebuchwerte) korreliert.

Tab. 4: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten über die drei Beobachtungsphasen (M= Mittelwert; SD= Standardabweichung)

		Baseline	Memantine	Plazebo
MPI-D Skala "Gesamtaktivität"	M	2,22	2,28	2,50
	SD	0,99	0,89	1,10
MPI-D Skala "schmerzbedingte Beeinträchtigung"	M	2,53	2,76	2,92
	SD	1,36	1,28	1,49
MPI-Skala "affektive Verstimmung"	M	2,45	3,26	2,86
	SD	0,91	1,55	1,71
MPI-D Skala "Lebenskontrolle"	M	4,20	3,11	3,62
	SD	0,79	1,61	1,80
FSS Skala "aktives Bewältigen"	M	2,46	2,69	2,40
	SD	0,95	1,05	0,78
FSS Skala "Katastrophisieren"	M	1,51	1,38	1,11
	SD	1,26	1,03	0,94
KFB "Gesamtstreß"	M	1,93	1,87	1,56
	SD	0,79	1,03	0,88
SDS "Depressivität" (Indexscore)	M	46,63	51,63	48,13
	SD	11,89	11,10	9,14

Der Vergleich zwischen den Werten der Baseline und der **Verum**phase zeigt, daß es unter der Einnahme von Memantine zu einem leichten Anstieg in den Variablen „Gesamtaktivität“, „aktives Bewältigen“ und einer Abnahme in den Variablen „Katastrophisieren“ und „Gesamtstreß“ kommt. Dagegen steigt die Einschätzung für die Skalen „schmerzbedingte Beeinträchtigung“, „affektiver Distress“ und „Depressivität“ und sinkt für die Skala „Lebenskontrolle“. Keiner dieser Veränderungen erreicht bei einseitiger Testung eine statistische Signifikanz.

In der **Plazebo**phase steigt im Vergleich zur Baseline die Gesamtaktivität und für die Skalen „Katastrophisieren“ und „Gesamtstreß“ wird ein geringerer Score angegeben. Die schmerzbedingte Beeinträchtigung nimmt jedoch ebenso zu wie die Depressivität und der affektive Distress. Darüber hinaus geben die Patienten geringere Werte für die

Skalen „Lebenskontrolle“ und „aktives Bewältigen“ an. Die Unterschiede zwischen Plazebo- und Baselinephase sind bei einseitiger Testung nicht statistisch signifikant.

Im Vergleich zwischen der **Verum- und der Plazebophase** wird unter der Einnahme von Memantine zwar ein höherer Werte für die aktive Bewältigung angegeben, die übrigen Scores weisen jedoch in Richtung einer stärkeren Beeinträchtigung. Auch die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen erreichen bei einseitiger Testung keine statistische Signifikanz.

Zur Testung des Zusammenhanges zwischen den verwendeten Maßen zur subjektiven Beeinträchtigung und der Intensität von Phantom- bzw. Stumpfschmerzen (Tagebuchwerte) wurden bivariate Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten berechnet. Hier zeigt zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie (Baseline) keine der psychologischen Variablen einen signifikanten Zusammenhang zur Intensität von Phantomschmerzen oder Stumpfschmerzen.

Hypothese 6:

Erwartet wird, daß es bei einer eintretenden Schmerzreduktion in der Verum- und/oder Plazebophase ebenfalls zu einer Reduktion der subjektiven Beeinträchtigung kommt.

Zur Berechnung der Reduktion von Phantom- und Stumpfschmerzen wie der Veränderung in den psychologischen Variablen wurden Differenzwerte zwischen dem Baselinewert und beiden Behandlungsphasen (Baseline – Verumphase, Baseline – Plazebophase) gebildet. Die so berechneten neuen Variablen wurden auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) untersucht. Da keine der Differenzvariablen signifikant von der Normalverteilungsannahme abweicht, wurden Produkt-Moment-Korrelationen berechnet.

Die Veränderung der Phantomschmerzintensität wie der Stumpfschmerzintensität korreliert in beiden Vergleichen nicht in signifikantem Maß mit einer Veränderung in einer der psychologischen Variablen.

Veränderung der Schmerzschwelle

Hypothese 7:

Es wird angenommen, daß unter der Einnahme von Memantine die Schmerzschwelle nicht in signifikantem Maße ansteigt, die natürliche Warnfunktion des Schmerzes also erhalten bleibt.

Für den Vergleich der Schmerzschwelle unter der Verummedikation mit der Baseline und Plazebophase wird jeweils der mittlere Wert aus der Schwelle auf der gesunden und der amputierten Seite gebildet.

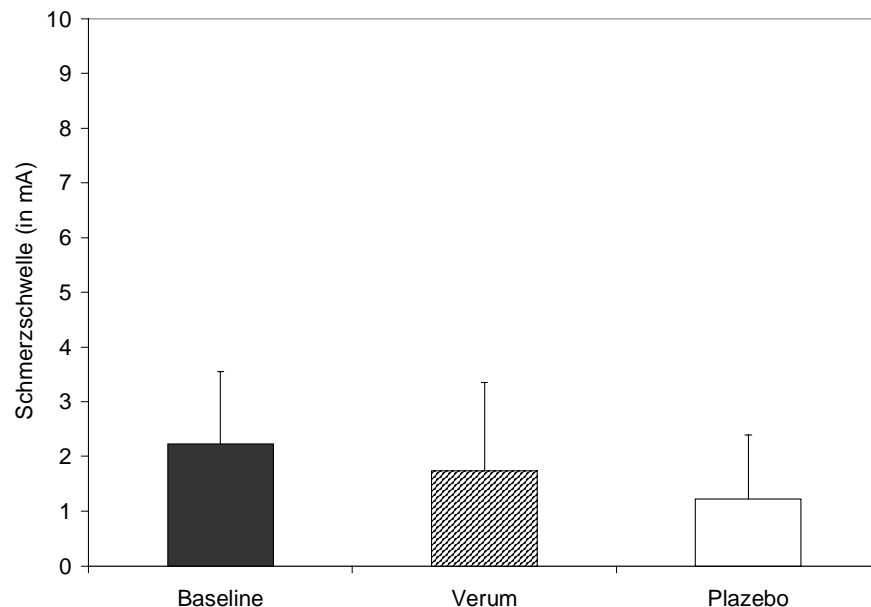


Abb. 20: Gruppenmittelwerte für die Schmerzschwelle (Mittelwert von Messungen an beiden Oberarmen)

In beiden Behandlungsphasen kommt es zu einem Absinken der Schmerzschwelle im Vergleich zur Ausgangsmessung, wobei die Abnahme der Schwelle unter der Plazebomedikation stärker ausgeprägt ist als unter der Einnahme von Memantine. Weder der Unterschied zwischen Baseline und der Verumphase ($t(9)=0,68$; n.s.) noch der Unterschied zwischen der Plazebo- und der Verumphase ($t(8)=1,08$; n.s.) oder zwischen der Baseline und der Plazebophase ($t(8)=1,68$; n.s) erreichen jedoch bei zweiseitiger Testung eine statistische Signifikanz.

Fragestellung 2:

Es soll untersucht werden, inwieweit unter der Verummedikation signifikant stärkere Nebenwirkungen auftreten als in der Baseline- und Plazebophase.

Tab. 5: *Intensität von Nebenwirkungen (Gruppenmittelwerte über die drei Beobachtungszeiträume; jeweils VAS 0-100)*

		Baseline	Memantine	Plazebo
Übelkeit	M	3,03	5,34	4,59
	SD	5,92	8,10	9,34
Müdigkeit	M	20,76	22,00	20,18
	SD	17,88	18,64	21,15
Schwindel	M	4,16	11,59	7,52
	SD	6,34	11,50	11,67
Unruhe	M	13,75	19,83	21,79
	SD	19,23	22,38	27,15
Kopfdruck	M	9,36	11,82	11,65
	SD	13,46	13,33	13,72

Von den vier erfragten Nebenwirkungen Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Unruhe, die typischerweise unter der Gabe von Memantine auftreten, wird für alle eine Intensitätszunahme unter der **Verum**medikation im Vergleich zur Baseline berichtet. Statistische Signifikanz bei einseitiger Testung erreicht dieser Anstieg für die Symptome „Übelkeit“, ($t(10)=-1,78$; $p<0,05^*$), „Schwindel“ ($t(10)=-2,83$; $p<0,01^{**}$) und „Unruhe“ ($t(10)=-2,46$; $p<0,05^*$).

Unter der Gabe des **Plazebo**präparates geben die Patienten im Vergleich mit der Ausgangsphase höhere Werte für die Nebenwirkungen „Übelkeit“, Schwindel“ und „Unruhe“ an. Die Zunahme des Gefühls der Unruhe ist die einzige statistisch signifikante Veränderung von der Baseline zur Plazebophase ($t(9)=-2,36$; $p<0,05^*$).

Im Vergleich zwischen **Verum-** und **Plazebophase** werden unter der Gabe von Memantine höhere Werte für Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel angegeben. Dagegen geben die Patienten an, unter der Plazebomedikation stärkere Unruhe zu empfinden als

unter Verumgabe. Die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsphasen werden jedoch für keines der erfragten Symptome statistisch signifikant.

Die Frage nach der Intensität von verstärktem Kopfdruck war als Kontrollitem in die Tagesprotokolle aufgenommen worden, um eine u.U. auftretende generelle Beschwerdenzunahme zu erfassen. Zwar steigt sowohl unter Gabe des NMDA-Antagonisten wie auch unter Plazebogabe die Intensität für das Symptom „Kopfdruck“ an, es wird aber kein signifikanter Unterschied zur Baseline beobachtet.

In einer offenen Kategorie konnten die Patienten das Auftreten weiterer Nebenwirkungen protokollieren. Angegeben wurden Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Mundtrockenheit, Hypertonie, Schwächegefühl in den Beinen, Sodbrennen, Gewichtszunahme, unangenehmer Geschmack im Mund, Gefühl von Trunkenheit, Derealisation und gesteigerter Aggressivität oder Agitiertheit und ein starkes Hungergefühl.

Bei einem Patienten (Code 213) trat bei der Dosissteigerung von 20mg auf 30mg mit Beginn der dritten Einnamewoche starke Unruhe, Mundtrockenheit und ein erhöhter Blutdruck auf. Nach Rücksprache mit dem Studienarzt erfolgte eine Dosisreduktion auf 20mg, die bis zum Ende der vierten Woche eingenommen wurden. Unter der verringerten Dosierung traten keine verstärkten Nebenwirkungen mehr auf. Fünf weitere Patienten (Code 208, 209, 210, 215, 216) fühlten sich vor allem durch den starken Schwindel und ein Gefühl der Derealisation stark eingeschränkt, nahmen jedoch auf eigenen Wunsch das Medikament weiter in der geplanten Dosierung. Bei zwei Patienten (Code 209, 215) nahm die Intensität der Nebenwirkungen im Verlauf der vierwöchigen Behandlungsphase ab, bei drei Studienteilnehmern (208, 210, 216) hielten die Beschwerden an oder verstärkten sich sogar bis zum Ende der Einnahmezeit.

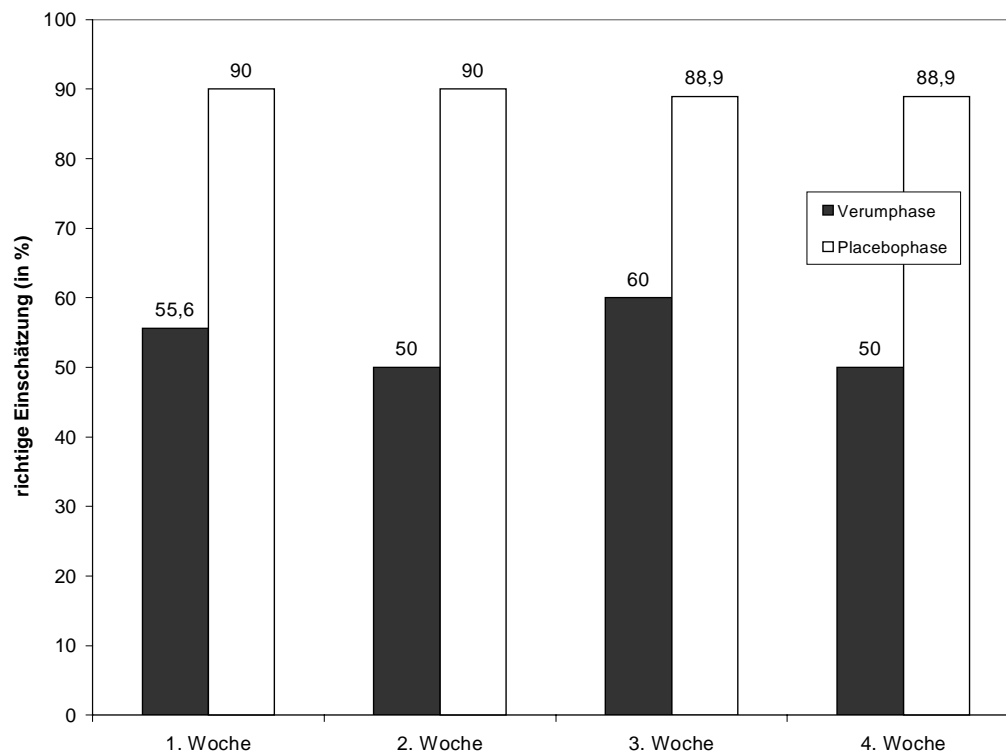
Plazebokontrolle

Fragestellung 3:

Es wird erwartet, daß die Studienteilnehmer in beiden Behandlungsphasen nicht sicher unterscheiden können, ob sie die Verummedikation oder das Plazebopräparat einnehmen.

Angegeben wird der prozentuale Anteil der richtigen Einschätzungen für die vier Behandlungswochen in der Verum- wie in der Placebophase.

Abb. 21: Placebokontrolle: richtige Einschätzungen der Patienten am Ende beider Behandlungsphasen, welches Präparat eingenommen wurde (in %)



Unter der Verummedikation ist es für die Patienten deutlich schwerer einzuschätzen, ob sie die Verummedikation oder das Placebopräparat erhalten haben. Die richtigen Einschätzungen wurden bei der Auswertung als „1“ kodiert, die falschen als „2“. Zur Berechnung der Signifikanz wird ein χ^2 -Einstichproben t-Test gegen den Wert „1,5“, der die Zufallseinschätzung wiedergibt, gerechnet (zweiseitige Testung).

Es zeigt sich, daß die Patienten unter der Einnahme von Memantine nicht sicher waren, welches Präparat sie einnehmen. Bei der Einnahme des Placebopräparates schätzten sie die erhaltene Medikation dagegen zuverlässig richtig ein, so daß ihr Wert signifikant von der Zufallswahrscheinlichkeit abweicht (1. Woche: $t(9)=-4,00$; $p<0.01^{**}$; 2. Woche: $t(9)=-4,00$; $p<0.01^{**}$; 3. Woche: $t(8)=-3,5$; $p<0.01^{**}$; 4. Woche: $t(8)=-3,5$; $p<0.01^{**}$).

6.4 Diskussion

In der ersten Teilstudie der vorliegenden Untersuchung wurde in einem plazebokontrollierten Doppelblind-cross-over-Design der Effekt einer pharmakologischen Blockade von Glutamatrezeptoren des NMDA-Subtyps auf chronische Phantom- und Stumpfschmerzen sowie schmerzassoziierte Veränderungen im primären somatosensorischen Kortex (SI) geprüft.

Effekt des NMDA-Antagonisten Memantine auf chronische Phantom- und Stumpfschmerzen

Die Ergebnisse zur Schmerzsymptomatik zeigen, daß der verwendete NMDA-Antagonist Memantine weder im Phantomglied noch im Stumpfbereich zu einer signifikanten Schmerzreduktion führt.

Anders als akute Schmerzen, die vornehmlich zu einer Aktivierung von Glutamatrezeptoren des AMPA-Subtyps führen, hat die andauernde schmerzhafte Reizung eine Beteiligung des NMDA-Rezeptorsubtyps zur Folge (Dougherty et al., 1992; Zhai & Traub, 1999). Substanzen, die die Erregung von NMDA-Rezeptoren blockieren (sog. NMDA-Antagonisten), sind in der Lage, die Sensibilisierung am spinalen Hinterhorn zu beeinflussen. So führt die Applikation von NMDA-Antagonisten in tierexperimentellen Modellen chronischer neuropathischer Schmerzen zu einer verringerten Schmerzreaktion (Carlton et al., 1995; Advokat & Rhein, 1995; Eisenberg et al., 1995). An gesunden Probanden wurden NMDA-Antagonisten ebenfalls erfolgreich getestet: Während akute Schmerzreize nicht verändert waren, konnten experimentell induzierte Kennzeichen neuropathischer Schmerzen wie Allodynie oder wind-up verringert werden (Arendt-Nielsen et al., 1995; Ilkjaer et al., 1996; Warncke et al., 1997; Andersen et al., 1996; Guirimand et al., 2000). Für Patienten mit neuropathischen Schmerzen liegen positive Ergebnisse bei Postherpetischer Neuralgie (Eide et al., 1995), zentral bedingten Schmerzen und posttraumatischen Schmerzen (Max et al., 1995) vor.

Die Aufrechterhaltung der Schmerzen scheint jedoch nicht ausschließlich über die Aktivität am NMDA-Rezeptor vermittelt zu sein. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, daß NMDA-Rezeptoren lediglich an der Induktion der zentralen Sensibilisierung beteiligt sind, deren Aufrechterhaltung aber nicht primär von NMDA-

Rezeptor abhängig ist (Hudspith et al., 1999; Myers et al., 2000; Ben-Ari, 1992). Auch in Untersuchungen an Patienten mit neuropathischen Schmerzen zeigt sich, daß NMDA-Antagonisten bei chronischen Schmerzen weniger effektiv sind, als in der Verhinderung der Chronifizierung (Eisenberg et al., 1994; Nelson et al., 1997). Bei den Patienten der Teilstudie I, die seit Monaten bis Jahren unter Phantomschmerzen leiden, kann davon ausgegangen werden, daß die Induktionsphase der Sensibilisierung bereits abgeschlossen ist und hier aufrechterhaltende Prozesse im Vordergrund stehen. Unsere Ergebnisse zum unzureichenden analgetischen Effekt von Memantine auf chronische Phantom- und Stumpfschmerzen unterstützen die Vermutung, daß eine anhaltende Sensibilisierung nicht ausschließlich über NMDA-Rezeptoren vermittelt wird.

Eine weitere Erklärung für den ausbleibenden analgetischen Effekt könnte die im Vergleich zu anderen NMDA-Rezeptorantagonisten wie MK-801, PCP oder Ketamin geringe Potenz von Memantine am NMDA-Rezeptor sein. Memantine besitzt eine weitaus geringere Rezeptoraffinität und damit verbunden eine schnellere Pharmakokinetik (Kornhuber et al., 1994). Der NMDA-Antagonist bindet spannungsabhängig und nur für kurze Zeit am Rezeptor, so daß die physiologische Transmission am Glutamatrezeptor nicht beeinträchtigt wird. Diese Eigenschaft ist dafür verantwortlich, daß psychomimetische Nebenwirkungen wie Unruhe oder Verwirrtheit, die die Compliance der Patienten gefährden, unter Memantine vergleichsweise selten auftreten (Parsons et al., 1999). Möglicherweise reicht jedoch auf der anderen Seite die antagonistische Wirkung dieser Substanz nicht aus, um Sensibilisierungsprozesse, wie sie bei neuropathischen Schmerzen auftreten, zu unterbinden. Die meisten positiven Berichte über die analgetische Wirkung von NMDA-Antagonisten liegen für das höher potente Ketamin vor, das z.B. bei Patienten mit Fibromyalgie (Graven-Nielsen et al., 2000), Komplexem Regionalem Schmerzsyndrom, Typ II (Takahashi et al., 1998) oder postherpetischer Neuralgie (Eide, 1994, Klepstad & Borchgrevink, 1997) zu einer deutlichen Minderung der Schmerzen führte. Für Substanzen mit geringerer Rezeptoraffinität wie Dextromethorphan, Amantadin oder Memantine ist die analgetische Potenz weniger eindeutig belegt (McConaghy et al., 1998; Nelson et al., 1997; McQuay et al., 1994; Medrik-Goldberg et al., 1999). Auch die Einnahmedauer von nur vier Wochen trägt möglicherweise dazu bei, daß der NMDA-Antagonist keine Verringerung der Schmerzintensität bewirkt.

Der Effekt von Memantine auf die nicht-schmerzhaften Empfindungen im Stumpf und Phantomglied konnte an dieser Stichprobe nur unzureichend untersucht werden, da die Intensität beider Beschwerden bereits in der Baselinephase gering war. Aufgrund des Wirkprofils von NMDA-Antagonisten ist jedoch eine Veränderung nicht-schmerzhafter Empfindungen nicht zu erwarten.

Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation, Phantom- und Stumpfschmerzen: Replikation der Effekte einer Regionalanästhesie

Periphere Amputationen erzeugen eine Deafferentierung im primären kortikalen Projektionsareal des amputierten Körperteils, das anschließend durch Stimulation von Körperteilen aktiviert wird, deren Repräsentation dem deafferentierten Teil benachbart liegen. Es konnte gezeigt werden, daß bei chronischen Patienten das Ausmaß dieser kortikalen Reorganisation mit der subjektiven Intensität von Phantomschmerzen korreliert (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997). In der vorliegenden Studie findet sich zu Beginn der Untersuchung dieser enger Zusammenhang für die Gesamtgruppe von 11 Patienten nicht ($r = -0.19$). In der Korrelationsanalyse wird jedoch erkennbar, daß die Werte von zwei Patienten durch eine Kombination aus hoher Schmerzintensität und negativen Reorganisationswerten (d.h. die Lippenrepräsentation ist aus- statt eingewandert) zu einer deutlichen Veränderung der Ergebnisse führen. Beide Patienten befinden sich aufgrund ihrer Schmerzsymptomatik in einem laufenden behördlichen Verfahren (Antrag auf Asyl bzw. Berentung), was eine erhöhte Funktionalität der Schmerzen und eine Tendenz zu einem höheren Schmerzrating nahelegt. Schließt man die beiden Patienten aus der Berechnung des Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der Intensität der Phantomschmerzen aus, so ergibt sich eine durchschnittliche kortikale Reorganisation von 1.61° und eine Korrelation von $r = 0.68$ zwischen dem Maß für die Schmerzstärke und der kortikalen Reorganisation. Frühere Ergebnisse werden dadurch im Trend bestätigt.

Zwischen der vorliegenden Untersuchung und früheren Studien unserer Arbeitsgruppe bestehen jedoch gravierende Unterschiede, die einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschweren. Im Vergleich zu den Patienten der Studien von Flor et al. (1995) und Birbaumer et al. (1997) liegt die Amputation der hier untersuchten Patienten deutlich kürzer zurück. Die Patienten der früheren Untersuchungen wurden im Durchschnitt 17,6 Jahre bzw. 24,3 Jahre nach der Amputation in die Studie aufgenommen. In der

vorliegenden Studie liegt die mittlere Zeitspanne zwischen Deafferentierung und Studienbeginn bei 11 Jahren, wobei die Amputation bei der Mehrzahl der Patienten deutlich kürzer zurückliegt. Zudem weist die untersuchte Stichprobe hier eine erhebliche Streuung auf: Es wurde sowohl ein Patient behandelt, der vor 54 Jahren amputiert wurde, als auch Personen, die erst vor wenigen Monaten einen Teil ihrer oberen Extremität verloren hatten. Möglicherweise müssen jedoch auch bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß kortikaler Reorganisation und dem Phantomschmerz verschiedene Chronifizierungsgrade oder unterschiedlichen Phasen der Reorganisation in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Deafferentierung und Untersuchung unterschieden werden.

In die hier berichtete Untersuchung wurden zudem zwei Patienten aufgenommen, bei denen keine Amputation, sondern ein Ausriß des Plexus brachialis vorlag. Bei Patienten mit derartigen Verletzungen ist der deafferentierte Arm noch vorhanden, sensorische und motorischen Funktionen sind jedoch gar nicht mehr oder nur noch in minimalem Maße erkennbar. Inwieweit sich Patienten mit einem Plexusausriß von Amputationspatienten im Hinblick auf die Mechanismen, die ihrem Deafferentierungsschmerz zugrund liegt, unterscheiden, ist nicht bekannt. Folgt man der Idee des Körperschemas (Berlucchi & Aglioti, 1997), so trägt neben sensorischen Informationen auch visueller Input zur Wahrnehmung des eigenen Körpers bei. Hier unterscheiden sich beide Patientengruppe deutlich. Merzenich (1998) weist darüber hinaus darauf hin, daß periphere und zentrale Deafferentierungen im Hinblick auf ihre Konsequenzen für Reorganisationsprozesse differieren. Bei zentralen Deafferentierungen nach Rückenmarksverletzungen degenerieren die Neuronen des Hinterwurzelganglions und Thalamus, während nach peripheren Amputationen die Hinterwurzel und thalamische Strukturen intakt bleiben.

In einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe wurden bei Patienten mit Phantomschmerzen nozizeptive Afferenzen aus der Peripherie mit einer Lokalanästhesie am axillären Plexus blockiert (Birbaumer et al., 1997). Patienten, die unter der Blockade eine Reduktion der Phantomschmerzen angaben, zeigten auch einen Rückgang der kortikalen Reorganisation, d.h. die Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite hatte sich aus dem ehemaligen Handareal zurückgezogen.

In der vorliegenden Studie konnte zur Replikation der früheren Befunde nur bei drei der sechs Patienten, die eine diagnostische Blockade erhielten, zusätzlich eine Bestimmung

der kortikalen Organisation durchgeführt werden. Die Plexusblockade erfolgte vor Beginn der Behandlung, so daß die Studienteilnehmer zu diesem Zeitpunkt noch nicht mit der Einnahme des Prüfpräparates begonnen hatten. Wie in anderen Studien, in denen der Effekt peripherer Therapiemaßnahmen wie transkutane elektrische Nervenstimulation, Lokalanästhesien oder Sympathikusblockaden auf die Intensität der Phantomschmerzen untersucht wurde, bewirkt die Stumpfblockade nicht bei allen Patienten eine Reduktion der Phantomschmerzen. Bei einem der sechs Patienten blieb die Stärke der Phantomschmerzen unter der Blockade unverändert. Von den drei Patienten, bei denen unter der Regionalanästhesie eine magnetoenzephalographische Messung durchgeführt wurde, berichtete einer eine deutliche Verringerung der Phantomschmerzen. Wie in der Untersuchung von Birbaumer et al. (1997) dargestellt, vergrößert sich parallel der ϑ -Abweichungswinkel für die Lokalisation der Unterlippe auf der amputierten Seite im Vergleich zur Ausgangsmessung und die kortikale Reorganisation bildet sich zurück.

Bei einem weiteren Patienten bewirkt die Regionalanästhesie lediglich eine Reduktion der Stumpfschmerzen, die Phantomschmerzen bleiben dagegen nahezu unverändert. Gleichzeitig nimmt die kortikale Reorganisation zu, d.h. die Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite schiebt sich weiter in das deafferentierte Areal vor. Zum Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der Intensität von Stumpfschmerzen ist bislang wenig bekannt. In der Untersuchung von Flor et al. (1995) zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen.

Einfluß des NMDA-Antagonisten Memantine auf die kortikale Reorganisation nach Langzeitdeafferentierung

Analog zu der NMDA-abhängigen Sensibilisierung im spinalen Hinterhorn kann vermutet werden, daß die Reorganisation als Prozeß kortikaler Plastizität über NMDA-Rezeptoren vermittelt wird (Garraghty & Muja, 1996; Myers et al., 2000). Unklar ist jedoch auch hier, ob die NMDA-Rezeptoren vornehmlich an der Induktion derartiger Lernprozesse beteiligt sind oder auch deren Aufrechterhaltung eine Aktivierung dieses Glutamatrezeptorsubtyps erfordert. Mit dem Einsatz eines NMDA-Antagonisten bei Langzeitamputierten sollte daher untersucht werden, ob die kortikale Reorganisation, die bei Patienten mit Phantomschmerzen auftritt, verringert werden kann.

Anders als angenommen, wird bei Patienten der vorliegenden Untersuchung unter dem NMDA-Antagonisten eine Zunahme der Reorganisation beobachtet: Die Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite ist nach der vierwöchigen Einnahme von Memantine deutlich weiter medial-superior gelegen als die Repräsentation der Unterlippe auf der gesunden Seite. Auch im direkten Vergleich der Unterlippenlokalisation vor Beginn der Behandlung und unter dem NMDA-Antagonisten zeigt sich die Verschiebung in Richtung des deafferentierten Areals. Da sich die Ausdehnung der Lippenrepräsentation sowohl im Vergleich zur Ausgangsmessung wie auch zur Messung unter der Placebomedikation zeigt, kann ein Erwartungseffekt durch die Behandlung weitgehend ausgeschlossen werden.

