

**Zusammenhang zwischen neuronalen Mechanismen und
chronischem Schmerz**

**Effekt eines NMDA – Rezeptor Antagonist
kombiniert mit Morphin:
am Beispiel des komplexen regionalen
Schmerzsyndroms (CRPS)**

Dissertation

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

vorgelegt von
Dipl.-Psych. Anja Schwarz
aus Esslingen

**Tübingen
2006**

Tag der mündlichen Qualifikation:

26.07.2006

Dekan:

Prof. Dr. Michael Diehl

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter

Prof. Dr. Niels Birbaumer

Es gilt eine Balance zu finden, zwischen einem Vorgehen, das auf Veränderung abzielt und einem Annehmen des aktuell gegebenen.

Marsha Linehan

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Niels Birbaumer und Herrn Prof. Dr. Martin Hautzinger für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Dr. Ralf Veit und Herrn Dr. Martin Lotze, die mich zu jeder Zeit und in allen Fragen tatkräftig unterstützt haben.

Weiter gilt mein Dank Frau Dipl.-Psych. Sylvia Gustin, die mir in der Zeit unserer Zusammenarbeit eine gute Freundin geworden ist und allen Kollegen des MEG Zentrums sowie Anne Christine Schmidt, Dipl.-Psych. Michaela Burkhardt und Anja Wühle, die mich bei der Betreuung der Patienten und bei den Untersuchungen sehr entlastet haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Larbig, der mich bei der zeitaufwändigen und intensiven Arbeit mit den Patienten sehr unterstützt hat und Herrn Dr. Nektarios Sinis für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik.

Nicht zuletzt danke ich den Patienten, die mit großem Interesse an der Studie teilgenommen haben und meinem Mann sowie meinen Eltern, die mich auf diesem Weg unterstützt haben

Diese Studie wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung finanziert.

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1 EINLEITUNG	2
2 THEORIE	5
2.1 Neuroanatomie und Neurophysiologie der Schmerzentstehung	5
2.1.1 Das somatosensorische System.....	5
2.1.2 Kortikale Schmerzverarbeitung	11
2.1.2.1 Der somatosensorische Kortex.....	14
2.1.2.2 Sekundärer somatosensorische Kortex	16
2.1.2.3 Assoziationsareale.....	16
2.1.2.3.1 Inselkortex	17
2.1.2.3.2 Anteriorer cingulärer Kortex ACC	17
2.1.2.3.3 Präfrontaler Kortex	19
2.1.2.3.4 Das motorische System.....	19
2.2 Pathophysiologie der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen.....	21
2.2.1 Periphere Sensibilisierung	23
2.2.2 Zentrale Sensibilisierung.....	25
2.2.2.1 Aktivitätsabhängige Plastizität	26
2.2.2.2 Anatomische Reorganisation	27
2.2.2.3 Hemmung von Nozizeptoren	29
2.2.3 Neuronale Plastizität zentraler Netzwerke	30
2.2.3.1 Synaptische Langzeitpotenzierung und Gedächtnis	31
2.2.3.2 Umgestaltung zentraler Netzwerke	33
2.2.3.3 Veränderung der kortikalen Repräsentation im Zusammenhang mit chronischem Schmerz.....	35
2.2.3.4 Das Schmerzgedächtnis verhindern	40
2.2.3.5 Einfluss von Training auf die Sensorik und die Motorik bei Schmerz	42

2.3	Komplex regionales Schmerzsyndrom	43
2.3.1	Klassifikation	44
2.3.2	Leitsymptome und Ätiologie	44
2.3.3	Diagnostik	47
2.3.4	Therapie.....	49
2.4	Klinische Konsequenz - Medikamente in der Behandlung chronischer Schmerzen.....	50
2.4.1	NMDA-Rezeptor	51
2.4.2	Einfluss auf das Schmerzempfinden.....	52
2.4.3	NMDA Rezeptor - Antagonisten.....	53
2.4.4	Opioidrezeptoren	57
2.4.5	Opioid Rezeptor – Agonisten kombiniert mit einem NMDA Rezeptor-Antagonisten.....	58
2.5	Psychologische Aspekte beim chronischen Schmerz.....	61
2.5.1	Krankheitsverarbeitung	62
2.5.2	Emotionale Befindlichkeit.....	63
2.5.3	Fear avoidance Modell.....	64
2.6	Messung der kortikalen Reorganisation mit bildgebenden Verfahren	68
2.6.1	Magnetoenzephalographie	68
2.6.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	71
2.6.3	Quantitativ sensorische Testung.....	73
3	EXPERIMENTELLER TEIL	76
3.1	Hypothesen.....	76
3.2	Empirische Untersuchung.....	79
3.2.1	Experimentelles Design	79
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	80
3.2.3	Patienten.....	82
3.2.4	Prüfmedikation	83
3.2.5	Physio- und Ergotherapie	84
3.2.6	Psychometrische Messinstrumente	86
3.2.7	Psychophysiologische und physiologische Messungen.....	91
3.2.7.1	Die magnetoenzephalographische Untersuchung	91

3.2.7.2	Die funktionelle magnetresonztomographische Untersuchung ...	92
3.2.7.3	Die quantitativ sensorische Testung	93
3.2.8	Ablaufplan	95
3.2.9	Dropouts	98
3.2.10	Datenauswertung und Datenreduktion	98
3.2.11	Statistische Analyse	101
3.3	ERGEBNISSE	102
3.4	DISKUSSION	131
4	AUSBLICK	140
5	LITERATUR.....	143
6	ANHANG	169

Abbildungsverzeichnis

Theorie		Seite
Bild 1:	Verlauf der sensiblen Bahnen.	7
Bild 2:	Rückenmarksquerschnitt.	9
Bild 3:	Netzwerke der Schmerzverarbeitung.	13
Bild 4:	Somatosensorischer Homunkulus.	15
Bild 5:	Neuroanatomische Reorganisation im Rückenmark.	28
Bild 6:	Kortikale Organisation des SI beim Menschen.	34
Bild 7:	CRPS.	45
Bild 8:	Einfluss von NMDA-Rezeptor Antagonisten auf die zentrale Sensibilisierung.	52
Bild 9:	Therapieansätze bei neuropathischen Schmerzen.	60
Bild 10:	Bestimmung des Thetawinkels.	71
Ergebnis		
Bild 11:	Tagebuchwerte für Ruheschmerz der Placebogruppe im Pre- und Post-Vergleich.	103
Bild 12:	Tagebuchwerte für Ruheschmerz in der Verumgruppe im Pre- und Post-Vergleich.	103
Bild 13:	Tagebuchwerte für Bewegungsschmerz in der Placebo Gruppe im Pre- und Post-Vergleich.	104
Bild 14:	Tagebuchwerte für Bewegungsschmerz in der Verumgruppe im Pre- und Post-Vergleich.	104
Bild 15:	Gruppenmittelwerte für die subjektive Schmerzstärke im Tage- buch.	105
Bild 16:	Gesamtmittelwerte der Thetawinkeldifferenz (DI/DV) der ge- sunden und der betroffenen Hand vor der Therapie über alle Patienten.	107
Bild 17:	Gesamtmittelwerte der Thetawinkeldifferenz (DI/DV).	108
Bild 18:	Gruppenmittelwerte für die kortikale Reorganisation Differenz der Thetawinkel in der Verumgruppen im Pre-/Post-Vergleich.	109
Bild 19:	Gruppenmittelwerte für die kortikale Reorganisation Differenz der Thetawinkel in der Plazebogruppen im Pre-/Post-Vergleich.	109
Bild 20:	Veränderung der kortikalen Repräsentation von DI und DV.	110
Bild 21:	Korrelation zwischen der Ruheschmerzreduktion und der kortikalen Reorganisation.	111
Bild 22:	BOLD-Aktivität in SI im Kontrast Verum/Placebo in der Bedingung Pre/Post.	113
Bild 23:	BOLD-Aktivität im Kontrast Gruppe Verum/Placebo in der Bedingung Pre.	114
Bild 24-26:	BOLD-Aktivität im Kontrast Gruppe Verum in der Bedingung Pre-/Post-Therapie.	116
Bild 27:	Fragebogen ADS-K in der Verumgruppe im Pre-/Post-Vergleich.	120

Bild 28:	Fragebogen ADS-K in der Plazebogruppe im Pre-/Post Vergleich.	120
Bild 29:	Fragebogen D-I in der Verumgruppe im Pre-/Post Vergleich.	121
Bild 30:	Fragebogen D-I in der Plazebogruppe im Pre-/Post Vergleich.	121
Bild 31:	Hitzeschmerzschnellen in der Plazebogruppe.	125
Bild 32:	Hitzeschmerzschnellen in der Verumgruppe.	125
Bild 33:	Kälteschmerzschnellen in der Plazebogruppe.	126
Bild 34:	Kälteschmerzschnellen in der Verumgruppe.	126
Bild 35:	Gruppenmittelwerte der mechanischen Schmerzschwelle in der Verumgruppe.	127
Bild 36:	Gruppenmittelwerte der mechanischen Schmerzschwelle in der Plazebogruppe.	127
Bild 37:	Druckschmerzschwelle in der Plazebogruppe.	128
Bild 38:	Druckschmerzschwelle in der Verumgruppe.	128

Tabellenverzeichnis

Theorie

Tabelle 1:	Nervenfasern und ihre Funktion.	8
Tabelle 2:	QST Tests und Nervenfasertypen.	73

Ergebnis

Tabelle 3:	Experimentelles Design.	80
Tabelle 4:	Klinische Daten der Stichprobe.	83
Tabelle 5:	Fragebögen mit zu erhebenden Variablen.	89
Tabelle 6:	Ablaufplan.	97
Tabelle 7:	Fragebogenskalen.	99
Tabelle 8:	Typische Symptome beim CRPS bei Behandlungsbeginn.	102
Tabelle 9:	Differenz der Thetawinkel (DI-DV) in der Plazebogruppe.	106
Tabelle 10:	Differenz der Thetawinkel (DI-DV) in der Verumgruppe.	106
Tabelle 11:	BOLD Kontrast der Bedingung Verum/Placebo. im Kontrast Pre/Post	113
Tabelle 12:	BOLD Aktivität vor der Behandlung.	115
Tabelle 13:	BOLD Kontrast der Bedingung Verum im Kontrast Pre/Post.	117
Tabelle 14:	Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten.	124
Tabelle 15:	Gruppenmittelwerte für die Intensität der Nebenwirkungen.	129

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activity of Daily Life	MPI-D	Multidimensional Pain Inventory
ADS-K	Allgemeine Depressions-Skala-Kurzform	N.	Nervus
ARAS	aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem	Nc.	Nucleus
BOLD	Blood oxygenation level Dependent	NMDA	N-methyl-D-aspartate
CRPS	Complex regional pain Syndrom	n.s.	nicht signifikant
DASH	Disability of Arm Shoulder and Hand	PAG	Periaquäduktales Grau
D-I	Disability Index	PET	Positronen Emissionstomographie
DI	Daumen	post	Nachher
DV	Kleinfinger	pre	Vorher
EAA	Erregende Aminosäuren	QST	Quantitativ Sensorische Testung
EEG	Elektroenzephalographie	R.	Ramus
EKP	ereigniskorrelierte Potentiale	SD	standard deviation (Standardabweichung)
EMG	Elektromyographie	SEP	sensorisch evozierte Potentiale
EPI	Echoplanar Bilder	SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand
EPSP	ereigniskorrelierten Potentialen	SI	primärer somatosensorischer Kortex
FLZ	Fragebogen zur Lebenszufriedenheit	SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
fMRT	Funktioneller Magnet Resonanz Tomograph	SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand
fT	femtoTesla	SPM	Statistical Parameter Mapping
FSS	Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen	SQUID	superconducting quantum interference device (Magnetsensoren)
Hb	Hämoglobin	T	Zeitkonstante
KFB	Kurzfragebogen zur Belastung	TE	Time to Echo
LTP	long term potentiation	TMS	Transkranielle Magnetstimulation
M	Mean (Mittelwert)	TR	Time to repeat
M.	Musculus	TSK	Tampa Scale of Kinesiophobia
MEG	Magnetoenzephalographie	VAS	Visuelle Analogskala
MI	primärer motorischer Kortex	ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Anhaltende intensive Schmerzen führen zu einer drastischen Steigerung der Empfindlichkeit der an der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung beteiligten neuronalen Strukturen. Diese Sensibilisierungsprozesse lassen sich vom peripheren Nerv bis zum Zentralnervensystem nachweisen. Die funktionellen und strukturellen Veränderungen sind substanziell an der Entstehung und Aufrechterhaltung eines Schmerzgedächtnisses beteiligt und werden als Grundlage der Chronifizierung von Schmerzen angesehen. Insbesondere für chronisch neuropathische Schmerzen, zu denen das komplexe regionale Schmerzsyndrom gezählt wird, scheinen diese Mechanismen eine bedeutsame Rolle zu spielen. Unter den Faktoren, die einen Einfluss auf die Schmerzchronifizierung haben, wurden bislang vor allem peripher-physiologische Prozesse untersucht. Die Bedeutung der zentralnervösen und psychologischen Prozesse sowie der Reizverarbeitung sind dagegen noch weitgehend unbekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die kortikale Reorganisation und den analgetischen Effekt eines N-methyl-D-Aspartat Rezeptor Antagonisten kombiniert mit Morphin sowie Morphin alleine zu untersuchen. Darüber hinaus soll der Zusammenhang zwischen chronisch neuropathischen Schmerzen und der funktionellen Regeneration sowie psychologische Einflussfaktoren betrachtet werden. Die Studie wird mit 15 Patienten, die an einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom erkrankt sind, durchgeführt. Die magnetoenzephalographische Messung zeigt, dass bei den Patienten eine Veränderung in der funktionellen Organisation des somatosensorischen Kortex zu beobachten ist, die in einem signifikanten Zusammenhang mit der Schmerzstärke steht. Die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie machen deutlich, dass nach der Behandlung die Patienten in der Kombinationsgruppe einen signifikanten Rückgang der kortikalen Aktivität in den schmerzassoziierten Arealen im Vergleich zur Gruppe mit Morphin, zeigen. Die Parameter der kortikalen Reizverarbeitung stehen in einem signifikanten Zusammenhang mit der subjektiven Beeinträchtigung und der angstbedingten Vermeidung vor Bewegungen sowie der Depressivität. Die Untersuchungsergebnisse deuten drauf hin, dass chronische Schmerzen ein Resultat verschiedener neuronaler Aktivitäten ist und durch Erwartungen, Lernprozesse sowie Erfahrungen modifiziert werden.

1 Einleitung

Allein in Deutschland gibt es, nach Schätzungen der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, 10 Millionen Schmerzpatienten. Diese leiden unter dauernden und teilweise unerträglichen Schmerzen. Schmerz, und besonders der chronische Schmerz, ist eine ernstzunehmende Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen.

Fortschritte der Molekularbiologie und der bildgebenden Verfahren führten in den letzten 15 Jahren zu einem erweiterten Verständnis der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung. Dabei spielt die Erkenntnis, dass Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung sowie Schmerzaufrechterhaltung plastische Prozesse sind, eine wichtige Rolle (Tölle et al., 1999, Apkarian et al., 2005). Erstmals konnten Erklärungsmodelle für die Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzerkrankungen geliefert werden. Aus dem Verständnis dieser grundlegenden pathophysiologischen Zusammenhänge lassen sich Ansätze für die Behandlung chronischer Schmerzen ableiten. Derzeit wird ein pathophysiologischer Prozess bei chronischen Schmerzen angenommen. Grundlegende Prozesse, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen verantwortlich gemacht werden, sind die periphere und zentrale Sensibilisierung neuronaler Strukturen (Baron et al., 2000).

Auf molekularer Ebene nimmt ein Rezeptorsystem, der N-methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDA), in diesem Prozess eine Schlüsselstelle ein (Coderre & Melzack, 1992). Nach Aktivierung des NMDA Rezeptors kann es zu einer dauerhaften und im Extremfall autonomen sowie stimulusunabhängigen Aktivität in nozizeptiven Neuronen kommen. Diese Vorgänge werden als grundlegende Mechanismen für die Ausprägung chronischer Schmerzen mit der Bildung eines Schmerzgedächtnisses angesehen (Lenz et al., 1997). Weiterhin ist bislang unbekannt, inwieweit psychologische Prozesse einen Einfluss auf die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit haben. Tierexperimentelle und menschliche Untersuchungen belegen, dass der Gebrauch und das Training von betroffenen Körperteilen einen positiven Einfluss auf die funktionelle Regeneration sowie die kortikale Reorganisation haben. In welchem Maße Patienten ihren betroffenen Körperteil im Zustand der Chronifizierung gebrauchen und trainieren, hängt wesentlich von ihrer Krankheitsverarbeitung ab.

Das Ziel der Arbeit ist es, mit Hilfe von bildgebenden Verfahren, die schmerzassoziierten kortikalen Netzwerke sowie den Therapieerfolg mit dem NMDA-Rezeptor Antagonist Memantine kombiniert mit Morphin zu untersuchen. Darüber hinaus wird die Frage gestellt, in welchem Zusammenhang Prozesse der Krankheitsverarbeitung, die Angst vor bewegungsinduziertem Schmerz sowie die emotionale Befindlichkeit einen Einfluss auf den Therapieerfolg beim chronischen Schmerz hat. Weiterhin wird betrachtet, inwieweit periphere und zentrale Mechanismen einen Einfluss auf die Aufrechterhaltung des Schmerzes haben.

Im theoretischen Teil der Arbeit werden die physiologischen sowie die pathologischen Mechanismen des Schmerzes im peripheren und zentralen Nervensystem dargestellt. Darüber hinaus werden die kortikalen Strukturen genauer betrachtet, die bei der Schmerzentstehung und Aufrechterhaltung eine entscheidende Rolle spielen. In den letzten Jahren haben sich die Therapieoptionen zur Behandlung des chronischen Schmerzes zwar deutlich verbessert, trotz aller Bemühungen ist derzeit jedoch keine etablierte Therapie verfügbar. Unter den an der Schmerzverarbeitung beteiligten peripheren und zentralen Systemen wird dem NMDA-Rezeptor die größte Bedeutung am Zustandekommen zentraler Veränderungen beigemessen. In mehreren Studien konnte die analgetische Wirkung von einem NMDA-Rezeptor Antagonisten gezeigt werden. Bislang ist jedoch wenig bekannt über die Effizienz der Kombination eines NMDA-Rezeptor Antagonisten mit einem Opioid bei chronisch neuropathischen Schmerzen.

Bei dem Prozess der Chronifizierung spielen neben neurophysiologischen Veränderungen auch psychische Aspekte eine entscheidende Rolle. Dabei wird davon ausgegangen, dass der Verlauf und das Ausmaß der Chronifizierung bei Schmerz entscheidend von der Krankheitsverarbeitung, der angstbedingten Vermeidung vor Bewegungen und dem Gebrauch der betroffenen Extremität abhängen. Dabei wird die Kontrollerwartung, den Heilungsprozess beeinflussen zu können, die daraus resultierende Krankheitsverarbeitung und die begleitenden Emotionen genauer betrachtet. Darüber hinaus werden lerntheoretische Modelle diskutiert, die das Auftreten und Beibehalten des Krankheitsverhaltens mitbewirken.

Im experimentellen Teil werden nähere Angaben zu den Patienten, die an einem chronischen komplexen regionalen Schmerzsyndrom erkrankt sind,

gemacht. Die Untersuchungen umfassen magnetoenzephalographische und kernspintomographische Messungen zur Bestimmung der kortikalen Reizverarbeitung und der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex, im sekundären somatosensorischen Kortex sowie in den Schmerzassoziiertenarealen, bei Patienten mit chronischen Schmerzen. Mit einer quantitativen sensorischen Testung (QST) zur Messung von Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen können Veränderungen im peripheren Nervensystem sowie im Rückenmark untersucht werden. Dies dient der Erfassung von Symptomen, die auf spezifische neurobiologische Mechanismen beim chronischen Schmerz hinweisen. Nach der Ergebnisdarstellung werden die Ergebnisse im Einzelnen diskutiert.

2 Theorie

2.1 Neuroanatomie und Neurophysiologie der Schmerzentstehung

Die Physiologie der Schmerzwahrnehmung beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen peripheren, spinalen, subkortikalen und kortikalen Strukturen des Nervensystems (Jänig et al., 1995). Der Schmerz und das Schmerzempfinden werden von vielen Faktoren beeinflusst und sind kein passives Phänomen, das reflexartig ausgelöst wird, sondern bestehen aus mehreren Komponenten.

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird“ (Merskey et al., 1976).

2.1.1 Das somatosensorische System

Das somatosensorische System dient der Aufnahme, der Weiterleitung und der Verarbeitung von Informationen, die den Organismus in Form mechanischer, thermischer oder chemischer Reize erreichen. Reizempfänger sind die Rezeptoren in der Haut, in den Muskeln und in den Gelenken, in den inneren Organen sowie den Sinnesorganen. Das somatosensorische System wird daher in drei Systeme unterteilt. Das exterozeptive System vermittelt die Wahrnehmung von externen Reizen, die auf die Haut einwirken. Dieses lässt sich unterteilen in Systeme zur Wahrnehmung mechanischer Reize (Tastsinn), thermischer Reize (Temperatursinn) und nozizeptiver Reize (Schmerzsinn). Das propriozeptive System verarbeitet Informationen über die Lage des Körpers, welche von Rezeptoren in den Muskeln, Gleichgewichtsorganen und Gelenken stammen. Das enterozeptive System liefert Informationen über die Zustände innerhalb des Körpers wie z. B. Temperatur und Blutdruck (Delank, 1994).

Informationsaufnahme und Informationsweiterleitung

Die Informationsaufnahme und -weiterleitung beginnt in den Rezeptoren der Haut, Sehnen und Muskeln. Die Reizinformationen werden in eine Folge von Nervenimpulsen umgesetzt und über die peripheren Nerven und die Hinterwurzel in das Rückenmark geleitet. Die somatosensorische Information gelangt

ausschließlich auf zwei Bahnen des somatosensorischen Systems zur Großhirnrinde (Thews et al., 1999), **Bild 1**.

- Die **Hinterstrangbahn** überträgt vorwiegend Impulse von den Mechanorezeptoren der Haut, Muskeln und Gelenken, d.h. es vermittelt Informationen über Druck- und Berührung an der Haut, Dehnungszustände der Muskeln und Stellungen der Gelenke. Die dicken, afferenten Fasern treten durch die Hinterwurzel in das Rückenmark ein und geben dort Kollaterale ab, die im Hinterstrang aufwärts ziehen. Der Hinterstrang enthält eine somatotope Gliederung. Die Somatotopie bezeichnet die geordnete räumliche (topographische) Zuordnung wie z. B. zwischen der Haut oder der Muskulatur, als periphere Sinnesfläche und allen Schaltstationen (Schmidt, 1985). Der Hinterstrang nimmt einen erheblichen Teil des Rückenmarksquerschnitts ein. Die vom Sakralmark aufsteigenden Bahnen, denen sich nacheinander Fasern aus den anderen Körperregionen anlagern, werden zum ersten Mal in den Hinterstrangkernen der Medulla oblongata umgeschaltet. Die in den Hinterstrangkernen umgeschalteten Bahnen kreuzen ausschließlich in der medialen Schleife (Tractus lemniscus medialis) auf die contralaterale Seite. Daher wird das Hinterstrangsystem auch als lemniskales System bezeichnet. Nach einer weiteren Umschaltung im ventrobasalen Komplex des Thalamus ziehen die Bahnen zu den für die einzelnen Körperregionen zuständigen Projektionsfeldern im primären somatosensorischen Kortex und zum angrenzenden sekundären somatosensorischen Kortex (Pinel, 1997).
- Die **Vorderseitenstrangbahn**, der Tractus spinothalamicus, dient vor allem der Informationsübertragung von Schmerzrezeptoren und Thermozeptoren. Der Tractus spinothalamicus setzt sich aus zwei Anteilen zusammen: dem Tractus spinothalamicus anterior und dem Tractus spinothalamicus lateralis. Die afferenten Fasern, die über die Hinterwurzeln eintreten, sind dünne Fasern und steigen zunächst bis zum nächsten oder übernächsten Segment auf. In der Substantia gelatinosa des Hinterhorns werden sie auf das zweite Neuron umgeschaltet und kreuzen dann auf die Gegenseite. Sie bilden den ebenfalls somatotopisch gegliederten Vorderseitenstrang. Die nächste Umschaltung findet im

posterioren und ventrobasalen Thalamus statt und von dort gelangen die Bahnen in den primären somatosensorischen Kortex.

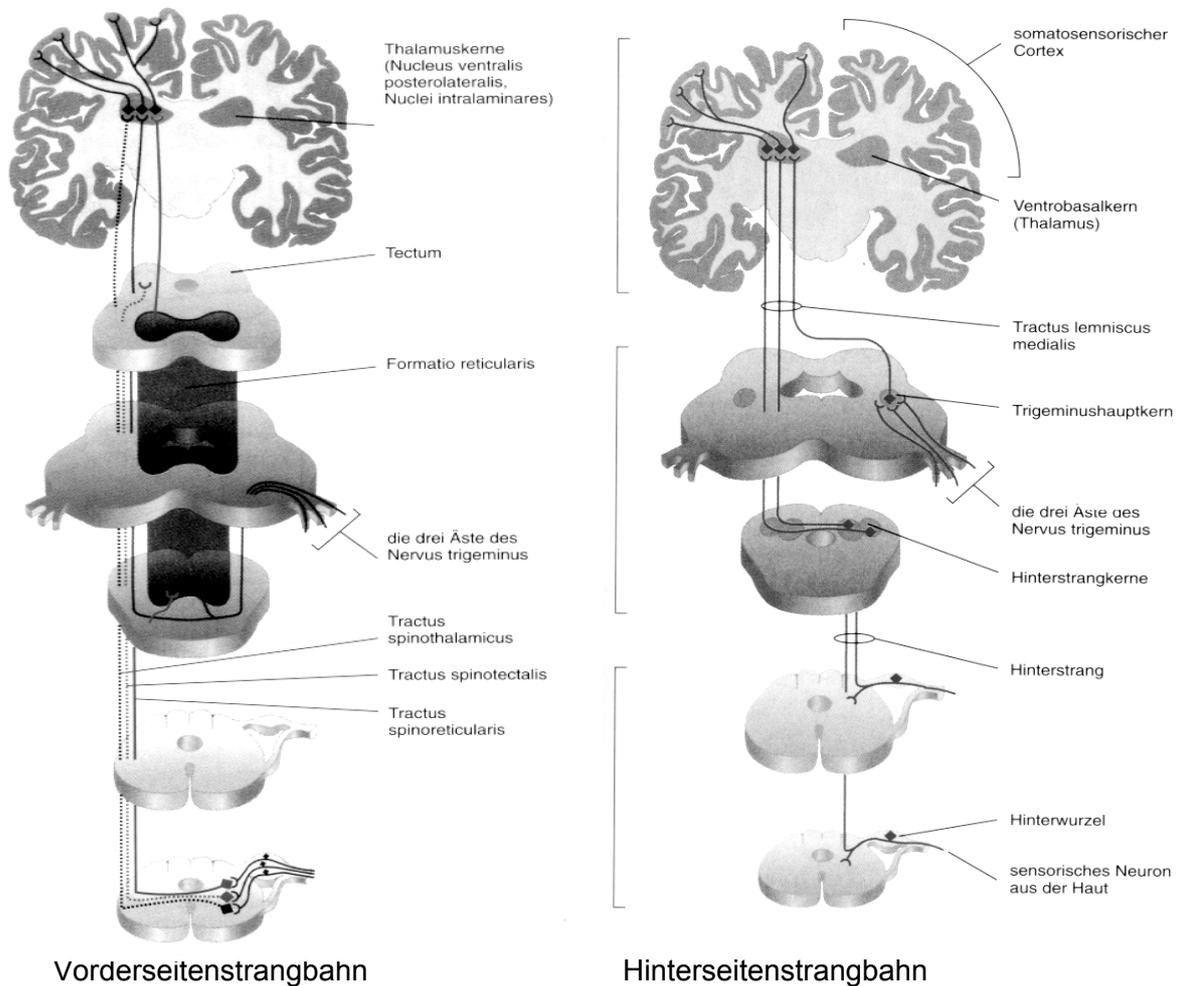


Bild 1: Verlauf der sensiblen Bahnen (Pinel, 1997).

Das Nozizeptive System

Die Bahnen des Schmerzsинns die nozizeptiven Bahnen sind ein Teil des somatosensorischen Systems (Kandel et al. 1996). Nachfolgend soll auf das nozizeptive System und die damit verbundenen Gebiete genauer eingegangen werden.

Rezeptoren der Haut, die eine drohende Gewebeerstörung (noxische Reize) anzeigen, werden Schmerzrezeptoren bzw. Nozizeptoren genannt. Nozizeption ist ein physiologischer Prozess, der für die Aufnahme, Umwandlung und Weiterleitung von schmerzhaften Reizen verantwortlich ist und nicht mit der Schmerz-

wahrnehmung (Perzeption) gleichzusetzen ist. Mit der Schmerzwahrnehmung ist das Bewusstwerden des Schmerzes im Gehirn verbunden (Kenshalo & Willis 1991). Die Nozizeptoren besitzen üblicherweise eine hohe Reizschwelle und reagieren teilweise direkt oder teilweise indirekt über freigesetzte Mediatoren auf noxische Reize. Diese Nozizeptoren sind freie, nicht-korpuskuläre Nervenendigungen. Der überwiegende Teil der nozizeptiven Afferenzen hat sowohl mechanische, thermische und chemische Reize zu kodieren. Daher werden diese auch polymodale Nozizeptoren genannt (Hallin et al. 1982). Die noxischen Reize werden durch Änderung des Membranpotenzials in elektrische Impulse kodiert. In **Tabelle 1** sind die Nervenfasern und ihre Funktion zusammengestellt.

Tabelle 1: Nervenfasern und ihre Funktion.

Nervenfasern	Funktion	Wahrnehmungsqualität	rezeptives Feld	Leitgeschwindigkeit (m/s)
A- α	Muskelspindelafferenzen Sehnenorganafferenzen	Propriozeption	-	70-120
A- β	Meissnerkörperchen Pacinikörperchen Ruffinikörperchen Merkelkörperchen	Berührung Schwingungen Vibration Druck	niedrig/klein niedrig/groß niedrig/groß niedrig/klein	30-70
A- δ	Schmerzafferenzen Temperaturafferenzen	scharf, stechende Schmerzen scharf, stechende Schmerzen	Hoch/klein	12-30
A- γ	Muskelspindelafferenzen	-	-	30-70
B	Sympathisch präganglionäre Nervenfasern	-	-	15
C	Polymodale Schmerz-/Temperaturafferenzen	langsam, brennende Schmerzen	Hoch/klein	1

Die peripheren nozizeptiven Impulse werden über myelinisierte A- δ und unmyelinisierte C-Fasern von den Nozizeptoren zum Hinterhorn des Rückenmarks oder Hirnstamm weitergeleitet. Die Qualität des Schmerzes hängt von der Verletzung und den damit innervierten Nozizeptoren ab. Eine Stimulierung von Haut A- δ Nozizeptoren führt zu einem stechenden Schmerz (Konietzny et al., 1981). Die Stimulation von C-Faser Nozizeptoren der Haut führt dagegen zu einem brennenden oder dumpfen Schmerz (Ochoa u. Torebjörk, 1983).

Im Rückenmark werden aus dem nozizeptiven Input motorische und sympathische Reflexe (Fluchreflexe) generiert. Die Weiterleitung zum Gehirn erfolgt hauptsächlich über den Vorderseitenstrang. Der spinothalamische Trakt ist die bedeutendste Schmerzbahn im Rückenmark (Schoenen et al., 1982). Die Soma der schmerzspezifischen Neurone befinden sich in Strukturen des Hinterhorns, in der Lamina I und V-VII, **Bild 2**.

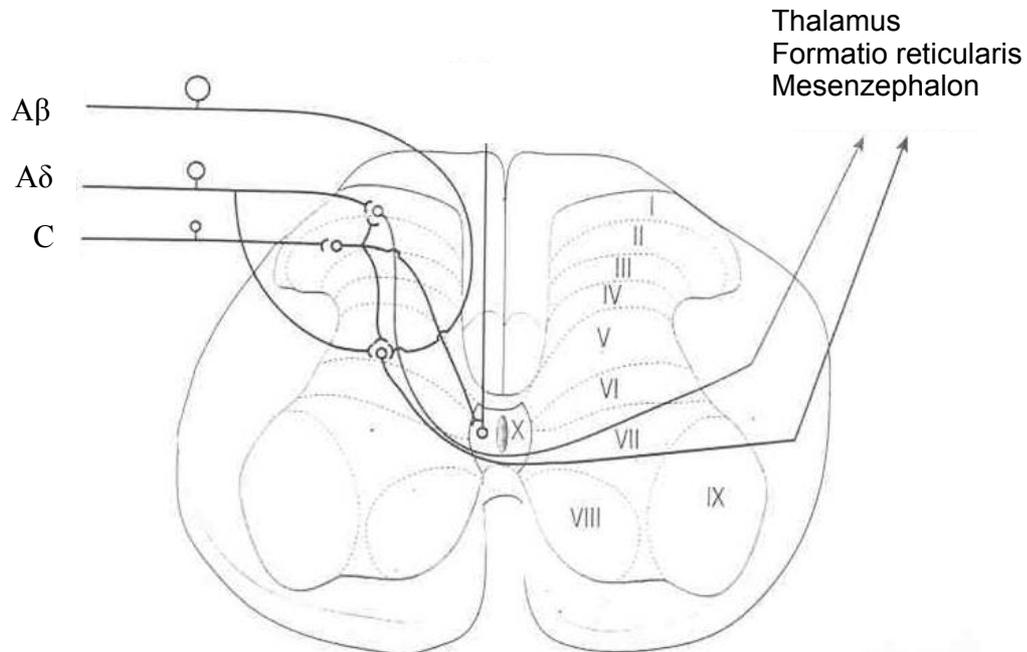


Bild 2: Rückenmarksquerschnitt (Treede, et al., 1999).

Im Hirnstamm können nozizeptive Informationen die Steuerung von Kreislauf und Atmung, sowie über das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (A-RAS) Wachheit und Aufmerksamkeit beeinflussen. Im Hinterhorn des Rückenmarks gibt es körpereigene Hemmsysteme, die zur Schmerzkontrolle beitragen. Durch diese spezifischen neuronalen Hemmsysteme - segmentale spinale Hemmung und descendierende supraspinale Hemmung- wird die Weiterleitung der nozizeptiven Information im schmerzverarbeitenden System moduliert (Handwerker et al., 1975). Auf allen Ebenen des nozizeptiven Systems kann es zu der Generierung von Schmerzempfindungen kommen.

Der Grossteil der im Rückenmark aufsteigenden Axone zieht zu lateralen und medialen Thalamuskernen. Die Axone der Neurone aus den lateralen Thalamuskernen terminieren hauptsächlich im primären somatosensorischen Kortex. Die Neurone aus den medialen Thalamuskernen projizieren diffus in verschiedene Regionen des ipsilateralen Kortex, u.a. in den anterioren cingulären Kortex und den somatosensorischen Kortex (Jessell & Kelly, 1991). Dieses für die

bewusste Wahrnehmung von Schmerz verantwortliche System wird entsprechend den beteiligten Thalamuskernen in das laterale und das mediale System unterteilt (Melzack & Casey 1968).

- Das laterale System besitzt eine hohe Auflösung und spielt eine Rolle für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente.
- Das mediale System zeigt schlechte räumliche Auflösung und ist für die affektive emotionale Schmerzkomponente zuständig.

Der Thalamus projiziert zu mehreren kortikalen Arealen. Diese Verbindungen bestehen zum primären somatosensorischen Kortex. Hier findet vor allem im SI und im Gyrus postcentralis, die Schmerzlokalisierung statt. Der somatosensorische Hauptkern des Thalamus ist der ventrobasale Kernkomplex (laterales System). Nozizeptive Neurone im ventrobasale Kernkomplex projizieren in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (Craig et al., 1996). Die Aufgabenteilung zwischen primärem und sekundärem somatosensorischen Kortex bezüglich der sensorisch diskriminativen Schmerzkomponente ist noch unklar. Aktivierungsstudien beim Menschen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie oder Magnetoenzephalographie zeigen beim Schmerz eine im Vergleich zum taktielen System auffällig starke Aktivierung vom sekundären somatosensorischen Kortex (SII). Die Aktivierung von SII durch noxische Reize erfolgt dabei zum großen Teil direkt aus dem Thalamus und nicht indirekt über den primären somatosensorischen Kortex (Treede et al. 1999).

Weitere Verbindungen bestehen zum limbischen System (z. B. das Periaquäduktales Grau (PAG) und die Amygdala). Hier wird die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes wahrgenommen (Kenshalo & Douglass 1995). Die Projektion von Schmerzfasern in das limbische System kann als Basis für die unmittelbare Wirkung von Schmerzen auf das allgemeine Befinden betrachtet werden. Umgekehrt hat das limbische System auch Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und kann die subjektive Wahrnehmung abschwächen oder verstärken. Die Amygdala ist für die Stabilisierung der Gemütslage wie z. B. Aggression sowie für das Sozialverhalten, die entscheidende Schaltstelle im Gehirn (Bingel et al., 2002). Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle bei der Bildung und Verarbeitung von Erinnerungen.

Die Verbindung zum Hypothalamus bildet das grundlegende Kontrollzentrum für biologische Grundfunktionen, wie z. B. Angriff- und Verteidigungsverhalten (Ploghaus et al., 2001).

Funktionen des nozizeptiven Systems

Bei Gesunden spielt das nozizeptive System eine wichtige Rolle für die Homöostase. Es erkennt Noxen und kann adäquates Verhalten einleiten, dazu zählen Wegziehreflexe, Vokalisationen, Flucht-, Vermeidungs- und Schonverhalten. Dieses Verhalten kann dazu beitragen, den Heilungsprozess zu begünstigen (Wall & Melzack 1999).