In einer kürzlich publizierten Studie untersuchte die Arbeitsgruppe um Garraghty die Wirkung des kompetitiven NMDA-Antagonisten CPP auf eine bereits bestehende Reorganisation in Area 3b (Myers et al., 2000). Drei Affen wurde einen Monat nach Durchtrennung des N. medianus subcutan eine Pumpe implantiert, die über eine bis vier Wochen CPP abgab. In der anschließenden Bestimmung der kortikalen Organisation fand sich kein signifikanter Unterschied zu den Tieren, die keine NMDA-Rezeptorblockade erhalten hatten: Bei allen war eine vollständige Reorganisation erkennbar, d.h. das gesamte ehemalige Repräsentationsareal des N. medianus wurde nun durch den Input angrenzender Finger aktiviert. Myers et al. interpretieren ihre Ergebnisse als Hinweis darauf, daß NMDA-Rezeptoren nicht an der Aufrechterhaltung kortikaler Reorganisation beteiligt sind, da sich die bestehende Reorganisation durch die Gabe des NMDA-Antagonisten nicht zurückentwickelt.

Ein direkter Vergleich dieser Studie mit der vorliegenden Untersuchung scheint unzulässig, da sich beide Arbeiten trotz einer ähnlichen Fragestellung in mehrerlei Hinsicht unterscheiden. In der Untersuchung von Myers et al. wurde der N. medianus auf der Höhe zwischen Handgelenk und Ellenbogen durchtrennt, es wird aber anschließend nur die Repräsentation der benachbarten Finger dargestellt. Der Einfluß des Stumpfes oder der Gesichtsrepräsentation ist in dieser Untersuchung nicht beschrieben. Zum anderen ist das deafferentierte Areal nach Durchtrennung des N. medianus deutlich kleiner als das nach einer Extremitätenamputation. Ein vollständiges Einwandern der benachbarten Areals tritt entsprechend schneller auf und ist möglicherweise ausschließlich auf einen Demaskierungseffekt ehemals unterschwelligen Inputs der benachbarten Finger zurückzuführen. Ist das deafferentierte Kortexareal, das aufgrund der kleineren Läsion bei den Tieren eine geringere

Ausdehnung hat als bei unseren Patienten mit meist größeren Amputationen, bereits gänzlich von angrenzenden Arealen übernommen worden, so könnte eine Zunahme der kortikalen Reorganisation unter dem NMDA-Antagonisten, wie bei den Patienten der vorliegenden Studie, überhaupt nicht mehr beobachtet werden. Parameter, die eine Aussage über Schmerzen nach der Deafferentierung erlauben, wurden von Myers et al. nicht erhoben. In den Studien unserer Arbeitsgruppe (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997) wurde eine Verschiebung des Lippenareals in das deafferentierte kortikale Gebiet aber nur dann beobachtet, wenn die Patienten auch über Phantomschmerzen klagten.

Diese Ergebnisse machen jedoch deutlich, daß in unserer Stichprobe nicht eindeutig von dem Ausmaß kortikaler Reorganisation auf die Intensität von Phantomschmerzen geschlossen werden kann, wie es die deutlich positive Korrelation zwischen beiden Phänomenen in vorangegangenen Untersuchungen impliziert (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997). Obwohl die Reorganisation unter dem NMDA-Antagonisten in signifikantem Maß zunimmt, verändert sich die Phantomschmerzintensität nicht. Neben den bereits diskutierten Besonderheiten der untersuchten Stichprobe, können möglicherweise auch Überlegungen zur funktionellen Bedeutung von Reorganisationsprozessen zur Erklärung herangezogen werden.

Doetsch (1998) schlägt vor, zwei mögliche funktionelle Konsequenzen der Reorganisation zu unterscheiden: Bei der *funktionellen Respezifikation* wird die Stimulation im Bereich der neuen rezeptiven Felder des ehemals deafferentierten Kortex ausschließlich in diesem Körperteil empfunden. Die *funktionelle Konservierung* ist dagegen durch übertragene Empfindungen gekennzeichnet, d.h. die Stimulation im peripheren Areal der neuen rezeptiven Felder führt auch zu einer Sensation im alten Versorgungsgebiet. Entscheidend ist, daß beide Entwicklungen nicht zu unterscheiden sind, solange ausschließlich das Ausmaß der kortikalen Reorganisation betrachtet wird. Es ist jedoch anzunehmen, daß nur im Fall einer funktionellen Konservierung das Ausmaß der Reorganisation mit der Intensität der Phantomschmerzen korreliert. Die Daten der vorliegenden Untersuchung erlauben keine eindeutigen Schlußfolgerungen darüber, ob eine Respezifikation stattgefunden hat oder der Input aus den neuen rezeptiven Feldern mit der alten Repräsentation interferieren. Daß ein derartiger Umlernprozeß bei amputierten Personen stattfinden kann, wurde für thalamische Neurone jedoch bereits gezeigt (Dostrovsky, 1999). Durch Stimulation des

deafferentierten Areal im Thalamus konnten bei Patienten ohne Phantomschmerzen keine Schmerzen ausgelöst werden.

Noch ist wenig darüber bekannt, welche Bedingungen eine Respezifikation begünstigen. Doetsch (1998) vermutet, daß gezieltes sensorisches Training dazu beitragen könnte, daß die ehemals deafferentierten Neurone ausschließlich den neuen Input aus kortikal angrenzenden Gebieten verarbeiten. Huse (2000) trainierte Patienten, die unter Phantomschmerzen litten, mit einer repetitiven taktilen Stimulation an Lippe und Stumpf. Sie beobachtete eine Abnahme der Schmerzintensität sowie eine weitere Ausdehnung der Lippenrepräsentation. Die Stumpfrepräsentation konnte aus meßtechnischen Gründen nicht untersucht werden. Die Kombination aus verringerten Phantomschmerzen und verstärkter kortikaler Reorganisation deutet darauf hin, daß hier tatsächlich eine Respezifikation eingetreten ist.

Psychologische Variablen

Anhaltende Schmerzen führen bei den Betroffenen nicht selten zu einer Verschlechterung der gesamten Lebenssituation: Der Patient fühlt sich nicht mehr imstande, seinen beruflichen und privaten Aktivitäten nachzugehen und beginnt, sich aus seinen sozialen Kontakten zurückzuziehen. Daran gekoppelt nehmen Gedanken der Hilf- und Hoffnungslosigkeit zu, die oft noch durch zahlreiche erfolglose Behandlungsversuche verstärkt werden. 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. In Studien zur Vorhersage der subjektiven Schmerzintensität gehörten die Maße zur Beeinträchtigung durch den Schmerz zu den prädiktionsstärksten (Kröner-Herwig et al., 1996). Insbesondere das Katastrophisieren stand anders als die objektiven Parameter wie die Dauer der Erkrankung in deutlichem Zusammenhang mit der Schmerzintensität.

Die erhobenen Daten zur psychischen Beeinträchtigung und Bewältigungsstrategien der Teilnehmer der vorliegenden Studie zeigen dagegen vor Beginn der Behandlung keine positive Korrelation mit der Stärke der Phantom- oder Stumpfschmerzen. Insgesamt

weisen die verwendeten Diagnoseinstrumente auf eine eher geringe Beeinträchtigung der Patienten hin. Möglicherweise erfassen jedoch auch die eingesetzten Fragebögen nicht die Aspekte psychischer Beeinträchtigung, die bei amputierten Personen im Vordergrund stehen. So berichteten vor allem die Studienteilnehmerinnen, daß sie sich als deutlich weniger attraktiv einschätzen als vor der Amputation oder Situationen meiden, in denen ihre Amputation für andere Personen sichtbar wird. Insbesondere bei den jüngeren der untersuchten Patienten, die noch keinen festen Lebenspartner haben, stehen derartige Überlegungen im Vordergrund. Diese Konsequenzen der Amputation müssen aber nicht zwangsläufig mit einer schmerzbezogenen Beeinträchtigung in Zusammenhang stehen oder zu einer klinisch relevanten Depression führen. Auf den Unterschied zwischen einer schmerzbedingten und einer amputationsbedingten Beeinträchtigung haben bereits Sherman et al. (1987) hingewiesen.

Veränderung der Schmerzschwelle im Stumpfbereich durch den NMDA-Antagonisten Memantine

Ziel der pharmakologischen Intervention bei neuropathischen Schmerzen ist, die übermäßige und anhaltende Erregung nozizeptiver Strukturen zu blockieren. Schmerzempfindungen, die Ausdruck einer akuten Gewebeschädigung sind, sollten dagegen erhalten bleiben, um sinnvolle Schutzreaktionen auf die Schädigung nicht zu behindern. NMDA-Antagonisten reduzieren in experimentellen Untersuchungen vor allem Prozesse anhaltender nozizeptiver Aktivierung (Dougherty et al., 1992; Zhai & Traub, 1999). Bei Akutschmerz war ihre analgetische Wirkung dagegen nur gering ausgeprägt.

In den Werten zur Schmerzschwelle im Stumpfbereich zeigt sich ebenfalls keine signifikante Beeinträchtigung der Detektion akuter schmerzhafter Reize unter dem NMDA-Antagonisten. Die Schwelle verringert sich sogar noch leicht. Da unter der Plazebomedikation ebenfalls eine Abnahme der Schmerzschwelle beobachtet wird, ist anzunehmen, daß die Sensibilität am Stumpf nicht primär durch den NMDA-Antagonist ausgelöst wird, sondern hier eine unsystematische Variation aufgetreten ist, die keine statistische Signifikanz erreicht.

Verträglichkeit des NMDA-Antagonisten Memantine bei Patienten mit chronischem Phantomschmerz und Plazebokontrolle

Unter der Einnahme von NMDA-Antagonisten können psychomimetische Nebenwirkungen auftreten, die im Extremfall einer psychotischen Symptomatik mit Verwirrtheit und Halluzinationen ähneln. Ursache dieser Effekte ist vermutlich 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 verwendeten Präparates zur PCP-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor. Substanzen wie MK-801, die eine ausgeprägte Rezeptorbindung aufweisen und somit hoch effektive NMDA-Rezeptorantagonisten sind, können aus diesem Grund nicht am Menschen eingesetzt werden. Zusätzlich hängen die Nebenwirkungen jedoch auch von der Schnelligkeit der Aufdosierung ab: Je kürzer der Zeitraum, in dem die Dosissteigerung vorgenommen wird, desto stärker sind die auftretenden Nebenwirkungen. Von den Patienten werden gerade die psychomimetischen Nebenwirkungen meist als sehr unangenehm und beeinträchtigend erlebt werden, so daß der klinische Einsatz von NMDA-Antagonisten bislang limitiert ist (Eide et al., 1995; Ilkjaer, 1996; Weber, 1998).

In den beiden Teilstudien wurde ein niederpotenter NMDA-Antagonist verwendet, der sich durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung geben im Vergleich zur Baselinephase verstärkte Übelkeit, Unruhe und ein stärkeres Schwindelgefühl an. Diese Symptome nehmen aber - wenn auch in geringerem Maße - unter der Plazebomedikation ebenfalls zu, so daß diese Unverträglichkeiten nicht ursächlich auf den NMDA-Antagonisten zurückgeführt werden können. Der deutlichste Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zeigt sich in der Angabe zu verstärktem Schwindel, der unter dem NMDA-Antagonisten deutlicher, aber nicht signifikant stärker ausgeprägt ist. Insbesondere bei der Dosissteigerung von 20mg auf 30mg klagen die Patienten über ein Schwindelgefühl, das sich bei einigen Patienten im weiteren Verlauf verliert, bei anderen dagegen konstant bleibt oder zunimmt. Eine langsamere Dosissteigerung bzw. Dosisreduktion bei Auftreten von Nebenwirkungen könnte zu einer besseren Verträglichkeit führen. Weber (1998) schlägt darüber hinaus die zusätzliche Gabe von Anticholinergika wie Scopolamin vor, um die vermutlich zentralnervös vermittelten Nebenwirkungen zu mindern.

Zur Kontrolle möglicher Erwartungseffekte auf die Schmerzsymptomatik sowie der Nebeneffekte wurden die Patienten am Ende jeder Behandlungswoche gefragt, ob sie ihrer Meinung nach das Verumpräparat oder die Plazebomedikation eingenommen haben. Die Ergebnisse zeigen, daß nahezu alle Patienten das Plazebopräparat in allen vier Wochen sicher erkennen konnten. Unter der Einnahme des NMDA-Antagonisten gelingt es dagegen nur etwas der Hälfte der Patienten, eine richtige Einschätzung abzugeben. Unter der Plazebomedikation stellen die Patienten keine Schmerzreduktion und nur leicht verstärkte Nebenwirkungen fest. Insbesondere für die Patienten, die in der ersten Phase das Verumpräparat eingenommen haben und hierunter stärkere Nebenwirkungen entwickelt haben, dürfte die richtige Zuordnung einfach gewesen sein. Daß die Stärke von Übelkeit, Schwindel und Unruhe dennoch gegenüber der Baseline zunimmt, kann damit nicht auf einen Erwartungseffekt zurückgeführt werden. Nehmen die Studienteilnehmer die wirkstoffhaltigen Tabletten ein, ergibt sich aus der Kombination „deutlichere Nebenwirkungen, aber ausbleibende Schmerzreduktion“ keine eindeutige Schlußfolgerung.

7. Teilstudie II:

Plazebokontrollierte Doppelblind-Studie zur Effektivität des NMDA-Antagonisten Memantine bei der Prävention von Phantomschmerzen

7.1 Hypothesen

In der Teilstudie II wurden folgende Hypothesen und Fragestellungen untersucht:

Schmerz- und Empfindungssymptomatik

Hypothese 1: In der Gruppe, die den NMDA-Antagonisten Memantine erhalten hat, werden nach sieben Tagen, vier Wochen und zum Katamnesezeitpunkt nach sechs Monaten signifikant geringere Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen berichtet als in der Plazebogruppe.

Hypothese 2: Es wird angenommen, daß zwischen der Intensität der Phantomschmerzen nach vier Wochen bzw. sechs Monaten und der Zeitdauer zwischen der Amputation und der Aufnahme in die Studien ein signifikant positiver Zusammenhang besteht.

Fragestellung 1: Es soll untersucht werden, ob sich nach sieben Tagen, vier Wochen und sechs Monaten die Intensität der Phantomempfindungen und Stumpfempfindungen zwischen der Memantinegruppe und der Plazebogruppe signifikant unterscheidet.

Kortikale Reorganisation

Fragestellung 2: Es soll untersucht werden, ob bereits eine Woche nach Beginn der Behandlung eine positive kortikale Reorganisation erkennbar ist, d.h. die Unterlippe auf der amputierten Seite im Vergleich zur Unterlippe auf der gesunden Seite mehr mediocranial lokalisiert ist.

Hypothese 3: In der Memantinegruppe ist das Ausmaß der kortikalen Reorganisation nach vier Wochen und sechs Monaten signifikant geringer ausgeprägt als in der Plazebogruppe.

Hypothese 4: Das Ausmaß kortikaler Reorganisation ist zu allen Erhebungszeitpunkten mit der subjektiven Intensität der Phantomschmerzen (Angabe vor MEG-Messung) signifikant positiv korreliert.

Psychometrische Daten

Hypothese 5: Vier Wochen nach Behandlungsbeginn und zum Zeitpunkt der ersten Katamnese nach sechs Monaten ist das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung (verminderte Gesamtaktivität und erhöhter Gesamtstreß, vermehrt auftretende katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und erhöhte Depressivität) in der Gruppe, welche die Plazebomedikation erhalten hat, im Vergleich zur Verumgruppe signifikant erhöht.

Veränderung der Schmerzschwelle

Hypothese 6: Die durchschnittliche Schmerzschwelle (Mittelwert aus amputierter und gesunder Seite) ist in der Memantinegruppe gegenüber der Plazebogruppe signifikant erhöht. Der Aktivierung nozizeptiver Strukturen durch Afferenzen aus dem Wundbereich ist damit erschwert.

Verträglichkeit der Prüfmedikation

Fragestellung 3: Es soll untersucht werden, ob vom Beginn der Studie bis zum Ende der Einnahme der Prüfmedikation nach vier Wochen in der Memantinegruppe signifikant stärkere Nebenwirkungen auftreten als in der Plazebogruppe.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Hypothese 7: Die Studienteilnehmer sind nicht in der Lage, mit über der Zufallswahrscheinlichkeit liegender Sicherheit anzugeben, ob sie die Verummedikation oder das Plazebopräparat erhalten haben.

7.2 Methodik

7.2.1 Experimentelles Design

Die Überprüfung des präventiven Effektes eines NMDA-Antagonisten bei der Entstehung von Phantomschmerzen erfolgt in einem plazebokontrollierten randomisierten Doppelblinddesign (s. Abb. 22). Es werden zwei Behandlungsgruppen unterschieden: Die erste Gruppe erhält zur Amputation zusätzlich zur Regionalanästhesie über vier Wochen den NMDA-Antagonisten Memantine (N=7). Die Teilnehmer der zweiten Gruppe erhalten eine Kombination aus Regionalanästhesie und einem Plazebopräparat (N=8). In beiden Gruppen erfolgt die Aufnahme in die Studie zwei Tage vor der geplanten Amputation, bei traumatischen Amputationen zum frühest

möglichen postoperativen Zeitpunkt. Die Regionalanästhesie wird bis zum siebten postoperativen Tag fortgesetzt, den NMDA-Antagonisten bzw. das Placebopräparat nehmen die Studienteilnehmer bis vier Wochen nach der Operation ein. Zur Einschätzung der Entwicklung von Phantom- und Stumpfschmerzen, bzw. Phantom- und Stumpfeempfindungen führen die Patienten während der vierwöchigen Behandlungsphase ein Schmerztagebuch. Vor Behandlungsbeginn, am zweiten und siebten Tag nach Behandlungsbeginn, sowie nach vier Wochen und sechs Monaten werden magnetoenzephalographische Messungen, eine psychologische Schmerzdiagnostik und psychophysikalische Untersuchungen durchgeführt.

Studiendesign

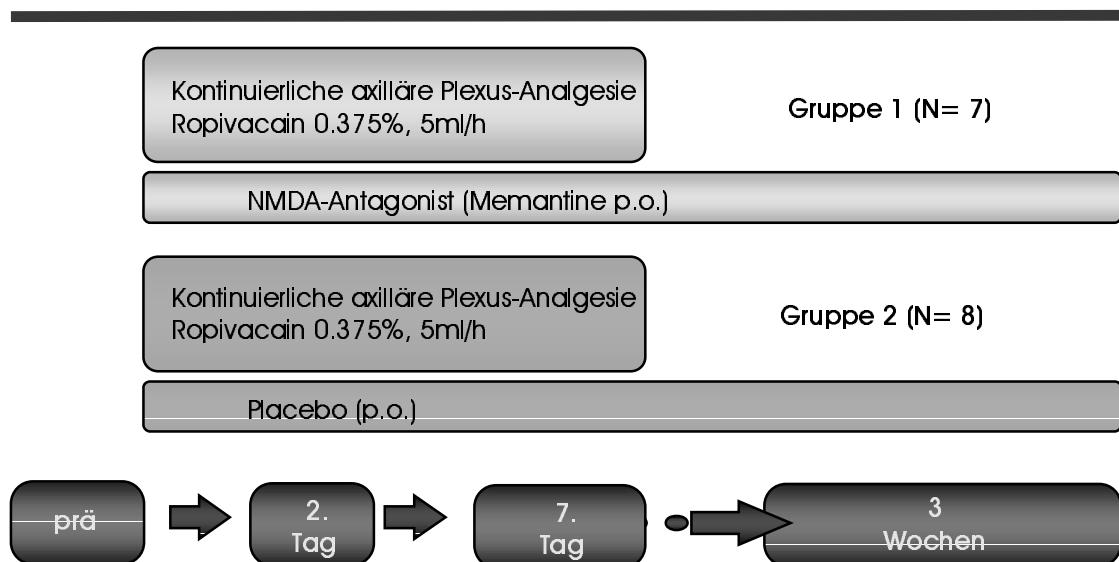


Abb. 22: Studiendesign der Teilstudie II

7.2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

In die Teilstudie II wurden Patienten über 18 Jahre mit Amputationen im Bereich der oberen Extremitäten, mindestens jedoch einem ganzen Finger oder einem Teil der Hand eingeschlossen. Die Amputationsindikation ist in der Regel posttraumatisch, jedoch kann sie auch bei Vorliegen ischämischer, entzündlicher und neoplastischer Erkrankungen gestellt werden. Wegen der geplanten Regionalanästhesie sollte die Anlage eines axillären Plexuskatheters oder eines vertikalen infraclavikulären Katheters

anatomisch-technisch möglich sein. Darüber hinaus müssen die Studienteilnehmer mit der axillären Plexusanästhesie bzw. der vertikalen infraclavikulären Plexusanästhesie und einer Sedierung als Narkoseverfahren zur Amputation und zur postoperativen Schmerztherapie über einen Zeitraum von sieben Tagen einverstanden sein.

Nicht teilnehmen konnten Patienten mit Infektionen im Bereich der Punktionsstellen, allgemeinen Infektionen, Gerinnungsstörungen (Quick <70%, PTT >40 sec, Thrombozyten <150000). ASS und andere Thrombozytenaggregationshemmer müssen eine Woche vorher abgesetzt werden bzw. die Blutungszeit muß normal sein (3-10 Minuten). Wegen der geplanten magnetoenzephalographischen Messungen konnten Patienten mit Metallimplantaen nicht aufgenommen werden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Personen mit folgenden Merkmalen: Patienten, die den Risikogruppen ASA III und IV angehören, Allergie gegen Lokalanästhetika, Niereninsuffizienz, schwere Lebererkrankungen und eingeschränkte Kooperationsbereitschaft. Für Patientinnen ist darüber hinaus eine bestehende Schwangerschaft als Ausschlußkriterium definiert.

7.2.3 Patienten

Die Studienteilnehmer wurden in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Abteilung für Hand-, Plastische und Verbrennungschirurgie rekrutiert.

An der Teilstudie II nahmen insgesamt 15 Patienten im Alter zwischen 23 und 58 Jahren teil. Das durchschnittliche Alter der drei Frauen und zwölf Männer betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 36,33 Jahre (SD=11,35).

Bei acht Studienteilnehmern war ein Finger bis ins Grundglied amputiert worden, bei vier Patienten fehlten zwei Finger. In einem weiteren Fall waren drei Finger entfernt worden und zwei Patienten hatten die linke Hand bis zum Handgelenk verloren. Bei 13 Patienten war die Deafferentierung unfallbedingt eingetreten. Diese Personen konnten daher erst posttraumatisch in die Studie aufgenommen werden. Die zwei verbleibenden Patienten mußten sich wegen eines Osteosarkoms bzw. einer progredienten lokalen Infektion einer operativen Amputation unterziehen. Bei 11 der 15 Patienten ist die nicht-dominante Hand von der Amputation betroffen, bei den anderen vier Personen die dominante Hand. Im Durchschnitt wurden die Patienten sechs Tage nach der Amputation in die Studie aufgenommen, wobei drei Patienten mit einer Aufnahme nach 10, 13 und 38 Tagen erst vergleichsweise spät rekrutiert werden konnten. Drei Patienten konnten bereits vor der Amputation untersucht werden. Die anderen neun Patienten

wurden zwischen dem zweiten und sechsten Tag rekrutiert. Der Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie war zum einen davon abhängig, wann die Patienten in der BG Tübingen eintrafen, da die Erstversorgung häufig in peripheren Krankenhäusern geleistet wurde. Zum anderen wurde für den Einschluß in die Untersuchung die Zustimmung der behandelnden Handchirurgen und Anästhesisten der Unfallklinik benötigt, die häufig wegen einer erhöhten Infektionsgefahr oder des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten erst später erteilt werden konnte. Weitere studienrelevante Personendaten können der Tab. 6 entnommen werden.

Tab. 6: *Klinische Daten der Stichprobe (N=15) in Teilstudie II (replant.= replantiert; DI=Daumen; DII=Zeigefinger, DIII=Mittelfinger; DIV=Ringfinger; DV=kleiner Finger; li=links; re=rechts)*

Code	Alter (Jahre)	Tage seit Amputation bei Aufnahme	Amputationsort	Schmerzen bei Aufnahme (VAS 0-100)	
				Phantom	Stumpf
407	33	-1	DIV li	0	0
413	39	2	DII li	17	27
414	36	1	Hand li	0	58
416	29	10	DVre, DIV replant.	94	0
417	23	5	DIV, DV li	35	38
418	41	-1	DIII, DIV re	0	35
419	30	5	DII, DIII li	70	45
420	58	6	DII li, (DIIV, DV replant.)	55	31
422	53	38	Hand li	61	5
424	23	6	DI-DIII li	12	0
425	23	6	DIV, DV li	30	0
426	30	2	DI li	80	20
427	36	2	DII li	0	45
428	36	13	DIII re	0	17
429	55	-1	DII li	0	20

Alle Patienten wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt und mußten zu allen Untersuchungen schriftlich ihre Zustimmung geben (s. Patienteninformation im Anhang). Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jeder Zeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die gesamte Behandlung inklusive der Medikation war für die Patienten kostenfrei. Für die Anreise zu den Katamneseterminen in Tübingen erhielten sie eine Fahrtkostenerstattung. Zum Abschluß der Untersuchung erhielt jeder Studienteilnehmer einen Bericht über seine Ergebnisse zugeschickt.

7.2.4 Prüfmedikation

In der Verumgruppe, die neben der Regionalanästhesie einen NMDA-Antagonisten erhielt, wurde Memantine (Akatinol[®]) eingesetzt. Die Placebogruppe erhielt zusätzlich zum Plexuskatheter ein Placebopräparat aus Traubenzucker. Sowohl die Verum- wie die Placebomedikation wurden als 10mg Tablette oral verabreicht. Die Herstellerfirma Merz (Frankfurt) stellte beide Prüfpräparate in verblindeter Form zur Verfügung. Beide Präparate wurden von der Universitätsapothek Tübingen zu 63 Stück in Gläser abgefüllt. Die Zuweisung zur Verum- bzw. Placebogruppe erfolgte mit Hilfe eines Computerprogrammes durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, die ebenfalls mit der Führung des Codes betraut war.

Bei geplanten Amputationen wurde zwei Tage vor der Operation mit der Tabletteneinnahme begonnen. Im Falle einer traumatischen Amputation begannen die Patienten am Tag nach der Eingangsdiagnostik (s. unten) mit der Tabletteneinnahme. In beiden Gruppen beginnen die Patienten mit der Einnahme von 10 mg Prüfmedikation (eine Tablette) pro Tag. Geplant war, die Dosierung möglichst schnell auf 30 mg zu steigern. Da bei raschem Aufdosieren jedoch häufig Nebenwirkungen auftreten, wurde die Dosissteigerung in Absprache mit dem Studienarzt an die individuelle Verträglichkeit angepaßt. Im ungünstigsten Fall wurde die Dosierung von 10 mg für eine Woche beibehalten. Zu Beginn der zweiten Woche wurde dann auf 20mg und mit Beginn der dritten Woche auf 30 mg erhöht. Bei allen Patienten konnte eine Dosissteigerung auf 30 mg bis zum Ende der dritten Einnahmewoche erreicht werden. Diese Enddosis wurde bis zum Ablauf der vierten Woche beibehalten. Da eine Steigerung des Arousalniveaus zu den häufigen Begleiterscheinungen des Prüfpräparates gehört und in der Folge bei abendlicher Einnahme Schlafstörungen auftreten können, sollte das Medikament morgens eingenommen werden.

Axilläre Plexusanästhesie

Die Operation und die postoperative Analgesie erfolgen über eine kontinuierliche axilläre Plexusanästhesie oder eine kontinuierliche vertikale infraclaviculäre Plexusanästhesie. Die Anlage erfolgt unter Verwendung einer Plastikverweilkanüle mit innenliegendem stumpfgeschliffenen Stahlmandrin. Die korrekte Positionierung der

Kanüle wird durch Identifikation des Plexus brachialis mittels Nervenstimulator überprüft. Der Katheter wird anschließend über die Plastikverweilkanüle eingeführt. Auf diese Weise ist eine exakte Platzierung im Bereich des Gefäßnervenstranges möglich.

Für den Eingriff oder zur postoperativen Schmerztherapie wird der Katheter mit 20ml Mepivacain 1% und 20 ml Ropivacain 0.75% angespritzt. Mepivacain sorgt mit seiner schnellen Anschlagzeit für einen baldigen Wirkungseintritt. Darüber hinaus kann die erforderliche Ropivacainmenge durch die Kombination beider Präparate reduziert werden. Nach 30 Minuten Fixierungszeit wird die Sensibilität in den Dermatomen C5-TH1 durch Kontrolle von pin-prick mit spitzer Nadel untersucht. Zu Operationsende erhalten die Patienten eine tragbare Medikamentenpumpe (Baxter®-Perfusor). Die Dosierung beträgt bei kontinuierlicher Gabe 0,2%iges–0,375%iges Ropivacain mit einer Flußrate von 5ml/h, die bei einem verwendeten Baxter®-Perfusor nicht modifizierbar ist. Dieser Perfusor wurde aufgrund seiner einfachen Handhabung und geringer Fehlermöglichkeiten bei erhaltener Mobilität des Patienten für die Studie ausgewählt. Treten unter dieser Dosierung Schmerzen einer Intensität > VAS 30 auf einer Skala von 0-100 auf, so werden zusätzlich Einzelboli von 20 ml Ropivacain 0,375% injiziert.

Die Überprüfung der Anästhesiequalität ist Teil der Dissertation von Herrn cand. med. Markus Schley. Die entsprechenden Daten werden in der vorliegenden Arbeit daher nur deskriptiv dargestellt.

Co- und Rescuemedikation

Als zusätzliche postoperative Bedarfsmedikation erhalten beide Gruppen Piritramid i.v., Tramadol, Diclofenac und Paracetamol per os entsprechend den auf der Handstation der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik zur postoperativen Analgesie eingeführten Analgetika. Art, Dosierung und Menge der zusätzlichen Bedarfsmedikation wird vom verordnenden Arzt im Katheterprotokoll und vom Patienten im Schmerztagebuch dokumentiert.

7.2.5 Psychometrische Meßinstrumente

Die in Tab. 7 aufgeführten Erhebungsinstrumente werden jeweils vor Behandlungsbeginn (präamputativ oder zum frühest möglichen postoperativen Zeitpunkt), am zweiten und siebten Tag nach Behandlungsbeginn sowie nach vier Wochen und sechs Monaten eingesetzt. Diese Meßinstrumente entsprechen denen, die in der Teilstudie I verwendet wurden (s. Kap. 6.2.6).

Tab. 7: Psychometrische Instrumente (Teilstudie II)

Instrument	erhobene Variable(n)
Phantom- und Stumpfschmerz-interview (Kurzfassung) (Flor et al., 1995)	<ul style="list-style-type: none"> • Umstände der Amputation • vor der Amputation aufgetretene Mißempfindungen und Schmerzen • nach der Amputation und aktuell auftretende Phantom- und Stumpfeempfindungen und -schmerzen • Auftreten und Qualität des "Teleskop-Phänomens" (subjektives Schrumpfen des amputierten Gliedes)
Fragebogen zum Stumpf- und Prothesengebrauch	Tätigkeiten, die mit dem Stumpf oder der Prothese ausgeführt werden (incl. Häufigkeiten)
MPI-D deutsche Version des West Haven-Yale Multidimensionalen Schmerzfragebogens (Kerns, Turk & Rudy, 1985; Flor et al., 1990)	<ul style="list-style-type: none"> • Intensität von Phantom- und Stumpfschmerz • affektive Verstimmung durch den Schmerz • Lebenskontrolle • Aktivitätsniveau
FSS Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (Flor, Behle & Birbaumer, 1993)	Positive (aktives Bewältigen) und negative (Katastrophisieren) Selbstinstruktionen
KFB Kurzer Fragebogen zu Belastungen (Flor, 1991)	Gesamtstreß
SDS Self-Rating Depression Scale (Zung, 1965)	Depressivität

Die folgenden Erhebungsinstrumente werden jeweils vor Behandlungsbeginn (präamputativ oder zum frühest möglichen postoperativen Zeitpunkt), am zweiten und siebten Tag nach Behandlungsbeginn sowie nach vier Wochen und sechs Monaten eingesetzt:

Das *Schmerztagebuch*, in dem der Patient stündlich die Intensität von Phantom- und Stumpfschmerzen bzw. Phantom- und Stumpfeempfindungen einschätzt, wird über den gesamten Behandlungszeitraum vom Tag der Erstdiagnostik bis zum letzten Tag der Einnahme der Prüfmedikation nach vier Wochen geführt. Zum Katamnesetermin nach sechs Monaten erhalten die Studienteilnehmer rechtzeitig erneut Protokollblätter für einen Zeitraum von vier Wochen zugeschickt, die sie ausgefüllt zum Diagnostiktermin mitbringen.

Der *Medikamentenfragebogen* (s. Anhang), der *Edinburgh-Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit* (Oldfield, 1971) und der Fragebogen zur Überprüfung der Plazeboanordnung werden nur einmal zur Erstdiagnostik an die Patienten ausgegeben.

7.2.6 Psychophysikalische und physiologische Messungen

Die psychophysikalischen und physiologischen Messungen entsprechen denen, die in der Teilstudie I beschrieben wurden (s. Kap. 6.2.7). Es werden die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen an der Innenseite beider Arme 6 cm oberhalb der Ellenbeuge bestimmt. In den magnetoenzephalographischen Messungen wird nacheinander die Lokalisation der rechten und linken Unterlippe sowie des Daumens der intakten Hand ermittelt.

Überprüfung der Anästhesie

Die Kontrolle des Ausmaßes der somatosensorischen Blockade durch die Plexusanästhesie erfolgt qualitativ durch Überprüfung der Berührungsempfindung (Ästhesie) mittels Wattebausch und der Schmerzempfindung (Algesie) mittels spitzer Nadel (pin-prick) 30 Minuten nach Anlage des Katheters, täglich bis zur Entfernung des Katheters und zu den Katamnesezeitpunkten. Das Ausmaß der sensorischen Blockade

wird in den primären Innervationsgebieten der Nervi radialis, medianus, ulnaris, cutaneus brachii medialis, cutaneus antebrachii medialis, musculocutaneus und axillaris überprüft. Das Ausmaß der motorischen Blockade wird zu denselben Zeitpunkten nach der 5-Punkte-Skala des British Medical Council getestet. Hier entsprechen 0 und 1 einer vollständigen motorischen Blockade, 2 und 3 einer partiellen Blockade und 4 und 5 werden als normale Kraft gewertet. Es werden untersucht in Abhängigkeit vom Ausmaß der Amputation: Extension im Ellenbogengelenk (N. radialis), Flexion im Ellenbogengelenk (N. musculocutaneus), Spreizen der Finger (N. ulnaris) und Daumenflexion (N. medianus).

Die Daten zur Güte der Anästhesie sind Teil der Dissertation von cand. med. Markus Schley, Tübingen und sollen daher hier nicht dargestellt werden.

7.2.7 Ablaufplan

Der Ablauf der Teilstudie II ist im Überblick in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tab. 8: *Ablaufplan Teilstudie II (Tägl. Schmerz-TB= tägliches Schmerztagebuch)*

Termine	Untersuchungen	Tagebuch	Fragebögen
Erstdiagnostik	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS Prothesenfragebogen
2. Tag nach Behandlungsbeginn	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS
7. Tag nach Behandlungsbeginn	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS
4 Wochen nach Behandlungsbeginn	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS
6 Monate nach Behandlungsbeginn	Interview, MEG-Messung Schwellenbestimmung	Tägl. Schmerz-TB	MPI-D FSS KFB SDS Prothesenfragebogen

Bei geplanten Amputationen wie bei handchirurgischer Versorgung nach traumatischen Amputationen wurde der Studienarzt von Mitarbeitern der Handchirurgie oder Anästhesie der Berufsgenossenschaftlichen (BG) Unfallklinik Tübingen informiert. In einem Aufklärungsgespräch wurden die interessierten Patienten vom Studienarzt über den Inhalt und Ablauf der Untersuchung informiert. Sie erhielten anschließend eine achtseitige Information zu Inhalt und Ablauf der Studie (s. Patienteninformationen im Anhang). Darüber hinaus enthält die Patienteninformation Angaben zu Ausschlusskriterien, Nebenwirkungen des Prüfpräparates und den Modalitäten der Patientenversicherung. Die Aufklärung für die Anästhesie zur Amputation, die von der Abteilung für Anästhesiologie der BG Unfallklinik durchgeführt wurde, erfolgte auf einem gesonderten Bogen.

Die Studie beginnt mit der Aufnahme des Patienten zwei Tage vor der geplanten Amputation bzw. zum frühest möglichen postoperativen Zeitpunkt und endet mit der zweiten Katamneseerhebung nach zwölf Monaten. In diesem Zeitraum sind weitere Diagnostiktermine am zweiten und siebten Tag der Studienteilnahme, nach vier Wochen und sechs Monaten geplant.

Erstdiagnostik

Die Diagnostik der Teilstudie II entspricht in der Durchführung der der Teilstudie I (s. Kap. 6.2.8), so daß hier auf eine ausführliche Darstellung der einzelnen Untersuchungen verzichtet wird.

Am Tag der Aufnahme in die Studie erfolgt zunächst eine schmerzbezogene Anamnese mit Hilfe des Interviews zur Erfassung von Phantom- und Stumpfschmerzphänomenen. Bei Patienten, die vor einer geplanten Amputation in die Studie aufgenommen werden, entfällt dieser Teil, es sei denn, sie berichten Wundschmerzen. Bei Teilnehmern mit akuten postoperativen Schmerzen werden zu diesem Zeitpunkt aus dem Interview nur die folgenden Items zur aktuellen Schmerzsituation verwendet.

1. Wie intensiv sind die Phantomschmerzen jetzt im Durchschnitt? (Frage 65; VAS 0-100)
2. Wie intensiv sind die Stumpfschmerzen jetzt im Durchschnitt? (Frage 111; VAS 0-100)

In dem Interview werden darüber hinaus auch die Umstände der Amputation erfaßt. Anschließend wird in einer magnetoenzephalographischen Untersuchung die kortikale Organisation im primären somatosensorischen Kortex bestimmt. Hierfür werden die

Patienten nacheinander an beiden Unterlippen sowie dem Daumen der gesunden Hand stimuliert. Die Auswertung der MEG-Daten erfolgt ohne Beisein der Patienten am nachfolgenden Tag.

Im Anschluß an die MEG-Messung werden die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle bestimmt und die restliche Fragebogendiagnostik durchgeführt.

Die Patienten werden ausführlich in die Führung der Schmerztagebücher sowie der Fragebögen zur Vertragseinhaltung und Therapiebewertung eingewiesen. Anschließend wird ihnen die Prüfmedikation für die kommenden vier Wochen ausgehändigt. Mit der Einnahme wird am Morgen des darauffolgenden Tages begonnen.

Operationstag

Am Tag der Operation nehmen die Patienten morgens die Prüfmedikation ein. Zur Amputation erhalten sie von der Anästhesie der BG Unfallklinik einen axillären Plexuskatheter sowie ein Sedativum.

2. Tag nach Behandlungsbeginn

Am zweiten Tag nach Beginn der Behandlung (in der Regel der vierte postoperative Tag) wird erneut eine komplette Diagnostik durchgeführt, die die magnetoenzephalographische Messung, die psychologische Fragebogendiagnostik und die Schwellenbestimmung umfaßt. Zu diesem Zeitpunkt wird nach wie vor der Katheter befahren und die Patienten nehmen die Prüfmedikation ein.

7. Tag nach Behandlungsbeginn

Nach sieben Tag der Behandlung wird ein weiteres Mal eine Gesamtdiagnostik vorgenommen. Im Anschluß entfernt der Studienarzt den Katheter. Die Prüfmedikation wird noch für drei weitere Wochen eingenommen.

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn

Nach vier Wochen erfolgt eine vorläufige Abschlußdiagnostik, die wiederum aus den oben genannten Einzeluntersuchungen besteht. Der 28. Tag nach Behandlungsbeginn ist der letzte Einnahmetag für die Prüfmedikation. Mit diesem Tag endet auch zunächst die Dokumentation der Beschwerden im Schmerztagebuch.

Sechs Monate nach Behandlungsbeginn

Zur Überprüfung des Langzeiteffektes der Prävention werden die Patienten sechs Monate nach Behandlungsbeginn zur ersten Katamneseerhebung nach Tübingen eingeladen. Vier Wochen vor diesem Termin erhalten sie Schmerzprotokolle für 28 Tage sowie die weiteren Fragebögen zugeschickt, die sie ausgefüllt mitbringen.

7.2.8 Drop-outs

Es wurden insgesamt 21 Patienten, bei denen eine Amputation im Bereich der oberen Extremitäten geplant oder vor wenigen Tagen erfolgt war, zur Erstdiagnostik einbestellt. Hier wurden die Patienten noch einmal auf den Ablauf der Studie und den zeitlichen Aufwand für die Untersuchungen hingewiesen, um frühzeitig Personen mit nur geringer Kooperationsbereitschaft auszuschließen. Nach der Eingangsdiagnostik entschieden sich drei der 21 Patienten (Code 402, 403, 406), aufgrund des Zeitaufwandes, möglicher Nebenwirkungen oder nur geringer Erwartung eines möglichen Nutzen der präventiven Maßnahme, nicht teilzunehmen. Die verbleibenden 18 Patienten begannen mit der Einnahme der Prüfmedikation und erhielten einen axillären Plexuskatheter. Bei einem Patienten (Code 405) traten unter der Kathethertherapie anhaltende Schwierigkeiten (Entzündung der Kathetereinstichstelle, Dislokation des Katheters) auf, so daß der Patient aus der Studie ausgeschlossen wurde. Ein weiterer Patient (Code 411) entwickelte bis zum siebten Tag nach Behandlungsbeginn klinisch relevante Anzeichen einer posttraumatischen Belastungsstörung, die Untersuchungen am Stumpf wie z.B. die Schwellenbestimmungen unmöglich machten. Dieser Patient wurde ebenso ausgeschlossen wie eine weitere Person, die nach der Entlassung aus der BG Unfallklinik weder telephonisch noch postalisch für die Nachuntersuchungen kontaktiert werden konnte.

Da es sich bei den Patienten der Teilstudie II in den meisten Fällen um akut traumatisierte Personen handelt und die gesamte Diagnostik pro Untersuchungszeitpunkt mehrere Stunden umfaßt, mußte bei einigen Patienten auf einzelne Untersuchungen verzichtet werden. Dies gilt insbesondere für die Eingangsdiagnostik und die Termine in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn. Es wurde jedoch darauf geachtet, daß für jeden Zeitpunkt magnetoenzephalographische Messungen sowie aktuelle Schmerzeinschätzungen durchgeführt werden. Wie in der

Teilstudie I wurden den Patienten nach der Entlassung aus der Unfallklinik für die Untersuchung nach vier Wochen bzw. sechs Monaten die psychometrischen Fragebögen zugeschickt. Trotz mehrmaliger Aufforderung erhielten wir von einigen Patienten die Fragebögen nicht zurück.

7.2.9 Datenreduktion und Datenauswertung

Aus den **Schmerztagebüchern**, die die Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen ausfüllten, wurden für jeden Patienten Tagesmittelwerte für die Untersuchungszeitpunkte Aufnahme am Tag, zweiter Tag und siebter Tag nach Behandlungsbeginn sowie vier Wochen und sechs Monate nach Aufnahme in die Untersuchung berechnet. In die Analyse gingen die Angaben zu Phantomschmerzen und –empfindungen sowie der Stumpfschmerzen und –empfindungen ein. Für die Vergleiche der Behandlungsgruppen (Memantine vs. Plazebo) wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt Gruppennittelwerte für die vier einzelnen Parameter bestimmt.

Aus dem **Interview** zur Erfassung von Phantom- und Stumpfschmerzphänomenen werden pro Untersuchungszeitpunkt die Angaben zur durchschnittlichen Intensität der Phantom- und Stumpfschmerzen sowie Phantom- und Stumpfempfindungen verwendet. Für die **Fragebögen** werden wie in der Teilstudie I gemäß dem jeweiligen Manual Kennwerte für die Subskalen gebildet (MPI-D: Intensität der Phantomschmerzen, Intensität der Stumpfschmerzen, affektive Verstimmung, Lebenskontrolle, Gesamtaktivität; KFB: Gesamtstreß; FSS: aktives Bewältigen, Katastrophisieren; SDS: Depressivität (Indexscore)).

Zur **Kontrolle der Doppelblindanordnung** schätzten die Studienteilnehmer am Ende jeder Woche der beiden Behandlungsphasen ein, ob sie in der vergangenen Woche ihrer Meinung nach die Verummedikation oder das Plazebopräparat eingenommen hatten. In die Auswertung gehen der prozentuale Anteil der richtigen Einschätzungen pro Woche ein.

Zum Vergleich der **Schmerzschwellen** wird für jeden Untersuchungszeitpunkt ein Mittelwert für die Memantinegruppe wie für die Gruppe, die das Plazebopräparat

erhalten hat, aus den Angaben für beide Stimulationsorte (rechter und linker Arm) gebildet.

Die Auswertung der **magnetoenzephalographischen Messungen** erfolgt analog zur Teilstudie I (Kap. 6.2.6). Als Maß für die kortikale Reorganisation wird wiederum die Differenz zwischen den Abweichungswinkeln ϑ zwischen der gesunden und der amputierten Seite bestimmt (s. Kap. 4). Pro Beobachtungszeitpunkt (vor Behandlungsbeginn, zwei und sieben Tage sowie vier Wochen und sechs Monate nach Behandlungsbeginn) wird jeweils der Mittelwerte für die Memantine- und die Plazebogruppe berechnet.

7.2.10 Statistische Analyse

Da in der Teilstudie II zwei Gruppen mit nur geringem Stichprobenumfang (Memantinegruppe: N= 7; Plazebogruppe: N=8) untersucht werden, wird zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Gruppenunterschiede nonparametrisch getestet (Mann-Whitney-U-Test). Ist die Richtung der erwarteten Unterschiede bereits vorgegeben (Hypothesen 1, 3 und 5 sowie Fragestellung 1), so werden einseitige Testung vorgenommen. Besteht keine Erwartung hinsichtlich der Richtung der Gruppenunterschiede, so wird zweiseitig getestet (Fragestellung 2 und 3, sowie Hypothese 6). In Hypothese 2 und 4 wird der Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen als Pearson-Korrelation angegeben.

7.3 Ergebnisse Teilstudie II

Schmerz- und Empfindungssymptomatik

Hypothese 1:

Es wurde erwartet, daß die Gruppe, die zusätzlich zur Regionalanästhesie präoperativ bis 28 Tage postoperativ den NMDA-Antagonisten Memantine erhalten hat, zum Ende der Kathethertherapie nach sieben Tagen, nach vier Wochen und zum Katamnesezeitpunkt nach sechs Monaten signifikant geringere Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen berichtet als die Plazebogruppe.

Phantomschmerzen

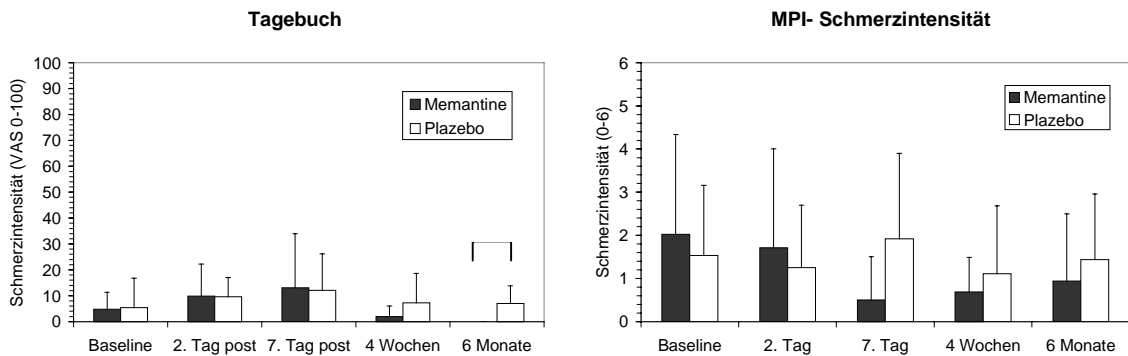


Abb. 23: Gruppenmittelwerte für die mittlere Intensität der Phantomschmerzen in Schmerztagebuch und MPI-D

Vor Beginn der Behandlung unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen weder in den Tagebuchwerten (Memantinegruppe: Mittelwert $M= 4,76$; Standardabweichung $SD= 6,53$; Plazebogruppe: $M= 5,35$; $SD=11,45$; $z=-0,48$; nicht signifikant n.s.) noch in den MPI-D-Werten (Memantinegruppe: Mittelwert $M= 2,02$; $SD= 2,32$; Plazebogruppe: $M= 1,53$; $SD= 1,63$; $z=-0,18$; n.s.) signifikant voneinander.

Zum Ende der Kathethertherapie nach **sieben Tagen** zeigt sich zwischen beiden Behandlungsgruppen weder in den Tagebuchwerten ($z=-0,59$; n.s.) noch in den Abgaben im MPI-D ($z=-1,26$; n.s.) ein signifikanter Gruppenunterschied.

Im Schmerztagebuch und in der MPI-D Skala Phantomschmerzintensität zeigt sich nach **vier Wochen** eine geringere Intensität der Phantomschmerzen in der Memantinegruppe im Vergleich zur Plazebogruppe. Der Gruppenunterschied erreicht jedoch bei

einseitiger Testung weder für das Tagebuch ($z=-1,18$; n.s.) noch für die MPI-D ($-0,23$; n.s.) statistische Signifikanz.

Auch zum Zeitpunkt der Katamnese nach **sechs Monaten** geben die Patienten der Verumgruppe in beiden Erhebungsinstrumenten eine geringere Phantomschmerzstärke an. Der Unterschied erreicht in den Tagebuchwerten statistische Signifikanz ($z=-1,63$; $p < 0,05^*$), in der MPI-D-Subskala dagegen nicht ($z = -0,30$; n.s.).

Im Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfschmerzphänomenen wurden die Patienten, die zu dem entsprechenden Untersuchungszeitpunkt angeben, unter Phantomschmerzen zu leiden, nach der durchschnittlichen Intensität der Schmerzen gefragt. Nach vier Wochen geben in der Verumgruppe 14% der Patienten an, unter Phantomschmerzen zu leiden, in der Plazebogruppe sind es dagegen 50%. Wie Abb. 26 deutlich macht, ist in der Gruppe, die das Plazebopräparat erhalten hat, die Schmerzintensität höher als in der Memantinegruppe. Der Gruppenunterschied erreicht jedoch weder nach sieben Tagen ($z=0$; n.s.), noch nach vier Wochen ($z=-1,14$; n.s.) oder sechs Monaten ($z=-1,51$) eine statistische Signifikanz.

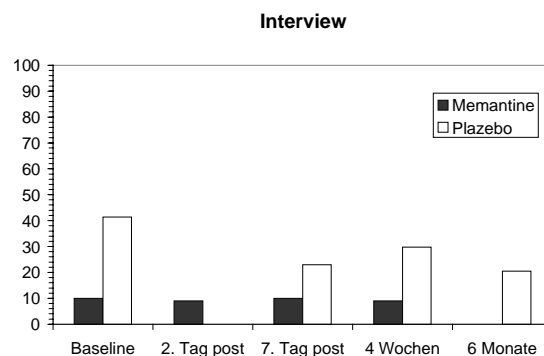


Abb. 24: *Gruppenmittelwerte für die mittlere Intensität der Phantomschmerzen im Interview*

Stumpfschmerzen

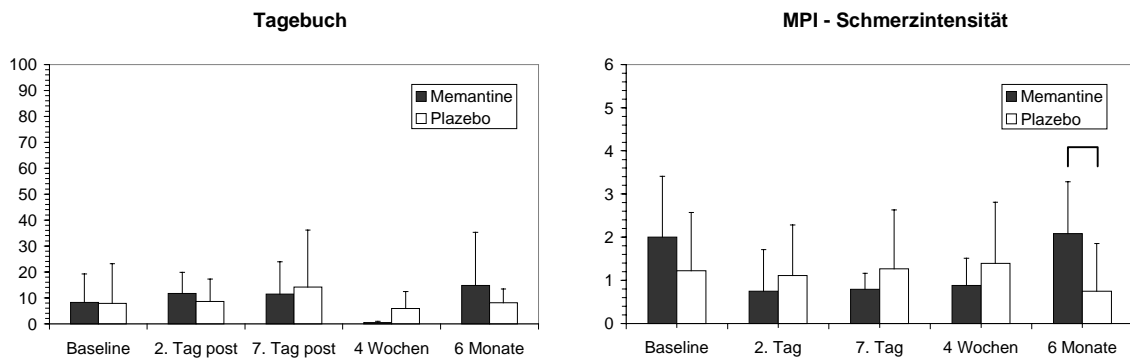


Abb. 25: Gruppenmittelwerte für die mittlere Intensität der Stumpfschmerzen in Schmerztagebuch und MPI-D

Bei Aufnahme in die Studie wiesen die Patienten beider Gruppen eine vergleichbare Intensität der Stumpfschmerzen in den Tagebuchwerten (Memantinegruppe: $M=8,24$; $SD=10,97$; Plazebogruppe: $M=7,87$; $SD=15,26$; $z=-0,23$; n.s.) und den Angaben im MPI-D auf (Memantinegruppe: $M=2,00$; $SD=1,41$; Plazebogruppe: $M=1,22$; $SD=1,35$; $z=-0,73$; n.s.)

Sieben Tage nach Behandlungsbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den Tagebuchwerten ($z=-0,26$; n.s.) sowie im MPI-D ($z=-0,25$; $p<0,40$; n.s.) bezüglich der Stumpfschmerzintensität

Zum Abschluß der Einnahme der Prüfmedikation nach **vier Wochen** ist die Intensität der Stumpfschmerzen in der Verumgruppe geringer ausgeprägt als in der Plazebogruppe. Sowohl die MPI-D Skala „Intensität der Stumpfschmerzen“ ($z=-0,44$; n.s.) wie auch die Tagebuchwerte ($z=-0,91$; n.s.) deuten auf einen Unterschied zwischen beiden Behandlungen hin, der jedoch nicht signifikant ist.

Nach **sechs Monaten** ist die Intensität der Stumpfschmerzen in der Memantinegruppe im Vergleich zur Plazebobehandlung in den MPI-Werten signifikant angestiegen ($z=-1,61$; $p<0,05^*$). In den Tagebuchwerten wird dieser Unterschied dagegen nicht signifikant ($z=0$; n.s.).

Die Daten des Interviews zur durchschnittlichen Stumpfschmerzintensität bei Patienten, die überhaupt über Stumpfschmerzen klagen, zeigen, daß die Schmerzintensität nach sieben Tagen und vier Wochen in der Plazebogruppe höher ist als in der Verumgruppe (s. Abb. 28). In der Sechs-Monats-Katamnese ist das Schmerzniveau in beiden Gruppen

annähernd gleich hoch. Der Gruppenunterschied erreicht jedoch weder nach sieben Tagen ($z=-0,93$; n.s) noch nach vier Wochen ($z=-1,09$) oder sechs Monaten ($z=-0,45$) eine statistische Signifikanz.

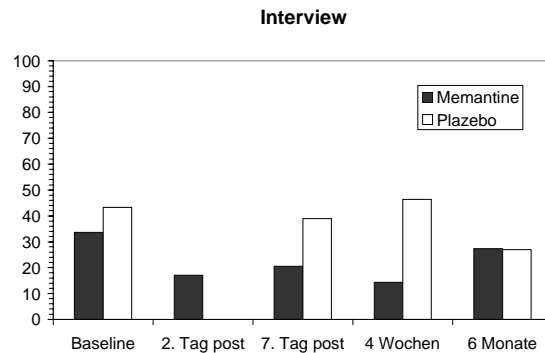


Abb. 26: Gruppenmittelwerte für die mittlere Intensität der Stumpfschmerzen im Interview

Hypothese 2:

Es wird angenommen, daß zwischen der Intensität der Phantomschmerzen nach vier Wochen bzw. sechs Monaten und der Zeitdauer zwischen der Amputation und der Aufnahme in die Studien ein signifikant positiver Zusammenhang besteht.

Die Korrelation zwischen der Dauer von der Amputation bis zur Aufnahme in die Studie einerseits und der Intensität der Phantomschmerzen andererseits erreicht sowohl für die Tagebuchwerte ($r= 0,74$; $p<0,01^{**}$) als auch für die Angaben im MPI-D ($r= 0,83$; $p<0,01^{**}$) nach vier Wochen statistische Signikanz. Zum Zeitpunkt der Katamneseuntersuchung besteht zwischen beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang mehr.

Fragestellung 1:

Es soll untersucht werden, ob nach sieben Tagen, sowie nach vier Wochen und sechs Monaten in der Memantinegruppe signifikant geringere Phantomempfindungen und Stumpfempfindungen auftreten als in der Placebogruppe.

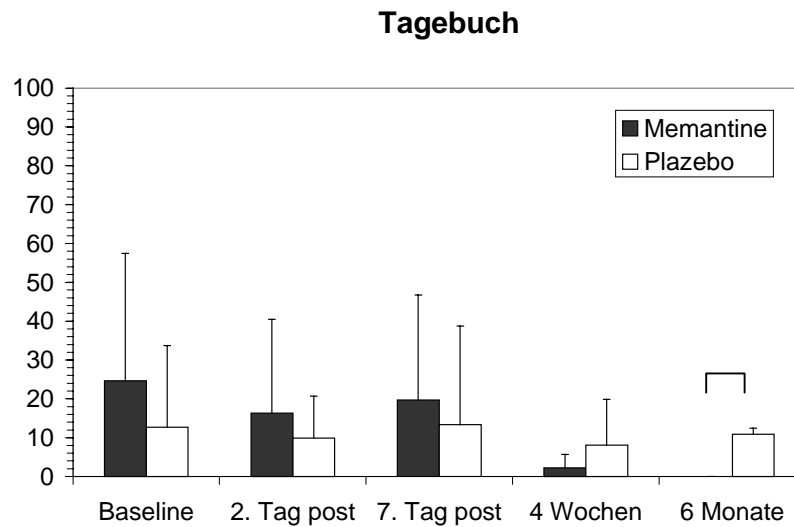
Phantomempfindungen

Abb. 27: Gruppenmittelwerte für die mittlere Intensität der Phantomempfindungen in Schmerztagebuch

Die Tagebucherhebungen zeigen zu Behandlungsbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen der Memantinegruppe (M= 24,68; SD=32,77) und der Placebogruppe (M=12,07; SD=21,02) ($z=-0,75$; n.s.)