2.1.2 Kortikale Schmerzverarbeitung

Untersuchungen bei Menschen und Tieren zeigen, dass ein ausgedehntes kortikales Netzwerk aktiviert wird, wenn schmerzhaft Reize verabreicht werden (Schnitzer & Ploner 2000). In mehreren Studien konnten Zusammenhänge der zerebralen Durchblutung mit der individuellen Schmerzschwelle und der subjektiv erlebten Intensität sowie Unangenehmheit des Reizes aufgezeigt werden (Rainville et al., 1997, Ploghaus et al., 1999, Porro et al., 1998 & Hsieh et al., 1999b). Dabei ließ sich eine differentielle Beteiligung einzelner anatomischer sowie funktionelle Anteile eines Netzwerks für die Verarbeitung der verschiedenen Aspekte des Schmerzerlebens nachweisen (Treede et al., 1999). Diese können in verschiedene Funktionen eingeteilt werden:

- **Sensorisch-diskriminative Komponente:** Die ausgelösten Impulse vermitteln Informationen über Lokalisation, Dauer und Intensität des Reizes und unterscheiden diesen gleichzeitig durch den Eindruck „Schmerz“ von einem nicht-noxischen Reiz.
- **Affektive oder emotionale Komponente:** Das hervorgerufene Gefühlserebnis bei Schmerz, ist meist negativ. Dies ist die Voraussetzung für die Ausbildung eines aversiven Antriebs mit dem Ziel, den noxischen Reiz zu mindern. Die kognitive Schmerzverarbeitung setzt affektive Prozesse in Gang, die der Schmerzwahrnehmung erst die typische, individuelle Ausprägung verleihen.

- kognitive Komponente: das schmerzhaft empfundene wird bewertet aufgrund vorhergehender Schmerzerfahrungen im Bezug zur aktuellen Situation. Einordnung der schmerzhaften Empfindung in Raum, Zeit und Intensität als Voraussetzung für die adäquate Bewertung des Schmerzes in der Gegenwart, in der Vergangenheit und in der Zukunft.
- Vegetative oder autonome Komponente: dies sind Reaktionen, die reflektorisch über das vegetative Nervensystem abgewickelt werden wie z. B. Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung.
- Motorische Komponente: Flucht- und Schutzreflex wie z. B. die Hand wird von der Herdplatte weggezogen.

Affektive und kognitive Komponenten des Schmerzes sind mittlerweile anerkannte Bestandteile von Modellen der Schmerzwahrnehmung. Für die neuronalen Grundlagen liegen im Vergleich zur sensorisch - diskriminativen Komponente wenige Untersuchungen vor. Dies liegt vermutlich an der Komplexität kognitiv - affektiver Prozesse. Untersuchungen, die in den letzten Jahren mit bildgebenden Verfahren durchgeführt wurden, zeigen, dass die sensorisch-diskriminative und die kognitiv - affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung in ihrer zentralnervösen Verarbeitung unterschieden werden können (Apkarian et al., 1992, Buchel et al., 2002 & Treede et al., 2002). Damit können psychophysische und psychologische Aspekte des Schmerzerlebens durch bildgebende Verfahren dargestellt werden.

Mit Hilfe hochauflösender bildgebender Verfahren wie z. B. der Positronen Emissionstomographie (PET), funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Magnetoenzephalographie (MEG) konnten klinische Erkenntnisse im Zusammenhang mit Schmerz spezifiziert werden. Die Ergebnisse machen deutlich, dass nicht einzelne Strukturen, sondern ein Netzwerk von Hirnstrukturen an der Wahrnehmung und der Aufrechterhaltung schmerzhafter Reize beteiligt sind. Moderne bildgebende Verfahren (PET, fMRT) geben Hinweise, welche Regionen des Gehirns für die Verarbeitung der Komponenten von Schmerz verantwortlich sind (Tölle et al., 1999 & Vogt et al., 2000). Diese werden folgendermaßen den Funktionen zugeordnet:

- In SI und SII wird die sensorisch - diskriminative Komponente abgebildet,

- Aktivität im posteriorer parietaler Komplex,(PPC), im anteriorer cingulärer Kortex (ACC), in der Insula und in der Amygdala (AMYG) weisen auf eine affektive Komponente hin,
- Im präfrontalen Kortex (PFC) zeichnen sich Areale für die kognitive Komponente ab,
- Bei Aktivitäten im periaquäduktales Grau (PAG) und im Hypothalamus (HYPOTH) werden autonome und somatomotorische Komponente angesprochen.

Das Netzwerk ist in **Bild 3** dargestellt und beinhaltet die einzelnen schmerzassoziierten Areale.

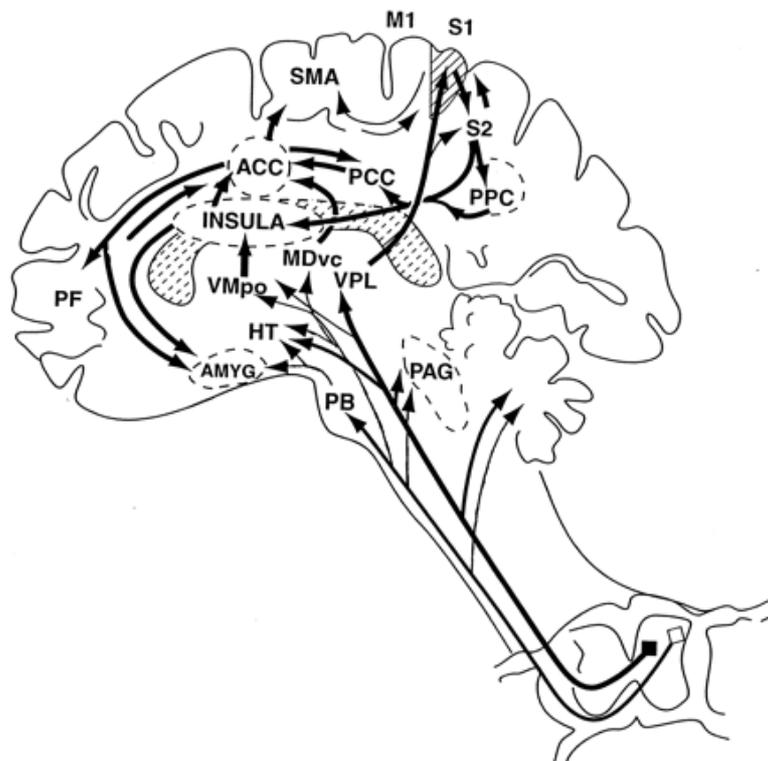


Bild 3: Netzwerke der Schmerzverarbeitung (Price et al., 2000),
 S1 primärer somatosensorischer Kortex,
 S2 sekundärer somatosensorischer Kortex,
 M1 primärer somatosensorischer Kortex
 ACC anteriorer cingulärer Kortex,
 PPC posteriorer parietaler Komplex,
 PF präfrontalen Kortex,
 AMYG Amygdala,
 SMA Supplementary motor area.
 PAG Periaquäduktales Grau
 HYPOTH Hypothalamus
 PB parabrachial nuclei
 HAT Hypothalamus
 BG Basalganglien

2.1.2.1 Der somatosensorische Kortex

Der primäre somatosensorische Kortex ist in zentralen Prozessen von taktilen und nozizeptiven Stimulationen bzw. Reizen beteiligt (Kenshalo u. Willis, 1991). SI ist kein gleichartiges Gebiet sondern kann in vier cytoarchitektonische Felder 3a, 3b, 1 und 2 eingeteilt werden. Jedes der Areale enthält separat eine Körperrepräsentation. Hautinformationen werden vorwiegend in den Arealen 3b und 1 verarbeitet. Während schmerzhaftere tiefere Körperregionen in den Arealen 3a und 2 abgebildet sind. Der somatosensorische Kortex besteht aus einem primären (SI) und einem sekundären (SII) Teil. Der SI erhält seine Informationen aus dem Thalamus und liegt auf dem Gyrus postcentralis direkt hinter dem Sulcus centralis, der als tiefe Furche quer über das Großhirn verläuft. Der SI umfasst die Brodmann Areale 1, 2, 3a, und 3b. Brodmann teilte den Kortex in Karten ein, die auf der zellulären Struktur des Gehirns basieren. Diese Felder sind säulenartig und senkrecht zur Oberfläche angeordnet. Kortikale Zellsäulen, die im Querschnitt des Gyrus nebeneinander liegen, erhalten Informationen von jeweils anderen Rezeptorgruppen und repräsentieren verschiedene Sinnesmodalitäten. Neurone in Area 3b reagieren hauptsächlich auf Stimulationen der Haut. Area 3a repräsentiert die Muskelspindeln. Area 2 verarbeitet Reize aus Druck- und Gelenkrezeptoren und in Area 1 sind die langsam adaptierende Rezeptoren repräsentiert (Kandel et al., 1996). Einzelzellaufzeichnungen beim Affen konnten bereits vor vielen Jahren zeigen, dass Schmerzbahnen in das somatosensorischen System in die Areale 3b und 1 des primären somatosensorischen Kortex projizieren (Kenshalo & Isensee, 1983).

Penfield (1937) konnte durch elektrische Stimulation am wachen Patienten belegen, dass der primäre somatosensorische Kortex eine somatotopische Organisation aufweist, d.h. jedem Körperteil ist ein Gebiet im somatosensorischen Kortex zugeordnet. Beim Menschen kann die somatotopische Zuordnung durch periphere Reizung und Ableitung der auf der Großhirnrinde resultierenden evozierten Potentiale untersucht werden. Auf diese Weise wurde eine „Landkarte“ der somatosensorischen Projektionsareale (sog. somatosensorischer Homunkulus) beschrieben, **Bild 4**. Die Gesamtheit aller Punkte der Körperperipherie, von denen aus ein zentrales sensorisches Neuron durch spezifische Reize beeinflusst werden kann, wird ihr rezeptives Feld genannt. Körperareale, die über eine hohe Rezeptordichte verfügen, sind kortikal auf einer größeren Fläche repräsentiert als weniger sensible Bereiche. Die Hand- und Mundregion sind im primären

sensorischen Kortex des Menschen besonders groß repräsentiert (Schmidt, 1985).

Die nozizeptiven Neurone im primären somatosensorischen Kortex besitzen kleine zezeptive Felder. Diese kodieren die Schmerzstärke und zeigen gesteigerte Antworten, wenn eine Hyperalgesie ausgelöst wird (Kenshalo et al. 2000). Diese Eigenschaften passen zu einer Funktion in der sensorisch diskriminativen Schmerzkomponente.

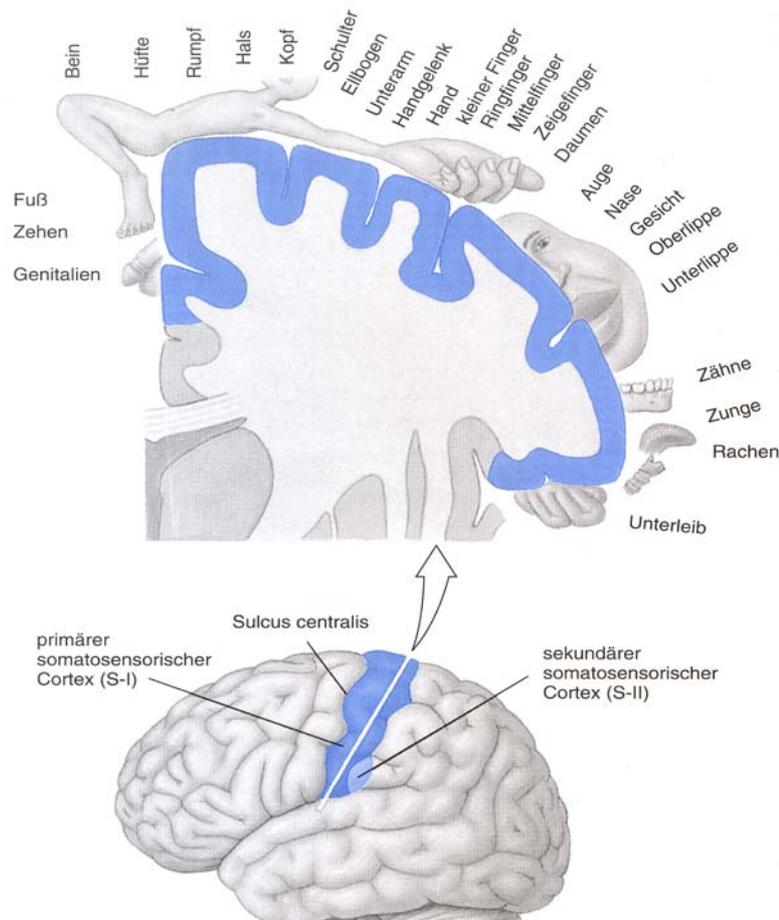


Bild 4: Somatosensorischer Homunkulus (Pinel, 1997).

Ergebnisse mehrerer humaner Studien zeigen eine spezifische Rolle von S1 für die diskriminative Funktion der Schmerzwahrnehmung wie z. B. Intensitätskodierung, Lokalisation und Dauer des Schmerzereignisses (Timmermann & Plonger, 2001). Entsprechend zeigen fMRT Studien, dass die wahrgenommene Schmerzintensität mit einer Blutflussänderung in S1 einher geht (DaSilva et al., 2002, Strigo et al., 2003).

2.1.2.2 Sekundärer somatosensorische Kortex

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) befindet sich direkt unterhalb von SI im Gyrus postcentralis und ist ebenfalls somatotop organisiert. Gall et al., (2002) konnten mit Hilfe von bildgebenden Verfahren beobachten, dass die Hälfte der Neurone in SII über rezeptive Felder aus beiden Körperhälften verfügen. Die rezeptiven Felder sind groß und überlappen sich. Dies legt nahe, dass in SII die Informationen aus beiden Körperhälften integriert werden. SII erhält den größten Teil seiner Eingangssignale vom primären somatosensorischen Kortex. Er ist für die erste interpretatorische Verarbeitung der Sinnesinformationen, die im zugehörigen Primärfeld verschaltet wurden, zuständig. Diese Informationen werden anschließend in anderen Großhirnarealen weiterverarbeitet. Im sekundären Kortexareal erfolgt eher eine vorläufige Interpretation der Sinneswahrnehmung im Sinne eines Zuordnens des Wahrgenommenen. Handlungskonsequenzen auf diese Wahrnehmung werden dann von anderen Zentren wie den Assoziationsarealen aus initiiert (Trepel, 1995).

Neuere Forschungsergebnisse berichten von Untersuchungen, dass gleichzeitige Aktivität von SI und SII bei schmerzhaften Reizen zu beobachten war. Dies deutet auf eine parallele Aktivierung von einzelnen Gebieten hin. Ploner et al. 1999 konnte in einer Untersuchung beim Menschen mit bildgebenden Verfahren MEG zeigen, dass beim Schmerz im Vergleich zu einem taktilen Reiz signifikant mehr Aktivität in SII zu beobachten war. Daraus schließen die Autoren, daß die Aktivierung von SII direkt über den Thalamus und nicht über SI erfolgt.

2.1.2.3 Assoziationsareale

Die Assoziationsareale dienen vornehmlich der intrakortikalen Verknüpfung der verschiedenen Rindenfelder durch starke Faserzüge. Für die Funktion der Großhirnrinde sind die assoziativen Verbindungen neben den kommissuralen Verknüpfungen von entscheidender Bedeutung. Sie verknüpfen Informationen aus mehreren Sinnesmodalitäten zu komplexen Bewusstseinsinhalten. Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex projizieren beide in den Assoziationskortex des posterioren Parietallappens. In diesen Feldern werden zusätzlich

Informationen aus visuellen und auditiven Systemen verarbeitet. Dort findet eine Integration der Sinnesmodalitäten statt, in der die somatische Information zu einer Körperstellung und auch zu einer Bewegungsplanung verarbeitet wird (Brandis & Schönberger, 1988).

In den letzten Jahren konnte mit Hilfe von bildgebenden Verfahren ein kortikales Netzwerk der Schmerzverarbeitung verschiedener Areale gezeigt werden. Treede et. al., (1999) konnte zeigen, dass die folgenden Cortexareale nach schmerzhafter Stimulation involviert sind: SI, SII. Die Inselkortex (IC), der anteriorer cingulärer Kortex (ACC) und der präfrontale Kortex (PFC) gehören zu den schmerzassoziierten Arealen. Nachfolgend wird auf die schmerzassoziierten Areale genauer eingegangen.

2.1.2.3.1 Inselkortex

Der IC erhält Informationen aus dem thalamischen Kerngebieten, die nozizeptiven Afferenzen aus dem Hinterhorn beziehen. Der Inselkortex projiziert zu Strukturen des limbischen Systems (Brooks et al., 2002). Hierzu gehört auch die Amygdala, die wie der Inselkortex an der Verarbeitung von angstbedingter Vermeidung beteiligt ist. Die angstbedingte Vermeidung wird in Kapitel 2.5.3 genauer dargestellt. Klinische Beobachtungen an Patienten mit Läsionen im Inselkortex legen nahe, dass diese Hirnregion für die sensorische sowie für die kognitiven und affektiven Anteile des Schmerzempfindens von Bedeutung sind. Die Patienten zeigten eine erhöhte Schmertoleranz, fehlende Schutzreflexe und fehlende oder inadäquate emotionale Reaktionen auf schmerzhafte Reize (Augustine et al., 1996). Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zeigen, dass der Inselkortex in die Steuerung von schmerzbezogener Aufmerksamkeit eingebunden ist und über zahlreiche Verbindungen zum Limbischen System wie z. B. die Amygdala an der Vermittlung affektiver Schmerzinhalte beteiligt ist (Hsieh et al., 1995, Gracely et al., 2002).

2.1.2.3.2 Anteriorer cingulärer Kortex ACC

Der ACC befindet sich im medialen präfrontalen Kortex. Verbindungen des ACC zum nozizeptiven System können mit zahlreichen Untersuchungen belegt

werden. Einzelzelleableitungen bei Tier und Menschen zeigen, dass der ACC schmerzrezeptive Neurone mit großen, meist bilateralen rezeptiven Feldern enthält (Vogt et al., 2000, Davis et al., 1997 & Bruchel et al., 2002). Der ACC erhält nozizeptive Afferenzen aus den thalamischen Kerngebieten. Die Aktivität variiert mit der subjektiven Schmerzintensität (Kwan et al., 2000). Der ACC hat große rezeptive Felder, die die ganze Körperfläche abgrenzen. Die Proportionen der rezeptiven Felder sind die gleichen wie die im medialen Thalamus Kern und in den spinalen Neuronen, welche in diese Kerne projizieren. Der ACC ist ein Teil des limbischen Systems und hat efferente Verbindungen zu anderen limbischen, motorischen und autonomen Gebieten (Trepel 2004).

Der ACC spielt eine Rolle bei der Angstreaktion und bei der emotionalen Bewertung sowie bei der kognitiven Verarbeitung von Schmerzprozessen. Studien brachten hervor, dass der ACC mitbeteiligt ist an der affektiv motivationalen Dimension von menschlichem Schmerz (Bantick et al., 2002). Die gesteigerte Aktivität im anterioren Teil des cingulären Kortex gehört zu den stabilsten Befunden bildgebender Verfahren beim Schmerz. Die Aktivierung in diesem Hirnareal wird mit verschiedenen Prozessen in Verbindung gebracht. Diese Prozesse beinhalten emotionale Reaktion, Kognitionen wie z. B. Aufmerksamkeit oder Orientierung auf den schmerzhaften Reiz, Antizipation oder motorische Reaktionen (Davidson et al., 2002). Den wohl interessantesten Beleg für eine Beteiligung des ACC am emotionalen Schmerzerleben erbrachte eine Arbeitsgruppe aus Montreal. Rainville et al., (1997) variierte mit Hilfe von hypnotischer Suggestion die affektive Bedeutung der Schmerzreize, während die Einschätzung der Schmerzintensität unverändert blieb. Die Ergebnisse der PET Untersuchung zeigten, dass die Blutflussveränderung im ACC in engem Zusammenhang damit stand, wie unangenehm die Probanden die Reize empfanden. Je aversiver die Schmerzreize waren, desto stärker war die Aktivierung im ACC. In Hirnregionen, die bei der Schmerzwahrnehmung sensorische Funktionen übernehmen, wie z. B. der primäre somatosensorische Kortex, traten dagegen keine systematischen Veränderungen auf. Befunde aus weiteren Untersuchungen stützen die Annahme, dass der ACC am Erleben unangenehmer Ereignisse beteiligt ist (Ploghaus et al., 1999, Porro et al., 2002,).

2.1.2.3.3 Präfrontaler Kortex

Für den Präfrontalkortex sind direkte Verbindungen vom somatosensorischen System bekannt (Trepel 2004). Einige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zeigen die Aktivierung im Bereich des präfrontalen Kortex nach schmerzhafter Stimulation (Hsieh et al., 1999b, Strigo et al., 2003). Zhang et al., (1997) konnten nach einer elektrischen Stimulation im orbitofrontalen und medialen präfrontalen Kortex an Ratten einen analgetischen Effekt hervorrufen. Über die Funktion des präfrontalen Kortex bei der Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung besteht noch Unklarheit.

2.1.2.3.4 Das motorische System

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

Die motorischen Felder der Großhirnrinde

- Der **prämotorische Kortex** liegt auf der lateralen Seite des Frontallappens, unmittelbar vor dem MI und ist somatotop organisiert. Der prämotorische Kortex beeinflusst vor allem die proximale Muskulatur beider Körperseiten und wird mit der Generierung komplexer Bewegungsabläufe in Verbindung gebracht. Allerdings scheinen sehr differenzierte, motorische Verhaltensweisen wie z. B. das Schreiben und das Sprechen, lateralisiert zu sein (Zilles & Rehkämper, 1998).
- Das **supplementär motorische Areal (SAM)** erstreckt sich vom Frontallappen bis in die Fissura longitudinalis. Dieses Areal dient der Planung und Koordinierung einzelner Bewegungen und ist somatotop gegliedert

(Schmidt & Schaible, 2001). Das supplementär motorische Areal einer Seite beeinflusst ipsi- und contralateral die peripheren Zielorgane (Zilles & Rehkämper, 1998).

- Der **primär motorische Kortex (MI)** liegt vor dem Sulcus centrales auf dem Gyrus präzentralis. Der Gyrus präzentralis wird als „primärer motorischer Kortex“ (MI) bezeichnet, da dieser Neuronen enthält, die direkt ins Rückenmark projizieren (Pinel, 1997). Der MI hat die Funktion der Bewegungsausführung, indem der Bewegungsplan in Impulsmuster zur Aktivierung der beteiligten Muskulatur umgesetzt wird. Tierexperimente zeigen, dass der MI in Projektionsfelder gegliedert ist, d.h. bestimmte Rindenfelder sind bestimmten Muskelgruppen der Körperperipherie auf der contralateralen Seite zugeordnet (Penfield & Rasmussen, 1950). Die größte kortikale Repräsentation haben diejenigen Muskelgruppen, die zu besonders fein differenzierten Bewegungen befähigt sind. So haben die Felder für die Sprach-, Hand- und Gesichtsmuskulatur die größte Ausdehnung.

Das motorische System kann ebenfalls zu den schmerzassoziierten Arealen gezählt werden. Untersuchungen zu gezeigtem Schon- und Vermeidungsverhalten zeigen einen Zusammenhang mit Schmerz und dem Nichtgebrauch der betroffenen Extremität (Lipert et al., 1999). Die Muskeln und ihre zentralnervöse Steuerung sind beim Schmerz auf mehrfache Weise beteiligt. Nozizeptive Reize lösen motorische Reaktionen aus, chronische Schmerzen führen z. B. zur Schonhaltung. Die Wirkungsrichtung kann aber auch entgegengesetzt verlaufen: Fehlhaltungen oder eine verkrampfte Muskulatur können Schmerzen verursachen. Außerdem kann aus der Überlagerung beider Faktoren ein "selbsterhaltender Schmerzkreis" resultieren. Über motorische Veränderungen bei chronischen Schmerzen gibt es wenige Untersuchungen. Es ist aber bekannt, dass Schmerzen aus dem Bereich eines Gelenks reflektorisch zu einer Schonhaltung führen (Celink & Cohen 2004). Zur Vermeidung von Schmerzen werden Gelenke ruhiggestellt, die Wirbelsäule gekrümmt oder gestreckt, die Haltemuskulatur beim Liegen entspannt. Bei der Schonhaltung sind zwar die primären Schmerzen zunächst beseitigt, aber durch die erhöhte Anspannung können Muskel- und Sehnenschmerzen entstehen. Durch die Anspannung eines Muskels kann eine Reihe von Nozizeptoren der Muskeln und Sehnen mechanisch

erregt werden, chemische Reize können dabei erregungsverstärkend oder sensibilisierend wirken (Taub & Wolf, 1997). Viele Schmerzen des Bewegungsapparates sind auf dieser Grundlage zu verstehen.

2.2 Pathophysiologie der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen

Während akuter Schmerz eine Warnfunktion für den Organismus darstellt, werden die verschiedensten Arten chronischer Schmerzen als eigenständige Krankheitsbilder betrachtet (Baron et al., 2000). Deren physiologische und molekulare Grundlagen bisher weitgehend unklar und deren Therapie schwer ist. Aus akuten Schmerzen können - bei nicht ausreichender initialer Behandlung - chronische Schmerzen entstehen. Je länger der Schmerz andauert und je mehr physische und psychische Funktionen durch ihn erfasst werden, desto stärker wandelt sich der Schmerz vom reinen Symptom - akuter Schmerz - zum eigenständigen Krankheitsbild. Dabei werden mehrere Lebensbereiche auf verschiedenen Ebenen des Verhaltens und Erlebens durch die Schmerzchronifizierung beeinträchtigt und eingeschränkt. Funktionelle und strukturelle Veränderungen im schmerzverarbeitenden System führen zur extremen Empfindlichkeits- und Aktivitätssteigerung, die in eine Autonomisierung des Schmerzgeschehens münden kann (Rang et al., 1994).

Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzen sind andauernd, sie heilen selten spontan ab und sind schwer zu behandeln (Russo & Brose, 1998). Ergebnisse von Phantom-schmerzuntersuchungen bei denen eine Deafferenzierung vorliegt, werfen die Frage auf, ob bei chronischen Schmerzen vergleichbare Mechanismen der Entstehung und der Aufrechterhaltung zu beobachten sind. Ob eine Reorganisation der Repräsentation der betroffenen und schmerzhaften Körperareale in SI, MI und den schmerzassoziierten Arealen die Chronizität der Schmerzen bedingen und aufrechterhalten. Bei chronischen Schmerzzuständen kommt es nicht zu einer Deafferenzierung und somit zu einem Wegfall von Informationen, sondern zu einer Erhöhung von schmerzhaften Informationen. Unterschiede in der zerebralen Schmerzverarbeitung zwischen gesunden Personen und chronischen Schmerzpatienten sind noch weitgehend unbekannt. Sicher ist, dass chronische Schmerzen mit einer Änderung der kortikalen Repräsentation einhergehen. Flor et al., 1995 konnte eine Vergrößerung des betroffenen Repräsentationsareals

(Rücken) bei chronischen Rückenschmerzpatienten zeigen. Allerdings konnte die Arbeitsgruppe um Maihöfner et al., (2005) auch einen Rückgang des Repräsentationsareal (Hand) bei Patienten mit chronischen Schmerzen zeigen (Kapitel 2.2.3). Chronische Schmerzen sind nicht mehr in die biologischen und physiologischen Regulationen eingebettet. Dies sind Schmerzkrankheiten, bei denen die verschiedenen Mechanismen verändert sind. Dabei sollten zwei Arten von chronischen Schmerzen unterschieden werden (Baron et al., 1993):

- **Nozizeptiver Schmerz:** Schmerzen, die nach einem Gewebetrauma entstehen, bei denen die peripheren und zentralen neuronalen Strukturen von Nozizeption noch intakt sind. Die Informationsweiterleitung der physikalischen und chemischen noxischen Reize und die zentrale Verarbeitung dieser nozizeptiven Impulse sind verändert. Diese Veränderung äußert sich in der Sensibilisierung peripherer und zentraler nozizeptiver Neurone und mechanisch in Veränderungen der zellulären Prozesse in den Neuronen (Expression von Transmittern). Zu den nozizeptiven Schmerzen werden z. B. chronische Rückenschmerzen, Tumorschmerzen, chronische Entzündungsschmerzen gezählt.
- **Neuropathischer Schmerz:** diese Schmerzen entstehen nach einer Schädigung des nozizeptiven Systems. Die Nozizeptiven und nichtnozizeptiven Neurone verändern sich in Folge der Verletzung. Neuropathische Schmerzen z. B. Phantomschmerzen nach Amputation, Schmerzen nach Virusinfektion postherpetische Zosterneuralgie, Schmerzen nach mechanischen Traumen mit Nervenläsion. Kortikal verändert sich die Repräsentation des nozizeptiven Systems. Die Verarbeitung der Schmerzwahrnehmung ändert sich und damit die sensorischen- affektiv-motivationalen und motorischen Komponenten.

Die beiden Schmerzkategorien überlappen sich in ihren zeitlichen Verläufen. Nachfolgend wird vor allem auf den neuropathischen Schmerz eingegangen. Der Begriff neuropathischer Schmerz ist ein Oberbegriff für alle komplexen Vorgänge, bei denen ein Schmerzereignis zu strukturellen und funktionellen Veränderungen am Nervensystem führt und damit Störungen und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bewirken (Baron et al., 2000). Mittlerweile gibt es viele Hinweise auf die Beteiligung peripherer und zentralnervöser Strukturen an der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Sensitivierungsvorgängen, die in der Folge zu chronischem Schmerz führen können (Michaelis et al., 1999).

2.2.1 Periphere Sensibilisierung

Die Vorstellung über die Pathogenese einer Schmerzüberempfindlichkeit im Rahmen einer wiederholten nozizeptiven Reizung oder einer Entzündung beruhte lange Zeit ausschließlich auf der Annahme, dass Veränderungen im peripheren Nervensystem eintreten. Diese können als Erniedrigung der Reizschwelle peripherer Nozizeptoren oder Sensitivierung von Chemonozizeptoren für mechanische und thermische Reize sein. Kommt es hingegen zu einem anhaltenden, vermehrten, afferenten neuronalen Einstrom wie z. B. als Folge einer Entzündung oder einer Nervenverletzung, entsteht durch die anhaltende Überaktivität in der Peripherie eine nachhaltige Veränderung der neuronalen Erregbarkeit der Nervenzellen (Lynn 1977, Brain 1997). Aus den geschädigten Zellen werden körpereigene Schmerzmediatoren freigesetzt, welche die Nozizeptoren stimulieren und sensibilisieren. Bei diesen Mediatoren handelt es sich unter anderem um die neuropeptide Substanz P, Histamin und Serotonin. Histamin wird aus Mastzellen, Serotonin aus Thrombozyten und Substanz P aus Nozizeptoren freigesetzt (Donnerer et al., 1992). Substanz P aktiviert zudem Mastzellen und erzeugt eine Vasodilatation. Hinzu kommen H^+ - und K^+ -Ionen, Bradikinin und Prostaglandin, die die Schmerzempfindungen auslösen, die Nozizeptoren sensibilisieren und die Erregungsübertragung nozizeptiver Impulse fördern (Meyer et al., 1994). Die periphere Sensibilisierung ist definiert als Absenkung der Erregungsschwelle der primären afferenten nozizeptiven Nervenfasern, die dann verstärkt auf mechanische und thermische Reizung antworten (Rang et al., 1994). Die Erregungsschwelle der A- δ und C-Nervenfasern wird soweit gesenkt, dass normalerweise nichtschmerzhafte Reize diese Nervenfasern erregen können (Deor et al., 1994). Zusätzlich werden durch Mediatoren sogenannte schlafende Nozizeptoren, von denen unter normalen Bedingungen keine elektrischen Impulse ausgehen, aktiviert. Die Absenkung bewirkt eine zeitliche und die Aktivierung von schlafenden Nozizeptoren eine räumliche Bahnung der Schmerzfortleitung an den nachgeschalteten Synapsen des Rückenmarks. Diese Veränderungen im Rahmen der peripheren Sensibilisierung resultieren in einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung von noxischen Reizen in der Hyperalgesie. Dabei kann eine mechanische oder thermische Hyperalgesie überwiegen. Dies beschreibt funktionelle und strukturelle Veränderungen in primär sensorischen Nervenfasern (Treede & Magerl, 1995).

Die Sensibilisierung und die Ruheaktivität geschädigter nozizeptiver Neurone sind die beiden wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen, die im Bereich des peripheren nozizeptiven Systems über eine gesteigerte Impulsaktivität zur Entwicklung von chronischen Schmerzzuständen beitragen (Baron et al., 2000).

Klinisch ist die periphere Sensibilisierung erkennbar an einer erhöhten Empfindlichkeit des betroffenen Areal auf thermische, mechanische oder chemische Reize (Treede et al., 1992). Dieses Symptom wird als primäre Hyperalgesie bezeichnet. Im gereizten Hautareal kann aufgrund des gesteigerten Blutflusses und der erhöhten Kapillarpermeabilität eine Rötung eine Schwellung des Gewebes sowie Ödeme beobachtet werden. Die periphere Sensibilisierung wird über Substanzen wie Kaliumionen, Serotonin, Adenosin Substanz P oder Histamin vermittelt, die aus den geschädigten Zellen und umliegenden Mastzellen und Lymphozyten freigesetzt werden (Dray & Perkins 1993). Die Entzündungsmediatoren senken die Erregungsschwelle der Nozizeptoren, die in der Folge bereits auf unterschwellige Reize mit einer Aktivierung reagieren. Die Rekrutierung von stummen nozizeptiven Afferenzen im Sinne einer räumlichen Ausbreitung, ist eine zusätzliche Form der peripheren Sensibilisierung und Ausdruck der Neuroplastizität der nozizeptiven Afferenzen auf Läsionen zu reagieren, die den Schmerzreiz bzw. das Schmerzpotenzial an das Hinterhorn des Rückenmarks weiterleiten (Baron & Jänig 2001).

Einige Patienten mit neuropathischen Schmerzen zeigen zusätzlich eine Entgleisung des sympathischen Nervensystems, das die Schmerzen unterhält. Dies beruht auf einer funktionellen Kopplung sympathischer postganglionärer Fasern mit sensorischen Neuronen (Jänig et al. 1996, Ramer et. al., 1999). Die Folge ist eine gesteigerte Empfindlichkeit von adrenergen Rezeptoren an Nozizeptoren, so dass die sensorischen Fasern auch auf Katecholamine aus den sympathischen Endigungen reagieren (Korenmann & Devor 1981 & Häbler et al., 2000). Dabei kommt es zu einer pathologischen Interaktion zwischen sympathischen und afferenten Neuronen. Geschädigte Nozizeptoren exprimieren noradrenerge Rezeptoren, so dass aus sympathischen Fasern freigesetztes Noradrenalin die Afferenzen nachhaltig aktivieren können. Durch diese Interaktion wird die periphere und in der Folge die zentrale Sensibilisierung verstärkt und der Schmerz wahrscheinlich langfristig aufrechterhalten. Dies findet in den

peripheren Nerven als auch in Höhe der absteigenden Bahnen des Mittelhirns und Hirnstamms zur Hinterhornwurzel statt.

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

2.2.2 Zentrale Sensibilisierung

Eine fortdauernde pathologische Aktivität in peripheren nozizeptiven C-Fasern kann neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem hervorrufen. Die Modulation in zentralen schmerzprojizierenden Neuronen wird durch peripheren afferenten Input ausgelöst. Die gesteigerte Aktivität peripherer Nozizeptoren führt auf der Ebene des Rückenmarks zu einer anhaltenden Veränderung der synaptischen Struktur im Hinterhorn (Handwerker et al., 1991). Die Folge ist eine erhöhte Erregbarkeit und eine gesteigerte Spontanaktivität sowie eine Vergrößerung der dazugehörigen rezeptiven Felder der zentralen schmerzprojizierenden Neuronen, die entweder den auslösenden Reiz zeitlich lange überdauert oder nur geringen peripheren Zustrom zur Aufrechterhaltung der Aktivität benötigt. Die Modulation kommt über die Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden zustande, die über eine erleichterte synaptische Übertragung und verringerte Hemmung zu einer Verstärkung von schmerz- und nichtschmerzhaften Reizen führt (Treede & Magerl, 1995). Ganz ähnliche Sensibilisierungsvorgänge und darüber hinaus plastische Umorganisationsphänomene existieren auch in weiter zentral gelegenen Strukturen des nozizeptiven Systems wie z. B. im Thalamus oder SI, SII, MI. Der entscheidende Faktor, der die zentrale Sensibilisierung initiiert, ist eine intensive und fortdauernde noxische Stimulation in der Akutphase der Erkrankung. Im weiteren Verlauf kann sich der zentrale Prozess verselbständigen und unabhängig von der Peripherie fortbestehen. Sensibilisierungsprozesse im nozizeptiven System kommen bei Nozizeptorschmerzen und bei einigen Formen der neuropathischen Schmerzen vor (Baron et al., 2000). An diesem Vorgang sind excitatorische glutamaterge Rezeptoren und NMDA

Rezeptoren beteiligt, in denen ein verstärkter Kationeneinstrom erfolgt. Je stärker und anhaltender der Schmerzreiz ist, der die Nozizeptoren erregt, bzw. je höher die ektope Impulsaktivität ist, desto höher ist die Frequenz der Aktionspotenziale und die Anzahl der beteiligten Nervenfasern. Eine zentrale Rolle wird dem NMDA Rezeptoren durch den Transmitter Glutamat zugeschrieben. Voraussetzung für die Aktivierung ist eine wiederholte Stimulation sensorischer Hinterhornneurone aufgrund eines andauernden Reizes wie z. B. durch Entzündung (Kornhuber et al., 1997).

Nachfolgend werden die Mechanismen, die für die zentrale Sensibilisierung verantwortlich gemacht werden, dargestellt.