Nach **einer Woche** ($z=0$; $p<0,50$; n.s.) sowie nach **vier Wochen** ($z=-0,38$; n.s.) geben die Patienten der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine geringere Intensität von nicht-schmerzhaften Empfindungen, die in das Phantomglied lokalisiert werden, an. Zum Katamnesezeitpunkt nach **sechs Monaten** unterscheiden sich die beiden Gruppen in signifikantem Maß ($z=-1,63$; $p<0,05^*$): Die Gruppe, die den NMDA-Antagonisten eingenommen hat, gibt im Durchschnitt eine geringe Intensität der Phantomempfindungen an als die Placebogruppe.

Stumpfempfindungen

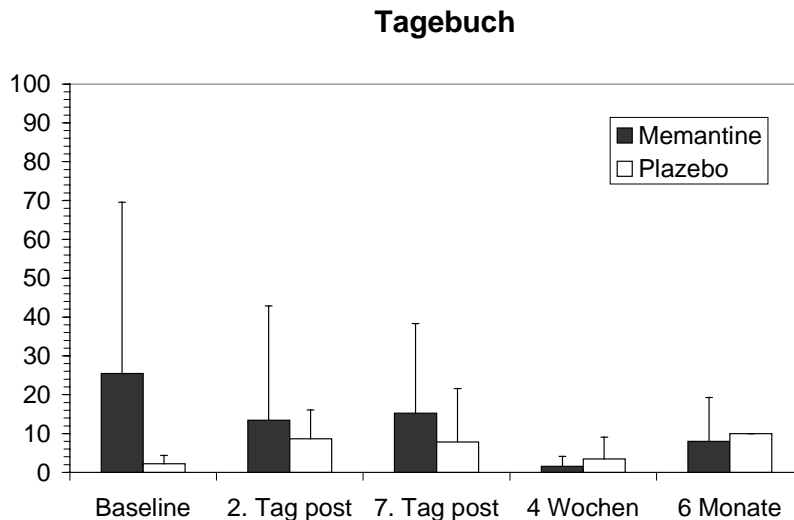


Abb. 28: Gruppenmittelwerte für die mittlere Intensität der Stumpfempfindungen in Schmerztagbuch

Auch die Tagebucheinschätzungen zur Einschätzung der Intensität von Stumpfempfindungen zeigen zu Studienbeginn keinen signifikanten Gruppenunterschied (Memantinegruppe: $M=25,22$; $SD=44,07$; Placebogruppe: $M=2,18$; $SD=2,21$; $z=-0,27$; n.s.)

Die subjektive Intensität der nicht-schmerzhaften Stumpfempfindungen unterscheidet sich weder nach **sieben Tagen** ($z=-0,26$; n.s.), noch nach **vier Wochen** ($z=0$; n.s.) oder **sechs Monaten** ($z=0$; n.s.) zwischen den Gruppen.

Kortikale Reorganisation

Fragestellung 2:

Es soll untersucht werden, ob sich bereits in der ersten Woche nach der Amputation eine positive kortikale Reorganisation entwickelt, d.h. die Unterlippe auf der amputierten Seite mehr medial-superior lokalisiert ist im Vergleich zur Unterlippe auf der gesunden Seite.

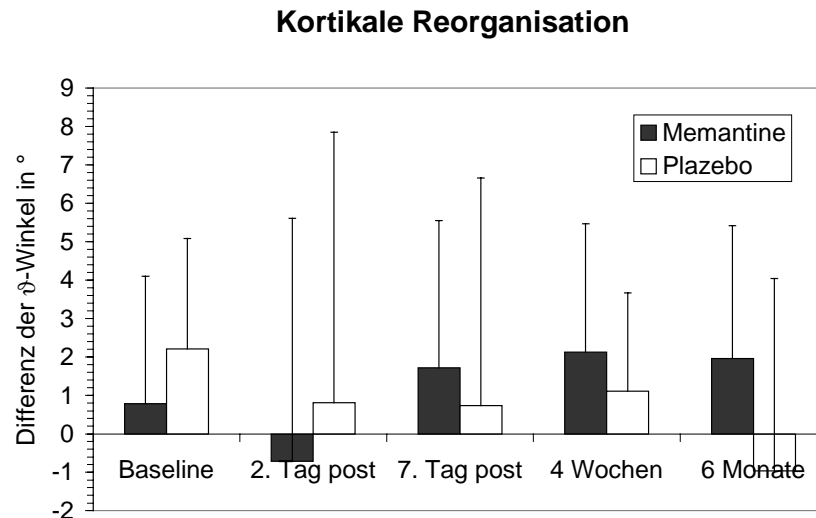


Abb. 29: Gruppenmittelwerte für die kortikale Reorganisation (Differenz der ϑ -Winkel in $^{\circ}$)

Sowohl in der Memantinegruppe wie auch bei den Patienten, die ein Placebopräparat erhalten, findet sich bereits nach durchschnittlich sechs Tagen postoperativ eine positive kortikale Reorganisation, die in der Placebogruppe im Vergleich stärker ausgeprägt ist. Unter der kombinierten Behandlung aus Regionalanästhesie und NMDA-Antagonist bzw. Placebo verringert sich bis zum zweiten Behandlungstag das Ausmaß kortikaler Reorganisation in beiden Behandlungsgruppen. Der deutlichste Unterschied zwischen den Gruppen zeigt sich zwischen dem zweiten und siebten Behandlungstag: Während die kortikale Reorganisation in der Placebogruppe weitgehend stabil bleibt, steigt sie in der Verumgruppe deutlich an. Die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen werden jedoch bei zweiseitiger Testung weder zu Studienbeginn ($z=-0,44$; n.s.) noch am zweiten ($z=-0,26$; n.s.) oder siebten Behandlungstag ($z=-0,65$; n.s.) signifikant.

Hypothese 2:

In der Memantinegruppe ist das Ausmaß der kortikalen Reorganisation nach vier Wochen und sechs Monaten signifikant geringer ausgeprägt als in der Placebogruppe.

In beiden Behandlungsgruppen vergrößert sich das Ausmaß kortikaler Reorganisation vom Zeitpunkt der Katheterentfernung nach sieben Tagen bis zum Ende der Einnahme der Prüfmedikation nach vier Wochen. Im Vergleich zur Placebogruppe ist die kortikale

Reorganisation zu diesem Zeitpunkt in der Verumgruppe annähernd doppelt so groß (2° vs. 1° Seitenunterschied). Der Gruppenunterschied erreicht jedoch bei einseitiger Testung keine statistische Signifikanz ($z=-0,59$; n.s.).

Bis zur Halbjahreskatamnese bleibt das Ausmaß kortikaler Reorganisation in der Verumgruppe weitgehend konstant. In der Plazebokontrollgruppe verringert sie sich dagegen von $1,96^\circ$ auf $-0,96^\circ$. Auch dieser Unterschied nach sechs Monaten wird nicht statistisch signifikant ($z=-0,35$; n.s.).

Hypothese 3:

Das Ausmaß kortikaler Reorganisation ist zu allen Erhebungszeitpunkten mit der subjektiven Intensität der Phantomschmerzen (Angabe vor MEG-Messung) signifikant positiv korreliert.

Tab. 9: *Korrelation zwischen der Intensität der Phantomschmerzen (Angabe vor MEG-Messung) und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation*

	Baseline	2. Tag post	7. Tag post	4 Wochen	6 Monate
gesamt	0,38	0,47	-0,20	-0,45	-0,59
Verum	0,51	-0,12	-0,20		
Plazebo	0,31	0,81*	-0,19	-0,59	-0,62

Für die Gesamtstichprobe zeigt sich zu Studienbeginn eine mittlere Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung der Phantomschmerzintensität, die bis zum zweiten Tag nach Behandlungsbeginn noch leicht zunimmt. Mit dem siebten Tag nimmt der positive Zusammenhang zwischen beiden Maßen deutlich ab. Bis zum ersten Katamnesezeitpunkt nach sechs Monaten hat sich eine klare negative Relation herausgebildet: Hohe Werte in der Einschätzung der Phantomschmerzintensität gehen nun einher mit einem geringen Ausmaß an kortikaler Reorganisation bzw. bei nur leichten Phantomschmerzen findet sich eine stark ausgeprägte Veränderung der Organisation in SI.

Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten getrennt für beide Behandlungsgruppen, so zeigt sich am zweiten Tag nach Behandlungsbeginn ein erheblicher Unterschied: Während in der Gruppe, die zusätzlich zur Regionalanästhesie den NMDA-

Antagonisten erhalten hat, schon zu diesem Zeitpunkt ein negativer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der subjektiven Phantomschmerzintensität erkennbar ist, verstärkt sich in der Placebogruppe der positive Zusammenhang und erreicht statistische Signifikanz ($p < 0,05^*$). Zum dritten Meßzeitpunkt nach sieben Tagen wird für beide Behandlungsgruppen annähernd die gleiche Korrelation berechnet. Für die Verumgruppe kann zum Vier-Wochen-Zeitpunkt und für den Katamnesetermin nach sechs Monaten kein Korrelationskoeffizient angegeben werden, da hier alle Patienten eine Phantomschmerzintensität von null angaben.

Psychometrische Daten

Hypothese 4:

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn und zum Zeitpunkt der ersten Katamnese nach sechs Monaten ist das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung (verminderte Gesamtaktivität und erhöhter Gesamtstreß, vermehrt auftretende katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und erhöhte Depressivität) in der Gruppe, die die Placebomedikation erhalten hat, im Vergleich zur Verumgruppe signifikant erhöht.

In der Skala „**Gesamtaktivität**“ des MPI-D besteht vier Wochen nach Beginn der Behandlung nur ein geringer Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ($z=0$; n.s.). Nach sechs Monaten hat die Gesamtaktivität in beiden Gruppen im Vergleich zur Vormessung bei Behandlungsende nach vier Wochen zugenommen ($z=-1,44$; n.s.). Die Aktivität ist in der Verumgruppe stärker gestiegen als in der Placebogruppe und liegt im Mittel mit 3,35 deutlich über dem Wert der Vergleichsgruppe von 2,45. Die Mittelwertunterschiede werden bei nonparametrischer einseitiger Testung zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant.

Die MPI-D Skala „**affektive Verstimmung**“ zeigt ebenfalls zu beiden späten Erhebungszeitpunkten höhere Werte für die Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe. Bei der Untersuchung nach sechs Monaten erreicht dieser Unterschied bei einseitiger Testung eine statistische Signifikanz ($z=-2,08$; $p < 0,05^*$). In beiden Gruppen steigt jedoch die affektive Verstimmung vom Ende der Behandlung nach vier Wochen bis zum Katamnesezeitpunkt an.

Tab. 10: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten (M= Mittelwert; SD= Standardabweichung; signifikante Gruppenunterschiede sind grau unterlegt)

		Baseline		2. Tag post		7. Tag post		4 Wochen post		6 Monate post	
		Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
MPI-D Skala "Gesamtaktivität"											
	M	3,31	2,56	3,65	2,39	3,35	1,96	2,23	2,33	3,35	2,45
	SD	1,12	1,07	0,75	1,60	0,75	1,27	1,10	0,83	0,78	1,26
MPI-D Skala "affektive Verstimmung"											
	M	3,25	2,87	1,83	3,08	1,42	2,67	1,67	2,61	2,08*	3,33
	SD	1,17	1,52	0,88	0,74	0,57	0,47	1,25	0,88	0,69	0,47
MPI-D Skala "Lebenskontrolle"											
	M	3,59	4,20	4,58	3,42	4,08	2,78	5,17*	3,72	4,00	3,34
	SD	1,55	1,30	1,10	0,42	1,60	0,19	1,26	1,11	0,94	1,12
FSS Skala "aktives Bewältigen"											
	M	3,32	3,38	4,00	3,06	4,18	3,27	3,58	3,33	3,41	3,61
	SD	1,06	0,38	0,89	0,76	0,71	0,71	1,24	0,74	0,95	0,24
FSS Skala "Katastrophisieren"											
	M	1,61	1,40	0,53	2,16	0,74	1,63	0,78	1,46	1,05	0,57
	SD	0,94	0,39	0,92	1,79	0,83	1,54	1,32	1,56	0,85	0,80
KFB "Gesamtstreß"											
	M	1,84	1,71	1,50	2,00	1,46	1,86	1,46	1,60	2,57	2,17
	SD	0,75	0,53	0,44	0,96	0,41	0,96	0,49	0,68	0,25	1,23
SDS "Depressivität" (Indexscore)											
	M	46,25	43,25	34,58	50,63	34,50	43,25	32,19*	43,54	44,06	50,00
	SD	18,11	10,55	4,65	9,04	7,53	7,94	5,44	8,99	9,26	6,61

In den Skalen „**Lebenskontrolle**“ des MPI-D und „**Aktives Bewältigen**“ des FSS geben die Patienten der Verumgruppe nach vier Wochen signifikant höhere Werte an als die Vergleichsgruppe, die das Placebopräparat erhalten hat. Für die Variable „Lebenskontrolle,“ erreicht dieser Unterschied eine statistische Signifikanz ($z=-1,72$; $p<0,05^*$). Zur Untersuchung nach sechs Monaten nimmt die wahrgenommene Lebenskontrolle in beiden Gruppen ab. Sie liegt in der Verumgruppe jedoch noch über der Einschätzung der Placebogruppe ($z=-0,60$; n.s.). Die aktive Bewältigung als Copingstrategie wird im Vergleich zur Abgabe nach vier Wochen in der Placebogruppe nach sechs Monaten häufiger eingesetzt. In der Verumgruppe nimmt dagegen die Anwendung dieses Bewältigungsansatzes bis zum Katamnesezeitpunkt ab. Die Gruppenunterschiede werden nicht signifikant ($z=-0,54$; n.s. nach vier Wochen; $z=-0,24$; n.s. nach sechs Monaten).

Die katastrophisierenden schmerzbezogenen Selbstinstruktionen (FSS Skala „**Katastrophisieren**“) treten nach vier Wochen in der Placebogruppe häufiger auf als in der Verumgruppe, nehmen jedoch bis zur Katamneseuntersuchung ab. In der Memantinegruppe steigt dagegen der Wert für diese FSS-Skala nach sechs Monaten an und liegt über dem Wert der Placebogruppe. Die Gruppenunterschiede werden auch hier zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant ($z=-0,65$; n.s. nach vier Wochen; $z=-0,71$; n.s. nach sechs Monaten).

Das Ausmaß des „**Gesamtstreß**“ im Kurzfragebogen zu Belastungen liegt zum Vierwochenzeitpunkt in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe höher. In beiden Gruppen nimmt die allgemeine Belastung durch Streß bis zur Halbjahreskatamnese zu. Die Steigerung ist in der Verumgruppe im Vergleich noch deutlicher ausgeprägt, so daß der Gesamtwert nach sechs Monaten höher ist als in der Placebogruppe. Die Mittelwertunterschiede erreichen zu beiden Zeitpunkten keine statistische Signifikanz ($z=-0,11$; n.s. nach vier Wochen; $z=-0,71$; n.s. nach sechs Monaten).

Der Indexscore des SDS- Fragebogens zur **Depressivität** zeigt sowohl nach vier Wochen als auch nach sechs Monaten höhere Werte für die Placebogruppe. Der Gruppenunterschied zum Zeitpunkt nach vier Wochen erreicht statistische Signifikanz ($z=-1,82$; $p<0,05^*$), nach sechs Monaten jedoch nicht ($z=-0,71$; n.s.). In beiden Gruppen

steigt jedoch das Ausmaß der Depressivität vom Vierwochenzeitpunkt bis zur Katamneseuntersuchung an.

Veränderung der Schmerzschwelle

Hypothese 5:

Die durchschnittliche Schmerzschwelle (Mittelwert aus amputierter und gesunder Seite) in der Memantinegruppe unterscheidet sich zu keinem Erhebungszeitpunkt nach Behandlungsbeginn von der der Placebogruppe.

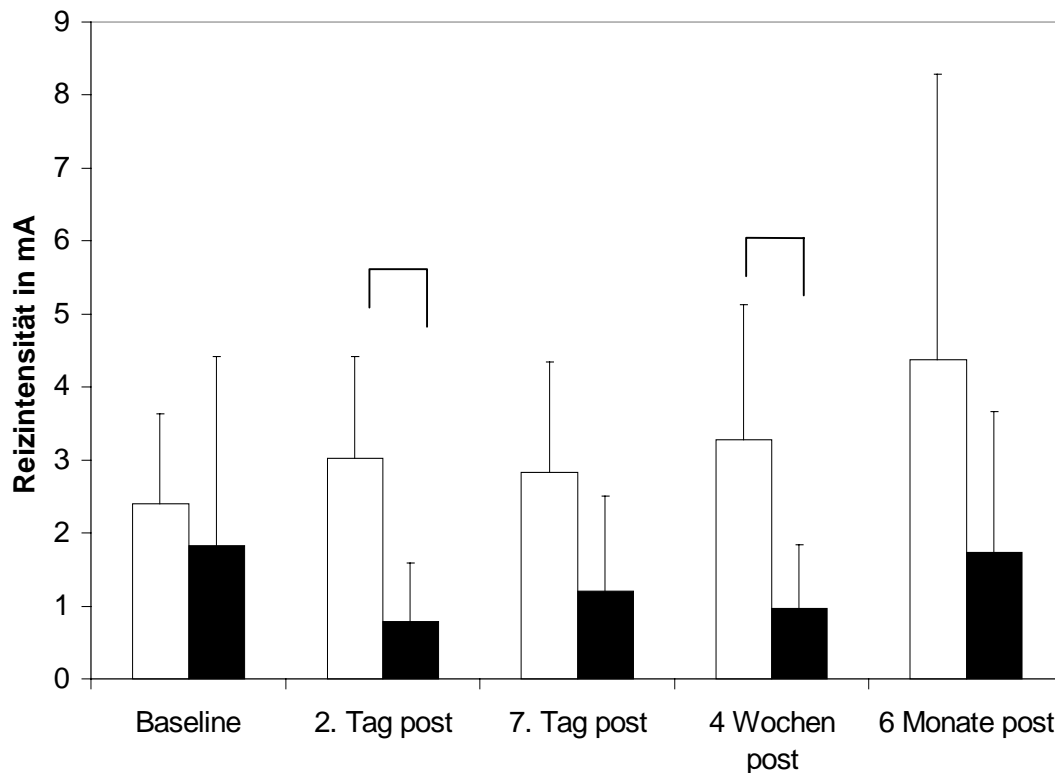


Abb. 30: Phasenmittelwerte für die Schmerzschwelle (Mittelwert von Messungen an beiden Oberarmen)

Während es in der Placebogruppe, die ausschließlich über einen Plexuskatheter ein Lokalanästhetikum erhält, zu einem Absinken der Schmerzschwelle im Verlauf der vierwöchigen Behandlungsphase kommt, steigt die Reizintensität der Schmerzschwelle in der Memantinegruppe deutlich an. Der Gruppenunterschied wird am zweiten Behandlungstag ($z=-2,19$; $p<0,03^*$) sowie nach vier Wochen ($z=-1,96$; $p<0,05^*$) bei zweiseitiger Testung statistisch signifikant. Die Gruppenunterschiede in der

Baselinemessung, nach sieben Tagen und nach sechs Monaten sind dagegen statistisch unbedeutsam.

Zum Zeitpunkt der Sechs-Monats-Katamnese ist die Schmerzschwelle in der Placebogruppe wieder nahezu auf den Ausgangswert angestiegen. In der Verumgruppe erreicht der ermittelte Wert für die Schmerzschwelle hier ihr Maximum.

Verträglichkeit der Prüfmedikation

Fragestellung 3:

Es soll untersucht werden, ob vom Beginn der Studie bis zum Ende der Einnahme der Prüfmedikation nach vier Wochen in der Memantinegruppe signifikant stärkere Nebenwirkungen auftreten als in der Placebogruppe.

Tab. 11: *Gruppenmittelwerte für die Intensität der Nebenwirkungen (M= Mittelwert; SD= Standardabweichung)*

		Baseline		2. Tag		7. Tag post		4 Wochen post	
		Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
Übelkeit	M	0,25	1,87	3,72	3,75	10,72	2,75	19,73	0,57
	SD	0,50	3,99	9,12	5,94	26,26	3,50	44,12	1,37
Müdigkeit	M	14,42	27,40	10,39	10,75	19,33	13,67	35,53	8,50
	SD	8,35	34,04	13,29	15,48	34,39	19,65	41,84	10,44
Schwindel	M	0,92	4,66	11,17	1,37	13,15	3,29	19,73	1,00
	SD	1,83	7,29	17,09	2,29	29,67	3,98	44,12	1,58
Unruhe	M	7,08	6,53	7,50	9,50	11,44	5,42	19,73	4,28
	SD	10,06	14,24	11,00	18,32	26,91	8,31	44,21	9,56
Kopfdruck	M	1,13	2,13	6,17	4,83	11,72	2,88	17,60	0,90
	SD	2,25	4,41	9,66	10,78	28,56	5,64	39,35	1,77

Die Patienten der **Memantinegruppe** geben von Beginn der Einnahme der Prüfmedikation bis zum Einnahmeende nach vier Wochen eine kontinuierliche Zunahme der Symptome Übelkeit, Schwindel, Unruhe und Kopfdruck an. Lediglich für die Müdigkeit wird von der Baselineangabe zum zweiten Tag nach Behandlungsbeginn eine leichte Abnahme berichtet.

In der **Plazebogruppe** ist die Einschätzung von Übelkeit, Unruhe und Kopfdruck ebenfalls im Vergleich zur Ausgangsmessung leicht erhöht, Müdigkeit und Schwindel nehmen dagegen ab. Nach der ersten Woche der Medikamenteneinnahme geben die Patienten lediglich noch einen leicht erhöhten Wert für die Müdigkeit an, der jedoch geringer als der Ausgangswert ist. Bis zur vierten Woche nach Behandlungsbeginn liegen die Einschätzungen für alle Beschwerden unter denen des Aufnahmetages (Baseline).

Weder die Unterschiede zwischen der Memantine- und der Plazebogruppe noch die Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten innerhalb der beiden Behandlungsgruppen werden zu einem der vier Zeitpunkte signifikant.

In einer offenen Kategorie konnten die Patienten zusätzliche Beschwerden eintragen. Von einem Patienten der Verumgruppe (Code 416) wurde am zweiten und am vierten Tag der Memantineeinnahme ein beschleunigter Herzschlag vermerkt. Da sich der Patient hierdurch schwer beeinträchtigt fühlte und zudem Anzeichen einer posttraumatischen Belastungsstörung zeigte, wurde über den gesamten Behandlungszeitraum eine Dosis von 10 mg beibehalten.

In der Plazebogruppe trat bei einem Patienten (Code 413) in der letzten Einnahmewoche für vier Tage ein starker Juckreiz am Rücken, leichter Temperaturanstieg, Konzentrationsprobleme und Nasenbluten auf. Nach Angabe der behandelnden Ärzte der handchirurgischen Station können diese Beschwerden durch eine allergische Reaktion auf ein Antibiotikum, das die Patienten lokal erhalten, verursacht worden sein. Der Patient nahm das Prüfpräparat ohne Dosisreduktion bis zum Ende der vierten Woche ein.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Hypothese 6:

Die Studienteilnehmer sind nicht in der Lage, mit über der Zufallswahrscheinlichkeit liegender Sicherheit anzugeben, ob sie die Verummedikation oder das Plazebopräparat erhalten haben.

Da der Rücklauf der Fragebögen, mit denen die Doppelblindanordnung kontrolliert werden sollte, zu gering war, um eine inferenzstatistische Auswertung vorzunehmen, sollen die Ergebnisse nur kurz deskriptiv dargestellt werden.

In der **Memantine**gruppe schätzten alle drei Patienten, von denen Daten vorliegen, richtig ein, die Verummedikation erhalten zu haben. Für die nachfolgenden drei Wochen liegen nur Daten von einem Patienten vor, der allerdings auch zu diesen Zeitpunkten eine richtige Einschätzung abgab.

In der Gruppe von Patienten, die das **Plazebopräparat** erhielt, schätzten vier von fünf Personen die erhaltene Medikation richtig ein, nach der zweiten und dritten Woche waren es drei von vier Patienten. Nach der letzten Behandlungswoche gaben wiederum vier von fünf Patienten richtigerweise an, ihrer Meinung nach ein wirkstofffreies Präparat erhalten zu haben.

7.4 Diskussion

In der zweiten Teilstudie wurde in einem plazebokontrollierten Doppelblinddesign der präventive Effekt des NMDA-Antagonisten Memantine auf die Entwicklung von Phantom- und Stumpfschmerzen nach Amputationen im Bereich der oberen Extremität untersucht. Mit magnetoenzephalographischen Messungen wurde zusätzlich bestimmt, welche Auswirkungen Memantine auf die Entwicklung der kortikalen Reorganisation nach Amputationen hat.

Präventive Effekte des NMDA-Antagonisten Memantine auf die Entwicklung von Phantom- und Stumpfbeschwerden

Von den Patienten mit Amputationen an einer oberen Extremität, die in den ersten sieben Tagen nach Aufnahme in die Unfallklinik zusätzlich zu einer kontinuierlichen Regionalanästhesie den NMDA-Antagonisten Memantine erhalten haben, geben vier Wochen nach Behandlungsbeginn 14% an, unter Phantomschmerzen zu leiden. In der Plazebogruppe hat dagegen bis zu diesem Zeitpunkt jeder zweite Patient Schmerzen in der nicht mehr vorhandenen Extremität entwickelt. Eine Überlegenheit der kombinierten Gabe eines Lokalanästhetikums und eines NMDA-Antagonisten in der frühen postamputativen Phase zeigt sich auch in den Tagebuchwerten der Katamneseuntersuchung nach sechs Monaten, so daß von einem präventiven Langzeiteffekt ausgegangen werden kann. Die Stumpfschmerzen sind dagegen zu diesem Zeitpunkt zumindest in der Einpunkterhebung des MPI-D in der Memantinegruppe leicht erhöht im Vergleich zur Plazebogruppe. Die Beobachtung über einen Zeitraum von vier Wochen mit Hilfe des Schmerztagebuches bestätigt diesen Gruppenunterschied jedoch nicht.

Das Konzept der präemptiven Analgesie basiert auf der Annahme, daß der Schutz nozizeptiver Strukturen vor einem schmerzhaften Ereignis die Sensibilisierung verhindert, die durch starke und/oder anhaltende Schmerzen entsteht. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte z.B. mit der Gabe eines Lokalanästhetikums oder eines NMDA-Antagonisten die Entstehung von Schmerzen verhindert werden (Coderre et al., 1990; Burton et al., 1999). Im klinischen Einsatz bei Patienten mit elektiven Eingriffen wird die Effizienz der präemptiven Analgesie dagegen kontrovers diskutiert (Kissin, 1996). Zwar konnte in einigen Studien eine Schmerzprävention beobachtet werden (Bach et al., 1988; Katsuli-Liapis et al., 1996; Jahangiri et al., 1994; Pavy et al., 1996). Häufig entwickelten die Patienten jedoch trotz der

frühzeitigen Gabe von Analgetika postoperative Schmerzen (Elizaga et al., 1994; Huse et al., submitted; Zuurmond, 1997). In einer gut kontrollierten Studie von Nikolajsen et al. (1997) erhielt die eine Hälfte der Patienten, die zur Amputation anstanden, prä-, peri- und postoperativ eine Kombination aus Bupivacain und Morphin. Die Kontrollgruppe bekam prä- und perioperativ eine Kochsalzlösung. Ein Jahr nach dem Eingriff war die Prävalenz der Phantomschmerzen in beiden Gruppen annähernd gleich hoch. Das Lokalanästhetikum konnte demnach keine zuverlässige Schmerzprävention erbringen. In der vorliegenden Untersuchung klagt zwar nach vier Wochen ebenfalls die Hälfte der Patienten der Kontrollgruppe, die über eine Woche mittels Katheter das Lokalanästhetikum Ropivacain erhalten hat, über Phantomschmerzen. Auffällig ist aber die geringe Schmerzintensität in beiden Behandlungsgruppen (VAS <14 auf einer Skala von 0-100). Ein Teil des präventive Effektes scheint daher durch die konsequente Leitungsanästhesie bedingt zu sein.