2.2.2.1 Aktivitätsabhängige Plastizität

Eine hohe Aktivität in peripheren nozizeptiven C-Fasern induziert neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem mit der Folge, dass die zentralen nozizeptiven Neurone verstärkt auf C-Faser-Aktivität antworten (Michaelis et al., 1999). Eine zentrale Rolle spielen die Na⁺- und Ca²⁺-Kanäle der Neuronen, welche die Generierung und Fortleitung der Aktionspotenziale und damit der Schmerzsignale gewährleisten (Kornhuber et al., 1991). Auf zentraler Ebene erfolgt eine Kaskade von Ereignissen: Erregende Aminosäuren (EAA), die aus den zentralen Endigungen der C-Fasern freigesetzt werden, wirken auf glutaminerge NMDA- Rezeptoren der Hinterhornneurone ein. Die Aktivierung von Ionenkanälen führt zu einem Anstieg der NMDA-Rezeptorsensibilisierung. Dabei werden vermehrt NMDA-Rezeptoren beteiligt, dies führt zu einem erhöhten Glutamatspiegel und Substanz P wird vermehrt freigesetzt (Rang et al., 1994). Die Freisetzung der erregenden Neurotransmitter Glutamat und Aspartat aktivieren auf spinaler Ebene die NMDA-Rezeptoren. Die überschießende Aktivierung der NMDA-Rezeptoren führt zur neuronalen Sensibilisierung im Rückenmark und bei den aufsteigenden Bahnen der sensorischen Hinterwurzeln (Craig & Bushnell, 1994) . Dies führt, gleichbedeutend mit einer Ausbreitung von hyperalgetischen Symptomen, zu einer Vergrößerung von rezeptiven Feldern in der Peripherie. Die zentrale Sensibilisierung ist das zentrale Element des neuropathischen Schmerzes. Diese wird durch den kontinuierlichen Input veränderter C-Fasern aufrechterhalten, die die Aktivierung an das zentrale Nervensystem (ZNS) fortleiten und die zentralen Neurone übererregbar machen. Somit ist es in der Folge möglich, dass diese Neurone auch ohne stimulierenden Input

Aktionspotenziale erzeugen. Niedrigfrequente Aktivierung von Schmerzrezeptoren durch schwache schmerzhaft Reizung führt zu schnellen ereigniskorrelierten Potentialen (EPSP's), die Beginn, Dauer, Stärke und Lokalisation des Reizes kodieren. Höherfrequente Reizung durch stark schmerzhaft Reizung hingegen führt zusammen mit der Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuren zur Freisetzung von neuromodulatorischen Substanzen, die langsame aber lang anhaltende EPSP's auslösen (Treede & Magerl, 1995). Diese Sensibilisierung spinaler nozizeptiver Neurone erfolgt durch Summation langsamer exzitatorischer postsynaptischer Potenziale, die durch die Wirkung des Transmitters Glutamat am NMDA Rezeptor ausgelöst werden. Es resultiert eine zeitliche kumulative Depolarisation, die zudem noch durch die Aktivität von NMDA - Kanälen verstärkt werden kann. Die Folge ist eine Potenzierung im Antwortverhalten der Hinterhornneuronen auf wiederholte schmerzhaft Reizung. Möglicherweise wird dieses Fehlverhalten unter anderem durch die vermehrte Expression von Na⁺ -Kanälen aufrechterhalten (Kornhuber et al., 1991). Als Langzeiteffekt dieser veränderten Neurone resultiert eine erniedrigte Schmerzschwelle für die Schmerzwahrnehmung und somit eine Veränderung der Schmerzverarbeitung.

2.2.2.2 Anatomische Reorganisation

Periphere Nervenläsionen können einen erheblichen Untergang an C-Faser-Neuronen verursachen. Dementsprechend sind die synaptischen Kontakte an zentralen nozizeptiven Neuronen des Hinterhorns reduziert. Zentrale Endigungen noch intakter dicker myelinisierter Fasern können daraufhin auswachsen und neue synaptische Kontakte mit den nunmehr "freien" zentralen nozizeptiven Neuronen ausbilden (Thompson et al., 1996). Dadurch können ebenfalls Impulse aus niederschwelligen A- β Berührungsaferenzen zentrale nozizeptive Neurone aktivieren (Woolf et al., 1992).

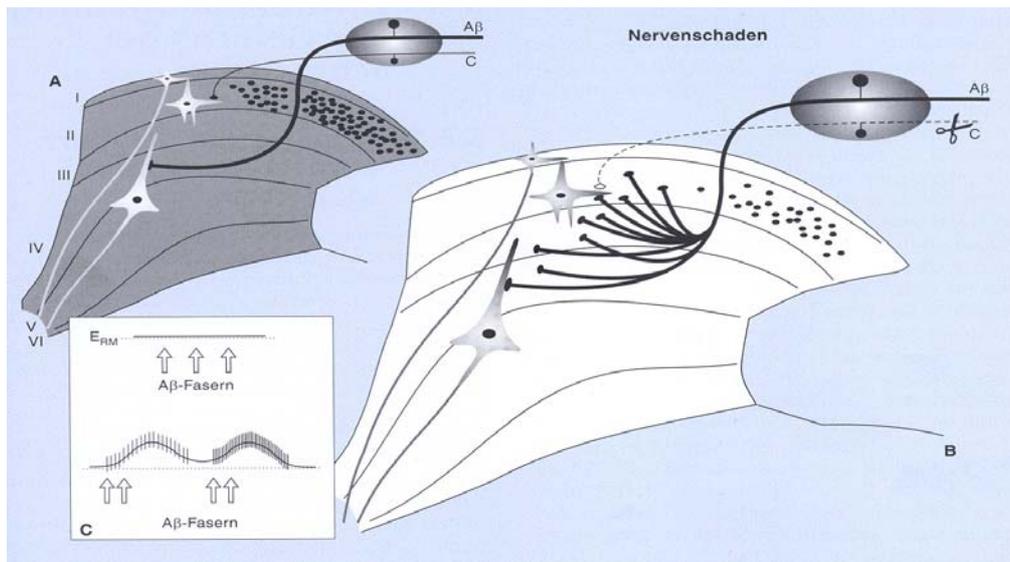


Bild 5: Neuroanatomische Reorganisation im Rückenmark, (Tölle & Berthell, 2002).

In **Bild 5** ist in Folge einer Nervenschädigung mit C- Faserverlust ein auswachsen primär afferente Fasern von nicht nozizeptiven A- β Fasern zu sehen, die normalerweise in tieferen Laminae des Hinterhorns auf spinothalamische Projektionsneurone projizieren (A), und jetzt in oberflächliche Laminae des Hinterhorns einwachsen (B). Dadurch können A- β Fasern nozizeptive Neurone in Lamina II aktivieren (C) und es entsteht eine Schmerzempfindung bei Berührungszereizen (Tölle & Berthell, 2002).

Je mehr C-Afferenzen in der Akutphase untergehen, umso ausgeprägter ist die synaptische Reorganisation und das chronische Schmerzsyndrom. Das Entstehungsrisiko einer chronischen Schmerzerkrankung kann vom Umfang der initialen C-Faser-Degeneration abhängen, d. h. vom Schweregrad der akuten Läsion. Nach einer Nervenläsion kommt es nicht selten zu degenerativen Prozessen im nozizeptiven System (Manson et al., 1996). Scheinbar im Gegensatz zu den oben diskutierten Sensibilisierungsvorgängen, kann auch eine Degeneration nozizeptiver Strukturen eine Schmerzchronifizierung bewirken (Sugimoto et al., 1990). Durch den Untergang nozizeptiver Neurone kann eine anatomische Umorganisation synaptischer Strukturen im Hinterhorn ausgelöst werden, so dass intakte Berührungsaferenzen anatomisch neue Verbindungen mit zentralen nozizeptiven Neuronen ausbilden. Durch diese Fehlverschaltung wird Aktivität in Berührungsaferenzen zu Schmerz (Allodynie). Artfremde Neurone sind

unter diesen Bedingungen in der Lage, Schmerzreize zu vermitteln. Diese artfremden Aktivierungen führen zu einer Umorganisation im Hinterhorn, im Thalamus und in der zentralen Repräsentation somatosensorischer Strukturen.

2.2.2.3 Hemmung von Nozizeptoren

Opioide reduzieren den C-Faser-Input zum Hinterhorn hauptsächlich über präsynaptische Rezeptoren und verringern so den Effekt auf die zentralen Neurone. Physiologisch werden sekundäre im Hinterhorn des Rückenmarks lokalisierte Neurone durch primäre Afferenzen stimuliert und durch Noradrenalin und Serotonin, insbesondere aber durch Aminobuttersäure (GABA) und Glycin inhibiert (Castro-Lopes et al., 1993). Entzündungen und Nervenverletzungen können die physiologische, tonische aktive Hemmung im Rückenmark abschwächen und zur Senkung führen (Linderoth & Meyerson, 1995). Die wichtigsten hemmenden Neurotransmitter im Rückenmark sind Aminobuttersäure und Glycin. Sowohl GABAerge als auch glyzinerge Neurone können in ihrer Funktion gestört werden. Durch gentechnisch veränderte Mauslinien ist es nun erstmals möglich, gezielt von glyzinerger oder GABAergen Nervenzellen im Rückenmark abzuleiten und so ihre Eigenschaften zu bestimmen. Bei Entzündungen ist die glyzinerge Übertragung im Rückenmark durch einen präsynaptischen Mechanismus abgeschwächt (Müller et al., 2003). Hemmung der glyzinerger oder GABAergen Übertragung im Rückenmark führt im Tierversuch zur Hyperalgesie und Allodynie (Dickenson et al., 1997). Die Zahl der GABAergen Neurone und die GABAerge Immunreaktivität im Rückenmark sind nach Nervenläsionen deutlich reduziert. Möglicherweise ist dabei der Zelltod durch die neurotoxische Wirkung von exzessiv freigesetztem Glutamat ursächlich beteiligt. Das wichtigste Schmerzhemmsystem besteht aus Neuronen, die endogene Opiate (Endorphine, Enkephaline und Dynorphine) bilden. Dies sind Peptide, welche an den Opioidrezeptor schmerzvermittelnder Neurone binden. Im Gegensatz zur spinalen opioidergen Kontrolle, bei der Opioide hemmend wirken, werden absteigende Fasern im Hirnstamm durch Opioide aktiviert. GABAerge Neurone sind an der Regulation der Nozizeption beteiligt ((Bhisitkul et al., 1990).

Die primäre Hyperalgesie ist eine Konsequenz der Sensitivierung von Nozizeptoren (Meyer & Campbell, 1981). Hyperalgesie kann als Anstieg der Schmerzhaftigkeit eines schmerzhaften Reizes und einer Reduktion der Schmerzschwelle bezeichnet werden (Bonica, 1992). Diese Form der Überempfindlichkeit wird

als primäre Hyperalgesie bezeichnet und kann auf eine lokale Wirkung von Entzündungsmediatoren auf betroffene Nervenendigungen zurückgeführt werden. Der primären Hyperalgesie wird die sekundäre Hyperalgesie entgegengesetzt, die sich im unverletzten Gebiet um eine Verletzungsstelle herum entwickelt (Hardy et al., 1952). Der Ursprung liegt dabei nicht im verletzten Gebiet selbst, vielmehr werden spinale Neurone durch den massiven nozizeptiven Reiz sensibilisiert und verändern dadurch die spinale Verarbeitung von Berührungseizen in Richtung Nozizeption (Simone et al., 1991).

Neuropathische Schmerzen können als einschließende Schmerzattacken, als Spontanschmerzen mit brennendem Charakter oder als abnormale Schmerzen auftreten (Baron & Jänig, 2001)). Diese sind nachfolgend aufgeführt:

- Hyperalgesie: ein leichter Schmerz wird als übermäßig stark empfunden,
- Allodynie: ein nicht schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft empfunden,
- Parästhesie: ein unangenehmes nicht schmerzhaftes, kribbelndes Gefühl,
- Dysästhesie: Reize werden als stark unangenehm empfunden.

Allgemein werden neuropathische Schmerzen als stechend oder elektrisierend beschrieben.

2.2.3 Neuronale Plastizität zentraler Netzwerke

Für die Aufrechterhaltung chronischer Schmerzzustände sind funktionelle und strukturelle Veränderungen im Bereich des peripheren und zentralen schmerzverarbeitenden Systems verantwortlich. Intensive anhaltende Schmerzreize können bereits nach wenigen Minuten zu anhaltenden funktionellen und strukturellen Veränderungen führen, welche die Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerzreizen intensivieren (Woolf & Salter, 2000). Diese Vorgänge gleichen zellulären Abläufen, wie sie bei allen komplexeren neuronalen Lernvorgängen beobachtet werden können (Lorenz et al., 1996, Kleinböhl et al., 1999). In der Folge kann von einem Schmerzgedächtnis gesprochen werden (Sandkühler 2000). Die periphere und zentrale Sensitivierung nach nozizeptiver afferenter Reizung stellt einen Zustand gesteigerter Erregbarkeit dar, die zu einer geänderten Wahrnehmung schmerzhafter und nicht schmerzhafter Reize auch dann noch führen kann, wenn der ursprünglich schmerzauslösende Reiz nicht mehr

einwirkt (Maier et al., 2003). Im Verlauf der zentralen Sensitivierung wandelt sich das schmerzverarbeitende System, das ursprünglich durch die Aktivierung über hochschwellige Nozizeptoren gekennzeichnet war, zu einem niedrigschwelligen System, das von Nozizeptoren und anderen nicht nozizeptiven Modalitäten der Oberflächen- und Tiefensensibilität aktivierbar ist. Als Resultat des einmaligen oder wiederholten Durchlaufens eines Kreislaufs aus nozizeptiver Reizung und zentralnervösen adaptiven Prozessen kann eine Umstrukturierung des ZNS entstehen. Auf diese Gedächtnisprozesse soll nachfolgend genauer eingegangen werden.

2.2.3.1 Synaptische Langzeitpotenzierung und Gedächtnis

Hebb (1949) postulierte, dass wiederholte Aktivierung von Neuronen eine Veränderung in der Anzahl und Struktur ihrer Synapsen mit sich bringt. Er stellte die These auf, dass die Bahnung der synaptischen Übertragung der fundamentale Mechanismus von Lernprozessen ist. Er nahm an, dass jede Erfahrung ein unverwechselbares Muster neuronaler Aktivität induziert, das durch die zerebralen Schaltkreise zirkuliert (reverberiert). Mehrere solcher reverberatorischen Kreisverbände können zu ausgedehnten „Cell-assemblies“ verbunden sein. Cell-assemblies sind Gruppen von Neuronenverbände, in denen bestimmte Gedächtnisinhalte abgelegt sind. Weiterhin nahm er an, dass diese reverberierende Aktivitäten zu anhaltenden strukturellen Veränderungen in den Synapsen der aktivierten Schaltkreise führen und dass diese Veränderungen die folgenden Übertragungen über diese Synapsen erleichtern und die Information der ursprünglichen Erfahrung speichern. Nach dieser Theorie werden diejenigen Synapsen verstärkt, bei denen das postsynaptische Neuron auf die Aktivität des präsynaptischen Neurons seinerseits mit Aktivität reagiert. Wiederholte Aktivierungen können unter spezifischen Rahmenbedingungen zu einer Steigerung der Effizienz einer Synapse führen. Im klassischen Modell für diesen Prozess kann durch hochfrequente Impulsserien an Hippocampuszellen eine anhaltend größere, d.h. „potenzierte“ Antwort hervorgerufen werden. Dies wird als „long-term-potentiation“ (LTP) bezeichnet (Bliss & Lomo, 1993). Die simultane Erregung von prä- und postsynaptischer Zellen wird heute als der entscheidende Faktor für viele Formen des Lernens angesehen (Rachine & deJonge, 1988). Beim chronischen Schmerz kommt es nicht nur zu molekularen Veränderungen wie in Kapitel 2.2.1 und 2.2.2 beschrieben, sondern eine Re-Assemblierung

kohärent aktivierter Neuronengruppen im zentralen Netzwerk spielen eine wichtige Rolle. Das Erinnern, Erkennen und Bewerten eines schmerzhaften Reizes wird beim Lernen durch ein bestimmtes Ensemble repräsentiert. Jedes Neuron, das an einem Ensemble beteiligt ist, trägt zum Gesamterleben durch einen bestimmten Teilaspekt wie z. B. Sensorik, Affekt, Kognition, Aufmerksamkeit, Persönlichkeitsvariablen, kulturelle Faktoren bei. Ensembles, die wiederholt zu einem Netzwerk zusammentreffen, entwickeln eine feste Verbindung (Miltner et al., 1999). Für den Bereich des chronischen Schmerzes führt dies zu einem Schmerzerleben und Schmerzverhalten, das stärker mit bestimmten sensorischen, affektiven, kognitiven und sozialen Faktoren belegt wird.

Diese Form der LTP wird als eine Ursache für die Hyperalgesie angesehen, da sie die Antworten auf Schmerzreize verstärkt (Sandkühler 2000 & Klein, 2004). Eine LTP an Synapsen nozizeptiver C-Fasern kann durch Entzündungen, periphere Verletzungen oder akute periphere Nervenläsionen ausgelöst werden. Hochfrequente elektrische Reizung nozizeptiver Afferenzen steigert die synaptische Effizienz der gereizten Afferenzen im Hinterhorn des Rückenmarks für mehrere Stunden. Diese zentrale Sensibilisierung hat große Ähnlichkeit mit der Langzeitpotenzierung (LTP), die als möglicher zellulärer Mechanismus von Lernen und Gedächtnis gilt. Im Humanexperiment lösen diese elektrischen Pulsfolgen oder noxischen Reize (Verbrennung, Injektion von Capsaicin) eine sekundäre Hyperalgesie aus (Treede & Magerl, 1995).

Die Signaltransduktionswege der spinalen LTP erfordern die Beteiligung von Transmitterzeptoren für erregende Aminosäuren wie Glutamat NMDA Rezeptoren und Substanz P. Die Aktivierung dieser Rezeptoren steigert die intrazelluläre Calciumkonzentration und aktiviert Proteinkinase. In späteren Phasen der LTP kommt es zusätzlich zu veränderter Genexpression und zu strukturellen Veränderungen im Hinterhorn. Es gibt Hinweise, dass eine Ausweitung der zentralen Sensibilisierung auf A- β und A- δ Fasereingänge denkbar erscheint (Sandkühler, 2000). Somit könnten die Mechanismen der spinalen LTP für die Entstehung von sekundärer Hyperalgesie und Hyperalgesie beim neuropathischen Schmerz verantwortlich sein. Die Induktion der spinalen LTP kann durch Antagonisten an NMDA Rezeptoren unterdrückt werden (Treede et al., 1999, Maier et al., 2003). Ähnliche Effekte können auch mit Opioiden erzielt werden. Bei intakter deszendierender Hemmung ist daher die spinale LTP schlechter auslösbar.

Hieraus wurde die Hypothese hergeleitet, dass Schmerzchronifizierung auf einem Defizit der deszendierenden Hemmung beruhen könnte (Tölle et al., 1996).

Diese Schlussfolgerung aus tierexperimentellen Versuchen wird durch Befunde am Menschen bestätigt. Kürzlich wurden Zusammenhänge zwischen der synaptischen LTP und der Schmerzwahrnehmung bei gesunden Personen beobachtet (Klein et al., 2004). Kontrollierte Schmerzreize führten zu einer lang anhaltenden Steigerung der Schmerzempfindlichkeit für das gereizte und das unmittelbar angrenzende Hautareal.

2.2.3.2 Umgestaltung zentraler Netzwerke

Tierexperimentelle Studien konnten Anfang der 80er Jahre deutlich machen, dass eine periphere Deafferenzierung mit Veränderungen der Repräsentation in der Großhirnrinde zusammenhängt (Dawson & Killackey, 1987). Auf eine Deafferenzierung reagiert das ZNS mit plastischen Umbauprozessen. Langandauernde anatomische und funktionelle Veränderungen im Gehirn werden mit den Begriffen der kortikalen Plastizität und kortikalen Reorganisation beschrieben (Kaas, 1991). Merzenich et al., (1983) berichtete erstmals über die Folgen einer operativen Durchtrennung des N. medianus bei einem Affen. Er stellte fest, dass die kortikal benachbarten Gebiete des N. ulnaris und des N. radialis sich in die Richtung des ehemaligen Gebietes des N. medianus ausweiten. Die kortikale Repräsentation des SI wurde bei den Affen mit elektrophysiologischen Techniken untersucht. Die Autoren konnten im Kortex der Affen evozierte Potentiale erzeugen, indem bestimmte Regionen der Körperoberfläche berührt wurden. Evozierte Potentiale sind elektrische Signale, welche die summierte Aktivität darstellen und mittels implantierten Mikroelektroden oder elektrolytgefüllten Glaskapillaren im SI gemessen werden können. Diese evozierten Potentiale können dann im Bereich der Hirnrinde genau lokalisiert werden.

Pons et al., (1991) kartierten den somatosensorischen Kortex von Affen, bei denen die sensorischen Neurone des einen Armes zehn Jahre zuvor durchtrennt worden waren. Sie fanden, dass sich die kortikale Gesichtsrepräsentation systematisch in das ehemalige Areal ausgebreitet hatte. Das Ausmaß der Reorganisation war größer, als es zuvor für möglich gehalten wurde. Die SI

Repräsentation des Gesichtes hatte sich um mehr als einen Zentimeter erweitert. Jenkinson & Merzenich, (1990) entfernten bei Affen ein kleines Areal des SI, das auf eine Berührung der Handinnenfläche der contralateralen Hand reagierte. Mehrere Wochen später fanden sie in der Nähe der Läsion in SI Neurone, die auf eine leichte Berührung der Handfläche reagierten. Veränderungen in der kortikalen Organisation konnten auch im MI beobachtet werden. Diese Veränderung können nicht nur nach einer Schädigung beobachtet werden, sondern auch durch Erfahrung hervorgerufen werden. Nudo et al., (1996) gelang es, bei Tierexperimenten das Areal des MI, von dem eine bestimmte Bewegung ausgelöst werden kann, durch wiederholtes Auslösen der Bewegung durch Stimulation des MI in nur einer Stunde auszudehnen.

In den 90er Jahren konnte mit Hilfe von bildgebenden Verfahren erstmals beim lebenden Menschen Studien über den Zusammenhang von kortikalen Veränderungen durchgeführt werden. Elbert et al., (1994) nutzten die Überlagerung von MEG und EEG, um topographische Repräsentationen von dem Gesicht und der Hand bei Amputierten zu bestimmen. Sie fanden, dass die Gesichtsrepräsentation um ca. 1,5 Zentimeter in das Handareal verschoben war, **Bild 6**.

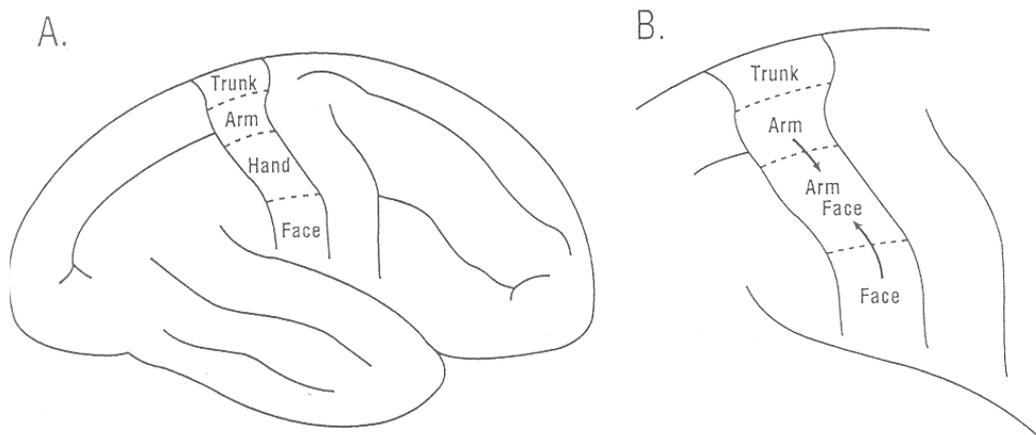


Bild 6: A. Kortikale Organisation des SI beim Menschen, B. kortikale Plastizität nach Amputation der Hand (Doetsch, 1998).

Weiss et al. (1998) konnten zeigen, dass die Amputation eines Fingers eine Ausdehnung der kortikalen Areale der benachbarten Finger zur Folge hatte. Nicht nur der Verlust afferenten Einstroms, sondern auch die Erhöhung des

Einstroms durch Training kann zu einer kortikalen Reorganisation führen, wie es bereits beim Affen untersucht werden konnte. Aktivitätsabhängige kortikale Reorganisation im SI des Menschen wurden beispielsweise bei Blindenschriftlesern beobachtet (Pascual-Leone & Torres, 1993). Die somatosensorische Repräsentation des Lesefingers im Vergleich zur nicht lesenden Hand sowie zu Kontrollprobanden, die das Lesen der Schrift nicht erlernt hatten, war vergrößert. Elbert et al., (1995) beschreibt bei Musikern, die beruflich Geige spielten, dass die kortikale Repräsentation der Finger der linken Hand signifikant größer war als bei Kontrollprobanden. Als Konsequenz dieser Ergebnisse hat sich in den vergangenen Jahren das Bild von einem unveränderten Gehirn von Erwachsenen zu einem in Struktur und Funktionsweise plastischen System gewandelt.

Bisher gibt es noch wenige Erkenntnisse über die kortikalen Mechanismen der Schmerzchronifizierung. Wenige Studien an Patienten mit chronischen Schmerzen konnten den Zusammenhang zwischen chronischem Schmerz und Reorganisationsprozessen in den schmerzverarbeitenden und schmerzassoziierten Arealen aufzeigen. Nachfolgend wird auf die einzelnen Kortexareale eingegangen und Veränderungen in der Organisation im Zusammenhang mit Schmerz genauer betrachtet.

2.2.3.3 Veränderung der kortikalen Repräsentation im Zusammenhang mit chronischem Schmerz

Schmerzen führen auf kortikaler Ebene zu anhaltenden neuroplastischen Veränderungen, die sich in einer Verschiebung der somatotopisch organisierten Repräsentation der Körperoberfläche im Gehirn äußern kann. Bildgebende Verfahren haben neue Erkenntnisse über neuroplastische Veränderungen im somatosensorischen Kortex im Zusammenhang mit Schmerz erbracht. In einer Reihe von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass lang andauernde oder intensive Schmerzzustände zu einer veränderten Repräsentation des entsprechenden kortikalen Areals führen (Vos et al., 1999). Diese Ergebnisse konnten mit Untersuchungen am Menschen belegt werden. Nachfolgend werden kortikalen Veränderungen in den schmerzassoziierten Arealen bei chronischen Schmerzen genauer aufgezeigt.

SI ist essentiell an der sensorisch diskriminativen Dimension von Schmerz beteiligt (Hofbauer et al., 2001). Mehrere Forschergruppen haben mit Hilfe verschiedener Untersuchungstechniken (EEG, MEG) eine Veränderung der kortikalen Repräsentation der betroffenen Extremität in SI zeigen können und eine Abhängigkeit zwischen der Schmerzintensität und dem Ausmaß der Repräsentationsveränderung nachgewiesen (Juottonen et al., 2002, Maihöfner et al., 2004 und Pleger et al., 2004).

Die Arbeitsgruppe um Flor et al., (1995) konnte erstmals bei Patienten mit Amputationen einer Gliedmaße zeigen, dass die kortikale Repräsentation von SI sich verändert hat. Die Ergebnisse zeigten, 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 aufwiesen, zeigten die Personen mit Phantomschmerzen ein deutliches Einwandern der Unterlippenrepräsentation in das deafferentierte Areal. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der subjektiven Einschätzung der Phantomschmerzintensität. Dieser Zusammenhang läßt jedoch keine Schlußfolgerung auf die Kausalität zu. Die kortikale Reorganisation kann eine Folge, aber auch eine Ursache der Phantomschmerzen sein.

Chronische Schmerzen führen zu einer Veränderung der kortikalen und subkortikalen Verarbeitung nozizeptiver Reize. Verantwortlich hierfür sind Prozesse neuronaler Plastizität. Der funktionelle Zusammenhang der beobachteten kortikalen Veränderungen konnte teilweise nachgewiesen werden. Werden die sensorischen Wahrnehmungen aus dem Amputationsstumpf mit einer Lokalanästhesie geblockt, so kommt es bei einigen Patienten zu einer Rückverlagerung der Repräsentation der Lippe an das zu erwartende Hirnareal und die Phantomschmerzen gehen zurück. Dies untersuchte Birbaumer et al., (1997) bei 9 Patienten mit Armamputationen - mit und ohne Phantomschmerz - Die schmerzfreien Patienten wiesen eine nahezu symmetrische Anordnung der Lippenrepräsentation beider Seiten auf. Bei den Patienten mit Phantomschmerzen war dagegen die Repräsentation der Unterlippe auf der amputierten Seite deutlich in das deafferentierte Handareal eingewandert. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Phantomschmerzintensität und dem Ausmaß der Reorganisation. Die Regionalanästhesie führte bei der Hälfte der Patienten zu einer signifikanten Schmerzreduktion, die von einer Rückbildung der Reorganisation begleitet war. Bei den drei anderen Patienten, die

unter der regionalen Blockade keine Verringerung der Phantomschmerzen angaben, zeigte sich keine kortikale Reorganisation. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei einigen Patienten, der Phantomschmerz und die kortikale Reorganisation durch peripheren Einstrom aufrechterhalten werden. Während bei anderen - unabhängig von der Peripherie - die kortikalen Änderungen aufrechterhalten bleibt.

Auch bei Patienten, die an chronischen Rückenschmerzen leiden, konnten zentrale Veränderungen im Sinne eines Schmerzgedächtnisses nachgewiesen werden. Zunehmende Chronizität war hier mit der Ausweitung des Repräsentationsareals des Rückens im primären somatosensorischen Kortex positiv korreliert. Flor et al., (1997) konnte bei chronischen Rückenschmerzpatienten eine Vergrößerung in SI beobachten, das den Schmerzort repräsentiert. Das Ausmaß der kortikalen Vergrößerung zeigte einen Zusammenhang mit dem Chronifizierungsgrad. Bei chronisch neuropathischen Schmerzen (CRPS) konnte erstmals Jouttonen et al., (2002) eine verkleinerte kortikale Repräsentation der Hand auf der betroffenen Seite zeigen. Maihöfner et al., (2003) und Pleger et al., (2005) berichteten über gleiche Ergebnisse bei Patienten mit CRPS an der oberen Extremität. Darüber hinaus zeigten sie den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der Schmerzintensität auf. Maihöfner et al., (2004) zeigte, dass nach einer erfolgreichen Therapie, ein Rückgang der kortikalen Reorganisation zu beobachten war sowie eine Reduktion der Schmerzen.

Die Untersuchungen zeigen, dass Langandauernde oder wiederkehrende Schmerzstände zu Veränderungen im Zentralnervensystem führen. Bei Phantomschmerz, chronischen Rückenschmerzen oder dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom sind die zentralen Veränderungen mit dem Ausmaß des Schmerzes korreliert. Die unterschiedlichen Ergebnisse, dass Vergrößerung sowie Verkleinerung der kortikalen Repräsentation mit Schmerzen einhergeht, könnten darin begründet liegen, dass es sich um unterschiedliche Krankheitsbilder handelt. Bei Patienten mit Amputation und Phantomschmerzen kann es durch die Deafferenzierung und durch den Wegfall von hemmenden Mechanismen (Kapitel 2.2.2.3) zu einer Verkleinerung des betroffenen Repräsentationsareals führen. Angrenzende kortikale Areale verschieben sich in diese Region und sind nicht mehr klar voneinander zu trennen bzw. überlagern sich. Die Intensität des Phantomschmerzes korrelierte hoch positiv mit der Verschiebung des Mundareals in das Areal der amputierten Hand (Huse et al., 2001). Bei CRPS Patienten steht vermutlich nicht die Deafferenzierung, sondern der

Wegfall von hemmenden Mechanismen und ein durch Schmerzen bedingter Nichtgebrauch der betroffenen Hand im Vordergrund. Je stärker die Schmerzen sind, umso stärker schonen die CRPS-Patienten ihre betroffene Hand. Dies führt zu einem verminderten sensorischen Input und weiterhin zu einer kortikalen Verkleinerung vorwiegend in SI und MI. Bei Rückenschmerzpatienten kommt es zu einer kortikalen Vergrößerung. Patienten mit Rückenschmerzen zeigen häufig erhöhte Muskelspannungen. Durch die erhöhte Muskelspannung kommt es zu verstärktem sensorischem Input. Dies kann zu einer vergrößerten kortikalen Repräsentation führen.

Zusammenfassend kann auf der Basis der aufgeführten Studien gesagt werden, dass zentrale Veränderungen mit dem Ausmaß des Schmerzes korreliert sind. Dabei konnte keine eindeutige Richtung entdeckt werden, eine vergrößerte sowie eine verkleinerte kortikale Reorganisation gehen mit Schmerzen einher.

Die Forschungsergebnisse von Ploner et al., (1999) bestätigen die Beteiligung von **SII** in der Schmerzverarbeitung beim Menschen nach einer selektiven Schmerzstimulation. Darüber hinaus kann gezeigt werden, dass die erste somatosensorisch evozierte Aktivität simultan contralateral in SI und bilateral in SII nach 130 ms auftrat. Dies weist darauf hin, dass parallele thalamocorticale Steuerungen bei nozizeptiven Informationsverarbeitungen stattfinden. Im Kontrast zur seriellen kortikalen Organisation von taktilen nicht schmerzhaften Prozessen. Vermutlich reflektiert dies die wichtige Rolle von SII beim schmerzhaften Lernen und Speichern durch den direkten Thalamischen Input zu SII. Die Beteiligung am Lernen und Speichern könnte den Mechanismen der Chronifizierung von Schmerz verstärken und aufrechterhalten. Wird dabei die physiologische Funktion betrachtet, erscheint dieser Unterschied sinnvoll. Schmerz erfordert eine schnelle motorische Reaktion auf den schädigenden Reiz im Vergleich zu einem nicht schmerzhaften Berührungszreiz.

Der **präfrontale Kortex** übernimmt im Rahmen der Schmerzverarbeitung vermutlich verschiedenste Funktionen. Mit seinen zahlreichen Verbindungen u.a. zum ACC und zum Inselkortex ist er ein Teil des Netzwerkes, das Aufmerksamkeitsprozesse steuert. Darüber hinaus scheint diese Hirnregion an komplexeren kognitiven Prozessen wie z. B. der Bewertung des Schmerzes, beteiligt zu sein. Auffällig ist, dass eine gesteigerte Aktivierung im Präfrontalkortex in nahezu allen Untersuchungen an Patienten mit chronischen Schmerzen beobachtet wurde. Bildgebungsstudien zur Schmerzverarbeitung fanden, im Bereich des präfrontalen Kortex eine rechtshemisphärische Betonung (Peyron et al., 1999,

Brooks et al., 2002). Die zeitliche Aktivität nach einem Schmerzreiz lassen auf eine spätere Aktivierung schließen, die im Zusammenhang mit der emotionalen Schmerzverarbeitung stehen könnten

Im frontalen medialen Kortex, der ein Teil des Präfrontalen Kortex (PFT) darstellt, findet die kognitive sowie die emotionale Verarbeitung eines nozizeptiven Reizes statt (Peyron et al., 1999). Bei chronischen Schmerzpatienten wurde eine stärkere Aktivierung im PFC gefunden im Vergleich zu akuten Schmerzpatienten (Apkarian et al., 2005). Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis dahingehend, dass bei Patienten mit chronischen Dauerschmerzen eine kognitive und emotionale Fokussierung auf den Schmerz stattfindet.

In der **Amygdala** des menschlichen Gehirns konnten Strukturen aufgezeigt werden, die sowohl an der Angst- als auch an der Schmerzentstehung beteiligt sind. Über das Schmerzgedächtnis wird offensichtlich bei jeder neuen Schmerzattacke auch Angst erinnert (Davidson et al., 2002, Calder et al., 2001). Diese Angst trägt dazu bei, dass die Schmerzempfindung im Gedächtnis gespeichert wird. Darüber hinaus kann gelernt werden, dass der Schmerz potenziell negative Konsequenzen haben kann.

Die kortikale Repräsentation von Schmerz ist durch assoziative Lernprozesse beeinflussbar, zum Beispiel durch operantes Lernen, bei dem Schmerz durch positive oder negative Verstärkung aufrechterhalten wird. Das bedeutet, dass implizite Gedächtnisspuren und das bestehende Schmerzgedächtnis durch psychologische Prozesse, wie Konditionierung und Aufmerksamkeit, beeinflusst werden können (Phillips et al., 2003). Eine Reihe von Methoden eignet sich dafür, um Reorganisationsprozesse, die chronische Schmerzen im Gehirn auslösen, zu verhindern oder rückgängig zu machen. Neben pharmakologischen Interventionen, wie der Verwendung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten, bieten sich verhaltensorientierte Maßnahmen an.

Die **Insula** ist bekannt für eine bilaterale Zunahme (Peyron et al., 2000) der Aktivität bei emotionalen Verarbeitungsprozessen (Phillips et al., 1997; Morris et al., 1999). Untersuchungen mit chronischem Schmerz liegen derzeit nicht vor.

Der **motorische Kortex** benötigt für motorische Aufgabe ein sensorisches Feedback. Pathophysiologisch ist für die Schmerzproblematik interessant, dass periphere Nervenschädigungen zur Unterbrechung von Motoneuronen führen

können und damit auch ein afferentes Feedback wegfallen kann. Dies könnte einen beschleunigten Beitrag zur funktionellen Reorganisation haben, durch den verringerten Einstrom aus A- δ Fasern. Die anatomischen und funktionellen Verbindungen zwischen MI und SI (Kapitel 2.2.3.5) könnten eine Reorganisation auch für den Motorkortex indizieren. Kaneko et al., (1994) konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass der somatosensorische Kortex in einzelne Schichten des motorischen Kortex projiziert. Diese sind mit Motoroutputneuronen verbunden (Taub & Wolf, 1997).

Die beschriebenen Mechanismen der kortikalen Reorganisation, die mit Schmerzen im Zusammenhang stehen, legen nahe, dass Veränderungen dieser zentralnervösen Verarbeitung die Schmerzen auch wieder beheben oder lindern könnten. Durch ein funktionales Training kann die Repräsentation der Körperoberfläche verändert werden (Braun et al., 2001). Dieses Prinzip kann benutzt werden, um die kortikale Reorganisation im primären sensomotorischen Kortex nach Amputationen rückgängig zu machen. In einer Studie konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass Amputierte, die regelmäßig eine durch die Stumpfmuskulatur angesteuerte sogenannte myoelektrische Prothese trugen, weniger unter Phantomschmerzen litten und ein geringeres Ausmaß an kortikaler Reorganisation aufwiesen als Amputierte, die nur eine Schmuckprothese oder gar keine Prothese trugen. Eine veränderte Organisation nach einer Amputation konnte nicht nur in SI sondern auch im MI festgestellt werden (Lotze et al., 1999). Das motorische Training über die Prothesenbenutzung hat hier die Vergrößerung der Lippenrepräsentation und damit einhergehend auch die Phantomschmerzen verhindert. Diese Ergebnisse weisen auf eine Anpassung des MI an eine Veränderung in SI hin.

2.2.3.4 Das Schmerzgedächtnis verhindern

Die zentralnervöse Schmerzverarbeitung ist ein veränderbarer Vorgang, der durch die eintreffenden Signale nachhaltig beeinflusst wird und Umgestaltungen unterworfen ist: Nervenzellen "erinnern" sich an vorangegangene akute schmerzhaft Reize und reagieren entsprechend überschießend auf den folgenden Reiz. Das bedeutet, dass sich funktionelle Prozesse im Nervensystem infolge von Verletzungen oder anderen pathologischen Ereignissen dauerhaft verändern können. Es entsteht ein "Schmerzgedächtnis", das auch nach

Wegfall der Schmerzursache aktiv bleibt oder reaktiviert werden kann (Sandkühler, 2005).

Als gemeinsamer Auslöser für die verschiedenen Mechanismen des Schmerzgedächtnisses kommt die exzessive Freisetzung von Neurotransmittern in Frage. Maßnahmen, die die gesteigerte Freisetzung verhindern oder die übermäßige Rezeptoraktivierung unterbinden, kommen daher prinzipiell für die präventive Analgesie in Betracht (Nichols et al., 1999). Die körpereigene Schmerzabwehr löst im Hinterhorn des Rückenmarks eine pre- und postsynaptische Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung aus. Als hemmende Überträgerstoffe sind endogene Opioide und Monoamine wie z. B. Noradrenalin und Serotonin sowie die hemmenden Neurotransmitter GABA und Glyzin bekannt (Linderoth & Meyerson, 1995). Eine Schwächung der körpereigenen Schmerzabwehr hat zur Folge, dass normalerweise harmlose Schmerzreize zu einer zentralen Sensibilisierung führen können. Dies könnte der Grund sein, dass Patienten mit gleichen Schmerzursachen unterschiedliche Anfälligkeit bei der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses ausprägen.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Schmerzpatienten haben Sensibilisierungen stattgefunden. Es ist daher von großem klinischem Interesse, Mechanismen zu identifizieren, die das Schmerzgedächtnis wieder löschen. Nach heutigem Kenntnisstand sind die Sensibilisierungen, wie z. B. die synaptische Langzeitpotenzierung im Rückenmark oder eine gestörte Hemmung, nicht irreversibel, sondern können sich innerhalb von Tagen bis Jahren wieder zurückbilden (Klein et al., 2004 & Treede et al., 1995). Eine kortikale Reorganisation durch chronischen Schmerz ist somit prinzipiell reversibel. Voraussetzung ist allerdings, dass eine effektive Schmerztherapie den weiteren nozizeptiven Input zum somatosensorischen Kortex unterdrückt. Eine Neurorehabilitation durch physiologische Aktivierungsmuster kann plastische Veränderungen kortikaler Repräsentationsareale wieder in den Ausgangszustand zurückführen. Das im Rahmen des Krankheitsbildes „vernachlässigte“ Repräsentationsareal wird dadurch erneut mit physiologischem Input versorgt. Dieser therapeutische Prozess vergrößert den Anteil der erkrankten Extremität im Repräsentationsareal von SI wieder.

2.2.3.5 Einfluss von Training auf die Sensorik und die Motorik bei Schmerz

Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass die funktionelle Regeneration wesentlich durch den Gebrauch des betroffenen Körperteils bestimmt wird. Erste Untersuchungen zur Auswirkung einer Deafferentierung am Affen wurden von Mott & Sherrington (1895) durchgeführt. Nach Deafferentierung einer einzelnen Vordergliedmasse, nutzten die Tiere diese nicht mehr. Die Zerstörung der dorsalen Wurzeln des Rückenmarks, führte zur Unterbrechung des sensorischen Informationsflusses. Dies veranlasst zur Annahme, dass peripher sensorische Afferenzen zur Bewegungsausführung notwendig sind. Andere Untersuchungen belegen ebenfalls, dass die motorischen Fähigkeiten nach der Deafferentierung vorwiegend intakt waren (Grillner, 1975). Durch eine Immobilisierung der intakten Gliedmassen von Affen konnte der Einsatz der deafferentierten Gliedmassen zum Greifen von Futter erreicht werden. Sensorisches Feedback aus der Extremität ist damit für die Ausführung der Bewegungen nicht essentiell notwendig, jedoch zur Fehlerkorrektur während der Ausführung von Bewegungen. Im Rahmen lerntheoretischer Ansätze wird dieser eingeschränkte Gebrauch der betroffenen Extremität als über Lernmechanismen erworbenes Verhalten verstanden. In Kapitel 2.5 wird darauf genauer eingegangen.

Meeteren et al. (1997) untersuchten den Einfluss eines Bewegungstrainings auf die Erholung der sensomotorischen Funktion in der frühen Phase der Nervenregeneration. Weiterhin untersuchten sie den Langzeiteffekt dieser Bewegungsübungen mit Hilfe von elektrophysiologischen Untersuchungen am regenerierenden Nerv. Diese Untersuchung wurde an 20 Ratten durchgeführt, bei denen der Ischias Nerv intraoperativ komprimiert wurde. Die Ratten wurden in zwei Gruppen geteilt, in der einen Gruppe wurden die Ratten einem 24-tägigen Bewegungstraining unterworfen, die andere Gruppe diente als Kontrollgruppe. Das Bewegungstraining begann am ersten Tag nach der Verletzung. Das Trinkwasser der Ratten wurde in einer Höhe befestigt, bei der die Ratten auf die Hinterpfote stehen mussten, um zu trinken. Bei der Kontrollgruppe konnten die Ratten in sitzender Position trinken. Die Erholung der motorischen und sensorischen Funktion wurde anhand der Bewegungsmuster und der Fußreflexe überprüft. Um den Langzeiteffekt zu untersuchen, wurde 50, 100 und 150 Tage nach der Verletzung die Nervenleitgeschwindigkeit des regenerierenden Nervs

gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Bewegungsübungen eine Steigerung der sensomotorischen Funktion des regenerierenden Nervs hatte. Die Messung der Nervengleitgeschwindigkeit war ebenfalls in dieser Gruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe.

Schmerzen führen häufig zu Inaktivität und damit sekundär zu Fehlhaltungen, Muskelatrophie und Gelenkimobilität. Je nach Intensität der Schmerzen ist Krankengymnastik und Bewegungstherapie bei fast allen chronischen Schmerzen sinnvoll. Durch die Benutzung der verletzten Extremität wird die Funktion des Gefäßsystems verbessert, die Zahl der Gefäße besonders der Kapillaren nimmt zu (Mellerowicz & Meller, 1980). Diese Kenntnisse werden bereits im rehabilitativen Bereich umgesetzt. Hier ist es beispielsweise möglich, durch motorisches Training eine verbesserte Blutzirkulation in durchblutungsgestörten Bereichen zu erreichen (Mellerowicz & Meller, 1980). Es wird vermutet, dass eine kortikale Reorganisation bedingt durch chronischen Schmerz prinzipiell reversibel ist. Voraussetzung ist allerdings, dass eine effektive Schmerztherapie den weiteren nozizeptiven Input zum somatosensorischen Kortex unterdrückt. Eine Neurorehabilitation durch physiologische Aktivierungsmuster kann plastische Veränderungen kortikaler Repräsentationsareale wieder in den Ausgangszustand zurückführen. Das im Rahmen des Krankheitsbildes „vernachlässigte“ Repräsentationsareal wird dadurch erneut mit physiologischem Input versorgt. Dieser therapeutische Prozess vergrößert den Anteil der erkrankten Extremität im Repräsentationsareal von SI wieder.

2.3 Komplex regionales Schmerzsyndrom

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) zählt zu den Erkrankungen, die mit neuropathischen Schmerzen einhergehen. Bei neuropathischen Schmerzen handelt es sich um Schmerzen, deren Ursache in Läsionen, Dysfunktionen und Entzündungen des Nervensystems liegen. Dazu zählen u.a. Schmerzen nach Operationen, Phantomschmerzen nach Amputation, Schmerzen bei Gürtelrose und bei Nervendegenerationen wie z. B. beim Diabetes Mellitus und beim Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (Baron et al., 2000). Nachfolgend wird auf das Krankheitsbild CRPS, stellvertretend für chronisch neuropathische Schmerzen, genauer eingegangen.

2.3.1 Klassifikation

CRPS ist ein schlecht definiertes Krankheitsbild. Dies zeigt sich in den zahlreichen Bezeichnungen dieser Erkrankung wie z. B. Morbus Sudeck, Sympathische Reflexdystrophie, Sympathische Algodystrophie oder Kausalgie. Der Begriff komplexes regionales Schmerzsyndrom (Complex regional pain Syndrom) wurde 1993 durch eine Konferenz der Internationalen Association for the Study of Pain (IASP) neu gefasst und 1995 publiziert (Stanton-Hicks & Jänig, 1995). Das Schmerzbild wird als komplexes regionales Schmerzsyndrom bezeichnet. Das Krankheitsbild ist komplex durch das gemeinsame Auftreten von Schmerzen und vegetativen Symptomen. Die Bezeichnung Regional bezieht sich auf das Überschreiten des Versorgungsgebietes einer Nervenwurzel oder eines Nerven (Bruehl et al., 1999).

Die Auslöseursachen sind sehr unterschiedlich. Einerseits zeigen sich Verläufe, bei denen ein Nerven trauma wie z. B. Operationen oder Kriegsverletzungen vorliegen. Andererseits können auch banale, lokale Traumen der Haut oder der Muskulatur an den Extremitäten wie z. B. durch eine Verstauchung, Radiusfraktur oder ein Hautschnitt (Lynch, 1992, Ciccone et al., 1997) die Ursache sein.

Dabei wurde die Bezeichnung komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I für die zuvor synonym gebrauchten Termini für sympathische Reflexdystrophie und Morbus Sudeck oder Algodystrophie geprägt. CRPS I steht für die typische Symptomatik ohne nachweisbares Nerven trauma. Die Kausalgie wurde in komplexes regionales Schmerzsyndrom CRPS Typ II umbenannt, bei dem eine Nervenschädigung vorliegt (Baron & Jänig, 2001). Damit wurde eine bislang erklärungshypothetische Terminologie zu einer deskriptiven Terminologie verändert und erfasst die grundlegend pathophysiologischen Mechanismen.

2.3.2 Leitsymptome und Ätiologie

Die klinische Symptomatik ist charakterisiert durch die Disproportionalität des Verletzungsmaßes und der klinischen Symptomatik sowie der Lokalisation der primären Verletzung. Dabei zeigt sich eine typische Ausbreitungstendenz über das betroffene Nerven gebiet hinaus. Die charakteristischen klinischen Symptome treten in den distalen Bereichen der betroffenen Extremitäten auf. Die

Symptome betreffen die Sensorik, die Motorik und autonome Beschwerden (Wasner et al., 1998, Drummond 2001, Baron et al., 2002). Die klinischen Hauptzeichen beim CRPS sind Schmerzen an der betroffenen Extremität. Dauerhafter Brennschmerz, häufig gepaart mit paroxysmal einschließenden Schmerzattacken, Allodynie und oder Hyperalgesie, charakterisieren die neuropathische Komponente (Harden et al., 1999 & Birklein et al., 2000). Spontaner oder Ereignis abhängiger Schmerz sind charakteristische Symptome beim CRPS (Birklein et al., 2000). Bei den autonomen Dysfunktionen können Schwellungen mit einer glänzenden Hautoberfläche und eine Überwärmung der betroffenen Extremität beobachtet werden (Wasner et al., 1998), **Bild 7**. Hinzu kommen häufig Störungen, wie die Zunahme von Haar und Nagelwachstum, im betroffenen Areal. Alle Symptome sind nicht auf einen Nerv oder sein Versorgungsgebiet beschränkt. Eine Konzentration der Symptomatik auf den distalen Anteil der Extremität und die Minderung der groben Kraft sind wichtige Symptome des Krankheitsbildes (Veldmann et al., 1993).



a) Akutphase mit ausgeprägter Schwellung.

b) Chronischer Verlauf mit Atrophie
(Aus Baron et al., 2001)

Bild 7: Darstellung des Krankheitsbildes CRPS Typ I.

Birklein et. al, (2000) untersuchte 145 Patienten mit CRPS um neurologische Symptome zu beschreiben, die das Krankheitsbild CRPS charakterisieren. Sensorische Beschwerden sind bei CRPS Patienten häufig. 88% der Patienten hatten sensorische Symptome an der betroffenen Hand. Die Autoren fanden bei den Patienten eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle bei Berührung in 53% der Fälle und eine erniedrigte Wahrnehmung bei Berührung bei 17% der Patienten. Allodynie und Dysästhesie sind vorhanden bei über 30% der Patienten. Die

meisten der Patienten beschrieben den Schmerz tief in der betroffenen Hand (63%). Der Schmerz wurde bei 62% der Patienten als permanent und bei 26% als wiederkehrend beschrieben. Die typischen Symptome werden als kribbelnd, brennend, einschließend, elektrisierend oder ausstrahlend beschrieben. Dabei werden „positive“ und „negative“ Symptome unterschieden. Erstere gehen mit einer Übererregbarkeit der Neurone einher und sind meist besonders unangenehm. Negative Symptome umfassen den Verlust der Neuronenfunktionen und gehen einher mit Taubheitsgefühl, vermindertem Vibrationssinn, Kälteempfinden, dem Gefühl eingeschnürt zu sein bis zur kompletten Analgesie. Positive und negative Symptome kommen gleichzeitig oder alternierend vor. Ein ständiger dumpfer Schmerz kann jedoch auch von einem nur manchmal einsetzenden hellen Schmerz überlagert werden. Der neuropathische Schmerz ist meist stimulationsunabhängig und wird durch die ektopen Entladungen von dünnen Nervenfasern vermittelt. Dafür sind meist dünne myelinisierte und unmyelinisierte C-Fasern oder im weiteren Verlauf A- β Fasern verantwortlich. Auslöser sind normalerweise nicht schmerzhaft Reize, wie z. B. das leichte Bestreichen der Haut oder kaum spürbare Berührung. Dies Allodynie wird eher als zentrales Symptom der veränderten Schmerzwahrnehmung angesehen.

Die Autoren fanden signifikante Erhöhungen der warmen Wahrnehmungsschwelle und eine Abnahme der kalten Wahrnehmungsschwelle an der betroffenen Extremität. Die warm und kalt Schmerzschwelle war nicht signifikant verändert. 97% der Patienten hatten Bewegungsstörungen an der betroffenen Hand. 87% der Patienten hatten eine limitierte Bewegungsfreiheit beim Faustschluss. Diese war nicht beeinflusst durch das Vorhandensein eines Ödems. 48% der Patienten zeigten während der Durchführung einer Bewegung einen Tremor. Bei 90% der Patienten zeigte sich eine autonome Störung in Form einer Hautveränderung bei der betroffenen Hand im Vergleich zur gesunden Hand. Die Hauttemperatur variiert in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer. Warme Extremitäten werden eher in der akuten Phase des CRPS und kalte Extremitäten in der chronischen Phase beobachtet.

Pathophysiologie

Die Ätiologie des CRPS ist noch immer schlecht verstanden. Bei 55% aller Fälle tritt die Krankheit infolge einer Fraktur, bei 22% nach einem Weichteiltrauma und bei 20% nach einem chirurgischem Eingriff auf. Die restlichen 3%

umfassen seltene und ungewöhnliche Auslöser wie z. B. das Legen einer Infusion in die Jugularvene oder eine intramuskuläre Injektion in die oberen oder unteren Extremitäten (Thimineur et al., 1998). Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Schwere eines Traumas und der Wahrscheinlichkeit, an einem CRPS zu erkranken.

Die Pathogenese des CRPS ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Der Zusammenhang mit einer sympathischen Störung wurde vielfach diskutiert (Bonica 1990, Jänig et al., 1992, Stanton-Hicks et al., 1995, usw.). Frühere Untersuchungen berichteten von günstigen Veränderungen nach Sympathikusblockaden und schlossen unmittelbar auf einen sympathikusunterhaltenen Schmerz. Heute zeigen die Untersuchungen, dass manche Verläufe auf eine Sympathikusausschaltung nicht ansprechen (Maier et al., 2003). Darüber hinaus entwickeln nur einzelne Patienten das Symptom nach einem Trauma. Pathophysiologisch werden für die Entstehung eines CRPS zentrale und periphere Mechanismen, wie diese in Kapitel 2.2 beschrieben werden, diskutiert. Im Rahmen einer peripheren Sensibilisierung kommt es zu einer sich steigernden Spontanaktivität dieser Nozizeptoren oder einer verstärkten Antwort ihrerseits auf mechanische, thermische und chemische Reize. Aufgrund der gestörten afferenten Übertragung aus der Peripherie verändert sich in der Folge auch die Impulsverarbeitung im Rückenmark im Sinne einer zentralen Sensibilisierung. Zusätzlich tritt oft eine pathologische, sympathisch-afferente Kopplung auf, ein Zusammenspiel sympathischer und afferenter, meist nozizeptiver Neurone am Läsionsort. Dabei bilden die geschädigten Schmerzrezeptoren, funktionelle Verbindungen zu noradrenergen Rezeptoren. Somit kann aus sympathischen Nervenfasern freigesetztes Noradrenalin eine Draueraktivierung nozizeptiver afferenter Nerven auslösen (Baron & Jänig, 2001).

Das klinische Erscheinungsbild ist vielfältig und es ist heutzutage kein spezifischer Test verfügbar. Nur die Konstellation der verschiedenen Symptome ermöglicht die Diagnose.

2.3.3 Diagnostik

Die Diagnose des CRPS basiert hauptsächlich auf der Anamnese und den klinischen Kriterien, insbesondere in dem Zusammenschluß sensorischer, motorischer und autonomer Funktionsstörungen (Bonica, 1990). Dabei sind drei Aspekte wegweisend:

1. Die Beschwerden betreffen die ganze Hand und sind nicht an einzelnen Fingern lokalisiert.
2. Der Zusammenhang von charakteristischen Schmerz und den neurologischen Symptomen in unterschiedlichem Ausprägungsgrad sowie den Veränderungen der peripheren Gelenkfunktion.
3. Der zeitliche Ablauf ist meist gekennzeichnet durch eine schnelle Entwicklung innerhalb von Stunden bis Tagen mit den Frühsymptomen generalisierte Schwellung und Hauttemperaturunterschiede. Insbesondere im Frühstadium und bei blanden Verläufen ist die Diagnosestellung oft schwierig.

Apparative Untersuchungen, wie z. B. das Röntgen und das Szintigramm können die Diagnostik unterstützen, bieten aber ebenso wie das MRT insbesondere in den Frühphasen meist keine richtungsweisenden Aussagen. Die Diagnose eines CRPS kann gestellt werden, wenn die Kriterien zutreffen, welche die Internationalen Association for the Study of Pain, IASP in einem Konsensuspapier festgelegt hat (Stanton-Hicks & Jänig, 1995).

1. Vorausgehendes Trauma oder Immobilisierung,
2. Unverhältnismässig starker spontaner oder evozierter Schmerz mit Kennzeichen der Allodynie oder Hyperpathie,
3. Schwellung, Störung der Hautdurchblutung, abnorme Schweiss-Sekretion in der schmerzenden Region im Verlauf der Erkrankung.

Verlauf

Der klinische Verlauf des CRPS ist sehr unterschiedlich und vielfältig. Ascherl & Blumel beschrieben 1981 drei Verlaufsstadien:

Stadium 1

Im akuten Stadium, das in der Regel zwei bis acht Wochen nach dem auslösenden Ereignis beginnt, stehen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen im Vordergrund. Die Haut ist zunächst warm, rot und trocken. Die Schmerzsymptomatik hat neuropathische Aspekte (Brennen, schmerzhaftes Berührungsempfinden, Parästhesien). Der betroffene Bereich zeigt eine Schwellung, Überwärmung und häufig auch eine gesteigerte Schweißsekretion.

Stadium 2

Die betroffene Hautstelle wird kalt und bläulich-blass. Schmerzen und Schwellung können zunehmen. Die Gelenkversteifung verschlimmert sich. Es kommt

zu einer Entkalkung der betroffenen Knochen (Osteoporose), zusätzlich setzt ein Muskel- und Sehnenschwund ein.

Stadium 3

Das Stadium 3 ist gekennzeichnet durch eine irreversible Gewebeatrophie mit schwerem Funktionsverlust bis hin zur völligen Versteifung des Gelenks. Die Schmerzen haben sich in der Regel zurückgebildet, die beteiligten Knochen sind entkalkt. Hat das komplexe regionale Schmerzsyndrom diese Phase erreicht, ist eine Heilung nicht mehr möglich.

In den letzten Jahren wird die Stadieneinteilung des Krankheitsverlaufs jedoch stark diskutiert (Blumberg 1991, Blumberg et al., 1992). Der Krankheitsverlauf ist selten an den Stadien orientiert. Für die Klinik bewährte sich die Einteilung nach Blumberg (1991) in eine charakteristische Trias aus autonomen, motorischen und sensiblen Störungen.

Eine Spontanheilung konnte bisher nur in sehr seltenen Fällen beobachtet werden. (Maier et al., 1996). Der Verlauf der sensorischen Symptome indiziert Änderungen im ZNS. Diese Veränderungen konnten anhand von bildgebenden Verfahren wie fMRT- und MEG- Untersuchungen bestätigt werden. Die Untersuchungen zeigen eine Reorganisation der somatotopischen Karte im primären somatosensorischen Kortex, contralateral zur betroffenen Hand (Juottonen et al., 2002, Maihöfner et al., 2003, Pleger et al., 2004).

2.3.4 Therapie

Für die Behandlung des CRPS gibt es keine Standardtherapie. Die Therapie richtet sich nach der vorherrschenden Symptomatik:

- Schmerztherapie wie z. B. trizyklische Antidepressiva, periphere Analgetika oder Opioide (Kapitel 2.4.5),
- Blockade des sympathischen Ganglion stellatum,
- Das Ziel der Krankengymnastik ist es, nicht nur die Schmerzen zu lindern, sondern Fehlregulationen und Schonhaltungen zu beseitigen, Bewegungsabläufe zu kompensieren und eine adäquate Funktion zu erhalten.
- Im Vordergrund der Psychotherapie steht, dass die Patienten lernen, aktiv mit ihrem Schmerz umzugehen (Kapitel 2.5).

- Die transkutane elektrische Nervenstimulation ist ein Analgesieverfahren, das durch die nicht schmerzhaft elektrische Reizung von A- β Fasern der peripheren Nerven, inhibitorische Mechanismen im Hinterhorn des Rückenmarks aktiviert und gleichzeitig den Impulseinstrom schmerzleitender C-Fasern im gleichen Segment hemmt (Baron et al., 2002).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass derzeit für die Patienten mit CRPS keine etablierte Therapie verfügbar ist. Nach bisherigem Verständnis der Pathophysiologie des Schmerzes bei dieser Erkrankung muß davon ausgegangen werden, daß der NMDA-Rezeptor eine wichtige Schlüsselfunktion in der Therapie dieses Krankheitsbildes darstellt. Sowohl tierexperimentell als auch in Versuchen am Menschen konnte gezeigt werden, daß eine Blockade der NMDA-Rezeptoren zur Schmerzreduktion führen kann. CRPS bezeichnet ein interdisziplinäres Krankheitsbild, das durch Schmerzen und Funktionseinschränkungen einer Extremität sowie Sensibilitäts- und tropische Störungen nach einem vorangegangene dem Ausmaß der Beschwerden nicht adäquaten Trauma charakterisiert ist. Die Pathogenese ist noch nicht ausreichend geklärt. Derzeit werden periphere und zentrale Veränderungen als Ursache angenommen. In der Therapie sollten neben Krankengymnastik und Ergotherapie zentrale und peripher wirksame Medikamente zum Einsatz kommen.

2.4 Klinische Konsequenz - Medikamente in der Behandlung chronischer Schmerzen

In den letzten Jahren haben sich die Therapieoptionen zur Behandlung des chronischen Schmerzes deutlich verbessert. Trotz aller Bemühungen einer Vereinheitlichung der Behandlung neuropathischer Schmerzen gibt es immer noch wenig Konsens über die optimalen Behandlungsmethoden. Zur Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen wurde bis heute eine Vielzahl von Verfahren eingesetzt. Pharmakologische Ansätze mit Opioiden, Barbituraten und Neuroleptika, die invasiv über Sympathikusblockaden eingesetzt werden können (Baron et al., 2002). Darüber hinaus werden transkutane elektrische Nervenstimulationen angewandt. Ziel der Entwicklung neuer Substanzen zur Therapie neuropathischer Schmerzen ist eine an der pathophysiologischen und an den biochemischen Mechanismen orientierte Therapie.

Bei der Therapie soll das Anstoßen der Signalkaskade in den Nervenzellen des Rückenmarks oder des Hirnstamms durch wiederholte Schmerzreize vermieden werden, um eine chronische Übererregbarkeit von Nervenzellen zu vermeiden.

Glutamat

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS. 70% alle exzitatorischen Neurone haben eine glutamaterge Neurotransmission (Kornhuber & Knöpfler 2001). Eine physiologische glutamaterge Neurotransmission ist Grundlage für eine normale synaptische Transmission und Gedächtnisbildung über Langzeitpotenzierung sowie die Entwicklung der synaptischen Plastizität des Gehirns. Ist die glutamaterge Neurotransmission gestört, können neurodegenerative Erkrankungen, wie z. B. Morbus Parkinson, Demenz oder Chorea Huntington und neuropathische Schmerzen auftreten (Szatkowski & Attwell, 1994). Die membranständigen Glutamatrezeptoren werden in die beiden Hauptklassen metabotrope und ionotrope Rezeptoren unterteilt. Für die Pathophysiologie ist insbesondere der NMDA-Rezeptor ein ionotroper Rezeptor von Interesse (Keinanen et al., 1990). Bei einem Ruhepotential von etwa -70mV ist der Ionenkanal des NMDA-Rezeptors durch Magnesium Ionen blockiert. Wenn der Rezeptor durch die Liganden Glutamat und Glycin aktiviert wird und die Zellmembran gleichzeitig depolarisiert ist, wird der Magnesiumblock aufgehoben und Calcium strömt in die Zelle ein (Weller et al., 1993).

2.4.1 NMDA-Rezeptor

Auf molekularer Ebene spielt das NMDA-Rezeptorsystem eine entscheidende Rolle bei der zentralen Sensibilisierung (Coderre & Melzack, 1992). Der NMDA-Rezeptor kommt in hoher Dichte in zentralen schmerzverarbeitenden Neuronen vor. Unter physiologischen Bedingungen ist dieser Rezeptor inaktiv und wird erst durch die repetitive und intensive schmerzhafte Reizung über die Ausschüttung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat) aktiv (Millan, 1999). Wird der NMDA-Rezeptor aktiviert, führt dies zu einer massiven Übererregbarkeit des Neurons, einer starken Zunahme der Entladungsfrequenz, sowie zu einer anhaltenden Aktivierung (Kornhuber & Weller, 1996). Damit hat der NMDA-Rezeptor einen Einfluss auf das schmerzverarbeitende System. Bei diesem Rezeptor handelt es sich um eine Gruppe von ligandengesteuerten Rezeptoren. Ligandengesteuerte Rezeptoren werden nicht spannungsabhängig aktiviert

sondern durch Moleküle, die in die Bindungsstelle des Rezeptors passen. Dies kann unter andern durch den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat aktiviert werden (Bormann, 1989). Die zentralen Sensibilisierungsprozesse werden an Hinterhornneuronen ausgelöst wie in Kapitel 2.2.2, beschrieben. NMDA-Rezeptoren sind für Na^+ , K^+ und Ca^{2+} Ionen durchlässige Kanalproteine, die bei Ruhepotential durch Magnesium Ionen (Mg^{2+}) verschlossen sind und erst bei einer Depolarisation geöffnet werden, **Bild 8**. Hierfür sind die Neurotransmitter Glutamat und Glycin notwendig. Eine Überstimulation der NMDA Rezeptoren kann zu einer Neurodegeneration führen (Kornhuber et al., 1991).

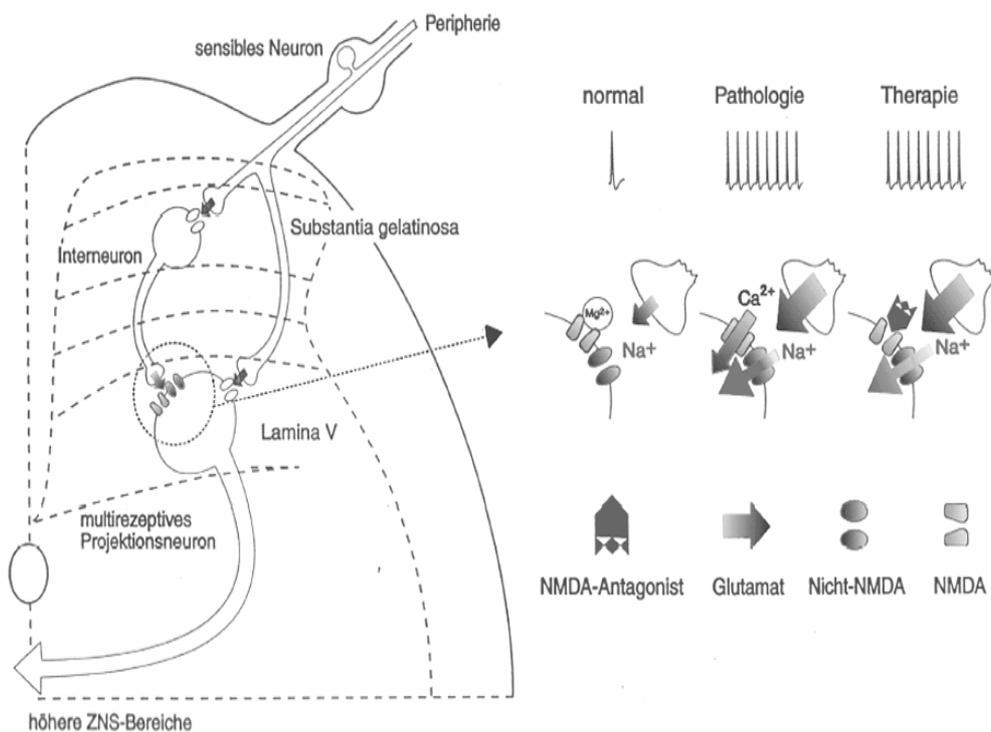


Bild 8: Einfluss von NMDA-Antagonisten auf die zentrale Sensibilisierung am dorsalen Hinterhorn (Quack, 1995).

2.4.2 Einfluss auf das Schmerzempfinden

Die Erkenntnis, dass es sich bei der Schmerzverarbeitung um einen dynamischen und vielfältig zu beeinflussenden Prozess handelt, hat zu neuen Ansätzen in der Schmerztherapie geführt (Weber 1998). Unter den an der Schmerzverarbeitung beteiligten peripheren und zentralen Rezeptor- und Transmittersystemen wurde dem NMDA-Rezeptor in den letzten Jahren die größte

Bedeutung am Zustandekommen zentraler Veränderungen zugemessen (Millan 1999). Dies können die pathophysiologischen Korrelate verschiedener Schmerzzustände im Besonderen bei der Chronifizierung von Schmerzen sein. Die Aktivierung spinaler NMDA-Rezeptoren kann nicht nur eine akute Modulation der zentralen Reizverarbeitung bewirken, sondern auch neuroplastische Veränderungen nach sich ziehen, die zur Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzzuständen beitragen können (Baron et al., 2002).

Die NMDA-Rezeptoren können durch Antagonisten blockiert werden und die Wirkung damit vermindert oder gehemmt werden. Memantin ist ein NMDA-Antagonist und wird zur Behandlung der Alzheimer-Demenz eingesetzt (Mutschler, 1996). Antagonisten sind Substanzen, die den Transmittern ähneln und an spezifischen Rezeptoren binden können. Sie stimulieren nicht, im Gegensatz zu den Transmittern, die Nervenzellen zur Signalfreisetzung, sondern blockieren lediglich den Rezeptor (Ammon, 2001).

Mit dem NMDA-Rezeptor Antagonist soll eine Reduktion des Einstromes noxischer Signale und eine Sensibilisierung zentralnervöser schmerzverarbeitender Strukturen vermindert werden (Himmelseher, 2001). Permanente noxische Reize und neuronale Hyperexzitabilität können aufgrund der Aktivierung exzitatorischer Glutamaterezeptoren des NMDA-Rezeptor letztlich über Änderungen der synaptischen Plastizität zu pathophysiologischen Strukturveränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem führen (Baron et al., 2002). Die medikamentöse Beeinflussung der nozizeptiven Übertragung durch einen NMDA-Rezeptor Antagonist kann in der Lage sein, neuropathische Schmerzen zu reduzieren (Hao 1996, Eisenberg & Pud 1998, Felsby et al., 1996, Sang et al., 2002).

2.4.3 NMDA Rezeptor – Antagonisten

In der Klinik kommen mehrere NMDA Rezeptor Antagonisten zum Einsatz:

- verdrängenden NMDA Rezeptor Antagonisten,
- nicht- verdrängenden NMDA Rezeptor Antagonisten,
- Glycinantagonisten,
- Antagonisten der rezeptoreigenen Polyaminbindungsstelle.

Während die kompetitiven Antagonisten wie ein Agonist am Rezeptor binden, dort jedoch keinen Effekt auslösen können, sind die nicht-kompetitiven Antagonisten in der Lage, auf mehrere Arten die Funktion des Rezeptors zu blockieren (Mutschler, 1996). Für den klinischen Bereich stehen derzeit vor allem nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor Antagonisten wie z. B. Memantine (1-Amino-3,5-Dimethyl-Adamantan), Amantadinsulfat (1-Amino-Amantan), Ketamin (Cyclohexan-Derivat) und Dextrometorphan zur Verfügung. Die nichtkompetitiven NMDA-Rezeptor-antagonisten binden an den Phencyclidinrezeptoren spinaler und cerebraler NMDA assoziierter Ionenkanäle und verhindern somit den Einstrom von Ca^{++} -Ionen sowie die Aufhebung der Magnesiumblockade. Durch die ausbleibende Freisetzung der Phospholipase C bleiben Mediator-kaskaden und Enzyme wie NO, Proteinkinase C, die ihrerseits nachhaltige neuroplastische Veränderungen bewirken können, deaktiviert. Vor allem tierexperimentelle Arbeiten und klinische Studien haben gezeigt, dass NMDA-Rezeptorantagonisten zu einer Reduktion der Schmerzintensität und der Allodynie sowie der pathologisch erniedrigten Schmerzschwelle führen (Nikolajsen et al., 1996).

Memantine

Memantine ist ein nicht-verdrängender niederaffiner NMDA-Rezeptor Antagonist. Die Affinität bezeichnet die Fähigkeit eines Medikamentes nach der Bindung am Rezeptor, dass ein Reiz ausgelöst wird (Mutschler 1996). Durch die niedrige Rezeptoraffinität und die damit verbundene schnelle Pharmakokinetik, bleibt die physiologische glutaminerge Transmission unbeeinträchtigt und gilt als Ursache für eine gute Verträglichkeit (Chen et al., 1992; Parsons et al., 1993). Im physiologischen Zustand sind die Eigenschaften von Memantine mit denen von Magnesium vergleichbar. Wie Magnesium blockiert Memantine den Rezeptor und verlässt den Rezeptor bei einer physiologisch kurzfristigen Glutamat-ausschüttung. Im Gegensatz zu Magnesium ist Memantine in der Lage, den NMDA-Rezeptor in Gegenwart fortdauernd leicht erhöhter Konzentration von Glutamat zu blockieren und die synaptische Aktivität zu verbessern. Der N-methyl-D-aspartat-Rezeptor gilt als gesicherter postsynaptischer neuronaler Wirkort von Memantine bei der Reduktion polysynaptischer Erregung im zentralen Nervensystem. Es konnte gezeigt werden, dass Memantine NMDA-Rezeptoren sowohl spinal (Davies & Lodge, 1987) und thalamisch (Salt et al., 1988) als auch kortikal (Thomson et al., 1985) blockiert.

Befunde aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Memantine die zentrale Sensibilisierung nach nozizeptiver Reizung, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen von Bedeutung ist, verhindern kann (Dickenson & Sullivan; 1987; Suzuki et al., 2002). In Tierversuchen mit Ratten zeigte sich eine prophylaktische Wirkung von Memantine nach Induktion einer Hyperalgesie sowohl bei formalin-induziertem Gesichtsschmerz als auch bei Hitzeschmerz. Ein therapeutischer Effekt deutete sich zwar an, war statistisch aber nicht signifikant.