In Untersuchungen zum präemptiven Effekt von NMDA-Antagonisten am Tier wurden sowohl Substanzen mit starker Affinität zum NMDA-Rezeptor (z.B. Ketamin) als auch schwachaffine Antagonisten wie Dextromethorphan oder Amantadin eingesetzt. Für beide Gruppen liegen überwiegend positive Ergebnisse vor (Davidson et al., 1997; Davar et al., 1991; Eisenberg et al., 1994). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Blockade von NMDA-Rezeptoren bereits vor der Operation bis in die frühe postoperative Phase Schmerzen verhindern kann. Durch die systemische Gabe des NMDA-Antagonisten kann jedoch keine eindeutige Aussage darüber gemacht werden, ob der präventive Effekt primär peripher, spinal oder supraspinal vermittelt wurde. Es liegen jedoch Hinweise vor, daß Memantine eine höhere Affinität zu NMDA-Rezeptoren im Kortex als im Rückenmark hat (von Euler et al., 1997), so daß vor allem von einem kortikalen Effekt ausgegangen werden kann.

Gemäß dem Konzept der präemptiven Analgesie war in der vorliegenden Studie ursprünglich vorgesehen, daß die Patienten bereits vor der Amputation den Langzeitkatheter sowie die Prüfmedikation erhalten. Anders als bei Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten, die häufig bei arteriovenösen Verschlusskrankungen geplant amputiert werden, erfolgen die Amputationen oberer Extremitäten in der Regel traumatisch. Dies bedeutet, daß die Patienten erst zur Primärversorgung in die Unfallklinik aufgenommen werden. Dieser Umstand erklärt, warum die Patienten im Durchschnitt erst sechs Tage nach ihrem Unfall in die Studie eingeschlossen wurden und bereits zur Messung vor Beginn der Behandlung Phantomschmerzen auftraten. Zudem mußten die Studienteilnehmer für die magnetoenzephalographischen Messungen transportfähig und in der Lage sein, an einer

mehrständigen Untersuchung teilzunehmen. Bei einigen Patienten verzögerte sich aus diesen Gründen der Studienbeginn erheblich.

In der klinischen Praxis scheitert die Anwendung des Konzeptes häufig an der damit verbundenen zeitintensiven Betreuung der Patienten in der postoperativen Phase. Die Daten machen jedoch deutlich, daß eine schnelle analgetische Versorgung entscheidend ist sowohl für das akute wie auch für die anhaltende Auftreten von Phantomschmerzen: Je geringer der Zeitraum zwischen Unfall und Aufnahme in die Studie, desto geringer ist die Phantomschmerzintensität zu Beginn und nach vier Wochen. Dieses Ergebnis unterstützt damit die Annahmen, die dem Konzept der präemptiven Analgesie zugrundeliegen. Ist der Prozeß der Sensibilisierung durch eine unzureichende Behandlung akuter Schmerzen bereits angelaufen, so wird eine suffiziente Schmerztherapie mit zunehmender Dauer immer schwieriger und die Gefahr der Schmerzchronifizierung stark erhöht. Der Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Behandlungsbeginn und der Stärke der Phantomschmerzen wird sowohl in der Placebogruppe, als auch in der Verumgruppe beobachtet, d.h. auch die Gabe eines NMDA-Antagonisten kann einer bereits bestehenden Sensibilisierung nicht mehr entgegenwirken.

Kortikale Reorganisation in der frühen Phase nach Amputation

Eine Vergrößerung der Repräsentation angrenzender kortikaler Areale unmittelbar nach dem Verlust von peripherem sensorischen Input wurde zuerst an Tieren beobachtet (Calford & Tweedale, 1991). Sie tritt aber ebenso nach experimentell induzierter transients Deafferentierung an gesunden Probanden (Rossini et al., 1994) und bei Amputationspatienten auf (Borsook et al., 1998). Aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen Deafferentierung und dem Auftreten der neuen rezeptiven Felder wird angenommen, daß dieser frühen Reorganisation Demaskierungseffekte zugrundeliegen (Calford & Tweedale, 1991): Durch den Wegfall dominanten afferenten Inputs im deafferentierten Kortexareal werden bereits bestehende Verbindungen von angrenzenden Arealen erkennbar.

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigen ebenfalls bereits in der Eingangsmessung, die im Durchschnitt sechs Tage nach der Amputation vorgenommen wurde, im Vergleich zur gesunden Seite eine leichte Verschiebung der Lippenrepräsentation auf der amputierten Seite in das deafferentierte Areal. Die Reorganisation wird in beiden Behandlungsgruppen beobachtet und ist über den gesamten Beobachtungszeitraum

vorhanden. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen (z.B. Birbaumer et al., 1997) fällt jedoch das geringe Ausmaß der Reorganisation in dieser Stichprobe auf. Die Seitendifferenz beträgt bis zum Katamnesezeitpunkt nach sechs Monaten maximal $2,13^\circ$. Birbaumer et al. (1997) berichten dagegen bei den chronischen Phantomschmerzpatienten eine durchschnittliche Differenz zwischen der Lokalisation der Unterlippe auf der gesunden und der amputierten Seite von $9,9^\circ$. Die schmerzfreien Patienten zeigten eine Lokalisationsdifferenz von $1,45^\circ$, die mit den Werten der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten vergleichbar ist. Die große Streuung innerhalb beider Behandlungsgruppen bereits zu Beginn der Studie deutet darüber hinaus auf deutliche interindividuelle Unterschiede hin.

Effekt einer kontinuierlichen Plexusanästhesie sowie einer Kombination aus kontinuierlicher Plexusanästhesie und der Gabe des NMDA-Antagonisten Memantine auf die kortikale Reorganisation

Unter der Anästhesie des Plexus brachialis ist anfänglich ein Rückgang der kortikalen Reorganisation erkennbar: Am zweiten Tag nach Behandlungsbeginn ist die Repräsentation der Lippe auf der amputierten Seite geringer in Richtung des deafferentierten Areales verschoben als bei der Ausgangsmessung. Da dieser Effekt in beiden Behandlungsgruppen auftritt und davon auszugehen ist, daß der NMDA-Antagonist noch keinen therapeutischen Wirkspiegel erreicht hat, scheint der Rückgang der kortikalen Reorganisation mit der regionalen Blockade in Zusammenhang zu stehen. Eine Verringerung kortikaler Reorganisation unter diagnostischer Blockade des Plexus brachialis wurde bereits von Birbaumer et al. (1997) gezeigt. Unsere Daten machen jedoch deutlich, daß dieser Effekt bei einer Langzeitblockade über sieben Tage nicht anhält, da insbesondere in der Gruppe, die zusätzlich zur Lokalanästhesie den NMDA-Antagonisten erhält, die kortikale Reorganisation bis zum letzten Tag der Kathetertherapie wieder ansteigt.

Die Gabe des NMDA-Antagonisten zusätzlich zur Regionalanästhesie verändert das Auftreten der Reorganisation nicht. Die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen erreichen zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz. Nach tierexperimentellen Untersuchungen zum Einfluß von NMDA-Antagonisten auf kortikale Reorganisation war zu erwarten, daß Memantine das „Einwandern“ der Unterlippe auf der amputierten Seite in das deafferentierte Areal verhindern kann. Die Arbeitsgruppe um Garraghty (Garraghty & Muja, 1996; Myers et al., 2000) hatte den Effekt eines kompetitiven NMDA-Antagonisten auf die

Reorganisation in Area 3b beim Affen nach Durchtrennung des N. medianus untersucht. Zwar konnte hier der NMDA-Antagonist die erste Phase der Reorganisation, d.h. die Demaskierungseffekte, nicht verhindern (Myers et al., 2000). In der zweiten Phase, die sich von den ersten Tagen nach der Deafferentierung bis zu einigen Monaten erstreckt, trat dagegen unter der Blockade der NMDA-Rezeptoren keine Reorganisation auf (Garraghty & Muja, 1996). Nach ca. einem Monat wurden nach wie vor Bereiche in Area 3b gefunden, die nicht auf peripheren Input reagierten.

Zusammenhang zwischen dem Ausmaß kortikaler Reorganisation und Phantomschmerzintensität in der akuten Phase nach Amputation

Daß die Intensität der Phantomschmerzen mit dem Ausmaß korreliert, in dem sich die Lippenrepräsentation in das deafferentierte kortikale Areal verschoben hat, wurde in mehreren Untersuchungen an Patienten mit chronischen Phantomschmerzen gezeigt (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997). Ob sich dieser Zusammenhang bereits in der frühen Phase nach der Amputation finden läßt, ist noch nicht untersucht worden. Der deutliche Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Reorganisation und der subjektiven Intensität der Phantomschmerzen ist zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht erkennbar. Beide Phänomene korrelieren zwar positiv miteinander, aber deutlich geringer als bei chronischen Patienten. In der frühen postamputativen Phase scheinen Phantomschmerzen und kortikale Reorganisation damit nicht unmittelbar miteinander verknüpft zu sein. Bis zum siebten Tag nach Behandlungsbeginn verliert sich der Zusammenhang gänzlich. In der Gruppe, die zusätzlich zur Langzeitregionalanästhesie den NMDA-Antagonisten erhält, können die Schmerzen zwar verhindert werden, die kortikale Reorganisation tritt jedoch trotzdem auf.

Psychische Beeinträchtigung und Schmerzbewältigung

Die Ergebnisse der psychologischen Schmerzdiagnostik zeigen insbesondere vier Wochen nach Behandlungsbeginn eine stärkere Beeinträchtigung in der Placebogruppe im Vergleich zur Gruppe, die den NMDA-Antagonisten eingenommen hat. Deutliche Gruppenunterschiede finden sich für die affektive Verstimmung, Lebenskontrolle und Depressivität. Die vorliegenden Daten lassen eine Tendenz zur geringeren Beeinträchtigung und funktionaleren Schmerzbewältigung bei den Patienten erkennbar, die aufgrund der Memantinebehandlung

weniger Schmerzen entwickeln. Dieser Befund stimmt mit den zahlreichen Beobachtungen an Schmerzpatienten überein, nach denen die subjektive Schmerzeinschätzung mit der wahrgenommenen Beeinträchtigung durch die Schmerzen in Zusammenhang steht (z.B. Kröner-Herwig et al., 1996). Sherman et al. (1987) weist darauf hin, daß insbesondere bei akuten Patienten die Bewältigung der neuen Lebenssituation nach der Amputation im Vordergrund steht. Anhaltende Schmerzen stellen in dieser Phase für die Betroffenen eine zusätzliche Belastung dar. Die Prävention von Schmerzen könnte damit auch unmittelbar die notwendigen Adaptationsprozesse unterstützen.

Effekt des NMDA-Antagonisten auf die Schmerzschwelle bei akuten Patienten nach Amputation

In der Patientengruppe, die zur Schmerzprävention ausschließlich einen Langzeitkatheter erhält, nimmt die durchschnittliche Schmerzschwelle (Mittelwert aus amputierter und gesunder Seite) über den vierwöchigen Behandlungszeitraum ab. Bei den Patienten, die zusätzlich den NMDA-Antagonisten Memantine einnehmen, erhöht sich dagegen die Schmerzschwelle im Vergleich zur Ausgangsmessung. Da dieser Effekt auch die Dauer der Katheteranalgesie überdauert, kann ausgeschlossen werden, daß der NMDA-Antagonist ausschließlich die Wirkung des Lokalanästhetikums verstärkt. Bei den chronischen Patienten wurde davon ausgegangen, daß vergleichbare Schmerzschwellen unter Memantine und Placebo dafür sprechen, daß die natürliche Warnfunktion des akuten Schmerzes nicht eingeschränkt ist. Inwieweit die erhöhte Schmerzschwelle bei den Patienten der Verumgruppe tatsächlich im Alltag die Detektion akuter Schmerzreize beeinflusst, sollte in klinischen Studien zur Wirkung von Memantine untersucht werden.

Verträglichkeit des NMDA-Antagonisten bei Patienten in der akuten Phase nach Amputation im Bereich der oberen Extremität

Über den Behandlungszeitraum von vier Wochen steigt in der Verumgruppe die Intensität der Symptome Übelkeit, Schwindel, Unruhe und Kopfdruck kontinuierlich an. Die Patienten der Placebogruppe berichten dagegen eine Abnahme dieser Symptome über die Zeit. Lediglich bei einer Patientin der Verumgruppe mußte aufgrund der Nebenwirkungen eine

Dosisreduktion vorgenommen werden. Alle anderen Studienteilnehmer gaben an, daß die Stärke der Nebenwirkungen erträglich sei und vermutliche Nutzen der Behandlung die Unannehmlichkeiten der Nebenwirkungen übertreffe. Bei einem Patienten der Plazebogruppe traten unspezifische Nebenwirkungen auf, die jedoch keine Verringerung der Einnahmedosis erforderten. Insgesamt kann aus den Angaben zu unerwünschten Effekten geschlossen werden, daß sie trotz ihres verstärkten Auftretens unter dem NMDA-Antagonisten im Rahmen einer akuten Behandlung nach Amputation vertretbar und zumutbar sind. Da der Rücklauf der Fragebögen zur Plazebokontrolle zu gering war, um eine inferenzstatistische Auswertung vorzunehmen, können Erwartungseffekte beim Auftreten der unerwünschten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden.

8. Synopsis und Ausblick

In dieser Arbeit wurden Untersuchungen vorgestellt, die sich mit dem Effekt einer Blockade von NMDA-Rezeptoren auf Schmerzen nach Amputation und kortikale Reorganisation als Prozesse neuronaler Plastizität beschäftigen. Beide Phänomene werden vornehmlich auf eine anhaltende Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zurückgeführt. Eine Blockade dieser Strukturen sollte folglich eine Verringerung postamputativer Schmerzen und kortikaler Reorganisation bewirken bzw. bei Gabe vor der Amputation die Entwicklung beider Phänomene verhindern.

Untersucht wurde in zwei Teilstudien sowohl der therapeutische Effekt des NMDA-Antagonisten Memantine auf bereits bestehende Schmerzen und kortikale Reorganisation bei chronischen Patienten, als auch die präventive Wirksamkeit in den ersten vier Wochen nach Amputation. Während Memantine die Ausbildung von Phantom- und Stumpfschmerzen bei akuten Patienten wirksam verhindern konnte, konnte bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen keine Schmerzlinderung beobachtet werden. Damit scheint der NMDA-Antagonist auf Schmerzen nach einer Amputation eher einen prophylaktischen als einen therapeutischen Effekt zu haben. Dieser Befund bestätigt Ergebnisse aus früheren Untersuchungen (z.B. Eisenberg et al., 1994). NMDA-Antagonisten sollte daher zum frühest möglichen Zeitpunkt nach peripheren oder zentralen Nervenläsionen eingesetzt werden, um langfristig der Schmerzchronifizierung vorzubeugen.

Darüber hinaus zeigte sich, daß die Zeitdauer zwischen der Amputation und dem Beginn der analgetischen Versorgung in engem Zusammenhang mit dem Erfolg der Schmerzprophylaxe steht. Je früher die akuten Patienten in die Schmerzprophylaxe eingeschlossen werden, desto effizienter können die Schmerzen verhindert werden. Da dieser Effekt in beiden Behandlungsgruppen der Teilstudie I auftritt, ist anzunehmen, daß der Zeitfaktor nicht allein bei der Prophylaxe mit dem NMDA-Antagonisten von Bedeutung ist. Die Daten unterstützen vielmehr das Konzept der präemptiven Analgesie, nachdem generell eine frühzeitige analgetische Versorgung die Chronifizierung von Schmerzen verhindert. Aufgrund der Kombination aus Untersuchungen zur Schmerzsymptomatik und den zeitaufwendigen magnetoenzephalographischen Messungen wurden in beide Teilstudien 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 in der Prävention von Phantom- und Stumpfschmerzen nur ein erster Anhaltspunkt sein. Seine Effizienz im klinischen Einsatz muß nachfolgend in klinischen Studien mit größerer Stichprobenzahl getestet werden. Inwieweit die Kombination aus einem Lokalanästhetikum und dem NMDA-Antagonisten für die gute Prävention verantwortlich ist, kann auf der Basis der vorliegenden Daten dieser Untersuchung nicht abschließend beantwortet werden. Obwohl das Lokalanästhetikum als Monotherapie keine vergleichbar gute Wirkung hatte, sind synergistische oder additive Effekte zwischen beiden Verfahren nicht auszuschliessen. Auch wenn Memantine bei Patienten mit chronischem Phantomschmerzen keine ausreichende Schmerzlinderung bewirken konnte, so könnten Substanzen mit einer höheren Affinität zum NMDA-Rezeptor durchaus bei diesem Schmerzbild durchaus wirksam sein.

Die Ergebnisse zur kortikalen Reorganisation unter Blockade der NMDA-Rezeptoren widersprechen der Annahme, daß NMDA-Antagonisten die Reorganisation als plastischen Prozeß unterbinden (Garraghty & Muja, 1996; Myers et al., 2000). In der Teilstudien I bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen nimmt das Ausmaß kortikaler Reorganisation im Vergleich zur Baselinemessung sowie zur Plazebophase sogar zu, während sie bei den akuten Patienten nur in geringem Maß auftritt. Im Unterschied zu früheren Untersuchungen (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997) variiert die Reorganisation unabhängig von der subjektiven Intensität der Phantomschmerzen. Diese Beobachtungen legen nahe, daß möglicherweise weitere Variablen den zuvor beobachteten Zusammenhang modulieren. Die Tatsache, daß bei vielen Patienten die Anästhesie des Stumpfes zu einer deutlichen Reduktion der Phantomschmerzen führt, und die Regionalanästhesie eine Verringerung kortikaler Reorganisation bewirken kann, läßt vermuten, daß auch Prozesse im Stumpfbereich einen Einfluß auf die Reorganisation haben könnten. Über die Interaktion zwischen Stumpfsensationen, Empfindungen im Phantomglied und kortikaler Reorganisation liegen bislang keine systematischen Untersuchungen vor. Da sowohl die Stumpf- wie auch die Lippenrepräsentation an das deafferentierte Areal angrenzen, kann angenommen werden, daß in einem kompetitiven Prozeß zwischen dem Input der Lippe und des Stumpfes bestimmt wird, welches Gebiet den deafferentierten Kortex übernimmt. Artoli & Singer (1994) sowie Buonomano & Merzenich (1998) beschreiben in Übersichtsartikeln zu Mechanismen der Reorganisation, daß dem Auftreten neuer rezeptiver Felder nach Deafferentierung zwei wesentliche Prinzipien zugrunde liegen: assoziative Kopplung im Hebbschen Sinne (d.h. werden zwei Neurone zeitgleich aktiviert, so wird ihre Verbindung gestärkt) sowie ein

kompetitiver Mechanismus. Der kompetitive Mechanismus bedeutet, daß der Nettobetrag des synaptischen Input eines Neurons stets konstant bleibt (sog. postsynaptische Normalisierung). Die Schwächung bestimmter synaptischer Verbindungen des Neurons hätte damit eine Stärkung der verbleibenden Synapsen zur Folge. Übertragen auf den deafferentierte Kortex bedeutet diese Vorstellung, daß eine Schwächung des Stumpfareals mit einem gesteigerten Input des Lippenareals verbunden ist.

Ob derartige Prozesse für den Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Phantomschmerz relevant sind, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Die Vorstellung von konkurrierenden Prozessen am deafferentierten Kortex sollte jedoch in experimentellen Studien und später an Patienten untersucht werden.

Zusammenfassend kann aus den Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung geschlossen werden, daß Prozesse der Schmerzchronifizierung - nachdem sie initiiert wurden -, nur schwer zu unterbrechen sind und daher alle Möglichkeiten zu ihrer Prävention genutzt werden sollten. Diese Erkenntnis sollte im klinischen Alltag stärker als bisher berücksichtigt werden und die Behandlungsmethoden entsprechend angepaßt werden. Auch wenn dieser Ansatz einen zusätzlichen Aufwand bedeutet, so rechtfertigt der hier beschriebene Erfolg doch die Mühe.

9. Literatur

- Advokat, C. & Rhein, F. Q. (1995). Potentiation of morphine-induced antinociception in acute spinal rats by the NMDA antagonist dextrorphan. *Brain Research*, 699(1), 157-160.
- Aglioti, S., Cortese, F. & Franchini, C. (1994). Rapid sensory remapping in the adult human brain as inferred from phantom breast perception. *NeuroReport*, 5, 473-476.
- Andersen, O.K., Felsby, S., Nikolajsen, L., Bjerring, P., Jensen, T.S. & Arendt-Nielsen, L. (1996). The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin – a double blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain*, 66(1), 51-62.
- Antonov, S.M. & Johnson, J.W. (1999). Permanent ion regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channel block by Mg^{2+} . *PNAS*, 96, 14571-14576.
- Arena, J.G., Sherman, R.A., Bruno, G.M. & Smith, J.D. The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlational data from six month pain logs. *Journal of Psychosomatic Research*, 34(1): 71-77.
- Arendt-Nielsen, L., Petersen, F., Fischer, M., Bak, P., Bjerring, P. & Zbinden, A. M. (1995). The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (Ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebocontrolled experimental human study. *Anesthesia & Analgesia*, 81(1), 63-68.
- Artola, A. & Singer, W. (1994). NMDA receptors and developmental plasticity in visual neocortex. In: G.L. Collingridge & J.C. Watkins. *The NMDA receptor* (2. Edition). Oxford: Oxford University Press, 313-339.
- Bach, S., Noreng, M.F. & Tjellden, M.U. (1988). Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*, 33, 297-301.
- 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.
- Barnes, C.A., Danysz, W. & Parsons, C.G. (1996). Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *European Journal of Neuroscience*, 8, 565-571.
- Baron, R. & Jänig, W. (1998). Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des Sympathikus. *Anaesthesist*, 47, 4-23.
- Battaglia, G. & Rustioni, A. (1988). Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion cells of the rat and monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 277, 302-312.
- Ben-Ari, Y., Aniksztejn, L. & Bregestovski, P. (1992). Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. *Trends in Neuroscience*, 15, 333-339.
- Bennett, G.J. & Xie, Y.-A. (1988). A peripheral mononeuropathy in the rat, that produce disorder of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33, 87-107.
- Berlucchi, G. & Aglioti, S. (1997). The body in the brain: neural bases of corporal awareness. *Trends in Neuroscience*, 20, 560-564.
- Berthier, M., Starkstein, S. & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology*, 24, 41-49.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). *Biologische Psychologie* (3. Auflage). Berlin: Springer.

- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Toepfner, S., Grodd, W., Taub, E. & Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *Journal of Neuroscience*, 17, 5503-5508.
- Bliss, T.V. & Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- Blumberg, H. & Jänig, W. (1984). Discharge pattern of afferent fibers from neuroma. *Pain*, 20, 335-353.
- Bonda, E., Petrides, M., Frey, S. & Evans, A. (1995). Neural correlates of mental transformations of the body-in-space. *PNAS*, 92(24), 11180-11184.
- Borsook, D., Becerra, L., Fishman, S., Edwards, A., Jennings, C.L., Stojanovic, M., Papinicolas, L., Ramachandran, V.S., Gonzalez, R.G. & Breiter, H. (1998). Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport*, 9(6), 1013-1017.
- Bordi, F. & Quartaroli, M. (2000). Modulation of nociceptive transmission by NMDA/glycine site receptor in the ventroposterolateral nucleus of the thalamus. *Pain*, 84(2-3), 213-224.
- Braun, C., Schweizer, R., Elbert, T., Birbaumer, N. & Taub, E. Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(1), 446-50.
- Bromm, B. & Lorenz, J. (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107, 227-253.
- Brose, W.G., Gutlove, D.P., Luther, R.R., Bowersox, S.S. & McGuire, D. (1997). Use of intrathecal SNX-111, a novel, N-type, voltage-sensitive, calcium channel blocker, in the management of intractable brachial plexus avulsion pain. *Clinical Journal of Pain*, 13(3), 256-9.
- Brugger, P., Kollias, S.S., Müri, R.M., Crelier, G., Hepp-Reymond, M.-C. & Regard, M. (2000). Beyond re-membering: phantom sensations of congenitally absent limbs. *PNAS*, 97(11), 6167-6172.
- Buanomano, D.V. & Merzenich, M.M. (1998). From synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 149-180.
- 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.
- Burton, A.W., Lee, D.H., Saab, C. & Chung, J.M. (1999). Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 24(3), 208-213.
- Byrne, J.A. & Calford, M.B. (1991). Short-term expansion of receptive fields in rat primary somatosensory cortex after hindpaw digit denervation. *Brain Research*, 565, 218-224.
- Calford, M.B. & Tweedale, R. (1988). Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature*, 332(6163), 446-448.
- Calford, M.B. & Tweedale, R. (1990). Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex. *Reports*, 805-807.
- Calford, M.B. & Tweedale, R. (1991). Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox. *Journal of Neurophysiology*, 65, 178-187.

- Canavero, S. & Bonicalzi, V. (1998). The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. *Pain*, 74, 109-114.
- Cardenas, C.G., Del Mar, L.P., Cooper, B.Y. & Scroggs, R.S. (1997). 5-HT₄ receptors couple positively to tetrodotoxin-insensitive sodium channels in a subpopulation of capsaicin-sensitive rat sensory neurons. *Journal of Neuroscience*, 17, 7181-7189.
- Carlton, S.M. & Hargett, G.L. (1995a). Treatment with the NMDA antagonist memantine attenuates nociceptive responses to mechanical stimulation in neuropathic rats. *Neuroscience Letters*, 198, 115-118.
- Carlton, S.M. & Hargett, G.L. & Coggeshall, R.E. (1995b). Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin. *Neuroscience Letters*, 197, 1, 25-28.
- Casey, K.L. (1999). Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *PNAS*, 96(14), 7668-7674.
- Caudle, R.M. & Mannes, A.J. (2000). Dynorphin: friend or foe? *Pain*, 87, 235-239.
- 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.
- 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.
- 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.
- Churchill, J. D., Muja, N., Myers, W. A. & Besheer, J. (1998). Somatotopic consolidation: a third phase of reorganization after peripheral nerve injury in adult squirrel monkeys. *Experimental Brain Research*, 118, 189-196.
- Cleland, C.L. & Gebhart, G.F. (1997). Does central nervous system plasticity contribute to hyperalgesia? *Behavioral and Brain Sciences*, 20(3), 444-445.
- Coderre, T.J., Vaccarino, A.L. & Melzack, R. (1990). Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Research*, 535(1), 155-158.
- Coderre, T.J. & Melzack, R. (1992). The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *Journal of Neuroscience*, 12, 3665-3670.
- Coderre, T.J., Katz, J., Vaccarino, A.L. & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52, 259-285.
- Coderre, T.J. & Katz, J. (1997). What exactly is central to the role of central neuroplasticity in persistent pain? *Behavioral and Brain Sciences*, 20, 483-486.
- 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.
- Cook, A.J., Woolf, C.J., Wall, P.D. & McMahon, S.B. (1987). Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature*, 325, 151-153.
- Crile, G.W. (1913). The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet*, 185, 7-16.

- Cusick, C.G. (1991). Nerve-injury induced depletion of tachikinin immunoreactivity in the somatosensory cortex of adult squirrel monkeys. *Brain Research*, 568, 314-318.
- Danysz, W., Parsons, C.G., Kornhuber, J., Schmidt, W.J. & Quack, G. (1997). Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents – preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(4), 455-468.
- Darian-Smith, C. & Gilbert, C.D. (1994). Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature*, 368, 737-740.
- Darian-Smith, C. & Brown, S. (2000). Functional changes at periphery and cortex following dorsal root lesions in adult monkeys. *Nature Neuroscience*, 3, 476-481.
- Davar, G., Hama, A., Deykin, A., Vos, B. & Maciewicz, R. (1991). MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy. *Brain Research*, 553, 327-330.
- Davidson, E.M., Coggeshall, R.E. & Carlton, S.M. (1997). Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test. *Neuroreport*, 8 (4), 941-946.
- Davidson, E.M. & Carlton, S.M. (1998). Intraplantar injection of dextrorphan, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviors. *Brain Research*, 785(1), 136-142.
- 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., Kwan, C.L., Crawley, A.P. & Mikulis, D.J. (1998). Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1533-1546.
- 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, 321-346.
- Devor, M., Wall, P.D. & Catalan, N. (1992). Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*, 48, 261-268.
- Devor, M. (1997). Central versus peripheral substrates of persistent pain: which contributes more? *Behavioral and Brain Sciences*, 20, 446-446.
- 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). Dextromethorphan and levorphanol on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Neuropharmacology*, 30, 1303-1308.
- Dickenson, A.H. (1995). Spinal cord pharmacology of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 74, 193-200.
- Dinse, H.R., Godde, B., Hilger, T., Haupt, S.S., Spengler, F. & Zepka, R. (1997). Short-term functional plasticity of cortical and thalamic sensory representations and its implication for information processing. In: H.-J. Freund, B. A. Sabel, and O.W. Witte (Eds.). *Brain Plasticity, Advances in Neurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 159-178.
- Doetsch, G.S., Harrison, T.A., MacDonald, A.C. & Litaker, M.S. (1996). Short-term plasticity in primary somatosensory cortex of the rat: rapid changes in magnitudes and latencies of neuronal responses following digit denervation. *Experimental Brain Research*, 112(3), 505-512.

- Doetsch, G.S. (1998). Perceptual significance of somatosensory cortical reorganization following peripheral denervation. *NeuroReport*, 9, R29-R35.
- Dostrovsky, J.O. (1999). Immediate and long-term plasticity in human somatosensory thalamus and its involvement in phantom limbs. *Pain*, 6 (Suppl.), S37-S43.
- Dougherty, P.M. & Willis, W.D. (1991). Modification of the responses of primate spinothalamic neurons to mechanical stimulation by excitatory amino acids and an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Brain Research*, 542, 15-22.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 12, 3025-3041.
- Dray, A. & Perkins, M. (1993). Bradykinin and inflammatory pain. *Trends in Neuroscience*, 16(3), 99-104.
- Drevets, W.C., Burton, H., Videen, T.O., Snyder, A.Z., Simpson, J.R.Jr. & Raichle, M.E. (1995). Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. *Nature*, 373(6511), 249-252.
- Dubner, R. & Ruda, M.A. (1992). Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neuroscience*, 15, 96-103.
- Dubuisson, D. & Melzack, R. (1976). Classification of clinical pain descriptors by multiple group discriminant analysis. *Experimental Neurology*, 51, 480-487.
- Dykes, R.W., Landry, P., Metherate, R. & Hicks, T.P. (1984). Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 52, 1066-1093.
- Eaton, S.A. & Salt, T.E. (1990). Thalamic NMDA receptors and nociceptive sensory synaptic transmission. *Neuroscience Letters*, 110, 297-302.
- Edeline, J.-M. (1999). Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: a critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potential mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 57, 165-224.
- 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.
- 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 N-methyl-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., LaCross, S. & Strassman, A.M. (1995). The clinically tested N-methyl-D-aspartate receptor antagonist memantine blocks and reverses thermal hyperalgesia in a rat model of painful mononeuropathy. *Neuroscience Letters*, 187(1), 17-20.
- 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.
- 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.
- Elbert, T., Sterr, A., Flor, H., Rockstroh, B., Knecht, S., Pantev, C., Wienbruch, C. & Taub, E. (1997). Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Experimental Brain Research*, 117, 161-164.
- Elbert, T., Candia, V., Altenmüller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C. & Taub, E. (1998). Alterations of digital representations in somatosensory cortex infocal hand dystonia. *NeuroReport*, 9, 3571-3575.
- Elizaga, A.M., Smith, D.G., Sharar, S.R., Edwards, T. & Hansen, S.T. (1994). Continuous regional analgesia by intraneural block: Effect on postoperative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. *Journal of Rehabilitation, Research and Development*. 31, 179-187.
- 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.
- Ergenzinger, E.R., Glasier, M.M., Hahm, J.O. & Pons, T.P. (1998). Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nature Neuroscience*, 1, 226-229.
- Euler, M. von, Li-Li, M., Whitemore, S., Seiger, A. & Sundstrom, E. (1997). No protective effect of the NMDA antagonist memantine in experimental spinal cord injuries. *Journal of Neurotrauma*, 14(1), 53-61.
- Evans, F. (1974). The placebo response in pain reduction. *Advances in Neurology*, 4, 289-296.
- 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.
- Fishbain, D.A., Cutler, R., Rosomoff, H.L. & Rosomoff, R.S. (1997). Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *The Clinical Journal of Pain*, 13, 116-137.
- Fisher, A. & Meller, Y. (1991). Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery - a pilot study. *Anesthesia and Analgesia*, 72, 300-303.
- Flohr, H. (1996). *Ignorabimus?* Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Flor, H., Mühlnickel, W., Karl, A., Denke, C., Grüsser, S. & Taub, E. (submitted). A neural substrate for nonpainful phantom limb phenomena.
- Flor, H. & Turk, D.C. (1988). Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *Journal of Behavioral Medicine*, 11(3), 251-265.
- 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., Behle, D.B. & Birbaumer, N. (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behavior Research and Therapy*, 31, 63-73.
- Flor, H., Braun, C., Birbaumer, N., Elbert, T., Roß, B. & Hoke, M. (1995a). 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. (1995b). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Flor, H. & Turk, D.C. (1996). Der kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansatz und seine Anwendung. In: H.-D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H.P. Rehfisch & H. Seemann (Eds.). *Psychologische Schmerztherapie (2. Auflage)*. Berlin: Springer, 613-630.
- Florence, S.L., Garraghty, P.E., Wall, J.T. & Kaas, J.H. (1994). Sensory afferent projections and area 3b somatotopy following median nerve cut and repair in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, 4(4), 391-407.
- 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.
- Fordyce, W.E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. Saint Louis: The C.V. Mosby Company.
- 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.
- Freye, E., Latasch, L. & Schmidhammer, H. (1992). Pharmakodynamische Effekte von S-(+)-Ketamin auf EEG, evoziertes Potential und Atmung. *Anaesthesist*, 41, 527-533.
- Fried, K., Govrin-Lippmann, R., Rosenthal, F., Ellisman, M.H. & Devor, M. (1991). Ultrastructure of afferent axon endings in a neuroma. *Journal of Neurocytology*, 20(8), 682-701.
- Friedmann, L.W. (1978). *The psychological rehabilitation of the amputee*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
- Garraghty, P.E. & Kaas, J.H. (1991a). Large-scale functional reorganization in adult monkey cortex after peripheral nerve injury. *PNAS*, 88, 6976-6980.
- Garraghty, P.E., LaChica, E.A. & Kaas, J.H. (1991b). Injury-induced reorganization of somatosensory cortex is accompanied by reductions in GABA staining. *Somatosensory and Motor Research*, 8, 4, 347-354.
- Garraghty, P.E. & Kaas, J.H. (1992). Dynamic features of sensory and motor maps. *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 522-527.
- Garraghty, P.E., Hanes, D.P., Florence, S.L. & Kaas, J.H. (1994). Pattern of peripheral deafferentation predicts reorganizational limits in adult primate somatosensory cortex. *Somatosensory and Motor Research*, 11, 109-117.
- Garraghty, P.E. & Muja, N. (1996). NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 367, 319-326.

- Gogas, K.R., Cho, H.J., Botchkina, G.I., J.D. Levine & Basbaum, A.I. (1996). Inhibition of noxious stimulus evoked pain behaviours and neuronal fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat by supraspinal morphine. *Pain*, 65, 9-15.
- Gold, M.S., Reichling, D.B., Shuster, M.J. & Levine, J.D. (1996). Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors. *PNAS*, 93, 1108-1112.
- Gold, M.S., Levine, J.D. & Correa, A.M. (1998). Modulation of TTX-R INa by PKC and PKA and their role in PGE₂-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. *Journal of Neuroscience*, 18(24), 10345-10355.
- Gordh, T., Karlsten, R. & Kristensen, J. (1995). Intervention with spinal NMDA, adenosine and NO systems for pain modulation. *Annals of Medicine*, 27, 229-234.
- Gorecki, J., Hirayama, T., Dostrovsky, J.O., Tasker, R.R. & Lenz, F.A. (1987). Thalamic stimulation and recording in patients with deafferentation and central pain. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 52, 219-226.
- Graff-Radford, N.R., Eslinger, P.J., Damasio, A.R. & Yamada, T. (1984). Nonhemorrhagic infarction of the thalamus: behavioral, anatomic, and physiologic correlates. *Neurology*, 34, 14-23.
- Graven-Nielsen, T., Aspegren-Kendall, S., Henriksson, K.G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., Gerdle, B. & Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamin reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85(3), 483-491.
- Greenspan, J.D. & Winfield, J.A. (1992). Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain*, 50, 29-39.
- Grüsser, S. (1997). Zusammenhang von perzeptuellen Phänomenen und kortikaler Reorganisation bei unilateral Armamputierten. Berlin: Dissertation.
- Guirimand, F., Dupont, X., Brasseur, L., Chauvin, M. & Bouhassira, D. (2000). The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesthesia & Analgesia*, 90(2), 408-414.
- Haber, W.B. (1955). Reactions to loss of limbs: Physiological and psychological aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 74, 14-24.
- 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.
- Hao, J.X., Sjlund, B.H. & Wiesenfeld-Hallin, Z. (1998). Electrophysiological evidence for an antinociceptive effect of ketamine in the rat spinal cord. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 42, 435-441.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New York: Wiley.
- Hicks, T.P. & Dykes, R.W. (1983). Receptive field size for certain neurons in primary somatosensory cortex is determined by GABA-mediated intracortical inhibition. *Brain Research*, 274, 160-164.
- Hill, A. (1999). Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *Journal of Pain and Symptom Management*, 17, 125-142.
- Himmelseher, S. & Pfenninger, E. (1998). Die klinische Anwendung von S-(+)Ketamin - eine Standortbestimmung. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 764-770.

- Hudspith, M.J. & Munglani, R. (1998). A role for presynaptic NMDA receptors in central sensitization in the spinal cord dorsal horn? *British Journal of Anaesthesia*, 81, 294-295.
- Hudspith, M.J., Harrison, S., Smith, G., Bountra, C., Elliot, P.E., Birch, P.J., Hunt, S.P. & Munglani, R. (1999). Effect of post-injury NMDA antagonist treatment on long-term FOS expression and hyperalgesia in a model of chronic neuropathic pain. *Brain Research*, 822, 227.
- Huntley, G.W. & Jones, E.G. (1991). Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *Journal of Neurophysiology*, 66(2), 390-413.
- Hunter, J., Woodburn, V.L., Durieux, C., Petterson, J., Poat, J. & Hughes, J. (1995). C-Fos antisense oligodeoxynucleotide increases formalin-induced nociception and regulates prodynorphin expression. *Neuroscience*, 65, 485-492.
- Huse, E. (2000). *Die Behandlung von Phantomschmerzen: Experimentelle und klinische Studien mit Opioiden und taktile Stimulation und ihre Effekte auf die kortikale Reorganisation*. Aachen: Verlagsgruppe Mainz.
- Huse, E., Larbig, W., Gerstein, J., Lukaschewski, T., Montoya, P., Birbaumer, N. & Flor, H. (submitted). Pre- and postoperative predictors of phantom limb and stump pain.
- Ilkjaer, S., Petersen, K.L., Brennum, J., Wernberg, M. & Dahl, J.B. (1996). Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 76(6), 829-834.
- Ilkjaer, S., Dirks, J., Bennum, J., Wernberg, M. & Dahl, J.B. (1997). Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 79(5), 600-605.
- Ingvar, M. (1999). Pain and functional imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B Biological Sciences*, 354(1387), 1347-1358.
- Jahangiri, M., Bradley, J.W.P., Jayatunga, A.P. & Dark, C.H. (1994). Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 76, 324-326.
- Jain, N., Catania, K.C. & Kaas, J.H. (1997). Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature*, 386, 495-498.
- Jain, N., Florence, S.L., Qi, H.-X. & Kaas, J.H. (2000). Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss. *PNAS*, 97(10), 5546-5550.
- Jänig, W., Levine, J.D. & Michaelis, M. (1996). Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. In: T. Kumazawa, L. Kruger & K. Mizamura (Eds.). *Progress in Brain Research*, vol. 113. Amsterdam: Elsevier Science.
- Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1983). Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain*, 17(3), 243-256.
- Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1985). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees. Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*, 21(3), 267-278.
- Jensen, T.S. & Rasmussen, P. (1994). In: P.D. Wall & R. Melzack (eds). *Textbook of pain*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 651-683.
- Jones, E.G., Manger, P.R. & Woods, T.M. (1997). Maintenance of a somatotopic cortical map in the face of diminishing thalamocortical inputs. *PNAS*, 94, 11003-11007.

- Jones, E.G. & Pons, T.P. (1998). Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 282(5391), 1121-1125.
- Juliano, S.L., Ma, W. & Eslin, D. (1991). Cholinergic depletion prevents expansion of topographic maps in somatosensory cortex. *PNAS*, 88(3), 780-784.
- Kano, M., Iino, K. & Kano, M. (1991). Functional reorganization of adult cat somatosensory cortex is dependent on NMDA receptors. *Neuroreport*, 2(2), 77-80.
- Kashani, J.H., Frank, R.G., Kashani, S.R., Wonderlich, S.A. & Reid, J.C. (1983). Depression among amputees. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44, 256-258.
- Katsuli-Liapis, I., Geogakis, P. & Tierry, C. (1996). Pre-emptive extradural analgesia reduces the incidence of phantom pain in lower limb amputees. *British Journal of Anaesthesiology*, 76S2:A401.
- Katz, J. & Melzack, R. (1990). Pain ,memories‘ in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 43(3), 319-336.
- Katz J. (1992a) Psychophysical correlates of phantom limb experience. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 811-821.
- Katz, J. (1992b). Psychophysiological contributes to phantom limbs. *Canadian Journal of Psychiatry*, 37, 282-298.
- Katz, J. (1997). Phantom limb pain. *The Lancet*, 350, 1338-1339.
- Kawamata, T., Omote, K., Kawamata, M. & Namiki, A. (1998). Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillotomy. *Anesthesia & Analgesia*, 86(3), 594-597.
- Kerns, R.D., Turk, D.C. & Rudy, T.E. (1985). The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*, 23, 345-356.
- Kew, J.J., Ridding, M.C., Rothwell, J.C., Passingham, R.E., Leigh, P.N., Sooriakumaran, S., Frackowiak, R.S.J. & Brooks, D.J. (1994). Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *Journal of Neurophysiology*, 72, 2517-2524.
- Kew, J.J., Halligan, P.W., Marshall, J.C., Passingham, R.E., Rothwell, J.C., Ridding, M.C., Marsden, C.D. & Brooks, D.J. (1997). Abnormal access of axial vibrotactile input to deafferented somatosensory cortex in human upper limb amputees. *Journal of Neurophysiology*, 77, 2753-2764.
- Kilka, H.G., Geiger, P. & Mehrkens, H.H. (1995). Die vertikale infraklavikuläre Blockade des Plexus brachialis. *Anaesthesist*, 44, 339-344.
- Kissin, I. (1996). Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious (editorial). *Anesthesiology*, 84 (5), 1015-1019.
- Kleckner, N.W. & Dingledine, R. (1988). Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, 241, 835-837.
- Klepstad, P. & Borchgrevink, P.C. (1997). Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta-Anaesthesiologica-Scandinavica*, 41(3), 422-426.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Höhling, C., Pantev, C., Birbaumer, N. & Taub, E. (1995). Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neuroscience Letters*, 201, 262-264.

- 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.
- Knecht, S., Henningsen, H., Höhling, C., Elbert, T., Flor, H., Pantev, C. & Taub, E. (1998). Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain*, 121, 717-724.
- Kochs, E., Blanc, I., Werner, C., Bromm, B. & Schulte am Esch, J. (1989). Somatosensory evoked responses and subjective pain ratings following low-dose ketamine. *Anesthesiology*, 71(3A).
- Kochuvelikakam, O.A. & Levine, J.D. (1999). Role of protein kinase A in the maintenance of inflammatory pain. *Journal of Neuroscience*, 19, 2181-2186.
- Kolb, L. (1954). *The painful phantom: psychology, physiology, and treatment*. Springfield, Illinois: Charles, C. Thomas.
- Kolhekar, R. & Gebhart, G.F. (1994). NMDA and quisqualate modulation of visceral nociception in the rat. *Brain Research*, 651(1-2), 215-226.
- Koltzenburg, M., Torebjörk, H.E. & Wahren, L.K. (1994). Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain*, 117, 579-591.
- Korenmann, E.M.D. & Devor, M. (1981). Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. *Experimental Neurology*, 72, 63-81.
- 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.
- Kress, H.G. (1994). NMDA- und Opiatrezeptor-unabhängige Wirkungen von Ketamin. *Anaesthesist*, 43 (Suppl. 2), S15-S24.
- Kress, H.G. (1997). Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist*, 46(Suppl. 1), S8-S19.
- 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.
- Kunzelmann, V. (1993). Orale Kombinationstherapie der Zosterneuralgie. Schmerzreduktion durch 1-Adamantanaminsulfat und Carbamazepin per os. *Fortschritte in der Medizin*, 111(27), 423-425.
- Lane, R.D., Killackey, H.P. & Rhoades, R.W. (1997). Blockade of GABAergic inhibition reveals reordered cortical somatotopic maps in rats that sustained neonatal forelimb removal. *Journal of Neurophysiology*, 77(5), 2723-2735.

- Larbig, W., Montoya, P., Flor, H., Bilow, H., Weller, S. & Birbaumer, N. (1996). Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain*, 67, 275-283.
- Lenz, F.A., Garonzik, I.M., Zirh, T.A. & Dougherty, P.M. (1998a). Neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus (ventralis caudalis) in patients with pain following amputations. *Neuroscience*, 86, 1065-1081.
- Lenz, F.A., Rios, M., Chau, D., Krauss, G.L., Zirh, T.A. & Lesser, R.P. (1998b). Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasylvian cortex in humans. *Journal of Neurophysiology*, 80, 2077-2088.
- Levin, B.E., Craik, R.L. & Hand, P.J. (1988). The role of norepinephrine in adult rat somatosensory (SmI) cortical metabolism and plasticity. *Brain Research*, 443(1-2), 261-271.
- Lipton, S.A. (1993). Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends in Neuroscience*, 16, 527-533.
- Li, C.X. & Waters, R.S. (1996). In vivo intracellular recording and labeling of neurons in the forepaw barrel subfield (FBS) of rat somatosensory cortex: possible physiological and morphological substrates for reorganization. *Neuroreport*, 7(14), 2261-2272.
- Liu, H., Mantyh, P.W. & Basbaum, A.I. (1997). NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature*, 386, 721-724.
- Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E. & Flor, H. (1999). Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neuroscience*, 2, 501-502.
- Lowrie, M.B. & Lawson, S.J. (2000). Cell death of spinal interneurons. *Progress in Neurobiology*, 61(6), 543-555.
- Lutfy, K., Cai, S.X., Woodward, R.M. & Weber, E. (1997). Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the tail flick test in mice. *Pain*, 70(1), 31-40.
- Magerl, W., Wilk, S.H. & Treede, R.D. (1998). Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*, 74(2-3), 257-268.
- Malmberg, A.B., Brandon, E.P., Idzerda, R.L., Liu, H., McKnight, G.S. & Basbaum, A.I. (1997a). Diminished inflammation and nociceptive pain with preservation of neuropathic pain in mice with a targeted mutation of the type I regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase. *Journal of Neuroscience*, 17, 7462-7470.
- Malmberg, A.B., Chen, C., Tonegawa, S. & Basbaum, A.I. (1997b). Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science*, 278, 279-283.
- Malmberg, A.B. & Basbaum, A.I. (1998). Partial injury to the sciatic nerve in the mouse: neuropathic pain behavior and dorsal horn plasticity. *Pain*, 76, 215-222.
- Manger, P.R., Woods, T.M., Munoz, A. & Jones, E.G. (1997). Hand/face border as a limiting boundary in the body representation in monkey somatosensory cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(16), 6338-6351.
- Mann, R.A.M. & Bisset, W.I.K. (1983). Anesthesia for lower limb amputation. *Anaesthesia*, 38, 1185-1191.
- Mao, J., Price, D.D. & Mayer, D.J. (1995a). Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. *Pain*, 61, 353-364.
- Mao, J., Price, D.D. & Mayer, D.J. (1995b). Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*, 62, 259-274.

- Mao, J. (1999). NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Research Reviews*, 30, 289-304.
- Marbach, J. (1997). Potential mechanisms of phantom tooth pain. In: R.A. Sherman (Ed.). *Phantom pain*. New York: Plenum Press, 59-62.
- Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W.T., Clark, D.B., Sheikh, J., Agras, W.S. & Taylor, C.B. (1991). How "blind" are double-blind studies? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 184-187.
- Marsland, A.R., Weekes, J.W., Atkinson, R.L. & Leong, M.G. (1982). Phantom limb pain: A case for beta-blockers? *Pain*, 12, 295-297.
- Marsland, A.R., Weekes, J.W.N., Atkinson, R.L. & Leong, M.G. (1982). Phantom limb pain: a case for beta-blockers? *Pain*, 12(3), 295-297.
- Martin, G., Ahmed, S.H., Blank, T., Spiess, J., Koob, G.F. & Siggins, G.R. (1999). Chronic morphine treatment alters NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 19, 9081-9089.
- Mathisen, L.C., Skjelbred, P., Skoglund, L.A. & Oye, I. (1995). Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*, 61(2), 215-220.
- 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.
- 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. *Clinical Neuropharmacology*, 18(4), 360-368.
- McCandlish, C.A., Li, C.X. & Waters, R.S. (1996). Digit removal leads to discrepancies between the structural and functional organization of the forepaw barrel subfield in layer IV of rat primary somatosensory cortex. *Experimental Brain Research*, 108, 417-426.
- McConaghy, P.M., McSorley, P., McCaughey, W. & Campbell, W.I. (1998). Dextromethorphan and pain after total abdominal hysterectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 81(5), 731-736.
- McKinney, R.A., Lüthi, A., Bandtlow, C.E., Gähwiler, B.H. & Thompson, S.M. (1999). Selective glutamate receptor antagonists can induce or prevent axonal sprouting in rat hippocampal slice cultures. *PNAS*, 96, 11631-11636.
- McQuay, H.J., Carroll, D., Jadad, A.R., Glynn, C.J., Jack, T., Moore, R.A. & Wiffelh, P.J. (1994). Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain*, 59(1), 127-133.
- Medrik-Goldberg, T., Lifschitz, D., Pud, D., Adler, R. & Eisenberg, E. (1999). Intravenous lidocaine, amantadine, and placebo in the treatment of sciatica: a double-blind, randomized, controlled study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 24(6), 534-540.
- Melzack, R. (1990). Phantom limb and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neuroscience*, 13, 88-92.
- Melzack, R. (1992). Phantom limbs. *Scientific American*, 04/1992, 90-96.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J.P., Sur, R.J., Nelson, R.J. & Felleman, D.J. (1983). Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3 b and I in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*, 10, 639-665.

- 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., Nelson, R.J., Kaas, J.H., Stryker, M.P., Jenkins, W.M., Zook, J.M., Cynader, M.S. & Schoppmann, A. (1987). Variability in hand surface representations in area 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 258, 281-296.
- Merzenich, M. (1998). Long-term change of mind. *Science*, 282, 1062-1063.
- Merz-Pharma (1997). *Hirnleistungsstörungen (Demenz) – Wissenschaftliche Informationen*.
- Michaelis, M., Häbler, H.-J. & Jänig, W. (1996). Silent afferents: a further class of nociceptors? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 23, 14-20.
- Montoya, P., Larbig, W., Pulvermüller, F., Flor, H. & Birbaumer, N. (1996). Cortical correlates of semantic conditioning. *Psychophysiology*, 33, 644-649.
- Montoya, P., Larbig, W., Grulke, N., Flor, H., Taub, E. & Birbaumer, N. (1997). The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain*, 72, 87-93.
- 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 Mg^{2+} -block site of the NMDA receptor channel. *Nature*, 358, 673-675.
- Morris, R.G.M. & Davis, M. (1994). The role of NMDA receptors in learning and memory. In: G.L. Collingridge & J.C. Watkins (Eds.). *The NMDA receptor* (2. Edition). Oxford: Oxford University Press.
- Munzlani, R., Hudspith, M.J., Fleming, B., Harrison, S., Smith, G., Bountra, C., Elliot, P.J., Birch, P.J. & Hunt, S.P. (1999). Effect of pre-emptive NMDA antagonist treatment on long-term Fos expression and hyperalgesia in a model of chronic neuropathic pain. *Brain Research*, 822(1-2), 210-219.
- Mutschler, E. (1996). *Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Myers, W.A., Churchill, J.D., Muja, N. & Garraghty, P.E. (2000). Role of NMDA receptors in adult primate cortical somatosensory plasticity. *Journal of Comparative Neurology*, 418(4), 373-382.
- 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.
- Neuburger, M., Kaiser, H., Rembold-Schuster, I. & Landes, H. (1998). Vertikaler infraklavikulärer Plexusblock. *Anaesthesist*, 1998, 47, 595-599.
- Neugebauer, V., Kornhuber, J., Lücke, T. & Schaible, H.G. (1993a). The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinociceptive on rat spinal neurons. *NeuroReport*, 4, 1259-1262.
- Neugebauer, V., Lücke, T. & Schaible, H.G. (1993b). N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsam horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. *Journal of Neurophysiology*, 70, 1365-1377.

- 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., Ilkjaer, S., Christensen, J.H., Kroener, K. & Jensen, T.S. (1997). Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet*, 350, 1353-1357.
- Novakovic, S.D., Tzoumaka, E., McGivern, J.G., Haraguchi, M., Sangameswaran, L., Gogas, K.R., Eglén, R.M. & Hunter, J.C. (1998). Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *Journal of Neuroscience*, 18, 2174-2187.
- Nyström, B. & Hagbarth, K.-E. (1981). Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neuroscience Letters*, 27, 211-216.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychology*, 9, 97-113.
- 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 schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13(4), 335-345.
- Olney, J.W. & Farber, N.B. (1995b). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 998-1007.
- Papanicolaou, A.C. & Tarkka, I.M. (1996). In: E.D. Bigler (Ed.). *Neuroimaging I: Basic Science*. New York: Plenum Press.
- Parker, J.L., Wood, M.L. & Dostrovsky, J.O. (1998). A focal zone of thalamic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 18, 548-558.
- Parkes, C. Parker, J.L. & Dostrovsky, J.O. (1999). Cortical involvement in the induction, but not expression, of thalamic plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 19, 8623-8629.
- Parkes, C.M. (1973). Factors determining the persistence of phantom limb pain in the amputee. *Journal of Psychosomatic Research*, 17, 97-108.
- Parkes, C.M. & Napier, M.M. (1975). Psychiatric sequelae of amputation. *British Journal of Psychiatry*, 9, 440-446.
- 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.
- Pavy, T.J.G. & Doyle, D.L. (1996). Prevention of phantom limb pain by infusion of anaesthetic into the sciatic nerve. *Anaesthetic Intensive Care*, 24, 599-600.
- Pearson, P.P., Li, C.X. & Waters, R.S. (1999). Effects of large-scale limb deafferentation on the morphological and physiological organization of the forepaw barrel subfield (FBS) in somatosensory cortex (SI) in adult and neonatal rats. *Experimental Brain Research*, 128, 315-331.
- Petersen-Zeitz, K.R. & Basbaum, A.I. (1999). Second messengers, the substantia gelatinosa and injury-induced persistent pain. *Pain*, Suppl. 6, S5-12.
- Pinzur, M.S. (1996). Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 78, 1505.

- Ploner, M., Freund, H.-J. & Schnitzler, A. (1999a). Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain*, 81, 211-214.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.-J. & Schnitzler, A. (1999b). Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *Journal of Neurophysiology*, 81, 3100-3104.
- Pockett, S. (1995). Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesthesia & Analgesia*, 80, 173-179.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Friedman, D.P. & Mishkin, M. (1987). Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science*, 237, 417-420.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E. & Mishkin, M. (1988). Lesion-induced plasticity in the second somatosensory cortex of adult macaques. *PNAS*, 85, 5279-5281.
- 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.
- 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.
- Price, D.D., Mao, J., Krenk, H. & Mayer, D. (1994). The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59, 165-174.
- Price, D.D. (2000a). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769-1772.
- Price, D.D., Mayer, D.J., Mao, J. & Caruso, F.S. (2000b). NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19 (1 Suppl): S7-11.
- Quack, G. (1995). Glutamat-Antagonisten in der Schmerztherapie. *Extracta Geriatrica*, 3 (7/8), 14-18.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. & Bushnell, M.C. (1997). Pain affect encoded in humans anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D. & Stewart, M. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*, 258, 1159-1160.
- Ramer, M.S., Thompson, S.W. & McMahon, S.B. (1999). Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*, Suppl. 6, S111-120.
- Rasmusson, D.D. (1996). Changes in the response properties of neurons in the ventroposterior lateral thalamic nucleus of the raccoon after peripheral deafferentation. *Journal of Neurophysiology*, 75(6), 2441-2450.
- 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.
- Rausell, E. & Jones, E.G. (1995). Extent of intracortical arborization of thalamocortical axons as a determinant of representational plasticity in monkey somatic sensory cortex. *Journal of Neuroscience*, 15(6), 4270-4288.

- Recanzone, G.H., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M. (1992). Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *Journal of Neurophysiology*, 67(5), 1057-1070.
- Recanzone, G.H., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M., Grajski, K.A. & Dinse, H.R. (1992). Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, 67(5), 1031-1056.
- 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.
- Ribeiro da Silva, A. (1995). Ultrastructural features of the colocalization of calcitonin gene related peptide with substance P or somatostatin in the dorsal horn of the spinal cord. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73(7), 940-944.
- Rice, A.S.C. & McMahon, S.B. (1994). Pre-emptive intrathecal administration of an NMDA receptor antagonist (AP-5) prevents hyper-reflexia in a model of persistent visceral pain. *Pain*, 57, 335-340.
- Rieke, J. & Glaser, A. (submitted). Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine bei Patienten mit dementiellem Syndrom.
- Rinaldi, P.C., Young, R.F., Albe-Fessard, D. & Chodakiewitz, J. (1991). Spontaneous neuronal hyperactivity in the median and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *Journal of Neurosurgery*, 74, 415-421.
- Ritchie, J.M. (1982). Sodium and potassium channels in regenerating and developing mammalian myelinated nerves. *Proceedings of the Royal Society B*, 215, 273-287.
- 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.
- 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.
- Sandkühler, J. (1996). Neurobiology of spinal nociception: new concepts. In: G. Carli & M. Zimmermann (Eds.). *Progress in Brain Research*. Vol. 110. Amsterdam: Elsevier Science 207-224.
- 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.
- Schaible, H.G., Hope, P.J., Lang, C.W. & Duggan, A.W. (1992). Calcitonin gene related peptide causes intraspinal spreading of substance P released by peripheral stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 4, 750-757.
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E. & Handwerker, H. (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *Journal of Neuroscience*, 15, 333-341.
- Scadding, J.W. (1981). Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenaline sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Experimental Neurology*, 73(2), 345-364.