NMDA-Rezeptoren sind vornehmlich für die hochfrequente oder anhaltende schmerzhaft Reizung und die Ausbildung nachfolgender Sensibilisierungsprozesse verantwortlich (Dougherty et al., 1992). Nach schmerzhafter peripherer Reizung erhöht sich die extrazelluläre Glutamatkonzentration im dorsalen spinalen Hinterhorn der Ratte (Skilling et al., 1988, Aanonsen et al., 1990). Eine periphere Injektion von Glutamat in die Haut der Ratten führt zuverlässig zu einem Schmerzverhalten, das als mechanische Allodynie und thermische Hyperalgesie interpretiert werden kann (Carlton et al., 1998). Durch die Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten konnte bei nozizeptiver Stimulation das Schmerzverhalten bei den Ratten unterdrückt werden. Carlton & Hargett, (1995) konnten zeigen, dass die Injektion von Memantine bei Ratten zu einer Verringerung einer induzierten mechanischen Hyperalgesie und Allodynie führte. Wirksam war sowohl eine Bolusinjektion von 5, 10, 20 mg/kg, deren Wirkung bis 6 Stunden nach der Injektion anhielt, als auch die kontinuierliche Gabe über 7 Tage, die bis 3 Tage nach Abstellen der Pumpe die Hyperalgesie unterdrückte. Es konnten keine motorischen Beeinträchtigungen beobachtet werden.

Memantine erwies sich bei chemisch und mechanisch induzierten neuropathischen Schmerzen sowohl bei intrathekaler Gabe als auch bei systemischer Gabe als wirksam (Chaplan et al., 1997; Carlton & Hargett, 1995). Während einer über 7 Tage durchgeführten Dauerapplikation von Memantine über eine Pumpe, zeigten Versuchstiere während der Behandlung und über die Behandlungsdauer hinaus reduzierte Schmerzantworten auf mechanische Reize bei mechanischer Allodynie und Hyperalgesie (Carlton & Hargett, 1995).

Studien zur Überprüfung der analgetischen Potenz der NMDA-Rezeptor Antagonisten bei neuropathischen Schmerzen liegen mittlerweile für zahlreiche neuropathische Schmerzsyndrome vor (Phantomschmerz, postherpetischen Neuralgie, diabetische Neuropathie, etc.). Nachfolgende Untersuchungen, in denen

Memantine bei verschiedenen neuropathischen Schmerzformen im Humanbereich eingesetzt wurden, legen eine Nutzung dieses Präparates in diesem Indikationsbereich nahe. Neben einer generellen Schmerzverminderung konnte Memantine weitere Kennzeichen neuropathischer Schmerzen wie z. B. Allodynie (Schmerz oder Missempfindung durch nicht noxische Reize) vermindern. Bei akuter und chronischer Postzosterneuralgie kam es bereits nach wenigen Tagen zu einer nahezu 50%-igen Schmerzreduktion. Allerdings wurde Memantine hier mit Carbamazepin in einer Kombinationstherapie eingesetzt (Kunzelmann, 1993).

Maier et al., (2003) führte eine doppelblind randomisierte und plazebokontrollierte Untersuchung für 4 Wochen durch, um die Effizienz von 30 mg Memantine am Tag bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen zu testen. Diese Untersuchung konnte keinen signifikanten klinischen Vorteil von NMDA Rezeptor Antagonisten bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen finden. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse wie folgt: das Fehlen der Effizienz von Memantine in der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen habe drei Gründe. Die Dosis war zu niedrig, um die gesteigerte Aktivität des NMDA-Rezeptors effizient zu blockieren. Die Potenz von Memantine ist zu gering, um die synaptische NMDA-Rezeptor Sensibilisierung im chronischen Schmerzzustand zu reduzieren. Chronische Phantomschmerzen sind Mechanismen, die unabhängig sind von NMDA-Rezeptor Aktivitäten.

Wiech et al., (2004) konnte zeigen, daß mit der Applikation von Memantine in einer Dosierung von 30 mg/Tag über einen Zeitraum von 4 Wochen bei Patienten nach frischer Amputation im Bereich der oberen Gliedmaßen die Inzidenz von Phantomschmerzen über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr signifikant gesenkt werden konnte. Ergebnisse einer Untersuchung mit Memantinedosen von 55 mg/Tag zeigten eine gute Schmerzlinderung (47%) nach 9-wöchiger Therapie bei diabetischer Neuropathie (Sang et al., 2002). Dagegen wurde in zwei Plazebo-kontrollierten Studien (Nikolajsen et al., 2000; Eisenberg et al., 1998) keine signifikante Schmerzlinderung bei Patienten mit neuropathischem Schmerz erzielt. Hier betrug jedoch die maximale Dosis von Memantine 20 mg pro Tag.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch höhere Dosierungen ein schmerzlindernder Effekt erwartet werden kann. Aus klinischen Untersuchungen bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzsyndromen liegen im

Wesentlichen Erfahrungen mit Memantine-Dosierungen von maximal 30 mg/Tag vor.

Alternativen könnte bei der Therapie von chronisch neuropathischen Schmerzen eine Kombination von unterschiedlichen Medikamentenklassen darstellen. Hierbei könnte die Kombination von Morphin und NMDA-Rezeptorantagonist eingesetzt werden (Portenoy et al., 2000).

2.4.4 Opioidrezeptoren

Die Opioidrezeptoren kommen sowohl im ZNS als auch in der Peripherie des menschlichen Körpers vor. Im ZNS befinden sie sich in besonders großer Dichte in den Strukturen, die an der Schmerzleitung und Schmerzwahrnehmung beteiligt sind (Mutschler, 1998). Hierzu zählen:

- Substantia gelatinosa des Rückenmarks,
- lateraler Teil des medialen Thalamus.

Auch andere Hirngebiete sind mit einer vergleichsweise großen Dichte von Opioidrezeptoren ausgestattet. Der Angriff von Opioiden an diesen Rezeptoren führt zu einer Beeinflussung der Funktion des jeweiligen Hirngebietes. Einige Beispiele hierfür sind Übelkeit und Erbrechen sowie Atemdepression. Nach der Entdeckung spezifischer Bindungstellen für Morphin stellte sich bald heraus, dass verschiedene Subtypen von Opioidrezeptoren existieren. Bisher konnten fünf Subtypen voneinander differenziert werden. Die spinale und supraspinale Analgesie wird vermutlich durch alle Rezeptoren bzw. Subtypen vermittelt. Opioidrezeptoren sind häufig präsynaptisch lokalisiert. Werden sie durch Bindung eines Opioids aktiviert, erfolgt die Übertragung des Signals in das Zellinnere oft über einen G-Protein abhängigen Mechanismus (Jage & Jurna, 2001).

Nach heutigen Vorstellungen kommt der analgetische Effekt vor allem dadurch zustande, dass die zellulären Effekte der Aktivierung präsynaptischer Opioidrezeptoren letztlich die synaptische Erregungsübertragung nozizeptiver Impulse beeinträchtigen, indem die synaptischen Übertragungen nozizeptiver Impulse gehemmt werden (Connor & Christie, 1999). Auf der Basis der Bindungseigenschaften an μ -Rezeptoren können Opioidanalgetika in Agonisten und partielle Agonisten sowie Antagonisten differenziert werden (Mutschler, 1998). Obwohl die verschiedenen Opioidanalgetika ein nahezu identisches Wirkspektrum

aufweisen, sind, bezogen auf Morphin, nicht alle Wirkungen immer gleich stark ausgeprägt. An der Analgesie sind eine Beeinflussung der Schmerzleitung und der Schmerzwahrnehmung beteiligt. Die Empfindung anderer Reize, wie z. B. Berührung, bleibt nahezu unbeeinflusst. Typischerweise werden Schmerzen zwar noch registriert, jedoch nicht mehr als quälend empfunden. Die analgetische Potenz der handelsüblichen Opioidanalgetika ist sehr unterschiedlich und nicht alle Schmerzen sprechen gleich gut auf diese Pharmaka, besonders bei Schmerzen durch Nervenschäden und Muskelschmerzen, an (Portenoy et al., 1990). Dann ist die alleinige Gabe von Opioidanalgetika häufig nicht ausreichend wirksam, sodass eine Kombinationsmedikation erforderlich ist.

2.4.5 Opioid Rezeptor – Agonisten kombiniert mit einem NMDA Rezeptor-Antagonisten

Opioide erreichen ihre Wirkung durch Bindung an den μ -Opioidrezeptor. Opiode waren in der Vergangenheit bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen umstritten. Neuere Studien konnten Teilerfolge aufweisen. Als schwacher Agonist am μ -Opioid-Rezeptor, der zusätzlich die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin hemmt, zeigt vor allem Tramadol eine gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen (Cox, 1999). Auch andere Opioide, wie z. B. Oxycodon, gehen mit einer signifikanten Reduktion von Schmerzen bei neuropathischen Patienten einher. Laut Jaffe & Martin (1990) scheinen Opioide umso effektiver zu sein, je weiter die Ursache des neuropathischen Schmerzes vom zentralen Nervensystem entfernt ist. Huse et al. (2001) konnte jedoch in einer plazebokontrollierten doppelblinden Cross-over-Studie bei Patienten mit Phantomschmerzen eine signifikante Reduktion der Schmerzen und der damit assoziierten kortikalen Reorganisation mit der Gabe von Morphin aufzeigen.

Unter der Gabe von Opiaten kann eine Toleranzentwicklung beobachtet werden. Dabei lässt die analgetische Wirkung nach und die Dosis muß gesteigert werden (Houde, 1985, Kissin & Lee 1997, Mao 1999, Freye & Latasch 2003). Dies konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Grass et al., 1996, Mao et al., 1996, Martinez et al., 2002). Dabei kann eine Wirkungsabnahme bei wiederholter oder kontinuierlicher Opioidgabe beobachtet werden (Dhawan et al., 1996 & Guignard et al., 2000). Als Auslöser einer Toleranzentwicklung werden Mechanismen an den mit dem Opioid interagierenden Bindungsstellen und

die damit verbundenen Aktivierungsprozesse gesehen. Dazu gehören vorwiegend Phospholipase P und Proteinkinase C (Simonnet & Rivat 2003). Durch diese intrazellulären Prozesse kommt es zu Interaktionen mit dem NMDA-Rezeptor. Diese Enzyme und insbesondere die Proteinkinase C führen zu einem Einstrom von Ca^{++} -Ionen. Der NMDA-Rezeptor wird durch diese Proteine erregt und hat eine antioioidartige Wirkung zur Folge (Guignard et al., 2000 & Doherty et al., 2001). Eine Aktivierung von Opioidrezeptoren verursacht somit gleichzeitig eine Aktivierung der NMDA-Rezeptoren (Mayer et al., 1999). Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors spielt eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung (Woolf & Thompson 1991). Dieser Mechanismus kann auch bei neuropathisch nozizeptiven Schmerzen gezeigt werden, indem es zu einem vermehrten Ca^{++} -Ioneneinstrom und einer Erhöhung der Proteinkinase C sowie eine daraus resultierende Empfindlichkeitszunahme der NMDA-Rezeptoren kommt (Baron und Jänig 2001). Diese gemeinsam vorherrschenden Mechanismen beim neuropathischen Schmerz und bei der Toleranzentwicklung legen einen gemeinsamen Therapieansatz nahe (Dickenson 1994, Mao 1999 & Price et al., 2000). So konnte durch experimentelle und klinische Studien gezeigt werden, dass durch eine Blockade des NMDA Rezeptors bei neuropathischen Schmerzen eine Toleranzentwicklung bei Opioidgabe verhindert und die Analgesie verstärkt werden konnte. Fischer et al., (2005) testeten im Tierversuch bei Ratten die antinozizeptive Wirkung mit einer heißen Platte mit einer Temperatur von $56^{\circ}C$. In der Untersuchung wird die Verweildauer der Ratte auf der heißen Platte gemessen. Der NMDA-Rezeptor Antagonist (LY 235959) alleine kann keinen antinozizeptiven Effekt erzielen. Die Kombination mit Morphin und NMDA-Rezeptor Antagonist zeigt eine antinozizeptive Wirkung. Die Ratten mit der Kombinationsmedikation sind signifikant besser im Vergleich zur Gruppe mit Morphin. Eine Blockade des glutaminergen NMDA Systems erzielt einen hemmenden Einfluss auf die Entwicklung von Toleranzen und Hyperalgesien während der Gabe von Morphin, **Bild 9**.

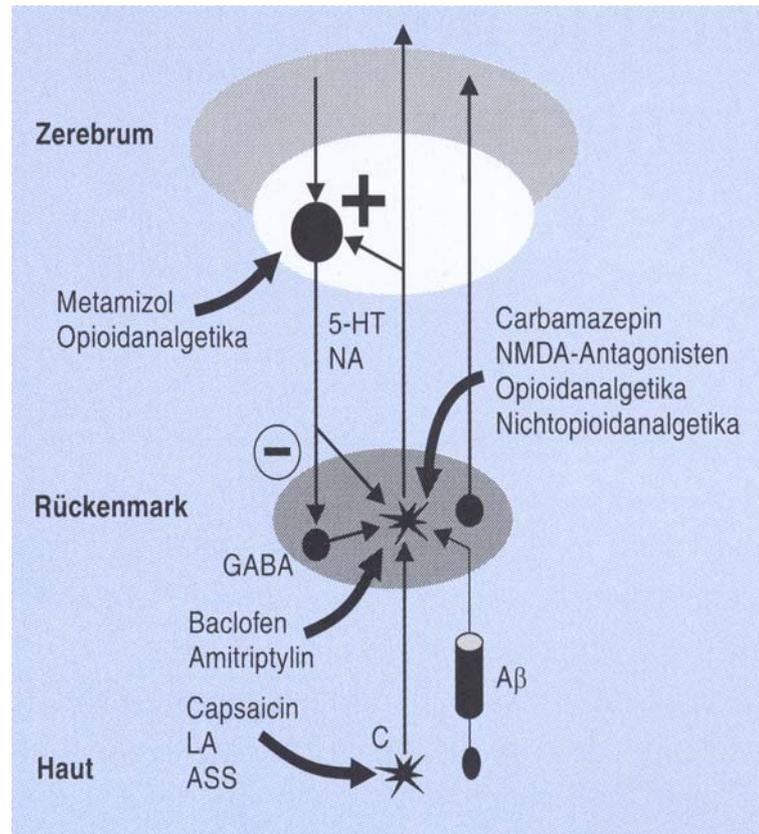


Bild 9: Therapieansätze bei neuropathischen Schmerzen (Baron et al., 2002).

Der NMDA-Rezeptor ist also nicht nur an der zentralen Sensibilisierung und Chronifizierung von afferenten Nozizeptoren beteiligt, sondern hat auch an der Toleranzentwicklung bei der Gabe von Opioiden einen Einfluss.

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

Im Humanbereich wurde die Effizienz der Kombinationstherapie eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzerkrankungen bisher kaum systematisch untersucht. Für das komplexe regionale Schmerzsyndrom gibt es derzeit wenig klinische Studien, die die Wirksamkeit eines NMDA-Antagonisten kombiniert mit einem Opioid untersucht haben. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Untersuchung der Effizienz in Bezug auf die Kombinationsmedikation des NMDA-Antagonisten Memantine mit Morphin bei CRPS.

Die Kombination von Opioidagonisten und NMDA Rezeptorantagonisten sind hauptsächlich sinnvoll, wenn NMDA-Rezeptor vermittelte Ereignisse vorherrschen wie z. B. beim neuropathischen Schmerz. Diese sind schwer zu beeinflussen mit Opiaten alleine.

2.5 Psychologische Aspekte beim chronischen Schmerz

Bislang ist unklar, inwieweit psychologische Prozesse einen Einfluss auf die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit bei chronischen Schmerzen haben. Es gibt jedoch keine Störung oder Krankheit, deren Verlauf oder Prognose unabhängig von den psychologischen Einflussfaktoren gesehen werden kann. Bei vorwiegend organischen Erkrankungen müssen daher zusätzlich verhaltensmedizinische Ansätze miteinbezogen werden (Miltner et al., 1986). Verhaltenstheoretische Modelle nehmen an, dass erlernte Verhaltensweisen und die damit verbundenen Kognitionen, wie z. B. die Kontrollüberzeugung und die Krankheitsverarbeitung einer Person, mit dem Verlauf der Krankheit in Verbindung stehen. Schmerzbedingte Einschränkungen im privaten und beruflichen Leben und die Ungewissheit, ob die Schmerzen anhaltend beseitigt werden können, haben nicht selten Gefühle von Angst und Hoffnungslosigkeit zur Folge. Aktuelle Erklärungsmodelle beschreiben daher den Schmerz als ein Geschehen, das sowohl sensorische als auch emotionale und kognitive Aspekte beinhaltet.

In einigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei vielen chronischen Schmerzzuständen ähnliche neurophysiologische Abläufe auftreten, wie beim Gedächtnis und Lernen (Kapitel 2.2.3.1). Diese Erkenntnis muss bei der Behandlung beachtet werden und die pharmakologische Behandlung mit einem lernpsychologischen Training kombiniert werden. Durch chronische Schmerzen entstehen unterschiedliche Belastungen. Zum einen können Belastungen auf

der somatischen Ebene auftreten. Dies sind Beschwerden, die mit Funktionseinschränkungen einhergehen. Diese Beeinträchtigungen zeigen sich je nach betroffenen Extremitäten vor allem bei feinmotorischen Aufgaben, wie z. B. beim Schreiben, einen Kugelschreiber aufheben, ein Glas halten oder Hemdknöpfe schliessen. Aufgrund der fehlenden Sensibilität besteht zudem eine erhöhte Verletzungsgefahr durch Verbrennungen oder Schnittverletzungen. Zum anderen können Belastungen auf der psychischen Ebene auftreten, die sich im Laufe der Zeit in der Interaktion des Patienten mit seinem sozialen Umfeld, dem Arbeitsbereich oder im Zusammenleben mit der Familie einstellen können (Schwarzer, 1992). Die psychischen Belastungen, wie z. B. depressive Verstimmungen oder Hilflosigkeit, werden wesentlich dadurch bestimmt, in welcher Weise die Patienten mit diesen Einschränkungen umgehen. Diese werden in der vorliegenden Arbeit unter dem Aspekt der kognitiven Verarbeitung und dem daraus resultierenden Verhalten betrachtet.

2.5.1 Krankheitsverarbeitung

Körperliche Störungen, die über eine nicht absehbare Zeit anhalten, erfordern von den Betroffenen eine Verarbeitung der belastenden Situation. Die Bereiche der Belastung durch eine Krankheit sind nach Schmidt (1984) definiert:

- Belastungen, die kurzfristig oder langfristig durch die Verletzung oder Krankheit hervorgerufen werden, wie z. B. Funktionseinschränkungen, Schmerzen und Abhängigkeit, sowie der Verlust an Lebensqualität,
- Bedrohung des Selbstkonzeptes und der Zukunftsplanung,
- Veränderungen des gewohnten Handlungssystems daraus resultierend, die Gefährdung der Erfüllung bisher ausgeübter sozialer sowie beruflicher Rollen und Tätigkeiten.

Die Formen der Auseinandersetzung mit den genannten Faktoren sind individuell sehr verschieden und reichen u.a. von einem Verleugnen über eine passive Hinnahme bis hin zu einer aktiven Auseinandersetzung. Sie sind aber auch von Situation zu Situation verschieden und hängen von einer Vielzahl von Determinanten ab. Hierzu zählen die Persönlichkeit des Betroffenen, seine Vorerfahrungen mit anderen belastenden Situationen und die Unterstützung, die er in seinem sozialen Umfeld erfährt (Grewe & Krampen, 1991). Die Gesamtheit dieser vom Individuum geforderten Anpassungen- und Verarbeitungsleistungen werden als Bewältigungsprozess bezeichnet. Was eine Person denkt, fühlt und wie sie sich verhält, ist Folge des Wechselspiels zwischen Merkmalen der

Person und der Situation (Lazarus & Launier, 1981). Die Merkmale einer Person werden über ein ganzes Leben hinweg herausgeformt. Danach führt eine Belastung, wie z. B. eine Verletzung oder eine andere Form der körperlichen Erkrankung erst dann zu einem Beanspruchungszustand, wenn dieser Stressor hinsichtlich seiner Folgen oder Konsequenzen für die Person als bedeutsam oder belastend eingeschätzt wird. Zugleich werden die eigenen Möglichkeiten und Fähigkeiten mit der Belastung umzugehen, niedrig eingeschätzt. Reaktionen auf Belastungen werden in der Stressforschung seit Selye, (1981) ausgiebig untersucht. In diesem Zusammenhang hat der Begriff der Bewältigung an Bedeutung gewonnen. Besonders wichtig ist hier, das aus der Tradition der Stressforschung stammende Stress-Coping-Modell von Lazarus & Folkman, (1984). Dieses beschreibt den Ablauf der Bewältigung stressreicher Ereignisse und die daraus resultierenden Konsequenzen. Aus dem Modell lassen sich zwei zentrale Komponenten ableiten: die kognitive Bewertung der Situation und die aktive Auseinandersetzung mit der Situation, die eine längerfristige Konsequenz auf die Krankheitsverarbeitung haben.

2.5.2 Emotionale Befindlichkeit

Erkrankungen gehen mit emotionalen Veränderungen einher. Die dauerhafte Erfahrung von Beeinträchtigungen im Alltag und Schmerzen, sowie das Erleben der Erfolglosigkeit verschiedener Behandlungsverfahren, bewirken bei vielen Patienten Gefühle der Hilflosigkeit und der ängstlichen Besorgtheit (Schwarzer, 1992). Diese Empfindungen gepaart, mit dem häufig notwendigen Verzicht auf angenehme Freizeitaktivitäten, können zu einer erheblichen Beeinträchtigung und zu einer depressiven Verstimmung bis hin zu einer klinisch relevanten Depression führen (Schneller, 1980). In diesem Zustand einer verminderten Lebensfreude werden soziale und motorische Aktivitäten reduziert. Dies kann zur Folge haben, dass eine Verminderung oder eine vollständige Einstellung von vorher gerne durchgeführten Freizeitaktivitäten, die Lebensqualität und die Lebensfreude weiter reduzieren und die Depressivität und Intensität der Beeinträchtigungs- und Schmerzwahrnehmung gesteigert wird.

Zwischen einer kognitiver Bearbeitung und einer Bewältigung sowie einer emotionalen Befindlichkeit besteht ein enger Zusammenhang. Auf jeder Stufe der Informationsverarbeitung finden kognitive Überprüfungen statt, die jeweils Emotionen auslösen.

Diese Emotionen wirken rückkoppelnd auf die Informationsverarbeitung (Laux & Weber, 1993). Emotionen haben eine Steuerungsfunktion bei der Informationsverarbeitung, da sie eng an bestimmte Verhaltensweisen gekoppelt sind. Es wird angenommen, dass eine geringe Ausprägung von internaler Kontrolle mit Gefühlen der Hilflosigkeit einhergeht und damit das Auftreten von depressiven Stimmungen und Angst begünstigen. Eine Depression entwickelt sich laut Beck, (1974), wenn verzerrte negative Kognitionen und Verhaltensdefizite sowie geringe Bewältigungsstrategien vorhanden sind. Dabei besitzen die Kognitionen der Person eine Steuerungsfunktion. Dies belegen Befunde von Ziegler (1986), dass Korrelationen zwischen einem geringen Ausmaß an internaler Kontrolle hohen Ausprägungen an fatalistischen Einstellungen und einem hohen Maß an Depressivität und Angst sowie einem schlechteren Krankheitsverlauf bestehen. Dabei tritt bei hoher Kontrollüberzeugung eine geringe emotionale Belastung und ein problemadäquates Verhalten auf.

Einen Zusammenhang zwischen diesen Symptomen und den Krankheitsverlauf beschreibt Appel et al., (1997). Sie fanden in einer Stichprobe von 123 Krebspatienten negative Zusammenhänge zwischen Angst und Depression sowie körperlichen Beschwerden. Hautzinger et al., (1992) stellten in einer Untersuchung mit chronischen Rückenschmerzpatienten fest, dass bei bis zu 80% der Patienten eine klinische relevante Depression vorhanden war. Eine Depression und ein damit verbundener Rückzug sowie eine Inaktivität fördern gerade bei Rückenschmerzpatienten die Instabilität und den Verlust von Muskelkraft. Diese Entwicklung kann bei Personen, die schon vor der Erkrankung erhöhte Werte für Ängstlichkeit und Depressivität aufweisen, noch leichter eintreten. Die Frage nach der Richtung des Kausalzusammenhanges ist nicht leicht zu beantworten. Einerseits ist bei einer hohen Ängstlichkeit und einer Depressivität die Schmerztoleranz vermindert, andererseits führt die dauerhafte Wahrnehmung von Beeinträchtigungen im Alltag und im Berufsleben sowie Schmerzen, die als nicht kontrollierbar erlebt werden, zu Ängstlichkeit und zu verminderter Lebensfreude.

2.5.3 Fear avoidance Modell

Neuropathische Schmerzen werden bestimmt durch heftige Schmerzen, die einen brennenden, dumpfen Charakter aufweisen und mit einschließend, elektrisierend wahrgenommen werden. Anfangs wirken vorwiegend Reize durch

Berührung oder Bewegung der betroffenen Extremität schmerzauslösend. Dadurch resultiert ein Meideverhalten des Patienten auf Verhaltensweisen, die die Schmerzattacken erfahrungsgemäß in Gang setzen können. Lethem et al., (1983) definierte in Anlehnung an die Idee des klassischen und operanten Konditionierens das in der Schmerzforschung bekannte Fear avoidance Modell, um Vermeidungsverhalten zu erklären. Das Modell stellt die Folgen der Krankheitsverarbeitung in den Vordergrund, indem es die Zusammenhänge des klassischen und operanten Konditionierens sowie die kognitiven und affektiven Komponenten beachtet. Bisher wurden vor allem die Kognition und Emotionen einer Person betrachtet. Informationen über die Mechanismen, die zur Entstehung und vor allem zur Aufrechterhaltung bestimmter Bewältigungsstrategien oder Kognitionen beitragen, fehlen noch. Dies könnte durch lerntheoretische Modelle erbracht werden. Patienten lernen im Rahmen ihrer Krankheit, welches Verhalten gut für sie ist. Wenn negative Erfahrungen folgen, wie z. B. keine Verbesserung der Beeinträchtigung nach durchgeführtem Training oder das Auftreten von Schmerzen, wird das Verhalten geändert.

Im Gegensatz zum respondenten Lernen, bei dem die auslösenden Reize im Vordergrund stehen, wird beim operanten Lernen das Verhalten primär über die Konsequenzen gesteuert. Der Einfluss der operanten Faktoren auf die Schmerzchronifizierung wurde erstmals von Fordyce, (1976) beschrieben. Laut Fordyce kann Schmerz entweder durch andere Personen oder durch den Patienten selbst aufrechterhalten werden und zur Chronifizierung beitragen. Eine Ursache für die Entwicklung einer Chronifizierung ist die direkte positive Konsequenz des Schmerzverhaltens. Darüber hinaus spielt die emotionale Zuwendung, die der Patient von seinem Partner auf seine Schmerzen hin erfährt, als angenehm, so dass das Schmerzverhalten (Stöhnen, Gesicht verzeigen, Schonhaltung) in seiner Häufigkeit zunimmt (Knost et al., 1999). Zu den operanten Lernprozessen gehört auch die geringe Durchführung gesundheitsförderlichen Verhaltens. Häufig sind die Patienten 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 & Trzsk 1996, Strahl et al., 2000). Bei dem respondenten oder klassischen Konditionieren erhält ein neutraler Reiz z. B. die Umgebung durch die Kopplung an einen biologisch bedeutsamen Reiz z. B. Schmerz, der eine biologisch bedeutsame Reaktion z. B. Muskelspannung Angst sympathische Nervenaktivität auslöst, einen Hinweischarakter, so dass der ehemals neutrale Reiz nun als

konditionierte Reiz direkt die entsprechende Reaktion hervorrufen kann. Lethem et al., 1983 formulierten in Anlehnung an die Idee der klassischen Konditionierung das Fear-avoidance Modell der Schmerz Wahrnehmung. Die Autoren gehen davon aus, dass Schmerzpatienten dazu neigen in erhöhtem Maße Schmerzen wahrzunehmen, was zum Aufbau von starken Angstgefühlen führt. So zeigen aktuelle psychologische Untersuchungen, dass bei chronischen Schmerzpatienten die schmerzbezogenen Ängste zunehmen (Strahl et al, 2000). Hierzu gehört neben der Angst vor körperlichen Empfindungen auch die Angst vor Kontrollverlust auf kognitiver und emotionaler Ebene. Die schmerzbezogenen Ängste stehen dabei in Zusammenhang mit dem Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung (PDI) (McCracken & Gross, 1995). Die angstbesetzte Antizipation weiterer Schmerzen hat eine zunehmende Vermeidung von Aktivitäten und verstärktes Rückzugsverhalten zur Folge.

Zunehmend sind neben diesen Lernprozessen auch kognitive Faktoren im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Schmerzchronifizierung von Bedeutung. Bei chronischen Schmerzpatienten dominieren Kognitionen, die eine Überbewertung der Schmerzerfahrungen zeigen. So konnte gezeigt werden, dass die Aufrechterhaltung bzw. der Umgang mit der Schmerzproblematik und die emotionale Befindlichkeit deutlich von Gefühlen der Hilflosigkeit gegenüber dem Schmerz, katastrophisierende Gedanken und geringeren Selbsteffizienzerwartungen bezüglich einer Bewältigungsfähigkeiten und der eigenen körperlichen Leistungsfähigkeit beeinflusst werden.

Folgen der Krankheitsverarbeitung

Das Fear avoidance Modell stellt die Folgen der Krankheitsverarbeitung in den Vordergrund. Nach Vlaeyn & Linton (2000) hat die Kombination aus einer mangelnden internalen Kontrollüberzeugung und Katastrophisierung mit schmerzbezogenen Ängsten zur Folge, dass die Patienten die Schmerzen durch die Einschränkung ihrer motorischen Aktivität vermeiden. Katastrophisieren bedeutet die Überbewertung der als bedrohlich erlebten Schmerzen. Burton et al. (1995) konnte zeigen, dass diese kognitive Variable in einem engen Zusammenhang mit der erlebten Beeinträchtigung steht und ein guter Prädiktor für die Aufrechterhaltung der Symptomatik darstellt.

Bei neuropathischen Schmerzen sind die Patienten aufgrund der Schmerzen in der Durchführung alltäglicher Tätigkeiten beeinträchtigt. Eine kompensatorische Strategie besteht in der Nutzung der nicht betroffenen Hand. Diese Erkenntnis

basiert auf tierexperimentellen Untersuchungen zum Lernen nach einer Deafferentierung (Taub, 1980). Unmittelbar nach der Deafferentierung können die Tiere die betroffene Extremität als Folge der neurologischen Schädigung nicht effektiv einsetzen. Anstrengungen, die betroffene Extremität zu benutzen, sind mit aversiven Konsequenzen, wie z. B. Schmerz oder eine eingeschränkte Koordination, verbunden. In der Folge wird der Einsatz der Extremität erheblich eingeschränkt. Durch eine positive Verstärkung der kompensatorisch auftretenden Bewegungen mit der intakten Extremität, wird diese zunächst verstärkt später wird diese dann ausschliesslich verwendet. Dieses Verhalten, das lerntheoretisch mit dem klassischen und operanten Konditionieren erklärt werden kann, wird als gelernter Nichtgebrauch bezeichnet. Eine eingeschränkte Nutzung einer betroffenen Extremität bei chronischen Schmerzen kann auch beim Menschen beobachtet werden. Viele Patienten, die nach erfolgreicher Behandlung die betroffene Hand im Alltag einsetzen könnten, setzen dennoch überwiegend den nicht betroffenen Arm ein (Andrews & Stewart, 1979).

Die Bedeutung des Trainings für die Regeneration konnte durch das Konzept der Bewegungsinduktionstherapie von Taub (1993), das sich in den letzten Jahren als ein sehr effektives Verfahren in der Behandlung anhaltender motorischer Funktionseinschränkungen erwiesen hat, bestätigt werden. Die Bewegungsinduktionstherapie basiert auf zwei Säulen. Zunächst wird die intakte Extremität durch eine Schiene eingeschränkt, um dadurch kompensatorische Bewegungen der gesunden Hand zu vermeiden. Danach erfolgt ein konsequenter massierter operanter Verhaltensaufbau und die Nutzung der geschädigten Extremität. Eine Reihe von Therapiestudien belegen den positiven Effekt dieses Trainings (Taub & Wolf, 1997). Die Therapie basiert auf der Annahme, dass diese Funktionseinschränkungen und die einhergehenden Folgeschäden wie z. B. eine Muskelatrophie, eine Schonhaltung und eine Gelenkversteifung zu einem grossen Teil erlernt sind und somit durch gezieltes Verhaltenstraining auch wieder verlernt werden können. Diese Kenntnisse sind für die frühen Rehabilitationsmaßnahmen von entscheidender Bedeutung.

2.6 Messung der kortikalen Reorganisation mit bildgebenden Verfahren

2.6.1 Magnetoenzephalographie

Die Veränderung der Amplitude und der Latenz somatosensorisch evozierter Magnetfelder sowie die kortikale Organisation von SI bei chronisch neuropathischen Schmerzen (CRPS) werden in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der Magnetoenzephalographie (MEG) untersucht. Das MEG stellt ein nicht invasives Verfahren dar, mit dem die funktionelle Organisation des primären somatosensorischen Kortex SI untersucht werden kann. Mit dem MEG ist eine Lokalisationsgenauigkeit von bis zu 1-2 mm möglich. Das MEG misst das magnetische Feld dendritischer Ströme der Pyramidenzellen, die bei neuronaler Aktivität auftritt. Bei der Informationsübertragung an erregenden Synapsen entsteht ein sog. erregendes postsynaptisches potential (EPSP). Ionenströme fließen an den Dendriden intrazellulär von apikal in Richtung des Somas und extrazellulär in umgekehrter Richtung. Aufgrund der nahezu kugelförmigen Geometrie des Kopfes leisten die extrazellulären Ströme lediglich einen vernachlässigbaren Anteil am Magnetfeld, so dass das messbare Magnetfeld aus den intrazellulären Ionenströmen den größten Beitrag zum Magnetfeld leisten resultiert. Durch den transmembranellen Ionenaustausch kommt es zu einem elektrischen Ladungsfluss, dabei sind vor allem die Stromflüsse an den senkrecht zur Kortexoberfläche ausgerichteten Dendriden der Pyramidenzelle wesentlich für das Magnetfeld, das an einem Sensor des MEGs generiert wird.

Aus physikalischen Gründen können nur tangential zur Schädeloberfläche verlaufende elektrische Ströme ein außerhalb des Kopfes messbares Magnetfeld erzeugen.

Mit der Magnetoenzephalographie werden die magnetischen Flussdichten außerhalb des Körpers gemessen. Die zu messenden Signale sind sehr schwach. Sie liegen im Bereich von 100 fT und sind damit um viele Größenordnungen kleiner als das Erdmagnetfeld (50 μ T). Diese biomagnetischen Signale können mit hochempfindlichen Sensoren (sog. Superconducting Quantum Interference Device SQUID) gemessen werden. Die Supraleitung der Sensoren bzw. das Herabsetzen des elektrischen Widerstandes wird durch eine Kühlung der Spulen mit flüssigem Helium erreicht. Zur Unterdrückung von Störfeldern erfolgt die Messung dieser schwachen magnetischen Ströme in einer Abschirmkammer.

Aus der gemessenen Magnetfeldverteilung kann mit Hilfe eines mathematisch physikalischen Modells der Ort bestimmt werden, an dem die neuronale, elektrische Aktivität lokalisiert ist, welche die gemessene Feldverteilung erzeugt (sog. Dipollokalisierung). Das aktive Neuron lässt sich durch einen Dipol abbilden. Die Magnetfeldverteilung wird zur Quellenlokalisierung herangezogen. Theoretisch gibt es eine unendliche Anzahl von Quellenkonfigurationen, die das gemessene Feld erklären. Dieses sog. Inverse Problem ist nicht eindeutig lösbar. Das inverse Problem lässt sich einschränken, indem bekannte Informationen über die Quelle berücksichtigt werden. Theoretische Annahmen z. B. über die räumliche Ausdehnung reduzieren die Lösungsmöglichkeiten. Die Quellenlokalisierung basiert auf der Bestimmung einer Quellenkonfiguration anhand der gemessenen magnetischen Feldlinien in der Nähe des Kopfes. Zunächst wird eine Quelle an einer beliebigen Stelle im Kopf angenommen. Ausgehend von dieser Quelle wird eine theoretische Feldverteilung berechnet. Die Quellen, die die höchste Übereinstimmung zwischen dem gemessenen und dem berechneten Feld zeigt, werden als Lösung akzeptiert.

MEG – basierte - Dipolquellenanalysen können den Reorganisationseffekt durch Verschiebung des Dipolortes andeuten. Aussagen über die Verschiebung der kortikalen Repräsentationsareale können dabei im Seitenvergleich gemacht werden. Dies setzt voraus, dass die kortikale Repräsentation der Extremitäten symmetrisch ist. In einer Studie von Rossini et al. (1994) wurde die Symmetrie der somatosensorischen Repräsentation nach rechter und linker elektrischer Medianusstimulation bei gesunden Personen im MEG untersucht. Im Vordergrund der MEG - Messung im Zusammenhang mit der kortikalen Reorganisation steht die Lokalisation der Aktivität in kortikalen Strukturen. Hierfür wird ein Koordinatensystem für die Bestimmung der Dipollokalisierung konstruiert. Die frontal rostral Orientierung wird auf die x – Achse gelegt, die laterale Orientierung auf die y Achse und die rostral cranial Orientierung auf die z – Achse.