- Seltzer, Z. & Devor, M. (1979). Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology*, 29(7), 1061-1064.
- Seltzer, Z., Dubner, R. & Shir, Y. (1990). A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rat by parital sciatic nerve injury. *Pain*, 43, 205-218.
- Sengelaub, D.R., Muja, N., Mills, A.C., Myers, W.A., Churchill, J.D. & Garraghty, P.E. (1997). Denervation-induced sprouting of intact peripheral afferents into the cuneate nucleus of adult rats. *Brain Research*, 769(2), 256-262.
- Shaw, P.J., Ince, P.G., Johnson, M., Perry, E.K. & Candy, J. (1991). The quantitative autoradiographic distribution of [3H] MK-801 binding sites in the normal human spinal cord. *Brain Research*, 539, 164-168.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. & Gall, N.G. (1980). A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain*, 8, 85-99.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. (1983). Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among american veterans. *American Journal of Physical Medicine*, 62(5), 227-238.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. & Parker, L. (1984). Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain*, 18, 83-95.
- Sherman, R.A. & Sherman, C.J. (1985). A comparison of phantom sensations among amputees whose amputation were of civilian and military origin. *Pain*, 21, 91-97.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. & Bruno, G.M. (1987). Psychological factors influencing phantom limb pain: an analysis of literature. *Pain*, 28, 285-295.
- Sherman, R.A. (1989). Stump and phantom limb pain. *Neurologic Clinics*, 7(2), 249-264.
- Sherman, R.A. & Arena, J.G. (1992). Phantom limb pain: Mechanisms, incidence, and treatment. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 4(1,2), 1-26.
- Sherman, R.A., Evans, C.B., Caminer, S.J., Sherman, S.E. & Wolf, R.E. (1992). Shocking phantom limb pain: First evidence of relationship with environmental temperature and successful self-regulation. *Biofeedback and Self-Regulation*, 25, 217-223.
- Sherman, R.A. (1994). Phantom limb pain: Mechanism-based management. *Clinics in Pediatric Medicine and Surgery*, 11, 85-106.
- Sherman, S.M. & Guillery, R.W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *Journal of Neurophysiology*, 76, 1367-1395
- Sherman, R.A. (1997). *Phantom pain*. New York: Plenum Press.
- Sherrington, S. (1939). On the distribution of the sensory nerve roots. In: D. Denny-Brow (Ed.). *Selected writings of Sir Charles Sherrington*. London: Hamish Hamilton Medical Books, 31-93.
- Shukla, G.D., Sahu, C., Tripathi, R.P. & Gupta, D. (1982). Phantom limbs: a phenomenological study. *British Journal of Psychiatry*, 141, 54-58.
- Stannard, C.F. & Porter, G.E. (1993). Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain*, 54, 227-230.
- Stojic, A.S., Lane, R.D., Killackey, H.P., Qadri, B.A. & Rhoades, R.W. (1998). Thalamocortical and intracortical projections to the forelimb-stump SI representation of rats that sustained neonatal forelimb removal. *Journal of Comparative Neurology*, 401(2), 187-204.
- Stubhaug, A., Breivik, H., Eide, P.K., Kreunen, M. & Foss, A. (1997). Mapping of punctate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of

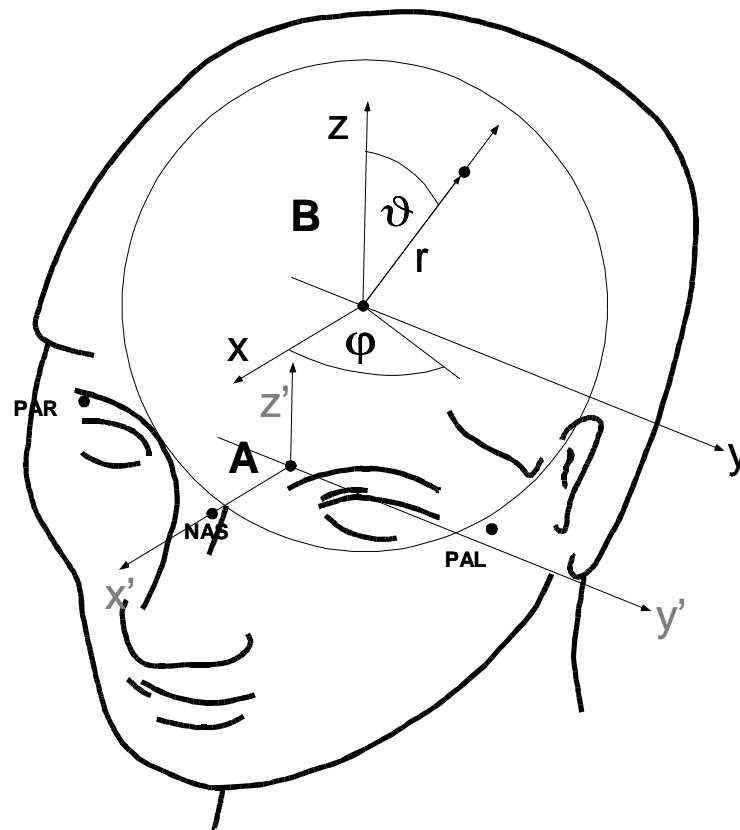
- central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41 (9), 1124-1132.
- Taiwo, Y.O. & Levine, J.D. (1989). Prostaglandin effects after elimination of indirect hyperalgesic mechanisms in the skin of the rat. *Brain Research*, 492, 397-399.
- Taiwo, Y.O. & Levine, J.D. (1990). Effects of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism on cutaneous nociceptive threshold in the rat. *Brain Research*, 537(1-2), 372-374.
- Taiwo, Y.O., Heller, P.H. & Levine, J.D. (1992). Mediation of serotonin hyperalgesia by the cAMP second messenger system. *Neuroscience*, 48(2), 479-483.
- Takahashi, H., Miyazaki, M., Nanbu, T., Yanagida, H. & Morita, S. (1998). The NMDA-receptor antagonist keamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain*, 2(3), 391-394.
- Tal, M. & Bennett, G.J. (1995). Dextrophan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia in the rat. *Neuroscience Letters*, 151, 107-110.
- Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Ziegler, 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. *Annual Neurology*, 45, 40-47.
- Torebjörk, H.E., Lundberg, L.E.R. & LaMotte, R.H. (1992). Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *Journal of Physiology*, 448, 765-780.
- Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H. & Jones, A.K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2-3), 105-111.
- Wall, P. & Gutnick, M. (1974). Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*, 248, 740, 743.
- Wall, P.D. & Devor, M. (1983). Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain*, 17, 321-339.
- Wang, J.K.T. & Thukral, V. (1996). Presynaptic NMDA receptors display physiological characteristics of homomeric complexes of NR1 subunits that contain the exon 5 insert in the N-terminal domain. *Journal of Neurochemistry*, 66, 865-868.
- Wang, X., Merzenich, M.M., Sameshima, K. & Jenkins, W.M. (1995). Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature*, 378, 71-75.
- Warncke, T., Stubhaug, A. & Jorum, E. (1997). Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 72(1-2), 99-106.
- Warncke, T., Stubhaug, A. & Jorum, E. (2000). Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain*, 86(3), 293-303.
- Wassef, M.R. (1997). Phantom pain with probable reflex sympathetic dystrophy. *Regional Anesthesia*, 22(3), 287-290.
- Weber, C. (1998). NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 475-483.
- Weiss, T., Miltner, W.H.R., Dillmann, J., Meissner, W., Huonker, R. & Nowak, H. (1998). Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *NeuroReport*, 9, 213-216.

- 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., Preißl, H. & Birbaumer, N. (in press). Neuronale Netzwerke und Schmerzverarbeitung. *Der Anästhesist*.
- Wiech, K., Preißl, H. & Birbaumer, N. (2000). Neuroimaging of chronic pain: phantom limb and musculoskeletal pain. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 29 (Suppl), 13-18.
- Willis, W.D. Jr. (1997). Is central sensitization of nociceptive transmission in the spinal cord a variety of long-term potentiation? *NeuroReport*, 8(16), 3427-3430.
- Woolf, C.J. & Thompson, S.W.N. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 44, 293-299.
- Woolf, C.J., Shortland, P. & Coggeshall, R.E. (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355, 75-78.
- Woolf, C.J. & Doubell, T.P. (1994). The pathophysiology of chronic pain - increased sensitivity to low threshold A-beta-fibre input. *Current Opinion in Neurobiology*, 525-534.
- Woolf, C.J. & Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.
- Woolf, C.J. & Salter, M.W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288(5472), 1765-1769.
- Wüllenweber, R. (1958). Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Phantomschmerzes Amputierter. *Der Chirurg*, 3, 115-118.
- Xu, X.J., Dalsgaard, C.J., Wiesenfeld-Hallin, Z. (1992). Spinal substance P and N-methyl-D-aspartate receptors are coactivated in the induction of central sensitization of the nociceptive flexor reflex. *Neuroscience*, 51(3), 641-648.
- 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.
- Yamamoto, K., Tsubokawa, T., Ohmura, S. & Kobayashi, T. (1999). The effect of arm position on central spread of local anaesthetics and on quality of block with axillary brachial plexus block. *Regional Anesthesia*, 24, 36-42.
- Yang, T.T., Gallen, C.C., Ramachandran, V.S., Cobb, S., Schwartz, B.J. & Bloom, F.E. (1994). Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*, 5, 701-704.
- Yang, T.T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F.E. & Ramachandran, V.S. (1994). Sensory maps in the human brain. *Nature*, 368, 592-593.
- Wu, C.T., Yu, J.C., Liu, S.T., Yeh, C.C., Li, C.Y. & Wong, C.S. (2000). Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *World Journal of Surgery*, 2000 May; 24(5): 512-7
- 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.

- Zarzecki, P., Witte, S. Smits-E; Gordon-DC; Kirchberger-P; Rasmusson-DD Synaptic mechanisms of cortical representational plasticity: somatosensory and corticocortical EPSPs in reorganized raccoon SI cortex. *Journal of Neurophysiology*, 69(5), 1422-1432.
- Zhai, Q.Z. & Traub, R.J. (1999). The NMDA receptor antagonist MK-801 attenuates c-Fos expression in the lumbosacral spinal cord following repetitive noxious and non-noxious colorectal distention. *Pain*, 83, 321-329.
- Zung, W.K. (1965). A self rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12, 63-70.
- Zuurmond, W.W. (1996). Phantom pain following leg amputation: a retrospective study of incidence, therapy and the effect of preoperative analgesia. *Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Anesthesiologie, Amsterdam*, 140, 1080-1083.

10. Anhang

Definition des ϑ -Winkels	S. 196
Anschreiben des Landesversorgungsamtes	S. 197
Studienaufklärung für Patienten mit chronischen Phantomschmerzen	S. 198
Studienaufklärung für Patienten mit akuten Phantomschmerzen	S. 205
Medikamentenfragebogen	S. 214
Schmerztagebuch	S. 215



Der Abweichungswinkel ϑ ist - wie in Kugelkoordinaten üblich - definiert durch:

$$\cos(\vartheta) = \frac{z}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}$$

Anschreiben des Landesversorgungsamtes

Sehr geehrte Dame,
sehr geehrter Herr,

das Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie und die Klinik für Anästhesiologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen haben das Landesversorgungsamt gebeten, folgendes Schreiben an sie zu richten:

„Auf der Grundlage unserer Forschung zum Phantomschmerz haben wir in den letzten Jahren ein neues Behandlungskonzept für betroffenen Patienten entwickelt. Zur Erprobung dieser neuen Therapie suchen wir Personen mit Amputationen an Hand oder Arm, die unter Schmerzen im nicht mehr vorhandenen Körperteil (Phantomschmerzen) leiden. Die Untersuchungen, die im Rahmen dieser Behandlung notwendig sind, finden in Tübingen am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie statt. Sie erfordern in jedem Fall mehrere Aufenthalte in Tübingen, wobei Reise- und falls notwendig auch Übernachtungskosten erstattet werden.“

Bei Interesse bitten wir um schriftliche Mitteilung mit Namen, Telefonnummer, Adresse, Geburtsdatum und Ursache der Amputation. Kurze Angaben über Art und Ausmaß der Schmerzen und bisherige Therapieversuche sind erwünscht. Alle Teilnehmer erhalten ausführliche schriftliche und mündliche Informationen über Ziel und Methode des Forschungsvorhabens.“

Nach der Art der bei Ihnen festgestellten Behinderung könnten Sie zu dem angesprochenen Personenkreis gehören. Sollten Sie an einer Mitwirkung interessiert sein, wenden Sie sich bitte an folgende Anschrift:

Prof. Dr. Niels Birbaumer
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Gartenstr. 29
72074 Tübingen

Tel: 07071-2974221 (Frau Wiech)

Wir möchten Sie noch darauf hinweisen, daß Ihre Personalien dem o.a. Institut nicht bekannt sind und Ihnen eine Kontaktaufnahme völlig freisteht.



Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie
Gartenstr. 29
72074 Tübingen, Germany
Leitung: Prof. Dr. N. Birbaumer

Memantine bei Patienten mit chronischem Phantomschmerz

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei vielen Patienten bleiben nach einer Amputation Schmerzen oder nicht schmerzhaft empfundene Empfindungen wie Kribbeln, Jucken etc. zurück. Diese Phantomschmerzen und Phantomempfindungen können heute in vielen Fällen nur unzureichend mit den herkömmlichen Medikamenten behandelt werden. Mit dem zunehmenden Wissen über die Ursachen von Phantomschmerz, die wir an unserem Institut in Tübingen erforschen, können jedoch neue Behandlungsverfahren entwickelt werden. Eine dieser neuen Therapiemöglichkeiten ist das Medikament Memantine (Akatinol®), dessen Wirksamkeit bei Phantomschmerz in dieser Studie untersucht werden soll.

Bevor Sie über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Behandlung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, daß Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Sie können jederzeit Ihre Zusage rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne daß Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Sie werden in diesem Fall lediglich gebeten, den betreuenden Arzt zu informieren, damit er frühzeitig eine alternative Behandlung planen kann.

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben; diese Daten werden anonymisiert elektronisch gespeichert, die Identität Ihrer Person kann daraus nicht abgeleitet werden. Die Projektleiter sowie die behandelnden Ärzte und Psychologen sind befugt, diese Daten auf Vollständigkeit und Korrektheit durchzusehen. Die Einwilligung der Teilnahme an der Studie beinhaltet, daß Sie mit der Weitergabe Ihrer personengebundenen Daten an diese Personen einverstanden sind.

Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie ihr Einverständnis zur Teilnahme abgeben möchten.

Sie erhalten eine Kopie dieser Patienteninformationen.

Allgemeine Informationen

1. Studienziele

Klinische Untersuchungen dienen allgemein der Sammlung von Informationen zu neuen oder bekannten Arzneimitteln bei der Anwendung am Menschen. Dies bezieht sich sowohl auf die genaue Messung von Wirkungen (Effekten) als auch auf Nebenwirkungen.

Bei dieser klinischen Untersuchung soll die Behandlung mit dem Wirkstoff Memantine, der unter dem Handelsnamen Akatinol® erhältlich ist, in Kombination mit einem regionalanästhesiologischen Narkoseverfahren im Hinblick auf die schmerzlindernde Wirkung bei Phantomschmerzen, das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen und die Verträglichkeit geprüft werden.

Neben der medikamentösen Behandlung können auch andere Faktoren einen Einfluß auf das Schmerzgeschehen haben. Um zu prüfen, ob die Veränderungen während der Behandlung mit Akatinol® wirklich auf das Medikament zurückzuführen sind, soll die Untersuchung in zwei Phasen durchgeführt werden. Während einer Phase werden Tabletten eingenommen, die Akatinol® enthalten, in der anderen Phase erhalten Sie Tabletten, die wirkstofffrei sind (sog. Placebo). Welche Tablettensorte Sie zuerst erhalten, wird per Zufall entschieden. In jedem Fall erhalten Sie während einer der beiden Behandlungsphasen ein wirksames Präparat. Die Objektivität der Untersuchung kann nur dann gewährleistet werden, wenn weder Sie noch der behandelnde Arzt während der Behandlungsphase weiß, ob Sie das wirksame Präparat oder das Placebo einnehmen. Selbstverständlich wird jedoch die Medikamentenabfolge von einem zweiten Arzt kontrolliert, der darüber informiert ist, welches Medikament Sie aktuell einnehmen, um Sie bei eventuell auftretenden Nebenwirkungen optimal versorgen zu können. Erst nach der zweiten Behandlungsphase werden Sie und der behandelnde Arzt über die Abfolge aufgeklärt. Konnten Sie von dem Prüfmedikament Akatinol® profitieren, so kann eine weitere Behandlung mit diesem Medikament geplant werden. Für den Fall, daß sich Memantine während der Studie als dem Placebo deutlich überlegen erweist, wird die Studie abgebrochen.

2. Methoden

Da Sie die einzige Person sind, die über Ihre persönlichen Schmerzen Auskunft geben kann, sollen in der vorgesehenen Untersuchung Ihre Beobachtungen genau dokumentiert werden.

Anhand Ihrer Beobachtungen kann somit die Wirksamkeit von Akatinol® beurteilt werden und Ihre Bewertung als Entscheidungsgrundlage für eine Weiterbehandlung herangezogen werden. Während der Behandlung können Sie nach Absprache mit uns zusätzliche Medikamente einnehmen, um Schmerzattacken und Nebenwirkungen des Akatinol® zu behandeln. Weitere Einzelheiten haben wir Ihnen unten detailliert zusammengestellt.

3. Das Medikament

Akatinol® ist ein Medikament, das bislang vor allem bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Antriebslosigkeit und vorzeitiger Ermüdbarkeit erfolgreich eingesetzt wurde. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß Akatinol darüber hinaus auch bei der Behandlung chronischen Schmerzen von Nutzen sein

kann. Seine Wirkweise wird darauf zurückgeführt, daß es in der Lage ist, Nervenzellen vor ihrer Zerstörung zu schützen. Für den Einsatz im Bereich der Schmerztherapie ist Akatinol® in Deutschland jedoch bislang noch nicht zugelassen.

Nebenwirkungen

Wie bei jeder Medikation sind Unverträglichkeiten möglich. Die Verträglichkeit von Akatinol® wird jedoch nach mehreren Untersuchungen insgesamt als sehr gut eingeschätzt. Nebenwirkungen können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, sind aber in der Regel vorübergehend und können meist durch eine nur langsam vorgenommene Dosissteigerung gänzlich vermeiden werden. Schwerwiegende Begleiterscheinungen, die eine akute Versorgung durch einen Arzt notwendig gemacht hätten, wurden bislang in keiner Studie festgestellt. In Tierstudien zu möglichen schädigenden Wirkungen von Akatinol® konnten selbst bei einer Dosierung, die weit über der in der geplanten Untersuchung verwendeten liegt, keine Auswirkungen auf das Genmaterial beobachtet werden.

Zu den berichteten Nebenwirkungen gehören:

- Schwindel
- innere Unruhe
- motorische Unruhe
- Schlafstörungen
- Müdigkeit
- Kopfdruck
- Übelkeit.

Auch wenn es während einer Behandlung mit Akatinol® selten zu Nebenwirkungen kommt:

Wenden Sie sich bei Problemen unbedingt kurzfristig, ggf. telefonisch an uns zur Besprechung des weiteren Vorgehens. Durch eine regelmäßige Einnahme und eine sorgfältige Einhaltung der besprochenen Dosierung können Sie dem Auftreten von Nebenwirkungen entgegenwirken!

Gegenanzeigen

Bei den folgenden Erkrankungen dürfen Sie Akatinol® nicht einnehmen:

- schwere Verwirrheitszustände
- schwere Nierenfunktionsstörungen.

Außerdem:

- Schwangerschaft
- Stillen

In einzelnen Fällen wurde bei Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft eine Absenkung der Krampfschwelle beobachtet, so daß Patienten, bei denen eine Epilepsie diagnostiziert wurde, ebenfalls nicht teilnehmen können.

Sollte bei Ihnen eine oder mehrere dieser Einschränkungen zutreffen, so wenden Sie sich bitte zur weiteren Behandlungsplanung noch einmal an uns!

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung kann es zu einem vermehrten Auftreten der beschriebenen Nebenwirkungen kommen. Darüber hinausgehende Beschwerden wurden in bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.

Absetzen

Wird Akatinol® ohne Vorbereitung abgesetzt, so können in verstärktem Maße Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Unruhe auftreten. **Setzen Sie daher das Medikament nicht ohne Rücksprache mit Ihrem betreuenden Arzt ab!** Sollte während der Behandlung eine andere ärztliche Maßnahme erforderlich sein, so informieren Sie bitte Ihre behandelnden Ärzte!

Für eine entsprechende Beratung Ihres Hausarztes stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Einzelheiten zum Studienablauf

Die Fachärzte und Psychologen besprechen mit Ihnen, ob Sie für eine Teilnahme an dieser Studie in Frage kommen bzw. welche therapeutischen Alternativen Ihnen angeboten werden können.

Anschließend werden Sie mit den Einzelheiten (Patiententagebücher, Verhaltensregeln etc.) vertraut gemacht. Die Einhaltung grundlegender Verhaltensrichtlinien wie beispielsweise die sorgfältige Führung der Patiententagebücher oder die genaue Einnahme der Medikamente halten wir medizinisch für unabdingbar. Sie werden in einem Patientenvertrag festgelegt.

Ihre schriftliche Zustimmung ist Voraussetzung für die Behandlung und Aufnahme in die Untersuchung. Vor und während der Therapie sollen gründlich geführte Tagebuchprotokolle eine Beurteilung des Therapieergebnisses und etwaiger Nebenwirkungen ermöglichen. In den vier Wochen vor der Behandlung sowie während der zwei Behandlungsphasen sollen Sie dreimal täglich Ihre aktuelle Schmerzintensität sowie die eventuell auftretenden Nebenwirkungen festhalten. Darüber hinaus sind Untersuchungen zur Langzeitwirkung des Medikamentes nach sechs und zwölf Monaten geplant, die die Führung des Tagebuches jeweils zwei Wochen vor dem Diagnostiktermin erforderlich machen.

1. Behandlungsphase

In der anschließenden ersten Behandlungsphase erhalten Sie für die nächsten vier Wochen entweder das Präparat, das den Wirkstoff enthält, oder das wirkstofffreie Präparat. Beides liegt in Tablettenform vor. Während der folgenden vier Wochen (2. Behandlungsphase) nehmen Sie das jeweils andere Präparat ein, d.h. das Placebo, wenn sie in der ersten Phase Akatinol® bekommen haben und Akatinol®, wenn Sie zu Beginn das wirkstofffreie Präparat erhalten haben. Wie bereits beschrieben, wissen zu diesem Zeitpunkt weder Sie noch der begleitende Arzt, welches der beiden Präparate Sie einnehmen, um einer Beeinflussung Ihres Therapieergebnisses durch den Arzt oder durch Sie entgegenzuwirken.

Die Behandlungsphasen werden uns beantworten, wie sehr Ihre Schmerzen allein durch den Inhaltsstoff der Tablette beeinflusst werden und ob etwaige Nebenwirkungen medikationsbedingt sind.

2. Einnahme der Medikamente

Die notwendige Medikamentendosis richtet sich nach Ihren individuellen Bedürfnissen und soll in folgendem Stufenplan ermittelt werden: Sie erhalten zu Beginn eine halbe Tablette pro Tag. Die Dosierung wird dann im Verlauf der zwei folgenden Wochen soweit gesteigert, bis eine deutliche Schmerzlinderung eintritt. Die maximale Dosis liegt bei drei Tabletten pro Tag.

Bitte melden Sie sich sofort bei uns, wenn Sie mit der Dosis nicht zurechtkommen, also die Schmerzen unvermindert anhalten oder Nebenwirkungen auftreten! Nur Sie fühlen Ihre Schmerzen, so daß nur Sie den Maßstab für „ausreichende Schmerzlinderung“ setzen!

Nicht tolerable Nebenwirkungen (s.o.) können unter Umständen der Grund sein, die Tablettenmenge zu reduzieren. Bitte nehmen Sie dann auch mit uns Kontakt für eine Beratung auf. Meist lassen sich dadurch viele Probleme beseitigen.

Sie tun sich und uns keinen Gefallen, zu selten nachzufragen. Bitte fragen Sie lieber einmal zu viel als zu wenig!

3. Zusatzmedikamente

Ihre Schmerzen können in der Phase, in der Sie das wirkstofffreie Placebo oder bei zusätzlichen heftigen Schmerzattacken wieder die Intensität erreichen, die vor Beginn der Behandlung bestand. In diesem Fall können Sie nach Absprache mit uns zusätzliche Medikamente zur Schmerzlinderung einnehmen. Wir möchten Sie dringend bitten, auch dieses Medikament dann jeweils in dem Tagebuch einzutragen (Einnahmezeit, Dosis und Wirkung).

4. Untersuchungen während der Behandlungsphase

Die Hauptinformation über die Wirkungen der Medikamente erhalten wir durch die Auswertung der von Ihnen regelmäßig ausgefüllten Protokolle.

Darüber hinaus möchten wir Sie jeweils nach Abschluß einer Behandlungsphase nach Tübingen zu einer Zwischendiagnostik einladen. In magnetoenzephalographischen Untersuchungen, bei denen die Aktivität Ihres Gehirns nach Berührungsreizen registriert wird, können wir untersuchen, ob die Behandlung mit Akatinol® durch den Schmerz hervorgerufene Veränderungen im Gehirn wieder rückgängig machen kann. Darüber hinaus erhalten wir aus den von Ihnen ausgefüllten Fragebögen, sowie dem ärztlichen und psychologischen Gespräch weitere wichtige Informationen.

Zur Bestimmung der Konzentration des Medikamentes im Blut ist zu allen Untersuchungsterminen (vor Behandlungsbeginn, nach 1. und 2. Behandlungsphase) die Entnahme von 10 ml Blut (insgesamt 30 ml) erforderlich.

Nach Beendigung dieser Studie (zwei Behandlungsphasen à vier Wochen) wollen wir das Ergebnis mit Ihnen besprechen. bei erfolgreicher Behandlung mit Akatinol® empfehlen wir Ihnen die Weiterbehandlung. In jedem Fall möchten wir den Verlauf Ihrer weiteren

Behandlung beobachten, um Aussagen über die Langzeitergebnisse der Therapie zu erhalten. Dazu werden wir Sie wie bereits erwähnt nach sechs und zwölf Monaten erneut befragen.

5. Versicherung und andere Arztbesuche

Die Patienten unterliegen den für ambulante medizinische Behandlung der medizinischen Universitätsklinik Tübingen üblichen versicherungsrechtliche Absicherungen.

Name und Anschrift der Versicherungsgesellschaft:

Allgemeine Feuer – und Unfallversicherungs-Gesellschaft
Bachernstr. 4-6
50676 Köln

Versicherungsnummer: 88960-10

maximale Schadensersatzhöhe: 1 Mio. DM

Obliegenheiten des Patienten gegenüber der Versicherungsgesellschaft:

1. Während der Dauer der klinische Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.
2. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
3. Der Versicherte hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfang des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.
4. Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt – als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt – zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und, nach Abschluß der ärztlichen Behandlung, einen Schlußbericht zu erstatten; außerdem ist dafür Sorge zu tragen, daß alle etwa weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden.
5. Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen der Versicherte aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden ist, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind ermächtigen, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu erteilen.
6. Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich telegraphisch anzuzeigen (§ 17), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Abs. (2) bereits erfolgt ist. Der Versicherer hat das recht, durch einen von ihm beauftragten Arzt die Leiche besichtigen und öffnen zu lassen.

Bitte informieren Sie den Arzt in jedem Fall über Erkrankungen bzw. Gesundheitsstörungen, die während Ihrer Teilnahme auftreten. Teilen Sie ihm ebenfalls frühzeitig mit, wenn Sie sich zu anderen Ärzten in Behandlung begeben bzw. besprechen Sie zusätzliche Maßnahmen mit ihm.

Einverständniserklärung

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten klinischen Prüfung von dem unterzeichnenden Arzt eingehend unterrichtet worden. Zu dem Ablauf, dem voraussichtlichen Nutzen und den Risiken konnte ich Fragen stellen; die Informationen habe ich vollinhaltlich verstanden.