Bei chronischen Schmerzen wird eine Reorganisation des somatosensorischen Kortex erwartet, die sich über die Zeit verändert. Bei der Reorganisation wird von einer Ausweitung der angrenzenden Repräsentationsgebiete des betroffenen Areals ausgegangen. Laut White et al. (1997) kann von einer weitgehend symmetrischen Repräsentation der Körperoberfläche in der rechten und linken Hemisphäre ausgegangen werden. Kortikale Reorganisation kann daher als Abweichungswinkel von der symmetrischen Anordnung definiert werden. Ab einem Unterschied von 5 mm kann von einer tatsächlichen Reorganisation

gesprochen werden. Die Genauigkeit des MEG beträgt 1-2 mm. Die Lokalisation des Dipols lässt sich entweder in einem kartesischen Koordinatensystem (x, y, z) oder in einem Kugelmodell (r, δ , φ) angeben. Zur Definition eines Koordinatensystems, werden markante Punkte des Kopfes festgelegt, **Bild 10**. Der Ursprung des Koordinatensystems (A) liegt in der Mitte der Verbindungslinien zwischen dem rechten (PAR) und linken (PAL) präaurikulären Punkten, einer knöchernen Erhebung anterior zur Öffnung des Gehörganges. Die x'-Achse zeigt in Richtung Nasion (NAS). Die y'-Achse verläuft senkrecht zur x'-Achse. Die z'-Achse ist orthogonal zur x'- und y'-Achse. Die Ergebnisse der Dipollokalisierung werden in einem weiteren Koordinatensystem (B) berechnet. Der Ursprung befindet sich im Mittelpunkt der Kopfkugel. Dessen Achsen x, y, und z sind parallel zu den Achsen x', y' und z'. Die kortikale Repräsentation der Finger DI und DV werden durch die Polarkoordinaten r, δ und φ beschrieben. Zum Nachweis von Änderungen der kortikalen Organisation von SI erweist sich die Verwendung des Neigungswinkels δ als günstig. Die Verschiebung der kortikalen Repräsentation innerhalb von SI bildet sich hauptsächlich in der Änderung des Neigungswinkels δ ab. Die räumliche Veränderung wird mit dem Abweichungswinkel: $\cos(\delta) = z / \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$ angegeben. Zur Bestimmung der Größe der Handrepräsentation wird die Differenz des Abweichungswinkels für DI und DV berechnet. Als Maß für die kortikale Reorganisation wird die Differenz der Abweichungswinkel der Repräsentation von DI und DV verwendet. Dafür wird der Abweichungswinkel zwischen der Repräsentation des DI und des DV an der kranken Seite und als Kontrolle an der gesunden Seite derselben Person gemessen. Die Differenz der beiden Abweichungswinkel von DI und DV gibt Auskunft über die Reorganisation. Eine Winkelveränderung bedeutet, dass eine Reorganisation stattgefunden hat.

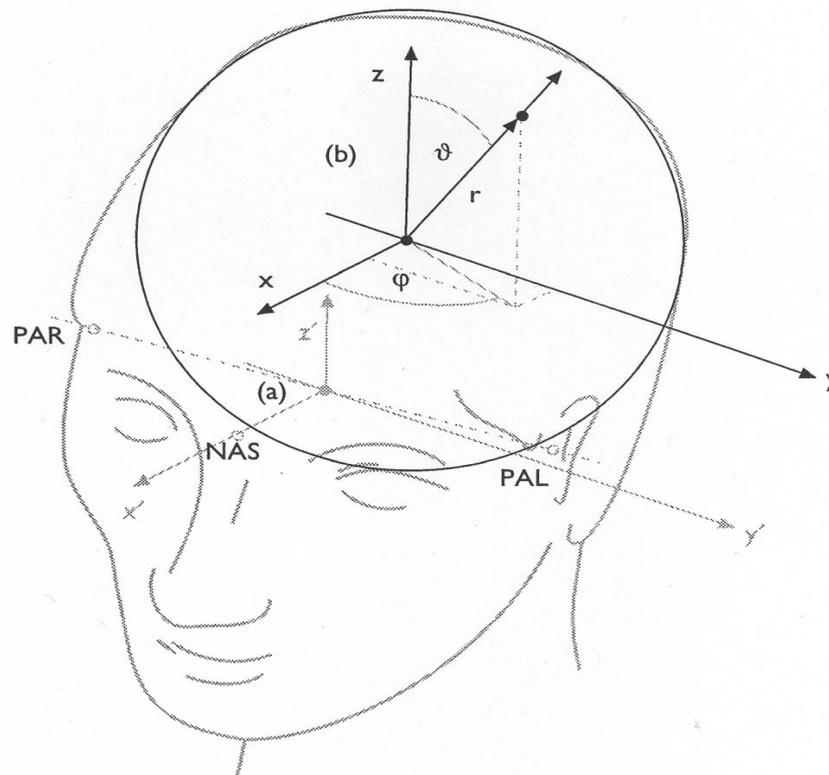


Bild 10: Darstellung des Koordinationssystems nach Braun et al., (2002).

Änderungen in der kortikalen Repräsentation der Finger entlang des postzentralen Gyrus können durch die Differenz des Thetawinkels zwischen den Dipollokalisierungen entsprechend der Stimulation von DI und DV der Hand quantifiziert werden.

2.6.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT zeichnet neben den einzelnen Bildern auch den zeitlichen Verlauf der Messung auf. Dadurch können Erregungsänderungen im Gehirn im Laufe von Denkprozessen sichtbar gemacht werden. Die fMRT stellt eine Möglichkeit dar, funktionelle Zusammenhänge biologischer Strukturen (die Stoffwechselaktivität von Hirnarealen) darzustellen.

Änderungen der lokalen Blutversorgung und der magnetischen Eigenschaften des Blutes können mit Hilfe des fMRT erfasst werden. Ogawa (1990) und Turner et al., (1991) konnten zeigen, daß Änderungen in der Oxygenierung des

Blutes zu Signaländerungen in fMRT-Bildern führen. Dies beruht auf der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaft von oxygeniertem und deoxygeniertem Blut. Während vollständig oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist und eine negative Suszeptibilität (Leitfähigkeit) aufweist, ist deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch (Malonek & Grinvald, 1996). Die Suszeptibilität des Hirngewebes entspricht eher dem des sauerstoffangereicherten Blutes, so daß es zu einer Störung der magnetischen Flußdichte in der Umgebung von Gefäßen mit sauerstoffarmem Blut kommt. Durch diesen Unterschied läßt sich bei einer Aktivierung, eine Signalerhöhung des betroffenen regionalen Hirngewebes nachweisen (Ladecola et al., 1994, Dirnagl et al., 1994).

Der Kern (Proton) des Wasserstoffatoms besitzt aufgrund seines Spins ein magnetisches Moment, das durch Anlegen eines statischen Magnetfelds ausgerichtet werden kann. Die Ausrichtung an diesem Magnetfeld wird durch eine Zeitkonstante (T_1) beschrieben. Durch Anlegen eines hochfrequenten elektromagnetischen Pulses können die Protonen aus der Ruhelage ausgelenkt werden und gehen nach Ausschalten des Impulses wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Aufgrund quantenmechanischer Effekte wird das Relaxationsverhalten der Protonen durch eine zusätzliche Zeitkonstante (T_2^*) bestimmt (Turner et al., 1991). Dieser Nachweis wird mit T_2^* -gewichtete Sequenzen durchgeführt. Dieser Effekt wird auch als BOLD (blood oxygenation level dependent)-Kontrast bezeichnet. Dies wurde 1992 erstmalig von Kwong et al., zum Nachweis funktionell aktivierter Hirnareale beim Menschen, nach einer visuellen Stimulation, gezeigt. Die verwendete Meßtechnik wird im Englischen als "functional magnetic resonance imaging" (fMRI) bezeichnet.

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

Zeitpunkten (Ruhezustand und stimulierter Zustand) können, durch statistische Testverfahren miteinander verglichen und die Unterschiede (=stimulierte Area-le) räumlich zugeordnet und dargestellt werden.

2.6.3 Quantitativ sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung (QST) zur Messung von Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen dient der Erfassung von Symptomen, die auf spezifische neurobiologische Mechanismen von chronischem Schmerz hinweisen. Dabei lassen sich Symptome einer veränderten Schmerzempfindlichkeit, wie z. B. eine thermische oder mechanische Hyperalgesie sowie Allodynie, beschreiben. Diese und andere Symptome charakterisieren zwei wesentliche neurobiologische Mechanismen, die zur Entstehung des neuropathischen Schmerzes beitragen. Der erste Mechanismus beschreibt als Symptom einer peripheren Sensibilisierung, eine erniedrigte Hitzeschmerzschwelle (Thermotestung), **Tabelle 2**. Der zweite Mechanismus beschreibt im Rahmen einer zentralen Sensibilisierung eine mechanische Hyperalgesie für Nadelreize sowie eine mechanische Allodynie (Taktile Testung). Die QST ist ein psychophysisches Testverfahren, das eine umfassende Untersuchung von somatosensorischen Funktionen ermöglicht.

Tabelle 2: QST Tests und Nervenfasertypen.

	Test	Fasersystem
Thermotestung	Wahrnehmungsschwellen	A δ, C
	Warm-Schwelle	C
	Kalt-Schwelle	A δ
	Schmerzschwellen	A δ, C
	Warm-Schwelle	C
	Kalt-Schwelle	A δ
Taktile-Testung	taktile Wahrnehmungsschwelle	A δ, A β
	Mech. Schmerzschwelle	A δ , A β
Vibrations-Testung	Vibrationsschwelle	A β
Druckschmerz	Druckschmerzschwelle	A δ, A β

Thermotestung

Die thermische Testung setzt Wärme- und Kältereize ein und charakterisiert damit den Funktionszustand der schmerzleitenden Nervenfasern (C- und A δ Fasern). Mit dieser Untersuchung soll die Rückbildung der anästhetischen

oder hyperästhetischen Zone sowie die Regeneration im Verlauf der medikamentösen Behandlung gemessen und erfasst werden. Die Testung erfolgt mit einem Thermotester (MSA Thermotest[®], Somedic, Schweden). Mit diesem Gerät wird die Kalt- und Warmschwelle sowie die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle an der betroffenen und nicht betroffenen Hand bestimmt.

Taktile Testung

Die taktile Testung wird mit einer standardisierten Methode, von Frey Haare, durchgeführt. Von Frey Haare bestehen entweder aus Tierborsten oder Nylonfilamenten. Dabei werden verschiedene von Frey Haare mit einer Kraft von 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256mN verwendet (Weinstein 1968, Fruhstorfer et al 2001). Es wird mittels einer modifizierten Grenzwert-Methode (method of limits) in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle an der betroffenen und nicht betroffenen Hand bestimmt. Die Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle erfolgt mit einer standardisierten Nadelreizstimulation und einer Kraft von 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN. Die Stimulatoren besitzen eine Kontaktfläche von 0.2 mm im Durchmesser.

Vibrations Testung

Für die Bestimmung der Vibrationsschwelle wurde eine Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) verwendet. Die Stimmgabel wird über einem knöchernen Vorsprung der betroffenen und nicht betroffenen Hand über dem Processus styloideus ulnae aufgesetzt.

Druckschmerz

Die Druckschmerzschwelle wird mit einem Druckalgometer und einer Kraft von 200 N (Wagner Instrument, Greenwich, USA) bestimmt. Dieser Stimulator wird zuerst auf der gesunden und danach auf der betroffenen Hand über dem Muskulus Thenar aufgebracht. Zur Charakterisierung des Tiefenschmerzes wird die Druckschmerzschwelle über dem entsprechenden Muskel bestimmt.

Mechanischen Allodynie

Zur Bestimmung der mechanischen Allodynie an der betroffenen und nicht betroffenen Hand wird ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren mit standardisierten Stimulusintensitäten mit einer Kraft von 8, 16, 32, 6, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN verwendet. Des Weiteren wird ein Set von drei Stimulatoren für

leichte Berührungsreize eingesetzt. Dies beinhalten ein Wattebausch, ein Q-Tipp sowie ein weicher Make-up Pinsel.

3 Experimenteller Teil

3.1 Hypothesen

Die oben dargestellte theoretische Betrachtung verdeutlicht, dass in Folge von chronischen Schmerzen und von Nervenverletzungen sowie durch Training, der somatosensorische Kortex und die schmerzassoziierten Areale sowie der motorische Kortex Plastizität aufweisen. Dies soll in der vorliegenden Arbeit an Patienten mit chronischen Schmerzen am Krankheitsbild des CRPS in zwei Behandlungsgruppen vor und nach der Therapie untersucht werden. Die eine Behandlungsgruppe erhält eine Kombinationsmedikation mit Morphin und Memantine (Verumgruppe), die andere Gruppe erhält Morphin und Plazebo (Plazebogruppe). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsverarbeitung und die damit verbundene Krankheitsbewältigung sowie die Emotion einer Person, einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben kann. Daraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

Hypothesen zum Schmerzverlauf

Hypothese 1 In der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation wird eine signifikante Reduktion der Schmerzen im Pre-, Postvergleich erwartet, im Vergleich zur Plazebogruppe mit der Monotherapie.

Hypothesen zur kortikalen Reorganisation

MEG

Hypothese 1 Bei chronischen Schmerzen verändert sich die entsprechende kortikale Repräsentation der Finger DI und DV der betroffenen Hand in SI im Vergleich zur Repräsentation der nicht betroffenen Hand.

Hypothese 2 In der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation ist das Ausmaß der kortikalen Reorganisation (DI, DV) in SI nach der Behandlung stärker ausgeprägt als bei der Plazebogruppe mit Morphin alleine.

Die Anwendung der Kombinationstherapie bewirkt eine Vergrößerung der Repräsentation von DI und DV auf der

betroffenen Seite, die sich in einer Vergrößerung der Thetawinkeldifferenz zwischen DI und DV abbilden wird. Die Anwendung der Kombinationstherapie bewirkt eine Verkleinerung der Repräsentation von DI und DV auf der gesunden Seite, die sich in einer Verkleinerung der Thetawinkeldifferenz zwischen DI und DV abbilden wird.

- Hypothese 3 Die Veränderung der kortikalen Reorganisation steht im Zusammenhang mit der Schmerzintensität.
- Hypothese 4 Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung (verminderte Gesamtaktivität, erhöhter Gesamtstress, katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und Depressivität) und der kortikalen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex.

fMRT

- Hypothese 1 In der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation wird eine Veränderung der BOLD-Aktivität (kortikale Reorganisation) im primären somatosensorischen Kortex (SI) erwartet im Vergleich zur Plazebogruppe mit Morphin.
- Hypothese 2 In beiden Gruppen Verum und Plazebo zeigt sich eine BOLD-Aktivität in den somatosensorischen- und schmerzassoziierten kortikalen Arealen während der Bedingung „Faustschluss der erkrankten Hand“ vor der Therapie.
- Hypothese 3 Die Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation zeigt im Gegensatz zur Plazebogruppe eine Veränderung in der BOLD-Aktivität in der Bedingung „Faustschluss der erkrankte Hand“ im somatosensorischen Kortex und in den schmerzassoziierten kortikalen Arealen nach der Therapie.
- Hypothese 4 In der Gesamtstichprobe zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Schmerzintensität und dem Ausmaß der BOLD-Aktivität (kortikale Reorganisation) im

sensomotorischen (SI, MI) Kortex und in den schmerzassoziierten Arealen.

Eine erfolgreiche Schmerzreduktion mittels der Kombinationsmedikation in der Verumgruppe geht mit einer veränderten BOLD-Aktivität (Rückbildung der kortikalen Reorganisation) im sensomotorischen Kortex (SI, MI) und den schmerzassoziierten Arealen einher.

Hypothese 5 Es besteht ein Zusammenhang zwischen der kortikalen Reorganisation und den Parametern, die im Zusammenhang mit Schmerz stehen.

Hypothesen zu Psychometrische Daten

Hypothese 1 In der Verumgruppe wird erwartet, dass sich das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung nach der Therapie (verminderte Gesamtaktivität, erhöhter Gesamtstress, katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und Depressivität) im Vergleich zur Plazebogruppe verringert.

Hypothesen zu Psychophysikalischen Parametern (QST)

Hypothese 1 Es wird angenommen, dass unter der Einnahme der Kombinationsmedikation in der Verumgruppe die Differenz der Temperatur-, Schmerz- und der mechanischen Schwelle sowie in der Druckschmerzschwelle zwischen der gesunden und der kranken Hand abnimmt im Vergleich zur Plazebogruppe.

Hypothese 2 Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmass der kortikalen Reorganisation und der funktionellen Regeneration (QST) in der Peripherie.

Verträglichkeit der Prüfmedikation

Es soll überprüft werden, ob in der Gruppe, die die Kombinationsmedikation erhalten hat, stärkere Nebenwirkungen auftreten als in der Gruppe der Monomedikation.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Sowohl Studienteilnehmer als auch Behandler können nicht unterscheiden, wer die Kombinationsmedikation und wer die Monomedikation erhält.

3.2 Empirische Untersuchung

Ziel der Studie ist es, die Untersuchung der Wirksamkeit des NMDA-Rezeptor Antagonisten Memantine kombiniert mit Morphin bei der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen beim CRPS I und II auf die kortikale Reorganisation, und die periphere Regeneration. Ein weiterer Aspekt ist es zu untersuchen, inwieweit psychologische Prozesse einen Einfluss auf die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit bei chronischen Schmerzen haben. Um diese Fragestellungen zu beantworten, wurden 15 Patienten mit chronischen Schmerzen in einem plazebokontrollierten randomisierten Doppelblinddesign untersucht und in einer Längsschnittuntersuchung betrachtet.

3.2.1 Experimentelles Design

Die beiden Untersuchungsgruppen werden vor und nach der 8 wöchigen Medikamentengabe diagnostisch untersucht. Zur Veranschaulichung wird das experimentelle Design in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: Experimentelles Design.

8			
	Verumgruppe		Plazebogruppe
W	Morphin	randomisierte	Morphin
O	Memantine	Zuordnung zu	Plazebo
C	Physio-, Ergo-	den Gruppen	Physio-, Ergo-
H	therapie		therapie
E			
N			

- Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)
- Magnetoenzephalographie (MEG)
- Psychologische Tests
- Quantitative sensorische Testung (QST)

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Untersuchung werden Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 65 Jahre alt sind und seit mindestens 6 Monaten an einem CRPS I oder II an der oberen Extremität erkrankt sind.

Nachfolgend sind die Einschlusskriterien aufgeführt:

- Mäßige bis starke Bewegungsschmerzen und / oder Ruheschmerzen an der betroffenen Hand mit einer Schmerzstärke von mindestens 3 auf einer visuellen Analogskala (VAS) 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz,
- Männliche und weibliche Personen,
- Einwilligungsfähige Patienten und Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
- Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstestes bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Die Ausschlusskriterien lauten allgemein:

Patienten, die an den nachfolgenden Erkrankungen erkrankt sind, können an der Untersuchung nicht teilnehmen:

- Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung und starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit,
- Chronischer Missbrauch wie z. B. Alkohol, Drogen, Psychopharmaka, Analgetika,
- Bekannte psychiatrische Erkrankungen (aktive und zurückliegende bzw. therapierte und untherapierte Psychosen, Depressionen, aktuelle post-traumatische Belastungsstörung, etc.).

Ausschlusskriterien aufgrund der Applikation von Memantine und/oder Morphin:

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

Für die kernspintomographischen Untersuchungen werden folgende Ausschlusskriterien definiert:

Aufgrund der geplanten kernspintomographischen und magnetoenzephalographischen Untersuchung müssen Patienten mit Metallimplantaten wie z. B.:

- Spirale,
- Metallsplitter/Granatsplitter,
- feste Zahnsperre,
- Dauerakupunktur (Akupunkturnadel),
- Insulinpumpe, Herzschrittmacher, Intraaortales Ballonpumpen, Metallprothesen etc.,
- Tätowierungen.

ausgeschlossen werden. Darüber hinaus werden Patienten, die schwanger, an einer eingeschränkten Temperaturregulation, schwere Kreislauferkrankung, Gehörerkrankung oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche oder an einer Klaustrophobie erkrankt sind, ausgeschlossen.

3.2.3 Patienten

Die Studienteilnehmer werden in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Abteilung für Hand-, Plastische und Verbrennungschirurgie rekrutiert. An der Studie nehmen insgesamt 15 Patienten im Alter zwischen 29 und 65 Jahren teil. Das durchschnittliche Alter der acht Frauen und sieben Männer beträgt zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 49,67 Jahre (SD=11,30). Bei 11 Studienteilnehmern wird CRPS I, bei 4 Teilnehmern CRPS II diagnostiziert. 8 Patienten sind an der rechten Hand an CRPS erkrankt, bei 7 Patienten ist die linke Hand betroffen. Die dominante Hand ist bei allen Patienten die rechte Hand. Im Durchschnitt leiden die Patienten 11,87 Monate (SD=10,42) an CRPS. Weitere Personendaten können der **Tabelle 4** entnommen werden.

Die Patienten werden über den Ablauf und den Inhalt der Studie aufgeklärt und müssen zu allen Untersuchungen schriftlich ihre Zustimmung geben (siehe Anhang Patienteninformation). Die Teilnahme erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Für die Anreise zu den Untersuchungen in Tübingen und gegebenenfalls Übernachtungskosten erhielten die Patienten eine Unkostenentschädigung. Die nachfolgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die klinischen Daten der Patienten, die an der Studie teilnehmen.

Tabelle 4: Klinische Daten der Stichprobe (n=15) bei Eintritt in die Studie.

Code	Ge- schlecht	CRPS Form	Alter Jahre	Erkran- kungszeit Monate	erkrankte Seite	Baseline Ruhe schmerz VAS	Baseline Bewegungs schmerz VAS
01	männlich	I	49	20	Rechte Hand	5.5	5.5
02	männlich	II	57	4	linke Hand	4	2.5
03	männlich	I	59	6	linke Hand	6	8
04	weiblich	I	30	12	Rechte Hand	8.5	10
07	weiblich	II	50	26	linke Hand	8	9
08	weiblich	II	43	30	rechte Hand	8	6
09	männlich	I	43	6	linke Hand	5	3
10	weiblich	I	58	8	linke Hand	10	8
11	weiblich	I	36	4	rechte Hand	9	9.5
12	weiblich	I	62	4	rechte Hand	7.5	7
13	männlich	I	29	5	rechte Hand	0	3
14	männlich	I	65	14	linke Hand	4	8
15	weiblich	I	58	4	rechte Hand	5.5	8.5
19	weiblich	II	51	29	linke Hand	8	10
215	männlich	I	55	6	rechte Hand	4	5

3.2.4 Prüfmedikation

Die Verumgruppe erhält eine Kombinationsmedikation aus dem Opioid MST® und dem NMDA-Rezeptor Antagonisten Memantine (Ebixa®). Der Placebogruppe wird zusätzlich zum Opioid MST® ein Placebopräparat aus Traubenzucker gegeben. Memantine wird jeweils als 10mg Tablette oral verabreicht. Die Herstellerfirma Merz (Frankfurt) stellt Ebixa® und das entsprechende Placebopräparat in verblindeter Form zur Verfügung. Beide Präparate sehen identisch aus und können nur über einen Code identifiziert werden. Die Medikamente werden von der Universitätsapotheke Tübingen in Gläser abgefüllt. Die Zuweisung zur Verum- bzw. Placebogruppe erfolgt mit Hilfe eines Computerprogramms durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, die ebenfalls mit der Führung des Codes betraut ist. MST® wird von der Universitätsapotheke zur Verfügung gestellt.

Die Medikamentengabe beträgt 56 Tage. In beiden Gruppen beginnen die Patienten unverblindet mit der Einnahme von 10 mg Morphin pro Tag. Die Eindosierungsphase des Opiats erfolgt nach dem ersten Untersuchungsblock (MEG-, fMRT, QST-Messung, psychologische Tests) und wird jeden zweiten Tag um 10 mg erhöht bis eine Maximaldosis von 30 mg am 5. Tag erreicht wird. Die Dosis von 30 mg Morphin wird weitere 51 Tage beibehalten. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, wird die bisherige nicht-opioidhaltige analgetische Medikation der Patienten initial beibehalten. Im Verlauf der Eindosierung des Opioides MST® wird ein Ausschleichen der vorbestehenden Nicht-Opioid-Medikation im Sinne einer Reduktion auf ein Minimum versucht.

Die Verumgruppe beginnt am 6. Tag mit der Memantine-Eindosierungsphase. Die Anfangsdosierung von Memantine beträgt 10 mg/Tag und wird jeden zweiten Tag um weitere 10 mg gesteigert. Ziel ist es, eine Dosierung von 40 mg/Tag zu erreichen. Die Applikation des Placebopräparates erfolgt in der gleichen Art und Weise wie in der Verumgruppe.

3.2.5 Physio- und Ergotherapie

Die Physio- und Ergotherapie wird nach dem Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen bei den stationären Patienten in der Abteilung für Physiotherapie durchgeführt. Die ambulanten Patienten durchlaufen das gleiche Behandlungsprogramm basierend auf dem Konzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen. Die individuell ausgewählten niedergelassenen Physiotherapeuten werden telefonisch und schriftlich in das Therapiekonzept eingewiesen. Die Physio- und Ergotherapie wird in beiden Gruppen begleitend zur 8-wöchigen medikamentösen Behandlung durchgeführt.

Physio - und ergotherapeutisches Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen

Die Patienten führen zweimal täglich (eine Stunde) unter Anleitung der Krankengymnasten und Ergotherapeuten Übungen durch. Zu Beginn des stationären Aufenthaltes werden verschiedene krankengymnastische und ergotherapeutische Verfahren erklärt und demonstriert, die von den Patienten selbständig

zwei- bis dreimal täglich zusätzlich durchzuführen sind. Der Verlauf wird täglich durch Messung der Bewegungsausmaße dokumentiert.

Physiotherapie

Eine manuelle Lymphdrainage wird einmal täglich durchgeführt. Dabei wird die Zirkulation in den Lymphgefäßen angeregt und damit der Schwellungszustand der Extremität reduziert.

Die manuelle Therapie spielte eine zentrale Rolle in der Behandlung von CRPS Patienten. Bei dieser Methode kann der Therapeut speziell die betroffene Extremität behandeln und individuelle Behandlungsverfahren anwenden. Zur Anwendung kommen:

- Massagen
- passive und aktiv unterstützte Gelenkmobilisierung

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

Die propriozeptive neuromuskuläre Faszilisation (PNF) ist ein Behandlungskonzept, welches auf neurophysiologischer Basis, vergleichbar mit der Vojta- oder Bobath-Therapie, durchgeführt wird. Es sollen kortikale Bewegungsmuster gebahnt werden, die durch den Therapeuten verbal, taktil und propriozeptiv angeleitet werden. So können Gelenke mobilisiert, Bewegungsausmaße verbessert und die Kraftentfaltung gesteigert werden.

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

- Powerweb (Gummi zur Kraftsteigerung der intrinsischen Muskulatur),
- Softball und Moosgummiball (zum Üben des Faustschlusses).

Beim Training im Fitnessraum wird der allgemeine Trainingszustand des Patienten verbessert. Eine Teilnahme an diesen Maßnahmen ist freiwillig. In der Regel geht eine Verbesserung des allgemeinen Trainingszustandes mit einer verbesserten Gesamtsituation des Patienten einher.

Ergotherapie

Die Ergotherapie soll die Patienten auf die täglichen Lebensaufgaben vorbereiten und eine Wiedereingliederung ins Arbeitsleben ermöglichen. Dabei kommen verschiedene Verfahren wie z. B. ein Kochtraining zur Anwendung, die unter dem Begriff "Activity of Daily Life (ADL)" zusammengefasst werden.

Bei Bedarf wird durch den behandelnden Arzt eine individuelle Schiene verordnet, die Bewegungsausmaße verbessern und Kontrakturen verhindern sollen:

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

3.2.6 Psychometrische Messinstrumente

Für die detaillierte Erfassung der Veränderung der Schmerzsymptomatik und den Parametern der Schmerzverarbeitung werden psychometrische Messinstrumente eingesetzt. Die psychologische Diagnostik soll Aufschluss geben über den Grad der subjektiven Beeinträchtigung durch die chronischen Schmerzen und über die gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung, sowie das damit verbundene Krankheitsverhalten und die emotionale Befindlichkeit. Dazu werden die nachfolgend beschriebenen Fragebögen eingesetzt.

Allgemeine Depressions- Skala-Kurzform (ADS-K)

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

Dash Fragebogen

Der Dash-Score (Disability of Arm, Shoulder and Hand) wurde von der "American Academy Orthopaedic Surgeons" 1997 zusammen mit dem "Council of Musculoskeletal Speciality Societies" als ein Messinstrument zur Erfassung von Funktionsbehinderungen an der oberen Extremität entwickelt. Es handelt sich um einen „self-report-Fragebogen“, der die subjektive Wahrnehmung des Betroffenen in Bezug auf seinen derzeitigen Zustand erfasst. German übersetzte 1999 den Test in die deutsche Sprache. Der Dash-Score gliedert sich inhaltlich in 3 Teile: Funktion, Symptomatik und spezielle Aktivität (z. B. Musiker, Athleten). Auf Grund einer Erst- und Zweiterfassung, bzw. Erfassung vor und nach der Therapie, dient der Dash-Score perfekt zur Beurteilung einer Behandlungsmethode.

Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)

Der Fragebogen zur Lebenszufriedenheit wurde von Fahrenberg et al., (2000) entwickelt, um auf einer siebenstufigen Skala (erste Stufe=sehr unzufrieden; siebte Stufe=sehr zufrieden) 10 Bereiche aus dem Leben (Gesundheit, Arbeit und Beruf, finanzielle Lage, Freizeit, Ehe und Partnerschaft, Beziehung zu den eigenen Kindern, eigene Person, Sexualität, Freunde, Bekannte und Verwandte, Wohnung) auf die Zufriedenheit abzufragen. Jeder Bereich beinhaltete 7 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" gaben 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.

Multidimensional pain inventory – deutsche Version(MPI-D)

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 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“.

Disability Index (D-I)

Der D-I wurde speziell für Patienten mit Schmerzen entwickelt (Pollard, 1984; Tait et al. 1987, Tait et al., 1990). Die inhaltlich und formal mit dem Original übereinstimmende deutschsprachige Übersetzung (Dillmann et al., 1994) besteht aus sieben Items, die folgende Bereiche erfassen: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten. Im Fragebogen sind jedem Bereich einige kurze zusätzliche Erläuterungen beigefügt, die verdeutlichen sollen, welche Arten von Tätigkeiten gemeint sind (Tabelle 5). Anhand einer 11-stufigen Ratingskala von "0 = keine Behinderung" bis "10 = völlige Behinderung" sollte der Patient den Einfluss der Schmerzen auf die einzelnen Lebensbereiche angeben.

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

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

Tamper Scale of Kinesiophobia – deutsche Version (TSK)

Die Tamper Scale (s. Anhang) misst die Angst vor Schmerzen in Bezug auf körperliche Aktivität und damit die Bewegungsmeidung. Dieser Fragebogen

enthält 17 Items wie z. B.: ich habe Angst, dass ich mich möglicherweise verletze, wenn ich Sport treibe, die auf einer 4-stufigen Skala (erste Stufe = überhaupt nicht einverstanden, vierte Stufe = völlig einverstanden) von den Patienten bewertet werden, **Tabelle 5**. Bei der vorliegenden Arbeit wurde eine deutsche Version des Fragebogens, die von Miller et al., (1991) übersetzt wurde, verwendet.

Tabelle 5: Fragebögen mit zu erhebenden Variablen.

Fragebogen	Variable
ADS-K Allgemeine Depressions- Skala- Kurzform (Hautzinger 1992)	Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung depressiver Symptome.
Dash Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (Germann, Wind, Harth 1999)	Ein Instrument zur Erfassung von Funktions- behinderungen an der oberen Extremität: - Funktion - Symptomatik - Spezielle Aktivität - Gesundheit
FLZ Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (Fahrenberg, Myrtek, Schumacher & Brähler 2000)	- Arbeit und Beruf - Finanzielle Lage - Freizeit - Ehe und Partnerschaft - Beziehung zu den eigenen Kindern - Eigene Person - Sexualität - Freunde, Bekannte und Verwandte - Wohnung
FSS Fragebogen zur Erfassung schmerz- bezogener Selbstinstruktion (Flor 1991)	Instrument zur Erhebung positi- ver/förderlicher Selbstinstruktionen und hin- derlicher/katastrophisierender Selbstinstrukti- onen
KFB Kurzer Fragebogen zur Belastung (Flor 1991)	Instrument zur Erfassung der momentanen Belastung des Patienten: - sozialen Stress - Stress bei der Arbeit - Stress in der Partnerschaft - Stress im Alltag
MPI-D Deutsche Version des West Haven- Yale Multidimensionalen Schmerz- fragebogens (Kerns, Turk & Rudy, 1985; Flor et al., 1990)	- Schmerzintensität - Beeinträchtigung durch den Schmerz - soziale Unterstützung - affektive Verstimmung - Lebenskontrolle - Reaktion des Partners - Aktivitätsniveau

D-I Disability Index (Tait et al. 1987)	Beeinträchtigung durch die Verletzung in folgenden Bereichen <ul style="list-style-type: none"> - Familiäre und häusliche Verpflichtungen - Erholung - soziale Aktivitäten - Beruf - Sexualleben - Selbstversorgung - Lebensnotwendige Tätigkeiten - Schmerzintensität in Ruhe - Schmerzintensität in Bewegung - Nebenwirkungen der Medikation
Schmerztagebuch	
SF-36 Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand; Deutsche Version des SF-36 (Bullinger et al. 1995; Bullinger et al. 1998)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> - körperlicher Funktion - körperlicher Rollenerfüllung - emotionaler Rollenerfüllung - sozialer Funktion - Schmerz - psychischem Wohlbefinden - Vitalität - allgemeiner Gesundheitswahrnehmung
TSK Deutsche Version der Tamper Scale of Kinesiophobia (Miller et al. 1991)	Der TSK Fragebogen misst die Angst vor Schmerzen in Bezug auf körperliche Aktivität und damit die Bewegungsmeidung.

Schmerztagebuch

Über den Zeitraum der 8-wöchigen Studie führen die Patienten ein tägliches Schmerztagebuch (s. Anhang), in dem die Intensität des Ruheschmerzes auf einer visuellen Analogskala (VAS, 0-10), morgens, mittags und abends dokumentiert wird. Auf der Skala ist der Wert 0 mit keinem Schmerz und der Wert 10 mit den stärksten vorstellbaren Schmerzen definiert. Weiterhin tragen die Patienten den Schmerzverlauf anhand der VAS vor, während und nach der Physiotherapie ein. Die Erfassung von Nebenwirkungen (Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfdruck, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, innere und motorische Unruhe, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen) erfolgt mit Hilfe einer 3-stufigen Skala (keine - mäßig - stark). Zusätzlich wird das allgemeine Wohlbefinden, die Stimmung, der Schlaf und der Stuhlgang über eine 3-stufige Skala (gut- mittel-schlecht) erfragt. Des Weiteren können die Patienten unter der Rubrik „Tagesbesonderheiten“ tagesaktuelle Belastungen in dem Tagebuch angeben. Die Eintragungen in das Schmerztagebuch werden wöchentlich kontrolliert und mit den Patienten besprochen.

3.2.7 Psychophysiologische und physiologische Messungen

3.2.7.1 Die magnetoenzephalographische Untersuchung

Mit Hilfe der magnetoenzephalographischen Untersuchung wird bei den 15 Patienten das somatosensorisch evozierte Magnetfeld im SI während einer taktilen Stimulation der Finger aufgezeichnet. Dafür wird das somatosensorisch evozierte Feld mit einem 151 kanaligen MEG Ganzkopfsystem erfaßt. Die Patienten werden über den Untersuchungsablauf und das Untersuchungsgerät informiert. Das Gerät ist sehr störungsanfällig. Darum tragen die Patienten Klinikkleidung, die keine Metalle beinhaltet. Die Messung erfolgt in sitzender Position und der Dewar (Messkopf) wird auf 30° geneigt. Zur Kopflokalisation werden drei Spulen am Nasion und am rechten und linken präaurikularen Punkt angebracht. Die Patienten werden nacheinander an den Endgliedern des Daumens (DI) und des kleinen Fingers (DV) an beiden Händen taktil stimuliert. Die taktilen, nicht schmerzhaften Reize werden mit Hilfe eines selbstentwickelten Stimulationsapparates und dazugehörigem Steuerprogramm erzeugt. Die Methode wurde in vorangegangenen Experimenten erprobt (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998). Pro Reizort werden 500 Reize von 100 ms Dauer am Endglied des jeweiligen Fingers appliziert (Interstimulusintervall: 500 ms, +/- 50 ms). Als Stimulator wird ein pneumatisch betriebener Clip verwendet, der mit einer Membrane bespannt ist (BTI, Biomagnetic Technologie Inc., San Diego). Diese Membran wölbt sich mittels Druckluft gegen den Finger und erzeugt so einen nicht-schmerzhaften Berührungsreiz. Die Reizgeschwindigkeit wird über elektrische Ventile gesteuert. Das Öffnen und Schliessen der Ventile ist mit einem klickenden Geräusch verbunden. Damit dieses Geräusch nicht als auditive Stimulation in die Messung mit eingeht, wird den Patienten über eine Ohrmuschel ein zeitgleiches Rauschen dargeboten, das den Klicklaut übertönt. Nach der Messung wird die Kopfbewegung dokumentiert. Dies erfolgt durch eine Kopflokalisation am Beginn und am Ende der Messung mit Hilfe der drei Spulen. Messungen mit einer Kopfbewegung von mehr als 0,5 Zentimeter werden wiederholt.

3.2.7.2 Die funktionelle magnetresonztomographische Untersuchung

Die funktionelle Magnetresonztomographie (fMRT) wird eingesetzt, um Veränderungen der kortikalen Organisation im primären sensomotorischen Kortex (M1/S1) sowie in schmerzassoziierten Arealen wie der Insula, der Amygdala, dem Thalamus, dem primären und sekundären sensomotorischen Kortex (SI, SII), dem präfrontalen Kortex und dem ACC, etc.) zu bestimmen. Die funktionelle Magnetresonztomographie wird an einem 3 Tesla Ganzkörpertomographen von Siemens (Trio, 8 Kanal Kopfspule) durchgeführt. Die Messung wird mit 30 Schichten (3 mm Schichtdicke, 1 mm Abstand), mit einer T2-gewichteten Echo-Planar-Sequenzen (EPI); einer Wiederholzeit (TR) = 2,5 s, einer Bildmatrix = 64 x 64, einer Echozeit (TE) = 30 ms und einem Kippwinkel = 90° durchgeführt, die den gesamten Kopf abdeckte.