Hiermit erkläre ich, daß ich zur Teilnahme an dieser Studie bereit bin. Mir ist bekannt, daß meine Teilnahme freiwillig ist. Entsprechend kann ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich bzw. meine weitere Behandlung widerrufen.

Ich verpflichte mich, während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung den behandelnden Arzt über alle Erkrankungen bzw. Gesundheitsstörungen zu unterrichten. Dies tue ich ebenfalls bei Inanspruchnahme anderer Ärzte und der Einnahme zusätzlicher Medikamente.

Ich bin einverstanden, daß meine im Rahmen dieser Behandlung ermittelten Krankheitsdaten aufgezeichnet werden. Ich wurde auch darüber informiert, daß meine persönlichen Daten verschlüsselt werden, so daß eine Zuordnung von Daten zu einzelnen Patienten nicht möglich ist und somit ein Datenmißbrauch ausgeschlossen ist. Die ärztliche Schweigepflicht und die Datenschutzbestimmungen werden beachtet.

Stempel des behandelnden Arztes

Ort, Datum, Unterschrift des behandelnden Arztes

Name des Patienten

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten



Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie
Gartenstr. 29
72074 Tübingen, Germany
Leitung: Prof. Dr. N. Birbaumer

OP-Studie mit Memantine

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei vielen Patienten bleiben nach einer Amputation Schmerzen oder nicht schmerzhaft empfundene Empfindungen wie Kribbeln, Jucken etc. zurück. Diese Phantomschmerzen und Phantomempfindungen können heute in vielen Fällen nur unzureichend mit den herkömmlichen Medikamenten behandelt werden. Daher richtet sich der Schwerpunkt der Forschung zum einen auf die Entwicklung neuer, wirksamer Therapieverfahren, zum anderen aber auch auf die Frage, ob die Entstehung von Phantomschmerzen durch spezielle Narkosetechniken und die frühzeitige Anwendung besonderer schmerztherapeutischer Verfahren verhindert werden kann. Bisherige Studienergebnisse legen den Schluß nahe, daß Phantomschmerzen nach Anwendung eines regionalanästhesiologischen Narkoseverfahrens (z.B. axilläre Plexusanästhesie, Periduralanästhesie) und einer intensiven postoperativen Schmerztherapie seltener auftreten. Dies ist jedoch bislang nicht ausreichend gesichert. Mit dem zunehmenden Wissen über die Ursachen von Phantomschmerz, die wir an unseren Instituten in Tübingen erforschen, kann ein Beitrag zur Klärung dieser wichtigen Fragen geleistet werden und die Entwicklung neuer Verfahren zur Verhütung und Behandlung von Phantomschmerzen unterstützt werden.

Eine vielversprechende neue Therapiemöglichkeit bietet das Medikament Memantine (Akatinol®). In dieser Studie soll untersucht werden, ob die zusätzliche Einnahme von Memantine in Kombination mit einer axillären Plexusanästhesie bei Amputationen im Bereich der oberen Extremitäten die Entstehung von Phantomschmerz verhindern kann.

Bevor Sie über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Behandlung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, daß Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Sie können jederzeit Ihre Zusage rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne daß Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Sie werden in diesem Fall lediglich gebeten, den betreuenden Arzt zu informieren, damit er frühzeitig eine alternative Behandlung planen kann.

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben; diese Daten werden anonymisiert elektronisch gespeichert,

die Identität Ihrer Person kann daraus nicht abgeleitet werden. Die Projektleiter sowie die behandelnden Ärzte und Psychologen sind befugt, diese Daten auf Vollständigkeit und Korrektheit durchzusehen. Die Einwilligung der Teilnahme an der Studie beinhaltet, daß Sie mit der Weitergabe Ihrer personengebundenen Daten an diese Personen einverstanden sind.

Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie ihr Einverständnis zur Teilnahme abgeben möchten.

Sie erhalten eine Kopie dieser Patienteninformationen.

Allgemeine Informationen

1. Studienziele

Klinische Untersuchungen dienen allgemein der Sammlung von Informationen zu neuen oder bekannten Arzneimitteln bei der Anwendung am Menschen. Dies bezieht sich sowohl auf die genaue Messung von Wirkungen (Effekten) als auch auf Nebenwirkungen.

Bei dieser klinischen Untersuchung soll die Behandlung mit dem Wirkstoff Memantine, der unter dem Handelsnamen Akatinol® erhältlich ist, in Kombination mit einem regionalanästhesiologischen Narkoseverfahren im Hinblick auf die schmerzverhindernde und schmerzlindernde Wirkung bei Phantomschmerzen, das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen und die Verträglichkeit geprüft werden.

Neben der medikamentösen Behandlung können auch andere Faktoren einen Einfluß auf das Schmerzgeschehen haben. Um zu prüfen, ob die Veränderungen während der Behandlung mit Akatinol® wirklich auf das Medikament zurückzuführen sind, soll die Untersuchung in Form einer kontrollierten Studie stattfinden. Dies bedeutet, daß nur ein Teil der Studienteilnehmer die Wirksubstanz tatsächlich erhält, während der andere Teil Tabletten einnimmt, die wirkstofffrei sind (sog. Placebo). Welche Tablettenart Sie erhalten, wird per Zufall entschieden. Die Objektivität der Untersuchung kann nur dann gewährleistet werden, wenn weder Sie noch der behandelnde Arzt während der Behandlungsphase weiß, ob Sie das wirksame Präparat oder das Placebo einnehmen. Ein zweiter Arzt ist darüber informiert, ob Sie die Wirksubstanz oder die wirkstofffreie Substanz einnehmen. Damit ist gewährleistet, eventuelle auftretende Nebenwirkungen optimal erkennen und behandeln zu können. Konnten Sie von dem Prüfmedikament Akatinol® profitieren, so kann eine weitere Behandlung mit diesem Medikament geplant werden. Für den Fall, daß sich Memantine während der Studie als dem Placebo deutlich überlegen erweist, wird die Studie abgebrochen.

2. Methoden

Da Sie die einzige Person sind, die über Ihre persönlichen Schmerzen Auskunft geben kann, sollen in der vorgesehenen Untersuchung Ihre Beobachtungen genau dokumentiert werden.

Anhand Ihrer Beobachtungen kann somit die Wirksamkeit von Akatinol® beurteilt werden und Ihre Bewertung als Entscheidungsgrundlage für eine Weiterbehandlung herangezogen werden. Sollte die Schmerztherapie nach der Operation über den Plexuskatheter in Kombination mit Memantine nicht ausreichend sein, erhalten Sie zusätzlich die üblichen Schmerzmedikamente. Erklärtes Ziel dieser Studie ist eine möglichst optimale Ausschaltung der nach der Operation auftretenden Schmerzen, ganz gleich, in welcher Gruppe Sie sich befinden. Weitere Einzelheiten haben wir Ihnen unten detailliert zusammengestellt.

3. Das Medikament

Akatinol® ist ein Medikament, das bislang vor allem bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Antriebslosigkeit und vorzeitiger Ermüdbarkeit erfolgreich eingesetzt wurde. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß Akatinol darüber hinaus auch bei der Behandlung chronischen Schmerzen von Nutzen sein kann. Seine Wirkweise wird darauf zurückgeführt, daß es in der Lage ist, Nervenzellen vor ihrer Zerstörung zu schützen. Für den Einsatz im Bereich der Schmerztherapie ist Akatinol® in Deutschland jedoch bislang noch nicht zugelassen.

Nebenwirkungen

Wie bei jeder Medikation sind Unverträglichkeiten möglich. Die Verträglichkeit von Akatinol® wird jedoch nach mehreren Untersuchungen insgesamt als sehr gut eingeschätzt. Nebenwirkungen können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, sind aber in der Regel vorübergehend und können meist durch eine nur langsam vorgenommene Dosissteigerung gänzlich vermeiden werden. Schwerwiegende Begleiterscheinungen, die eine akute Versorgung durch einen Arzt notwendig gemacht hätten, wurden bislang in keiner Studie festgestellt. In Tierstudien zu möglichen schädigenden Wirkungen von Akatinol® konnten selbst bei einer Dosierung, die weit über der in der geplanten Untersuchung verwendeten liegt, keine Auswirkungen auf das Genmaterial beobachtet werden.

Zu den berichteten Nebenwirkungen gehören:

- Schwindel
- innere Unruhe
- motorische Unruhe
- Schlafstörungen
- Müdigkeit
- Kopfdruck
- Übelkeit.

Auch wenn es während einer Behandlung mit Akatinol® selten zu Nebenwirkungen kommt: Durch tägliche Visiten und anhand Ihres Tagebuches, das Sie während der Teilnahme an der Studie führen, versuchen wir, diese Nebenwirkungen möglichst vollständig zu erfassen und zu behandeln.

Gegenanzeigen

Bei den folgenden Erkrankungen dürfen Sie Akatinol® nicht einnehmen:

- schwere Verwirrheitszustände
- schwere Nierenfunktionsstörungen.

Außerdem:

Schwangerschaft
Stillen

In einzelnen Fällen wurde bei Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft eine Absenkung der Krampfschwelle beobachtet, so daß Patienten, bei denen eine Epilepsie diagnostiziert wurde, ebenfalls nicht teilnehmen können.

Sollte bei Ihnen eine oder mehrere dieser Einschränkungen zutreffen, so teilen Sie uns dies bitte umgehend mit.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung kann es zu einem vermehrten Auftreten der beschriebenen Nebenwirkungen kommen. Darüber hinausgehende Beschwerden wurden in bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.

Absetzen

Wird Akatinol® ohne Vorbereitung abgesetzt, so können in verstärktem Maße Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Unruhe auftreten. **Setzen Sie daher das Medikament nicht ohne Rücksprache mit Ihrem betreuenden Arzt ab!** Sollte während der Behandlung eine andere ärztliche Maßnahme erforderlich sein, so informieren Sie bitte Ihre behandelnden Ärzte!

Einzelheiten zum Studienablauf

Die Fachärzte und Psychologen besprechen mit Ihnen, ob Sie für eine Teilnahme an dieser Studie in Frage kommen bzw. welche therapeutischen Alternativen Ihnen angeboten werden können.

Anschließend werden Sie mit den Einzelheiten (Patiententagebücher, Verhaltensregeln etc.) vertraut gemacht. Die Einhaltung grundlegender Verhaltensrichtlinien wie beispielsweise die sorgfältige Führung der Patiententagebücher oder die genaue Einnahme der Medikamente halten wir medizinisch für unabdingbar. Sie werden in einem Patientenvertrag festgelegt.

Ihre schriftliche Zustimmung ist Voraussetzung für die Behandlung und Aufnahme in die Untersuchung. Vor und während der Therapie sollen gründlich geführte Tagebuchprotokolle eine Beurteilung des Therapieergebnisses und etwaiger Nebenwirkungen ermöglichen. Vor der Operation und in den ersten vier Wochen nachher sollen Sie stündlich Ihre aktuelle Schmerzintensität sowie dreimal täglich die eventuell auftretenden Nebenwirkungen festhalten. Darüber hinaus sind Untersuchungen zur Langzeitwirkung des Medikamentes nach sechs und zwölf Monaten geplant, die die Führung des Tagebuches jeweils zwei Wochen vor dem Diagnostiktermin erforderlich machen.

1. Ablauf der Studie

Sollte bei Ihnen eine Amputation im Bereich der oberen Extremitäten erforderlich werden, wird Ihr behandelnder Arzt Kontakt mit uns aufnehmen. Wir werden dann mit Ihnen gemeinsam entscheiden, ob eine Teilnahme an dieser Studie in Frage kommt und das oben erwähnte Informationsgespräch mit Ihnen führen. Als weitere Untersuchungen sind vor der Operation die Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle und eine magnetoenzephalographische Untersuchung des Gehirns vorgesehen. Diese Untersuchungen sind weder invasiv noch mit einer erhöhten Strahlenbelastung verbunden. Sie erfordern allerdings etwas Geduld.

Außerdem werden wir mit Ihnen das geplante Narkoseverfahren besprechen. Es handelt sich um eine örtliche Betäubung zur Schmerzausschaltung im Operationsgebiet (Regionalanästhesie). Bei Eingriffen im Bereich der oberen Extremitäten wird dies ein axillärer Plexuskatheter sein. Zusätzlich erhalten Sie während der Operation ein Schlafmittel, das für die Dauer des Eingriffes das Bewußtsein ausschaltet. Da das Medikament, das wir einsetzen werden, sehr gut steuerbar ist, sind Sie unmittelbar nach der Operation wieder wach.

Die Anlage des Katheters (dünner Kunststoffschaluch) vor der Operation ermöglicht es, die Schmerztherapie auch nach der Operation fortzusetzen. Es ist vorgesehen, daß Sie die Medikamente zur Schmerztherapie (Lokalanästhetika = Medikamente zur örtlichen Betäubung) postoperativ bis zu einer Woche fortlaufend mittels einer tragbaren Pumpe bekommen. Dabei sollte es möglichst zu keiner Bewegungseinschränkung kommen. Durch tägliche Visiten wird die korrekte Lage des Katheters, die Katheterwirkung und die Pumpenfunktion überprüft. Es handelt sich bei dieser Technik um ein erprobtes, gängiges Verfahren.

Über Vor- und Nachteile und spezielle Risiken dieser Verfahren klären wir Sie anhand eines zusätzlichen Anästhesieaufklärungsbogens auf.

Zusätzlich erhalten Sie ab dem zweiten Tag vor der Operation und während der nächsten vier Wochen entweder das Memantine-Präparat, das den Wirkstoff enthält, oder das wirkstofffreie Placebo. Beides liegt in Tablettenform vor. Wie bereits beschreiben, wissen zu diesem Zeitpunkt weder Sie noch der begleitende Arzt, welches der beiden Präparate Sie einnehmen, um einer Beeinflussung Ihres Therapieergebnisses durch den Arzt oder durch Sie entgegenzuwirken. Zur Bestimmung der Konzentration des Medikamentes im Blut ist zu allen Untersuchungsterminen (vor Operation, 2. und 7. Tag nach Operation, nach 4 Wochen) die Entnahme von 10 ml Blut (insgesamt 40 ml) erforderlich.

Da wir Aufschluß darüber bekommen möchten, ob unsere Behandlungsstrategie erfolgreich bei der Verhinderung der Entstehung von Phantomschmerzen war, ist für den 2. postoperativen Tag eine weitere magnetoenzephalographische Untersuchung geplant. Zur Durchführung dieser Untersuchung ist eine normale Hautsensibilität Voraussetzung. Dies bedeutet, daß die Schmerztherapie über den Katheter für einige Stunden unterbrochen werden muß. Sie erhalten während dieser Phase bei Bedarf andere Schmerzmedikamente. Am 7. postoperativen Tag soll der Katheter in der Regel entfernt werden. Außerdem ist für diesen Tag und nach weiteren drei Wochen eine Untersuchung geplant, wieder bestehend aus einem Gespräch über eventuell auftretende Schmerzen, Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle und Magnetoenzephalogramm. Weitere Nachuntersuchungen sind nach 6 Monaten und einem Jahr geplant. Die Einhaltung der Termin ist für uns besonders wichtig, da erst nach einem längeren Zeitraum der anhaltende Erfolg einer Methode richtig beurteilt werden kann.

2. Einnahme der Medikamente

Der zum Aufdosieren des Medikamentes zur Verführung stehende Zeitraum ist sehr knapp. Da für eine ausreichende Medikamentenwirkung ein bestimmter Serumspiegel erforderlich ist, werden wir versuchen, das Medikament zu Beginn hoch zu dosieren. Die Erhaltungsdosis richtet sich jedoch nach der individuellen Verträglichkeit. Die gesamte Dosis sollte als Einmalgabe morgens eingenommen werden. Die maximale Dosis besteht aus drei Tabletten. Dies entspricht 30 mg Memantine. Als Zeitraum sind vier Wochen vorgesehen.

Bitte melden Sie sich sofort bei uns, wenn Sie mit der Dosis nicht zurechtkommen, also die Schmerzen unvermindert anhalten oder Nebenwirkungen auftreten! Nur Sie fühlen Ihre Schmerzen, so daß nur Sie den Maßstab für „ausreichende Schmerzlinderung“ setzen!

Nicht tolerable Nebenwirkungen (s.o.) können unter Umständen der Grund sein, die Tablettenmenge zu reduzieren. Bitte nehmen Sie dann auch mit uns Kontakt für eine Beratung auf. Meist lassen sich dadurch viele Probleme beseitigen.

Sie tun sich und uns keinen Gefallen, zu selten nachzufragen. Bitte fragen Sie lieber einmal zu viel als zu wenig!

3. Zusatzmedikamente

Sollte die Schmerzmedikation nicht ausreichend sein, besteht immer die Möglichkeit zur zusätzlichen Medikamenteneinnahme. Dies sollte jedoch unbedingt in Absprache mit uns geschehen. Wir möchten Sie dringend bitten, auch dieses Medikament dann jeweils in dem Tagebuch einzutragen (Einnahmezeit, Dosis und Wirkung).

4. Untersuchungen während der Behandlungsphase

Die Hauptinformation über die Wirkungen der Medikamente erhalten wir durch die Auswertung der von Ihnen regelmäßig ausgefüllten Protokolle.

Die Magnetoenzephalographie dient als wichtige Kontrolluntersuchung. Sie gibt uns Aufschluß über die Repräsentation Ihrer Körperoberfläche auf der Großhirnrinde. Diese läßt sich mit einer Art „Landkarte“ vergleichen. In Vorstudien konnten wir feststellen, daß sich diese „Landkarte“ in Abhängigkeit von Entstehung und Intensität von Phantomschmerzen ändern kann.

Darüber hinaus erhalten wir aus den von Ihnen ausgefüllten Fragebögen, sowie dem ärztlichen und psychologischen Gespräch weitere wichtige Informationen.

Nach Beendigung dieser Studie am 7. postoperativen Tag werden wir über die weitere Medikamenteneinnahme bzw. alternative Verfahren entscheiden. Darüber hinaus möchten wir Sie jeweils nach 6 Monaten und 12 Monaten zu einer Kontrolluntersuchung nach Tübingen einladen.

5. Versicherung und andere Arztbesuche

Die Patienten unterliegen den für ambulante medizinische Behandlung der medizinischen Universitätsklinik Tübingen üblichen versicherungsrechtliche Absicherungen.

Name und Anschrift der Versicherungsgesellschaft:

Allgemeine Feuer – und Unfallversicherungs-Gesellschaft
Bachernstr. 4-6
50676 Köln

Versicherungsnummer: 88960-10

maximale Schadensersatzhöhe: 1 Mio. DM

Obliegenheiten des Patienten gegenüber der Versicherungsgesellschaft:

7. Während der Dauer der klinische Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.
8. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
9. Der Versicherte hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfang des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.
10. Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt – als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt – zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und, nach Abschluß der ärztlichen Behandlung, einen Schlußbericht zu erstatten; außerdem ist dafür Sorge zu tragen, daß alle etwa weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden.
11. Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen der Versicherte aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden ist, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind ermächtigt, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu erteilen.
12. Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich telegraphisch anzuzeigen (§ 17), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Abs. (2) bereits erfolgt ist. Der Versicherer hat das recht, durch einen von ihm beauftragten Arzt die Leiche besichtigen und öffnen zu lassen.

Bitte informieren Sie den Arzt in jedem Fall über Erkrankungen bzw. Gesundheitsstörungen, die während Ihrer Teilnahme auftreten. Teilen Sie ihm ebenfalls frühzeitig mit, wenn Sie sich zu anderen Ärzten in Behandlung begeben bzw. besprechen Sie zusätzliche Maßnahmen mit ihm.

Einverständniserklärung

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten klinischen Prüfung von dem unterzeichnenden Arzt eingehend unterrichtet worden. Zu dem Ablauf, dem voraussichtlichen Nutzen und den Risiken konnte ich Fragen stellen; die Informationen habe ich vollinhaltlich verstanden.

Hiermit erkläre ich, daß ich zur Teilnahme an dieser Studie bereit bin. Mir ist bekannt, daß meine Teilnahme freiwillig ist. Entsprechend kann ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich bzw. meine weitere Behandlung widerrufen.

Ich verpflichte mich, während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung den behandelnden Arzt über alle Erkrankungen bzw. Gesundheitsstörungen zu unterrichten. Dies tue ich ebenfalls bei Inanspruchnahme anderer Ärzte und der Einnahme zusätzlicher Medikamente.

Ich bin einverstanden, daß meine im Rahmen dieser Behandlung ermittelten Krankheitsdaten aufgezeichnet werden. Ich wurde auch darüber informiert, daß meine persönlichen Daten verschlüsselt werden, so daß eine Zuordnung von Daten zu einzelnen Patienten nicht möglich ist und somit ein Datenmißbrauch ausgeschlossen ist. Die ärztliche Schweigepflicht und die Datenschutzbestimmungen werden beachtet.

Stempel des behandelnden Arztes

Ort, Datum, Unterschrift des behandelnden Arztes

Name des Patienten

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten

Medikamentenfragebogen

Code: _____
Datum: _____

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit?

Name des Medikaments	Darreichungsform / Art (Tabletten, Tropfen, Salbe, Spritze o.ä.)	Regelmäßigkeit der Einnahme / Anwendung	Häufigkeit der Einnahme / Anwendung am Tag	Dosis pro Einnahme in mg/ml/cm	Beginn der Einnahme (Datum)	vom Arzt verschrieben (ja / nein)	Wirkungen und Nebenwirkungen
1.		regelmäßig unregelmäßig					
2.		regelmäßig unregelmäßig					
3.		regelmäßig unregelmäßig					
4.		regelmäßig unregelmäßig					
5.		regelmäßig unregelmäßig					
6.		regelmäßig unregelmäßig					

Haben Sie früher schon einmal Medikamente genommen?

ja

nein

Wenn ja, welche?

Wenn ja, wann und warum haben Sie diese genommen?

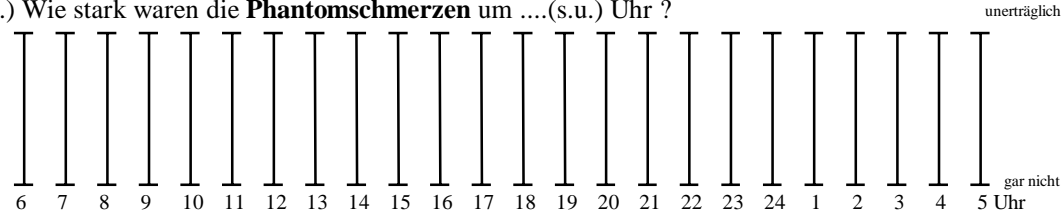
Wann und warum haben Sie wieder mit der Einnahme aufgehört?

Schmerz- und Symptomtagebuch

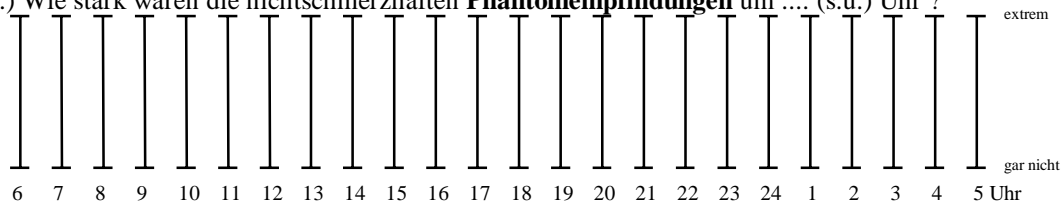
Code: _____ Datum: _____ Wochentag: Mo Di Mi Do Fr Sa So

Folgende Einschätzungen bitte stündlich abgeben:

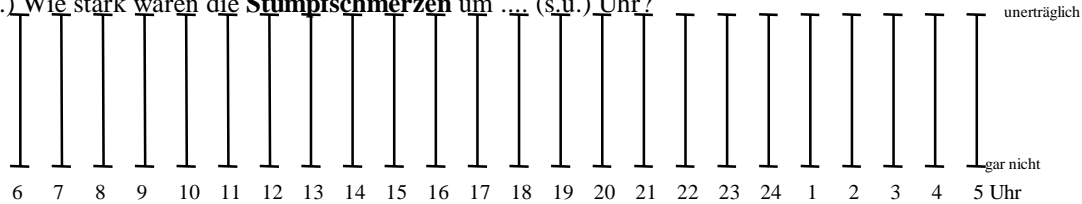
1.) Wie stark waren die **Phantomschmerzen** um(s.u.) Uhr ?



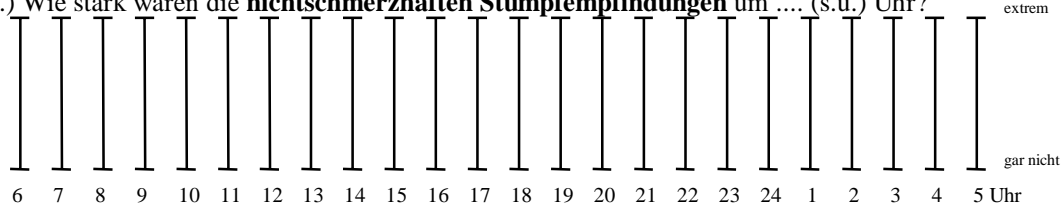
2.) Wie stark waren die nichtschmerzhaften **Phantomempfindungen** um (s.u.) Uhr ?



3.) Wie stark waren die **Stumpfschmerzen** um (s.u.) Uhr?



4.) Wie stark waren die **nichtschmerzhaften Stumpfempfindungen** um (s.u.) Uhr?



5.) Wurde die **Prothese** getragen um (s.u.) Uhr?

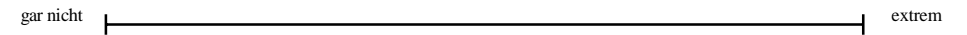
ja																								
nein																								
Uhr	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5

besondere Gründe des Ablegens: _____

Folgende Symptome bitte 3 x täglich einschätzen:

1.) **Symptome morgens** (Uhrzeit: _____ Uhr)

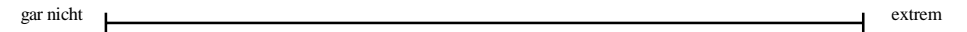
1. Verspüren Sie **Übelkeit** ?



2. Fühlen Sie sich **müde** ?



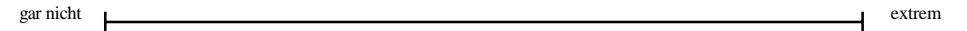
3. Empfinden Sie **Schwindel** ?



4. Sind sie **innerlich unruhig** ?



5. Leiden Sie unter **Kopfdruck** ?

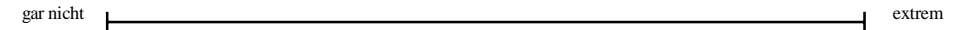


6. Andere Symptome?



2.) **Symptome mittags** (Uhrzeit: _____ Uhr)

1. Verspüren Sie **Übelkeit** ?



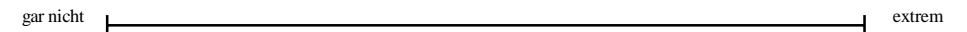
2. Fühlen Sie sich **müde**?



3. Empfinden Sie **Schwindel**?



4. Sind Sie **innerlich unruhig**?



5. Leiden Sie unter **Kopfdruck**?



6. Andere Symptome?



3.) **Symptome abends** (Uhrzeit: _____ Uhr)

1. Verspüren Sie **Übelkeit** ?

gar nicht |-----| extrem

2. Fühlen Sie sich **müde**?

gar nicht |-----| extrem

3. Empfinden Sie **Schwindel**?

gar nicht |-----| extrem

4. Sind Sie **innerlich unruhig**?

gar nicht |-----| extrem

5. Leiden Sie unter **Kopfdruck**?

gar nicht |-----| extrem

6. Andere Symptome?

gar nicht |-----| extrem

Folgende Fragen bitte nur abends beantworten:

1.) Wie stark fühlten Sie sich heute insgesamt **belastet** oder **angespannt**?

ganz ruhig und entspannt |-----| sehr angespannt und nervös

2.) Welche **belastenden Vorkommnisse** sind heute aufgetreten?

1. Belastungen bzw. Streß im **Beruf** (oder Haushalt falls Hausfrau)

gar keine |-----| extreme

2. Belastungen bzw. Streß in der **Familie**

gar keine |-----| extreme

3. Belastungen bzw. Streß im **Alltag** (Verkehr, Behörden, Einkauf)

gar keine |-----| extreme

4. Beeinträchtigung durch die **Schmerzen**

gar keine |-----| extreme

3.) Wie würden Sie Ihre **Stimmung** heute beschreiben?

ausgezeichnet und fröhlich |-----| sehr traurig und niedergeschlagen

4.) Welche **Medikamente** haben Sie heute eingenommen?

Uhrzeiten	Medikament	Dosis	Besserung ?
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
_____	_____	_____	0 1 2 3 4 5 6
			keine sehr gute

5.) Gab es heute irgendwelche positive oder negative **besondere Ereignisse** (z.B. Krankheit, Besuch von Freunden)?

6.) Gab es unmittelbar vor dem Auftreten der **Phantomschmerzen** Veränderungen oder **Besonderheiten** und wenn ja, welche?