Die Patienten werden über den Inhalt und den Ablauf der Untersuchung informiert, erhalten eine schriftliche Information und geben ihr schriftliches Einverständnis für die Untersuchung (siehe Anhang Probanden-Information MRT). Vor der Messung müssen die Patienten alle ferromagnetischen Stoffe, wie z. B. Schmuck, Uhr, Brille, Zahnprothese, Zahnspange, Hörhilfe etc., entfernen. Während der Messung tragen die Patienten spezielle Klinikkleidung, um sicherzustellen, dass eventuell enthaltene Metallpartikel der Bekleidung keine Störungen bzw. Verletzungen verursachen. Die Messung der Patienten erfolgt in liegender Position.

Die Veränderungen in der BOLD-Aktivität (blood oxygen level dependent) werden während eines durchgeführten Faustschlusses in einem Blockdesign (6 „Scans“ Durchführung, 6 „Scans“ Pause) gemessen. Im ersten Durchgang wird die gesunde und im zweiten Durchgang die erkrankte Hand untersucht. Die Aufgaben werden den Patienten mit Hilfe von Farben (Blau = Ruhe, Grün = Durchführung des Faustschlusses), in den Scanner projiziert. Ein Aufgabenblock hat die Dauer von 13 Sekunden. Zwischen den Aufgabeblocks befindet sich ein Ruheblock mit einer Dauer von 15 Sekunden. Nach dem Wechsel der Hand schätzen die Patienten auf der VAS die Schmerzstärke während des durchgeführten Faustschlusses ein.

Um die gleiche Kraftentwicklung der gesunden und der kranken Hand während des Faustschlusses zu gewährleisten, werden die Patienten aufgefordert einen

Gummiball mit einem Druckmessgerät zu drücken. Dadurch kann sichergestellt werden, dass der Faustschluss mit der kranken und mit der gesunden Hand in gleicher Intensität in der Pre- und Post-Messung erfolgt. Die Durchführung des Faustschlusses mit der gleichen Intensität wird vor der Messung geübt. Als Taktgeber zum Öffnen und Schließen der Faust, wird vor Beginn der Messung mit Hilfe eines Metronoms einen Takt (Hz) über Kopfhörer eingespielt.

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

3.2.7.3 Die quantitativ sensorische Testung

Zur Bestimmung der individuellen Sensibilität der erkrankten Hand für nicht-schmerzhafte und schmerzhafte Reize wird vor und nach der 8-wöchigen Therapie eine quantitative sensorische Testung (QST) durchgeführt. Die nicht betroffene Hand wird als Kontrollseite für die betroffene Hand verwendet.

Bestimmung von thermischen Schwellen und Schmerzschwellen

Mit dieser Untersuchung wird die Rückbildung der anästhetischen Zone im Verlauf der Regeneration gemessen und erfasst. Die Testung erfolgt mit einem Thermotester (MSA Thermotest[®], Somedic, Schweden), der in der klinischen Routinediagnostik zur Funktionsdiagnostik der schmerz- und temperaturleitenden Nervenfasern (C-Fasern und A- δ Fasern) eingesetzt wird. Mit diesem Gerät wird die Kalt- und Warmschwelle sowie die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle an der betroffenen und nicht betroffenen Hand bestimmt. Hierzu wird eine Thermode auf das betroffene und nicht betroffene Areal der Haut aufgelegt. Alle Schwellen werden mittels kontinuierlich auf- oder absteigender Temperaturstimuli (1°k/s) bestimmt, die nach Drücken einer Stop-Taste durch den Patienten beendet werden. Die Basistemperatur zu Beginn jedes Untersuchungsgangs betrug 32°C. Die Kontaktfläche der Thermode liegt bei ca. 13 cm². Als durchschnittliche Schwelle wird der Mittelwert aus drei Messungen verwendet.

Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle

Hierzu werden von Frey Haare eingesetzt. Mittels einer modifizierten Grenzwert-Methode (method of limits) wird in fünf Serien auf- und absteigender

Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle an der betroffenen und nicht betroffenen Hand bestimmt (Weinstein 1968, Fruhstorfer et al 2001). Beginnend mit einer applizierbaren Kraft von 16 mN werden anschließend das von Frey Haar der jeweils nächsten niedrigeren Intensität aufgebracht, bis der Patient keine Berührung mehr spürte. Die entsprechend applizierte Kraft repräsentiert den ersten Schwellenwert. Jetzt erfolgte eine Umkehrung der Applikationsreihfolge mit der nächsten höheren Intensität usw., bis erneut eine Berührung beim Aufsetzen des von Frey Haares gespürt wird (zweiter Wert). Darauf folgt eine erneute Umkehr zu niedrigeren Intensitäten usw., bis insgesamt fünf erste und fünf zweite Werte gefunden werden, die die Wendepunkte zur Schwellenbestimmung darstellten.

Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle

Die Bestimmung erfolgt mit Nadelreizstimulatoren. Die Werte werden mittels einer modifizierten „Grenzwert-Methode“ (method of limits) in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle an der betroffenen und nicht betroffenen Hand bestimmt. Der Untersucher benutzt verschiedene Nadelreizstimulatoren, um die mechanische Schmerzschwelle der Haut zu bestimmen. Die Haut des Patienten wird beim Aufbringen der Nadelreize nur von der Nadel selbst und nicht von Teilen der Führungsröhre des Stimulators berührt. Das Aufbringen und Wegnehmen der Nadel wird in einer „weichen“ Bewegung durchgeführt mit einer Andruckphase von zwei Sekunden. Beginnend mit einer applizierbaren Kraft von 8 mN wird anschließend der Reizstimulator der darauffolgenden höheren Intensität aufgebracht, bis die Wahrnehmung der Berührung der Haut ihre Qualität veränderte mit dem zusätzlichen Eindruck eines „Stechens“. Die entsprechende applizierte Kraft repräsentiert den ersten Schwellenwert. Sobald die erste Schmerzwahrnehmung berichtet wird, erfolgt eine Umkehrung der Applikationsreihfolge mit der nächsten kleineren Intensität usw., bis keine Schmerzwahrnehmung, sondern nur noch eine nicht „stechende“ Berührung beim Aufsetzen des Reizstimulators gespürt wird (zweiter Wert). Jetzt erfolgt eine erneute Umkehr zu höheren Intensitäten usw. bis insgesamt fünf erste und fünf zweite Werte gefunden werden, die die Wendepunkte zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle darstellen.

Bestimmung der Vibrationsschwelle

Für die Bestimmung der Vibrationsschwelle wird eine Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) verwendet. Die Stimmgabel wird über einem knöchernen Vorsprung der

betroffenen und nicht betroffenen Hand über dem Processus styloideus ulnae aufgesetzt. Die Vibrationsschwelle wird in drei Serien absteigender, zuletzt wahrgenommene Stimulusintensitäten angegeben (Goldberg & Lindblom 1979, Fagius & Wahren 1981).

Bestimmung des Druckschmerzes über der Muskulatur

Mit einem Druck-Algesiometer wird die Druckschmerzschwelle bestimmt. Dieser Stimulator wird zuerst auf der gesunden und danach auf der betroffenen Hand über dem Muskulus Thenar aufgebracht. Mittels kontinuierlicher aufsteigender Intensität (ca. 0.5 kg/s) wird zur Charakterisierung des Tiefenschmerzes die Druckschmerzschwelle über dem entsprechenden Muskel bestimmt.

Bestimmung der mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen

Zur Bestimmung der Allodynie an der betroffenen und nicht betroffenen Hand wird ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren verwendet. Des Weiteren wird ein Set von drei Stimulatoren für leichte Berührungsreize eingesetzt. Dies beinhaltet ein Wattebausch, ein Q-Tipp sowie ein Make-up Pinsel. Die Stimulatoren für leichte Berührungsreize werden in einer einzelnen streichenden Bewegung (1-2 cm Länge) über die Haut der Hand geführt. Die Reize (Berührung und Nadelstich) werden in einer balancierten Reihenfolge insgesamt 50-mal appliziert. Nach Bestimmung einer Reiz/Antwort-Funktion zeigt sich, ob eine mechanische Allodynie vorliegt. Die Patienten sollen mit Hilfe eines verbalen numerischen Ratings der Empfindungsstärke (0-100) die Reizintensität beurteilen („0“ bedeutet dabei „kein Schmerz“, „100“ entspricht dem maximal vorstellbaren Schmerz). Bevor mit der Durchführung der Serie von Reizapplikationen begonnen wird, wird den Patienten beispielhaft der schwächste und stärkste Nadelreiz sowie der Wattebausch, Q-Tipp und Pinsel an einem Übungsareal vorgeführt.

3.2.8 Ablaufplan

Die Erstvorstellung der Patienten erfolgt im MEG-Zentrum der Universitätsklinik Tübingen. Dabei werden zunächst die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt und eine ausführliche Anamnese der Schmerzgeschichte erhoben. Danach wird der derzeitige Ruheschmerz und Bewegungsschmerz auf einer visuellen Analogskala (VAS 0-10) erhoben. Darüber hinaus werden die Patienten vom Studienarzt untersucht. Die interessierten und geeigneten Patienten werden detailliert

über den Studienablauf, die einzelnen Untersuchungen und die Risiken und Nebenwirkungen der Medikation sowie der Magnetoenzephalographie und Kernspintomographie informiert und geben ihr schriftliches Einverständnis (s. Anhang). Nach dem Vorgespräch wird ein Termin für den 2-tägigen Untersuchungsblock vor Beginn der Therapie vereinbart.

Zu Beginn der Erstdiagnostik werden die Patienten noch einmal auf Inhalt und Ablauf der Studie sowie die Verpflichtungen, die sie mit Teilnahme an der Studie eingehen, hingewiesen (regelmäßige Medikamenteneinnahme, Teilnahme an den Abschlussdiagnostiken, Führen des Schmerztagebuches). Nach der Klärung von Fragen seitens der Patienten werden diese in die psychologische Fragenbogendiagnostik (SF 36, MPI-D, ADS-K, TSK, FSS, KFB, D-I, Dash, FLZ und Schmerztagebuch) eingewiesen. Das Ausfüllen der Fragebögen dauert ca. 2 Stunden. Anschließend wird die quantitativ sensorische Testung durchgeführt, mit einer Dauer von ca. 2 Stunden. Der zweite Tag der Erstdiagnostik beginnt mit der magnetoenzephalographischen Messung. Die Patienten werden mit den Instruktionen für die MEG-Untersuchung vertraut gemacht, und geben ihr Einverständnis (Anhang) für die Untersuchung. Danach beginnt die 1 ½ stündige Messung. Nach der Mittagspause werden die Patienten in die kernspintomographische Messung eingewiesen (Anhang) und unterschreiben die Einverständniserklärung für diese Untersuchung (Anhang). Die Durchführung der fMRT-Messung dauert ca. 2 Stunden. Darauf folgt eine Nachbesprechung von ca. 30 Minuten über die durchgeführten Untersuchungen. Die Patienten erhalten Informationen und eine Einweisung über die 8 wöchige Medikamenteneinnahme. Des Weiteren erhalten die Patienten eine genaue Beschreibung für das Führen des Schmerztagebuches, das sie in den nachfolgenden 8 Wochen ausfüllen sollen. Nach der Aushändigung der Medikation endet die 2-tägige Erstdiagnostik.

Die Eindosierung des Opioids MST® bzw. die Opioidrotation auf MST® erfolgt nach dem 2-tägigen Untersuchungsblock und ist nach einer Woche abgeschlossen. Die anschließende Therapiephase mit Memantine und Morphin bzw. Morphin und Plazebo hat eine Dauer von 7 Wochen. Während der gesamten Therapie von 8 Wochen erhalten die Patienten täglich Physio- und Ergotherapie nach dem Behandlungskonzept der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen. Zusätzlich führen die Studienteilnehmer täglich ein Schmerztagebuch. Die Patienten werden ein Mal pro Woche vom Studienarzt oder der

Psychologin kontaktiert, um mögliche Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme frühzeitig zu beseitigen.

Zum Abschluss der Behandlungsphase wird die Abschlussdiagnostik durchgeführt. Diese erfolgt identisch zur Erstdiagnostik (QST-Messung, MEG-Untersuchung, fMRT-Messung und Fragebögen). Nach der Diagnostik wird der Code der Medikation geöffnet. Patienten, die unter der Verum-Medikation oder der Plazebomedikation über keine bzw. zu geringe Schmerzreduktion berichtet haben, werden ausführlich bezüglich weiterer Therapiemöglichkeiten beraten. Der behandelnde Arzt erhält, wenn der Patient dies wünscht, eine schriftliche Version der Therapieempfehlung. In **Tabelle 6** ist der Ablauf der Studie schematisch dargestellt.

Tabelle 6: Ablaufplan.

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

Tag 1 nach der Therapie (Abschlussdiagnostik)	
Evaluation der 8 Wochen Therapie	60 Minuten
Psychologische Fragebogendiagnostik	120 Minuten
Quantitative sensorische Testung (QST)	120 Minuten
Tag 2 nach der Therapie (Abschlussdiagnostik)	
MEG-Untersuchung	90 Minuten
fMRT-Untersuchung	120 Minuten
Abschlussgespräch	90 Minuten

3.2.9 Dropouts

Zur Erstdiagnostik wurden insgesamt 17 Patienten aufgenommen, von denen zwei nicht bis zum Ende der Studie teilnahmen. Ein Patient trat innerhalb der ersten Woche wegen starker Nebenwirkungen während der Opioidindosierungsphase aus der Studie aus, der zweite Patientin erschien nicht zur Post-Messung, ohne Angabe von Gründen. 15 Patienten erscheinen zu den geplanten Pre- und Post-Messungen und nahmen am gesamten Behandlungsplan teil.

3.2.10 Datenauswertung und Datenreduktion

Psychometrische Messinstrumente

Die Tagebuchdaten werden zur Intensitätseinschätzung der Ruhe- und Bewegungsschmerzen mit einem Lineal ausgemessen und der abgelesene Zahlenwert zwischen 0 und 10 protokolliert. Ein Tagesmittelwert für Ruhe- und Bewegungsschmerz wird für jeden Patienten ermittelt. Für die Fragebögen werden gemäß dem jeweiligen Manual Kennwerte gebildet. Verwendet werden die in **Tabelle 7** aufgeführten Skalen der einzelnen Fragebögen.

Tabelle 7: Fragebogenskalen

Fragebogen	Skala
ADS-K	Depressivität
Dash	Funktionsbehinderung
FLZ	Lebenszufriedenheit
FSS:	aktives Bewältigen
	Katastrophisieren
KFB	Gesamtstress
MPI-D	Schmerzstärke
	Beeinträchtigung durch den Schmerz
	affektive Verstimmung
	Lebenskontrolle
	soziale Aktivität, Aktivität im / außer Haus
	Ablenkung
	Gesamtaktivität
PDI	subjektive Beeinträchtigung
SF-36	subjektive Gesundheit
TSK	Angst vor Bewegung

Magnetoenzephalographie

Das MEG wird in Einzeldurchgängen zeitgleich mit dem Triggerimpuls des Stimulationscomputers aufgezeichnet. Die Aufzeichnung eines Einzeldurchgangs beginnt 150 ms vor Applikation des taktilen Reizes und endet 350 ms nach Reizbeginn. Die Samplingrate betragen 312,5 Hz und die Aufzeichnung erfolgt mit einem anti-alias Filter bei 100 Hz. Nach der Aufzeichnung wird eine Baselinekorrektur in den Einzeldurchgängen durchgeführt. Bei der Baselinekorrektur wird der Mittelwert, der aus der Zeitspanne von -150 ms bis 0 ms ermittelt wird, vom Einzeldurchgang subtrahiert. Anschliessend wird ein frontaler MEG-Kanal (MRF 31), der eine hohe Sensitivität für Augenbewegungen zeigt, selektiert. Weiterhin werden alle Durchgänge, bei denen mehr als 50% der Einzeldurchgänge Artefakte durch Augenbewegung aufweisen, von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden Durchgänge werden gemittelt. Die reizevozierten Aktivitäten sind im Allgemeinen wesentlich kleiner als die Hintergrundaktivitäten. Daher müssen die Reizdurchgänge mehrfach wiederholt und die evozierten Potentiale gemittelt werden. Dieser Mittelungsvorgang unterdrückt zufällige Aktivitäten, während systematische Antworten unbeeinflusst bleiben. Danach wird die erste somatosensorisch evozierte Komponente - die Latenzzeit und die Amplitudenhöhe - analysiert.

Bei einer pneumatischen Stimulation tritt die erste somatosensorisch evozierte Komponente ca. 60 bis 80 ms nach Stimulationsbeginn auf. Diese Komponente wird in SI generiert in einer eng begrenzten Quelle, die mit einem äquivalenten

Stromdipol beschrieben werden kann (Elbert et al., 1994). Diese Methode wird für die Untersuchung früher und mittlerer Komponenten verwendet (Buchner et al., 1994, Mauguiere et al., 1997). Bei dieser Methode wird zu einem definierten Zeitpunkt berechnet, an welcher Stelle im Kortex die Quelle lokalisiert sein muss, die die beobachtete Feldverteilung erzeugen kann. Die Dipollokalisierung wird mit einem Programm der Firma CTF durchgeführt. Bei der vorliegenden Untersuchung wird eine Ein-Dipollösung angestrebt. Übersteigt die Fehlervarianz jedoch 15%, wird ein zweiter Dipol zur Klärung der Lokalisation herangezogen. Als Maß für die kortikale Reorganisation wird die Differenz zwischen den Abweichungswinkeln von DI und DV der gesunden und der kranken Hand bestimmt.

Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRI-Daten werden mit dem „Statistical Parametric Mapping“ Programm (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) ausgewertet. Dies umfasst eine Bewegungskorrektur, Koregistrierung der funktionellen auf die T1-gewichteten anatomischen Bilder, Normalisierung der echoplanaren Bilder (EPI) und eine Glättung mit einem Gauss Filter von 14 mm. Unter Verwendung eines Hochpassfilters (128 sec.) wird eine Matrix entworfen, die die Variable „durchgeführter“ Faustschluss vor und nach Therapie beinhaltet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Ruhe und Aktivierungsbedingung werden mit einem t-Wert-Vergleich bei den Aktivierungen in jedem einzelnen Voxel der Datensätze vorgenommen. Als Schwellenwert wird Signifikanzniveau von 5% verwendet. Statistisch signifikante Unterschiede in der BOLD-Aktivität unter der Bedingung „Faustschluss“ zwischen der Verum und Plazebo Gruppe, sowie zwischen Pre- und Post-Therapie, werden mit t-Wert Vergleichen der Aktivierungen in jedem einzelnen Voxel der Datensätze vorgenommen. Als Schwellenwert wird ein Signifikanzniveau von 5% verwendet, sowie FWE (family-wise error) korrigiert auf verschiedene Masken, die somatosensorische und schmerzassoziierte Areale umfassen. (SI, SII, ACC, IC, Thalamus, PFC). Für die Überprüfung des Zusammenhangs der Beta-Aktivität der einzelnen Masken mit den klinischen Daten, wird die Spearman Korrelation verwendet.

Zur Bestimmung der Beta-Aktivität im fMRT wird das Allgemeine Lineare Modell (ALM) verwendet. Das beschreibt die Beziehung zwischen einer erwarteten und einer beobachteten Größe in Form einer Gleichung. ALM beschreibt ein statistisches Verfahren, wie den t Test und die Varianzanalyse. Bezogen auf eine fMRT Messung wird mit dem ALM das Verhältnis zwischen der durch das

Experiment Erwarteten Varianz und der tatsächlich gemessenen Varianz (Beobachtet) der hämodynamischen Antwort bestimmt. Die Varianz ist das Quadrat der Standardabweichung. Mit der Methode des Statistical Parametric Mapping (SPM) werden die beiden Größen (Erwartung und Beobachtung) miteinander in Beziehung gebracht.

Die Grundgleichung lautet $Y = X \times \beta + \varepsilon$

Y = hämodynamische Antwort – gemessene Werte in jedem Voxel zu den Messzeitpunkten

X = Designmatrix

ε = Fehlervarianz

β = Steigung der Regressionsgerade

In der statistischen Analyse wird nach der Methode der kleinsten Quadrate der Wert für die jeweilige Beta-Aktivität (β) geschätzt.

Quantitativ sensorische Testung

Die thermische Kalt- und Warmschwelle, thermische Schmerzschwelle, taktile und mechanische Schwelle, Druckschmerzschwelle und Vibrationsschmerzschwelle und Allodynie werden vor Beginn der Behandlung sowie am Ende auf der betroffenen und der gesunden Seite bestimmt. Die Druckschmerzschwelle und mechanische Schmerzschwelle werden vor Beginn der Behandlung sowie am Ende auf der betroffenen und der gesunden Seite bestimmt. Die Differenz der Schwellen von gesunder und kranker Hand werden gebildet und die statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede nonparametrisch getestet (Mann Whitney U-Test). Die Richtung des zu erwartenden Effektes ist vorgegeben, daher erfolgt eine einseitige Testung.

3.2.11 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wird mit dem Programm SPSS (Version 12.0) für Windows vorgenommen. Zu Beginn der statistischen Analyse werden alle Variablen auf Normalverteiltheit getestet (Kolmogorov-Smirnov Test). Aufgrund der geringen Patientenzahl wird bei den nachfolgenden Berechnungen nonparametrisch getestet und Bonferroni-Korrekturen werden bei den Berechnungen durchgeführt. Für die Mittelwertsvergleiche innerhalb der Person zwischen der

gesunden und der kranken Hand wird mit dem Wilcoxon Test gerechnet. Bei Mittelwertsvergleichen zwischen den Gruppen wird der Mann Whitney U-Test angewandt. Für die Überprüfung des Zusammenhangs in den einzelnen Hypothesen wird die Spearman Korrelation verwendet.

3.3 Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst die Beschwerden, die vor der Behandlung bei den Patienten zu beobachten und zu untersuchen waren, deskriptiv dargestellt. In der **Tabelle 8** befindet sich die Anzahl der Personen, die dem Symptom zugestimmt haben.

Tabelle 8: Typische Symptome beim CRPS bei Behandlungsbeginn.

	Patienten (n = 15)
Ruhschmerzen	15
Bewegungsschmerz	14
Allodynie	8
Hyperalgesie	13
Hypoalgesie	3
Bewegungseinschränkung	13
Haarwachstum	8
Ödeme	6
Hauttemperaturveränderungen	9

Schmerzverlauf

Hypothese 1

In der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation (Memantine und Morphin) wird eine signifikante Reduktion der Schmerzen im Pre-, Post-Vergleich erwartet, im Vergleich zur Plazebogruppe mit der Monotherapie (Morphin und Plazebo).

Zur Intensitätsmessung der Schmerzen (VAS) werden die Tagesmittelwerte (morgens, mittags, abends) aus dem Schmerztagebuch verwendet.

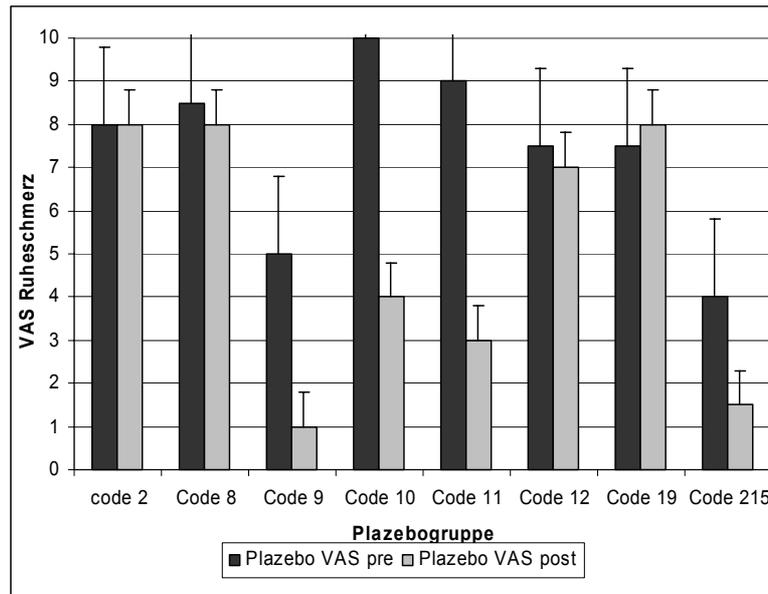


Bild 11: Tagesmittelwerte für Ruheschmerz (VAS) der Placebogruppe im Pre- und Post- Vergleich.

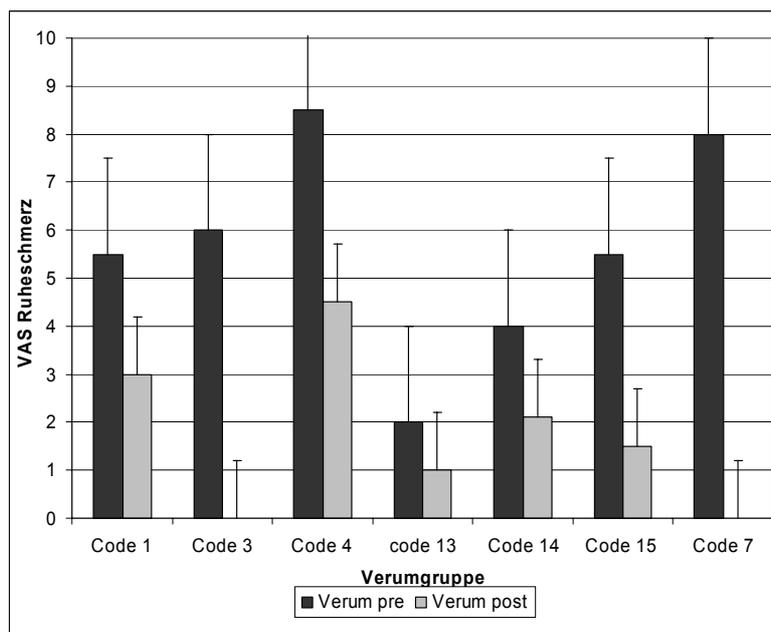


Bild 12: Tagesmittelwerte für Ruheschmerz (VAS) in der Verumgruppe im Pre- und Post-Vergleich.

Die Patienten geben in beiden Behandlungsgruppen, vor Beginn der Untersuchung die gleiche Schmerzintensität an. Die Gruppen unterscheiden sich weder im Ruheschmerz (Verumgruppe pre: $M= 6,30$; $SD=2,72$; Placebogruppe pre: $M= 6,68$; $SD=2,14$; $z= -1,01$, n.s.), noch im Bewegungsschmerz (Verumgruppe pre: $M= 7,57$; $SD= 2,52$; Placebogruppe pre: $M= 6,71$, $SD= 2,44$; $z=0,83$, n.s.) signifikant voneinander. Die Patienten in der Placebogruppe zeigen keine

signifikante Reduktion der Ruheschmerzintensität (post: $M=4,71$, $SD=3,63$, $z= -1,29$, n.s.) am Ende der Behandlung im Vergleich zur Pre-Messung, **Bild 11**. In der Verumgruppe, **Bild 12** nahm dagegen die Schmerzintensität des Ruheschmerzes nach der Behandlung im Vergleich zur Pre-Messung (post: $M= 1,57$, $SD= 1,74$) signifikant ($z= -2,3$, $p<0,05^*$) ab. Der Ruheschmerzen kann unter der Einnahme des Kombinationsmedikamentes signifikant verringert werden, im Vergleich zur Monotherapie.

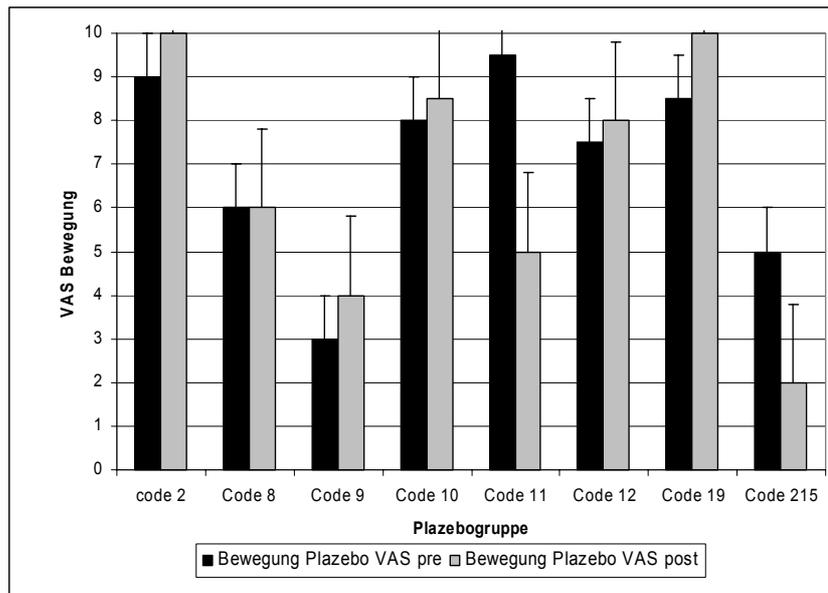


Bild 13: Tagesmittelwerte für Bewegungsschmerz (VAS) in der Placebogruppe im Pre- und Post-Vergleich.

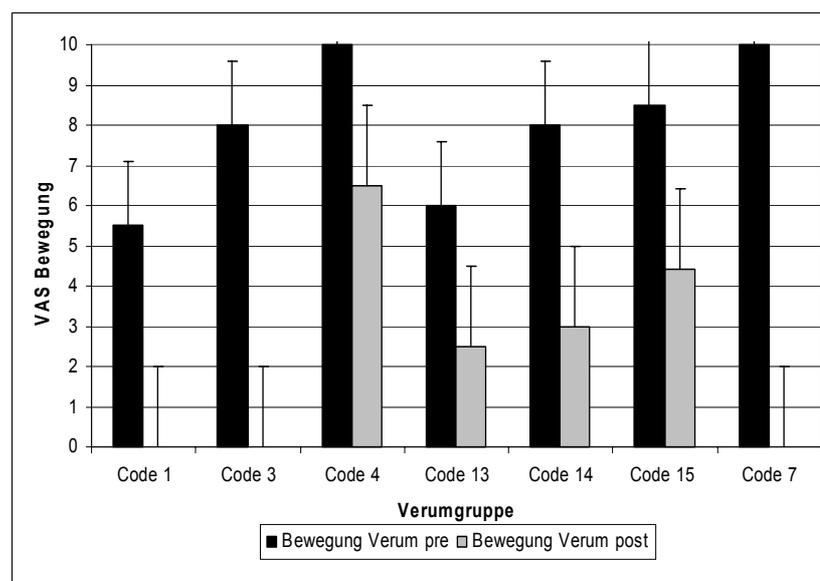


Bild 14: Tagesmittelwerte für Bewegungsschmerz (VAS) in der Verumgruppe im Pre- und Post-Vergleich.

In der Plazebogruppe, **Bild 13** (Plazebogruppe post: $M=6,14$, $SD=3,38$) kann kein signifikanter ($z=-0,257$; n .s.) Rückgang des Bewegungsschmerzes beobachtet werden. Die Schmerzintensität des Bewegungsschmerzes nahm in der Verumgruppe, **Bild 14** nach der Behandlung (Verumgruppe post: $M=2,28$, $SD=2,54$) signifikant ($z=-2,7$, $p<0,01^*$) ab.

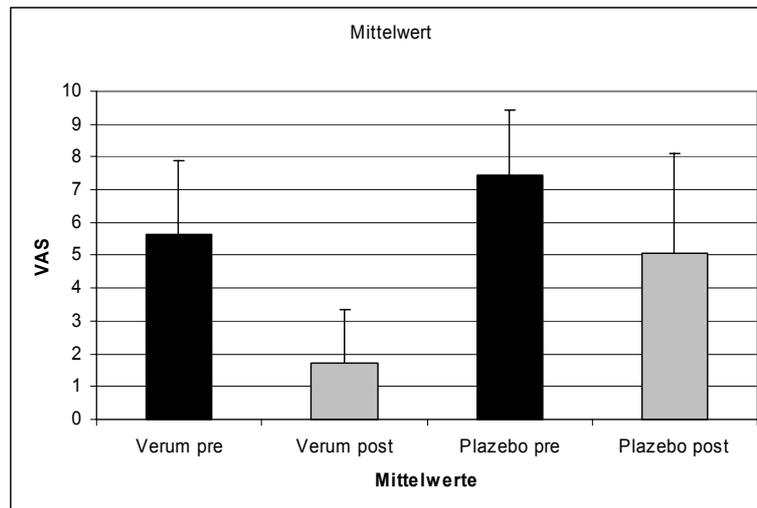


Bild 15: Gruppenmittelwerte für die subjektive Ruheschmerzstärke.

Der Unterschied zwischen der Plazebogruppe und der Verumgruppe, **Bild 15** erreicht vor der Behandlung keine statistische Signifikanz ($z= -1,01$, n.s.). Im Bild ist zu erkennen, dass in der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation die Schmerzintensität nach der Therapie geringer ist als in der Plazebogruppe mit Morphin alleine. Der Gruppenunterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ($z= -0,57$, n.s.).

Hypothese MEG kortikale Reorganisation

Hypothese 1

Bei chronischen Schmerzpatienten mit CRPS I oder II an der Hand verändert sich die kortikale Repräsentation der Finger DI und DV der betroffenen Hand in SI im Vergleich zur Repräsentation der nicht betroffenen Hand. Um festzustellen, ob eine Reorganisation statt findet, wird die Differenz des Thetawinkel zwischen DI und DV der kranken und der gesunden Hand verglichen.

Bei den Patienten mit dem Code 12 und 13 werden die MEG Daten ausgeschlossen. Die MEG Aufzeichnungen zeigen in mehr als 50% der Einzeldurchgänge, augenbewegungsbedingte Störungen. Um die Frage zu beantworten, ob sich die Reorganisation zwischen der gesunden und der kranken Hand unterscheidet, werden die Daten zunächst deskriptiv in **Tabelle 9** und **10**, dargestellt.

Tabelle 9: Differenz der Thetawinkel ($\Delta \delta$ DI-DV) in der Plazebogruppe.

	Gesund		Krank	
2 Code	D1r –D5r pre 2,70	D1r –D5rl post 2,45	D1l–D5lpre -6,40	D1l–D5lpost -3,59
8 Code	D1l –D5l pre 4,56	D1l –D5l post 9,07	D1r –D5r pre 16,77	D1r –D5r post 6,47
9 Code	D1r –D5r pre 12,68	D1r –D5r post 14,29	D1l –D5l pre 10,37	D1l –D5l post 9,41
10 Code	D1r –D5r pre 12,00	D1r –D5r post 16,28	D1l –D5l pre 14,77	D1l –D5l post 13,45
11 Code	D1l –D5l pre 10,71	D1l –D5l post 8,95	D1r –D5r pre 7,58	D1r –D5r post 5,08
215 Code	D1l –D5l pre 5,08	D1l –D5l post -0,96	D1r –D5r pre 4,72	D1r –D5r post -1,05
Mittelwerte	7,96	8,35l	7,97	4,96

Tabelle 10: Differenz der Thetawinkel ($\Delta \delta$ DI-DV) in der Verumgruppe.

	Gesund		Krank	
1 Code	D1l –D5l pre 8,73	D1l –D5l post 7,91	D1r –D5r pre 4,60	D1r –D5r post 7,44
3 Code	D1r –D5r pre 5,41	D1r –D5r post 9,43	D1l –D5l pre 6,55	D1l –D5l post 7,56
4 Code	D1l –D5l pre 0,27	D1l –D5l post -4,21	D1r –D5r pre -5,31	D1r –D5r post 1,21
14 Code	D1r –D5r pre 9,25	D1r –D5r post 8,35	D1l –D5l pre 12,40	D1l –D5l post 6,64
15 Code	D1l –D5l pre 9,57	D1l –D5l post 4,43	D1r –D5r pre 7,11	D1r –D5r post 12,80
7 Code	D1r –D5r pre 7,76	D1r –D5r post 5,97	D1l –D5l pre 3,80	D1l –D5l post 9,16
Mittelwerte	6,83	5,31	4,86	7,47

Vor Behandlungsbeginn zeigen die Patienten in der MEG Untersuchung im Durchschnitt eine kortikale Reorganisation. In der Plazebogruppe, **Tabelle 9**, zeigt sich im Seitenvergleich, dass die Mittelwertsdifferenz des Thetawinkels zwischen DI und DV vor der Therapie auf der betroffenen Seite ähnliche Werte aufzeigen im Vergleich zur gesunden Seite. In der Verumgruppe, **Tabelle 10**, ist die Mittelwertsdifferenz des Thetawinkels zwischen DI und DV auf der

betroffenen Seite geringer im Vergleich zur gesunden Seite. Nach der Therapie zeigt sich in der Plazebogruppe eine deutliche Verkleinerung der Mittelwertsdifferenz des Thetawinkels zwischen DI und DV auf der betroffenen Seite. In der Verumgruppe ist dagegen eine deutliche Vergrößerung der Mittelwertsdifferenz des Thetawinkels zwischen DI und DV nach der Therapie zu beobachten. Gleichzeitig deutet sich in der Verumgruppe eine Verkleinerung und in der Plazebogruppe eine Vergrößerung der Mittelwertsdifferenz des Thetawinkels zwischen DI und DV auf der gesunden Seite ab.

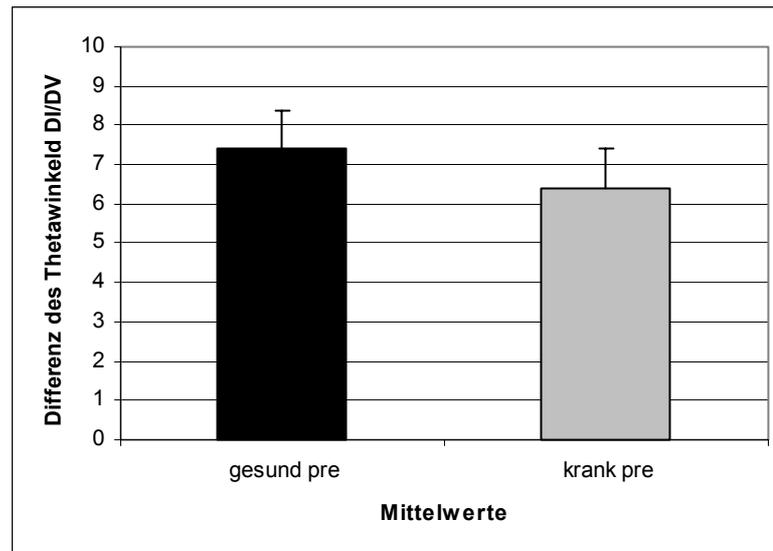


Bild 16: Gesamtmittelwerte der Thetawinkeldifferenz (DI/DV) der gesunden und der betroffenen Hand vor der Therapie über alle Patienten.

In **Bild 16** ist ein Mittelwertsunterschied zwischen der gesunden Hand und der erkrankten Hand zu beobachten. Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ($z = -0,29$, n.s.).

Hypothese 2

In der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation ist das Ausmaß der kortikalen Reorganisation (DI DV) in SI nach der Behandlung stärker ausgeprägt als in der Plazebogruppe mit Morphin alleine.

Die kortikale Reorganisation bildet sich in einer Veränderung der Repräsentation von DI und DV auf der betroffenen Seite ab. Dies geht mit einer Vergrößerung oder Verkleinerung der Thetawinkeldifferenz zwischen DI und DV einher. In **Bild 17** zeigt sich in der Verumgruppe im Pre-/Post-Vergleich eine Vergrößerung der Thetawinkeldifferenz. Die Anwendung der Kombinationstherapie in der Verumgruppe bewirkt einen Rückgang der kortikalen Reorganisation auf der

erkrankten Seite und gleicht sich der gesunden Seite an. In der Plazebogruppe ist dagegen eine Verkleinerung der Thetawinkeldifferenz zu beobachten.

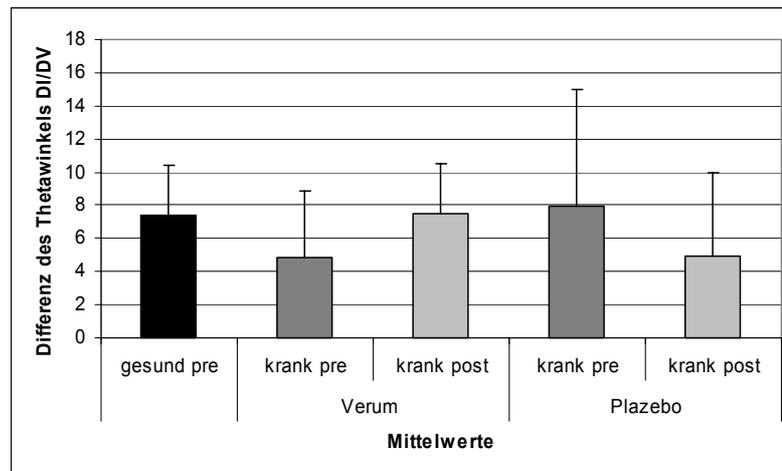


Bild 17: Gesamtmittelwerte der Thetawinkeldifferenz (DI/DV) der gesunden und der betroffenen Hand im Pre-/Post-Vergleich zwischen der Verum- und der Plazebogruppe.

Die gesunde Hand wird in der vorliegenden Untersuchung als Kontrollareal für die betroffene Seite verwendet. Die Patienten zeigen vor ($z = -0,48$; n.s.) sowie nach ($z = -0,96$; n. s.) der Therapie keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen der Verumgruppe und der Plazebogruppe bezüglich des kortikalen Abstandes (Thetawinkeldifferenz) zwischen DI und Dv der gesunden Hand. Vor der Therapie kann kein signifikanter Unterschied zwischen der Verumgruppe und der Plazebogruppe bezüglich des kortikalen Abstandes (Thetawinkeldifferenz) von DI und DV der betroffenen Hand ($z = -1,12$; n.s.) gezeigt werden. Auch nach der Therapie wird der Gruppenunterschied ($z = -0,80$; n.s.) nicht signifikant. Weiterhin kann weder in der Plazebogruppe ($z = -0,80$; n.s.), noch in der Verumgruppe ($z = -1,28$; n.s.) eine signifikante Zunahme des kortikalen Abstandes (Thetawinkeldifferenz) zwischen DI und D5 der betroffenen Hand beobachtet werden.

Die Patienten zeigen eine große individuelle Varianz in der kortikalen Repräsentation siehe **Tabelle 9, 10**. Aufgrund der individuellen Unterschiede wird nachfolgend nur die Veränderung innerhalb der Person betrachtet. Dafür werden die Veränderungen der Differenzen des Thetawinkels zwischen der Pre- und Post-Messung verwendet.

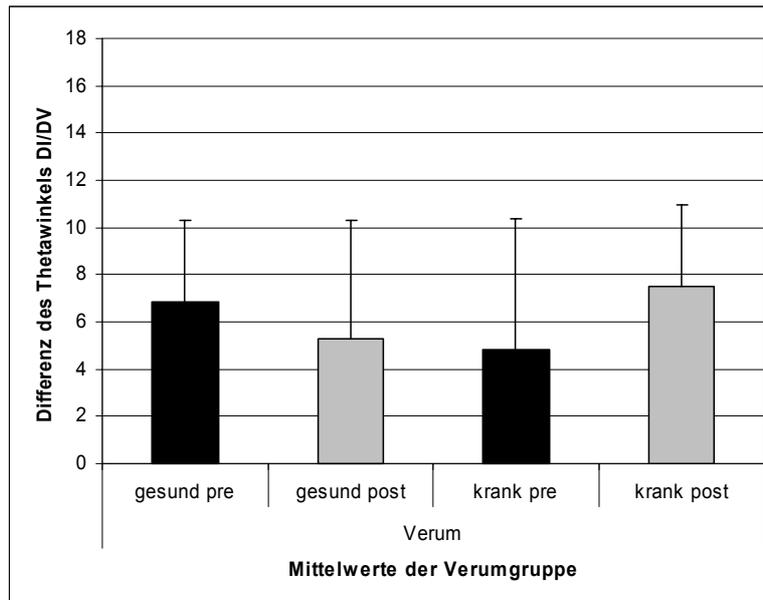


Bild 18: Gruppenmittelwerte für die kortikale Reorganisation. Differenz der Thetawinkel in der Verumgruppen im Pre- und Post-Vergleich.

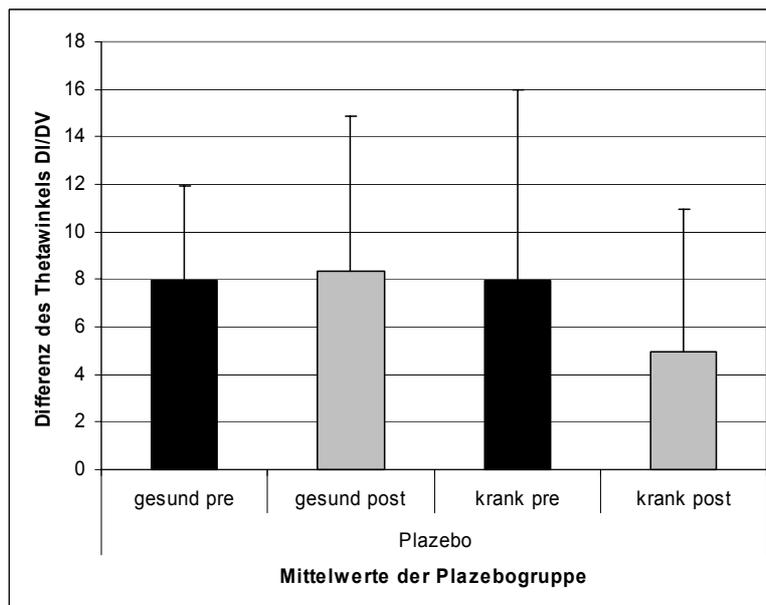


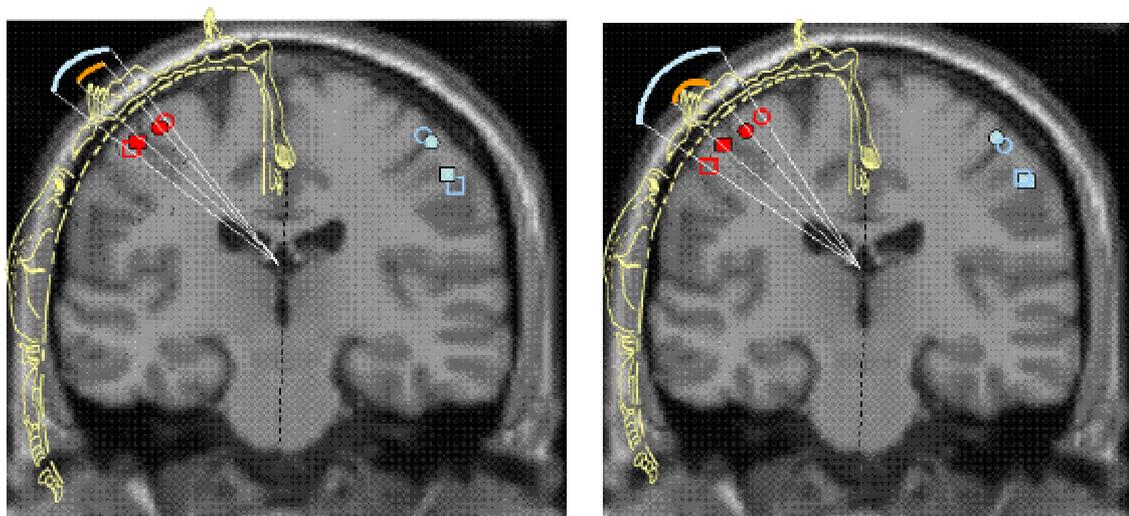
Bild 19: Gruppenmittelwerte für die kortikale Reorganisation Differenz der Thetawinkel in der Plazebogruppen im Pre- und Post-Vergleich.

In beiden Gruppen kann eine kortikale Reorganisation beobachtet werden. die in der Kombinationsgruppe, **Bild 18** stärker ausgeprägt ist, als in der Plazebogruppe, **Bild 19**. Beide Gruppen zeigen eine Veränderung des Ausmaßes der kortikalen Reorganisation von der Pre-Messung zur Post-Messung. Im Vergleich zur Plazebogruppe ist die kortikale Reorganisation in der Kombinationsgruppe größer. Der Gruppenunterschied erreicht statistische Signifikanz ($z = 0,45$, $p < 0,05^*$) im Pre-/Post-Vergleich der betroffenen Hand.

Hypothese 3

Die Veränderung der kortikalen Reorganisation steht im Zusammenhang mit der Schmerzintensität.

Die Darstellung in **Bild 20** zeigt die kortikale Veränderung in beiden Behandlungsgruppen. In der Placebogruppe zeigt sich eine Tendenz - bei der gesunden Hand vergrößert sich das Repräsentationsareal der Hand (Abstand DI DV) und an der kranken Hand zeigt sich eine Verkleinerung. In der Verumgruppe zeigt sich eine entgegengesetzte Veränderung. Die Repräsentation der gesunden Seite verkleinert sich und die Repräsentation der betroffenen Seite vergrößert sich nach der Therapie.



betroffene Seite

gesunde Seite

betroffene Seite

gesunde Seite

Bild 20: Veränderung der kortikalen Repräsentation von DI und DV vor und nach Therapie. Links: Placebogruppe und rechts: Verumgruppe. Die somatosensorische Repräsentation des DI der gesunden Hand ist mit einem blauen Quadrat angezeigt, die des DV mit einem blauen Kreis. Die Veränderungen nach der Therapie sind mit einem unausgefüllten blauen Quadrat für DI und mit einem unausgefüllten blauen Kreis für DV abgebildet. Die somatosensorische Repräsentation des DI der kranken Hand ist mit einem roten Quadrat angezeigt, die des DV mit einem roten Kreis. Die Veränderungen nach der Therapie sind mit einem unausgefüllten roten Quadrat für DI und mit einem unausgefüllten roten Kreis für DV.

Um den Zusammenhang zwischen der Veränderung der kortikalen Reorganisation auf der betroffenen Seite mit der Schmerzintensität aufzuzeigen, wird für das Maß der Schmerzintensität (VAS) die Differenz zwischen den Pre- und

Post-Werten aus dem Schmerztagebuch verwendet. Diese werden mit den Differenzen zwischen der Pre-/Post-Messung der Thetawinkeldifferenzen korreliert und in **Bild 21** mit einem Konfidenzintervall von 95% dargestellt.

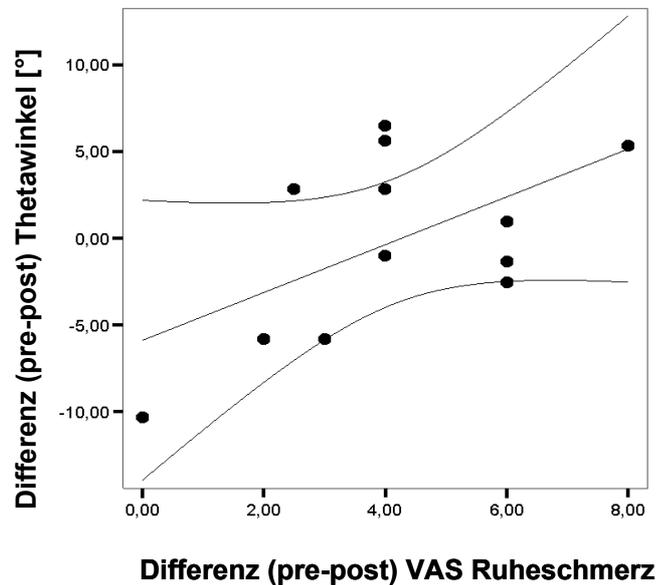


Bild 21: Korrelation zwischen der Ruheschmerzreduktion (VAS) und der Kortikalen Reorganisation (Differenz des Thetawinkels)

In der Stichprobe kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Schmerzurückgangs und der Zunahme des Abstandes (Theta-winkeldifferenz) zwischen DI und DV festgestellt werden ($r= 0,567$, $p= 0,027$). Beim Bewegungsschmerz zeigt sich der gleiche Zusammenhang ($r= 0,561$, $p= 0,046$).

Hypothese 4

In der Stichprobe ist das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung (verminderte Gesamtaktivität, erhöhter Gesamtstress, katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und Depressivität) mit der kortikalen Reorganisation im sensomotorischen Kortex signifikant korreliert.

Für die Gesamtstichprobe zeigt sich zu Studienbeginn ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Schmerzparametern

- der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz (D-I) und der kortikalen Reorganisation in SI ($r=0,568$; $p= 0,027$),

- der Angst vor schmerzhaften Bewegungen (TSK) und der kortikalen Reorganisation in SI ($r=0,611$; $p= 0,017$),
- der Depressivität (ADS-K) und der kortikalen Reorganisation in SI ($r=0,663$; $p= 0,005$),

In der Placebogruppe zeigt sich zu Studienende ein signifikanter Zusammenhang zwischen

- der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz (D-I) und der kortikalen Reorganisation in SI ($r=0,825$; $p= 0,022$),
- der Depressivität (ADS-K) und der kortikalen Reorganisation in SI ($r=0,929$; $p= 0,004$),

In der Verumgruppe zeigt sich nach der Therapie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Schmerzparametern und der kortikalen Organisation.

fMRI Kortikale Repräsentation

Hypothese 1

In der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation wird eine kortikale Reorganisation, die sich in einer veränderten BOLD Aktivität abbildet, des primären somatosensorischen Kortex (SI) erwartet im Vergleich zur Placebogruppe mit Morphin.

Bei dem Patient Code 9 werden die fMRT Daten ausgeschlossen. Die fMRT Aufzeichnungen zeigen starke Störungen, so dass die Daten nicht ausgewertet werden können.

Die Verumgruppe zeigte gegenüber der Placebogruppe einen signifikanten Unterschied in der BOLD-Aktivität in SI, **Bild 22, Tabelle 11** zwischen der Bedingung „Faustschluss kranke Hand“ vor und nach der Therapie gegenüber der Placebogruppe. Im linken postzentralen Gyrus ist die BOLD-Aktivität der Verumgruppe signifikant höher vor der Therapie als nach der Therapie im Vergleich zur Placebogruppe. Dagegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Differenzbedingung Placebo - Verum im Kontrast Pre – Post -Therapie. Die Bedingung „Faustschluss gesunde Hand“ zeigt weder in der Differenzbedingung Verum – Placebo im Kontrast Pre – Post Therapie noch in der Differenzbedingung Placebo – Verum im Kontrast Pre – Post Therapie einen signifikanten Unterschied.

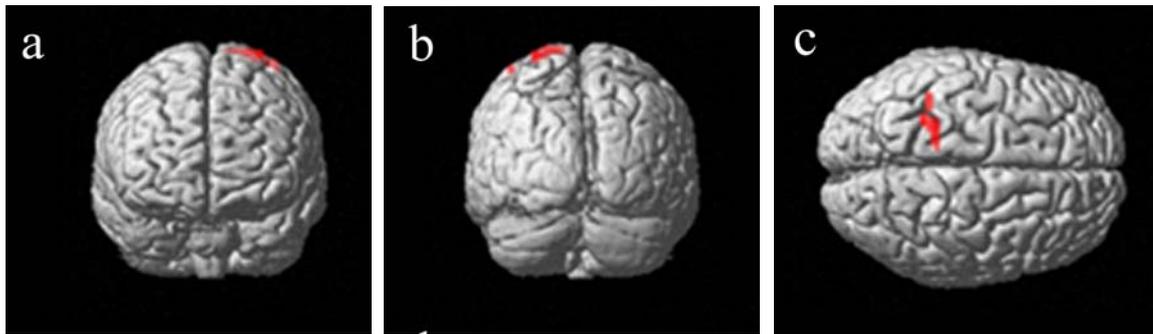


Bild 22: Vergleich der BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand vor und nach der Therapie zwischen den beiden Patientengruppen. Nach der Therapie reduziert sich die BOLD-Aktivität im Differenzbild signifikant in SI in der Gruppe, die Morphin und Memantine erhalten hat.

Tabelle 11: BOLD Kontrast der Bedingung Verum – Placebo in Vergleich Pre – Post-Therapie.

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

Hypothese 2

In beiden Gruppen Verum und Plazebo zeigt sich eine BOLD-Aktivität in den somatosensorischen- und in den schmerzassoziierten kortikalen Arealen während der Bedingung „Faustschluss der erkrankten Hand“ vor der Therapie.

Die Berechnungen vor der Therapie werden mit beiden Gruppen Placebo und Verum mit $n=14$ durchgeführt. Die Gruppen unterscheiden sich vor der Therapie weder in den klinischen- noch in den kortikalen Parametern. Überprüft werden diese Parameter mit einem T-Test zwischen den beiden Gruppen, der keinen signifikanten Unterschied zeigt. Vor der Therapie wird wie erwartet eine signifikante BOLD-Aktivität im linken und rechten primären somatosensorischen Kortex (SI), im linken und rechten sekundären somatosensorischen Kortex (SII), im linken und rechten primären motorischen Kortex (MI), im linken und rechten supplementär-motorischen Areal, im linken Cerebellum, im medialen Cingulum, im linken und rechten frontalen superioren medialen Kortex, im linken und rechten frontalen inferioren opercularen Kortex, im linken und rechten temporalen superioren Kortex sowie im linken und rechten parietalen superioren Kortex gemessen, **Bild 23** und **Tabelle 12**.

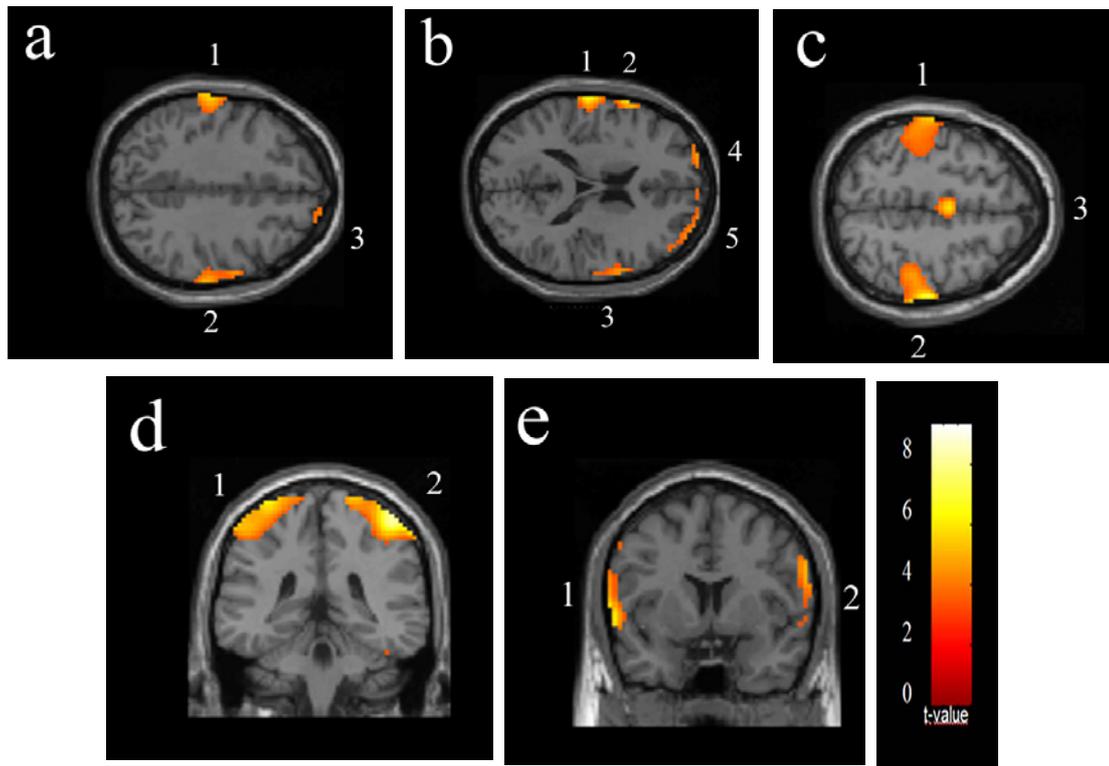


Bild 23: BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand aufgezeigt bei allen Patienten (n=14) vor der Therapie. 19a: 1. SII links; 2. SII rechts; 3. frontal superior medial rechts. 19b: 1. SI links; 2. frontal inferior opercularis links; 3. frontal inferior opercularis rechts; 4. frontal superior medial links; 5. frontal superior medial rechts. 19c: 1. SI links; 2. SI rechts; 3. Cingulum medial. 19.d: 1. SI links, MI links, SMA links, parietal superior links; 2. SI rechts, MI rechts, SMA rechts, parietal superior rechts. 19.e: 1. Temporaler Pol superior links; 2. Temporaler Pol superior rechts.

Tabelle 12: BOLD Aktivität vor der Behandlung.

Areal	Clustergröße	t-value	x	y	z
primärer somatosensorischer Kortex (SI) rechts	709	6.95	48	-39	66
primärer motorischer Kortex (MI) rechts	262	5.83	24	-18	78
primärer somatosensorischer Kortex (SI) links	831	6.31	-66	-21	27
primärer motorischer Kortex (MI) links	341	5.07	-36	-27	72
sekundärer somatosensorischer Kortex (SII) links	153	5.95	-66	-21	30
sekundärer somatosensorischer Kortex (SII) rechts	242	5.29	63	-24	48
frontal superior medial rechts	51	4.03	6	66	12
frontal superior medial links	69	3.69	0	66	12
frontal inferior opercularis links	82	4.38	-63	6	6
frontal inferior opercularis rechts	61	3.74	63	12	21
temporaler Pol superior rechts	68	4.55	60	15	-9
temporaler Pol superior links	77	4.52	-60	6	-3
Cingulum medial	30	3.84	0	-6	48
parietal superior links	69	3.9	-30	-48	72
parietal superior rechts	94	5.95	51	-36	60
supplementär-motorisches Areal (SMA) links	199	5.5	-3	-9	75
supplementär-motorisches Areal (SMA) rechts	132	5.17	3	-9	75
Cerebellum links	217	3,42	-15	-90	-21

Bei der Durchführung des Faustschlusses mit der gesunden Hand kann bei allen Patienten keine signifikante BOLD-Aktivität in den schmerzassoziierten Arealen gemessen werden. Bei der Durchführung des Faustschlusses zeigt sich die BOLD-Aktivität ausschließlich im primären sensomotorischen Kortex (SI/MI).

Hypothese 3

Die Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation zeigt im Gegensatz zur Placebogruppe eine Veränderung in der BOLD-Aktivität in der Bedingung „Faustschluss der erkrankte Hand“ im somatosensorischen Kortex und in den schmerzassoziierten kortikalen Arealen nach der Therapie.

In der Verum Gruppe kann ein signifikanter Rückgang der BOLD-Aktivität in SI links und im ACC links in der Differenzbedingung Pre – Post-Therapie festgestellt werden, **Bild 24, 25** und **26, Tabelle 13**. Dagegen zeigt sich in der Placebogruppe kein signifikanter Unterschied in der BOLD-Aktivität zwischen der Pre- und Post-Messung. Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied weder in der Verum noch in der Placebo Gruppe in der Bedingung „Faustschluss gesunde Hand“ in der Differenzbedingung Pre – Post Therapie aufgezeigt werden.

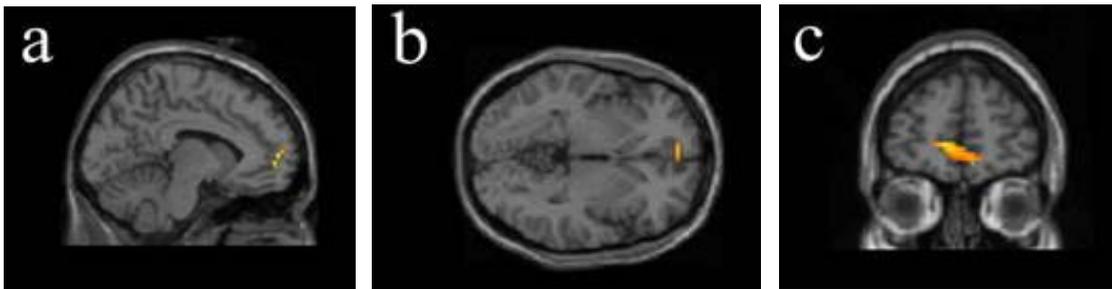


Bild 24: Vergleich der BOLD-Aktivität während des Faustschlusses der kranken Hand vor und nach der Therapie in der Patientengruppe, die Morphine und Memantine erhalten hat. Nach der Therapie zeigt sich im Differenzbild (Pre-Post-Messung), dass sich die BOLD-Aktivität signifikant im ACC (a, b, c) reduziert.

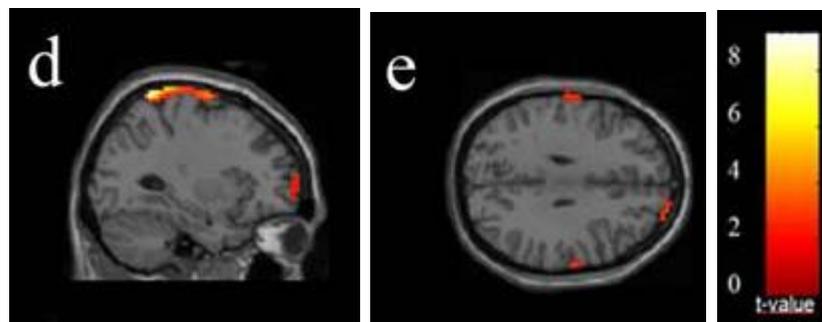


Bild 25: Nach der Therapie reduziert sich die BOLD-Aktivität im Differenzbild (Pre-Post-Messung) signifikant im medialen PFK (d, e) in der Patientengruppe mit der Kombinationsmedikation.

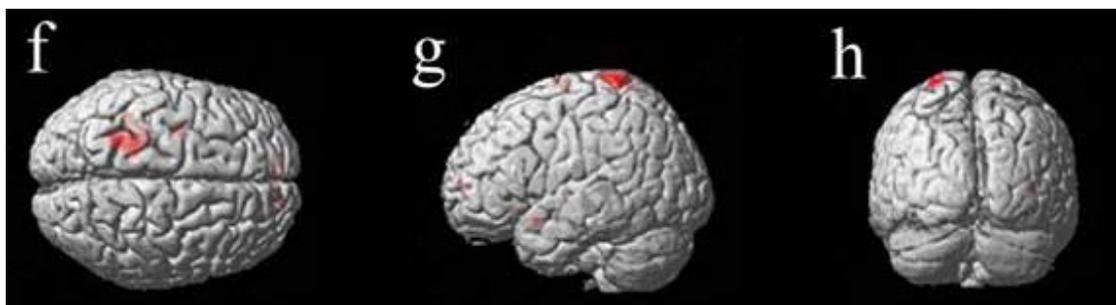


Bild 26: Nach der Therapie reduziert sich die BOLD-Aktivität im Differenzbild (Pre-Post-Messung) signifikant in SI (f, g, h) in der Patientengruppe mit der Kombinationsmedikation.

Tabelle 13: BOLD Aktivität der Bedingung Verum in Vergleich Pre-/ Post Messung.

Areal	Clustergröße	t-value	x	y	Z
primärer somatosensorischer Cortex (SI) links	96	5.66	-24	-45	78
anterioren cingulären Cortex links (ACC)	3	5.10	-6	54	0
frontal superior medial links	133	11.35	-6	57	6

Hypothese 4

In der Gesamtstichprobe zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Schmerzintensität und dem Ausmaß der BOLD-Aktivität (Reorganisation) im sensomotorischen (SI, MI) Kortex und in den schmerzassoziierten Arealen.

Die die BOLD Aktivität und damit die kortikale Reorganisation wurde mit der Beta-Aktivität erfasst. Für die Berechnungen vor der Therapie wird die Gesamtstichprobe verwendet mit $n=14$. Nach der Therapie wird jede Gruppe mit $n=7$ einzeln korrelativ untersucht.

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

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

Die Plazebogruppe zeigt dagegen nach der Therapie eine signifikante Korrelation zwischen dem Ruheschmerz und den schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala rechts ($r=0,703$; $p<0,05^*$), Amygdala links ($r=0,732$; $p<0,05^*$), Insula rechts ($r=0,798$; $p<0,05^*$), Insula links ($r=0,895$; $p<0,01^*$), temporaler Pol

superior rechts ($r=0,951$; $p<0,01^*$) und temporaler Pol superior links ($r=0,856$; $p<0,05^*$) sowie zwischen Bewegungsschmerz und den schmerzassozierten kortikalen Arealen (Temporaler Pol superior rechts ($r=0,806$; $p<0,05^*$) und Insula links ($r=0,806$; $p<0,05^*$)).

Hypothese 5

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der kortikalen Reorganisation (Beta-Aktivität) und den Schmerzparametern.

Für die Gesamtstichprobe zeigt sich zu Studienbeginn ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Schmerzparametern:

- der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz (D-I) und schmerzassozierten Arealen (Temporaler Pol superior links, $r=0,5$; $p<0,05^*$),
- der Angst vor schmerzhaften Bewegungen (TSK) und schmerzassozierten Arealen (Amygdala links, $r=0,575$; $p<0,05^*$),
- dem Ausmaß, in dem der Schmerz soziale Aktivitäten beeinflusst (SF36: soziale Funktionsfähigkeit) und schmerzassozierten kortikalen Arealen (Amygdala links, $r=-0,554$; $p<0,05^*$, Thalamus rechts, $r=-0,477$; $p<0,05^*$, Insel rechts, $r=-0,49$; $p<0,05^*$),
- den katastrophisierenden Selbstinstruktionen bezogen auf den Schmerz (FSS) und schmerzassozierten kortikalen Arealen (SII rechts; $r=-0,503$; $p<0,05^*$).

Für die Verumgruppe kann nach der Therapie kein Korrelationskoeffizient angegeben werden, in dieser Gruppe nahm der Bewegungsschmerz signifikant ab ($z= -2,0$; $p< 0,05$).

Für die Placebogruppe zeigt sich zu Studienende ein signifikanter Zusammenhang zwischen:

- der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerz (D-I) und schmerzassozierten kortikalen Arealen (Amygdala rechts ($r=0,818$; $p<0,05^*$), SII rechts ($r=0,693$; $p<0,05^*$),
- dem Ausmaß, in dem der Schmerz soziale Aktivitäten beeinflusst (SF36: soziale Funktionsfähigkeit) und schmerzassozierten kortikalen Arealen

Amygdala links ($r=-0,741$; $p<0,05^*$), temporaler Pol superior links ($r=-0,829$; $p<0,05^*$), Insel links ($r=-0,906$; $p<0,05^*$),

- den katastrophisierenden Selbstinstruktionen, bezogen auf den Schmerz (FSS) und schmerzassoziierten kortikalen Arealen (Amygdala links ($r=0,886$; $p<0,01^*$), Amygdala rechts ($r=0,903$; $p<0,01^*$), SII rechts ($r=0,855$; $p<0,05^*$)).

Kontrolle der Faustschlussbewegung

Um die gleiche Kraftentwicklung der betroffenen und der gesunden Hand vor und nach der Therapie während des durchgeführten Faustschlusses zu gewährleisten, werden die Patienten aufgefordert, einen definierten Gummiball als Vigorimeter (Anzeige in bar) zu drücken. In der Verumgruppe ergibt sich ein Mittelwert der ausgeübten Kraft zur Faustschlussbewegung von 1,1 bar (SD=0,6) vor der Therapie; die Placebogruppe erzielt hier einen Mittelwert von 1,3 bar (SD=0,32). Nach Studienende zeigt sich ein Mittelwert von 1,21 bar (SD=0,58) in der Verumgruppe; die Placebogruppe erzielte im Mittel 1,34 bar (SD=0,43).

Psychometrische Parameter

Hypothese 1

In der Verumgruppe wird erwartet, dass sich das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung nach der Therapie (verminderte Gesamtaktivität, erhöhter Gesamtstress, katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen, geringe Lebenskontrolle und Depressivität) im Vergleich zur Placebogruppe verringert.

Zur Berechnung der Reduktion der subjektiven Schmerzen sowie die Veränderung in den psychologischen Variablen, werden Differenzen zwischen den prä und post Werten sowie zwischen den beiden Gruppen gebildet.

In der „allgemeinen **Depressionsskala**“ des **ADS-K** besteht zu Studienanfang kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ($z=-1,67$; n.s.). Nach der Therapie ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe ($z=-2,23$; $p<0,05^*$). Die „Depressivität“ nimmt nach der Medikation in der Verumgruppe signifikant ($z=-2,16$, $p<0,05^*$) ab, **Bild 27**. In der Placebogruppe kann dagegen kein signifikanter ($z=-0,57$, n.s.) Rückgang beobachtet werden, **Bild 28**.

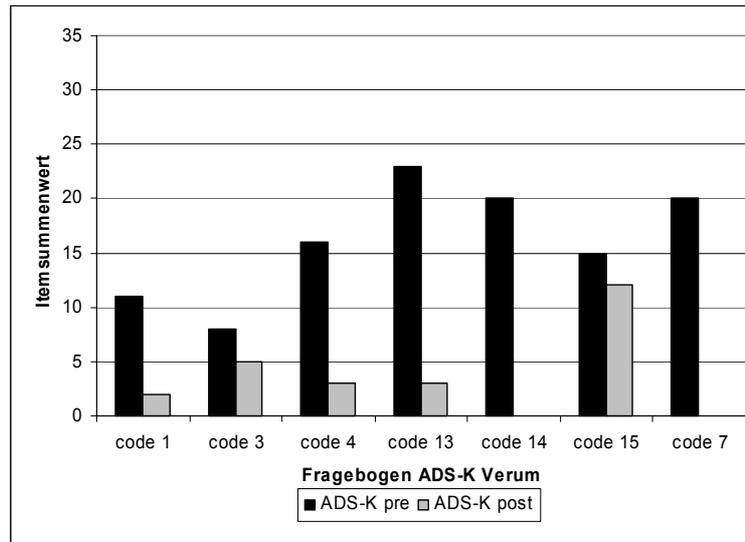


Bild 27: Fragebogenwerte des ADS-K in der Verumgruppe im Pre-/Post Vergleich.

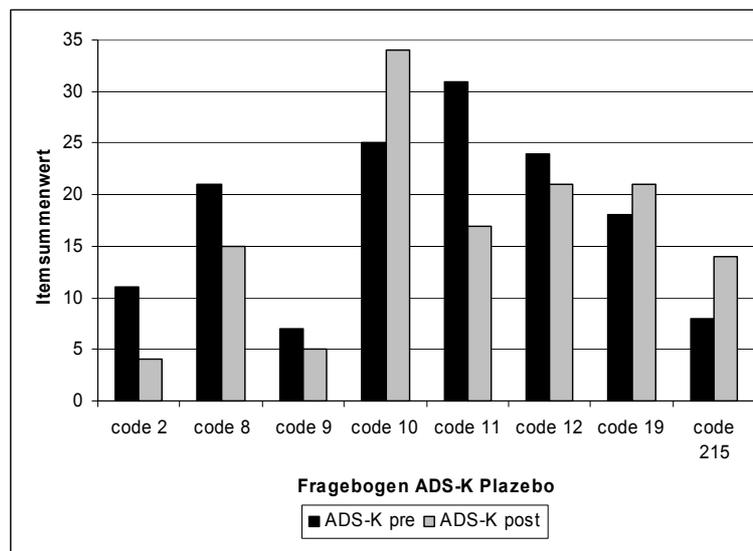


Bild 28: Fragebogenwerte des ADS-K in der Placebogruppe im Pre-/Post Vergleich.

Die „**Beeinträchtigung** durch den Schmerz“ (D-I) zeigt vor der Medikation keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($z=-0,89$; n.s.). Nach der Therapie wird die Beeinträchtigung durch den Schmerz in der Verumgruppesignifikant geringer ($z=-2,04$, $p<0,05^*$), **Bild 29**, während in der Placebogruppe die Beeinträchtigung durch den Schmerz nicht signifikant abnimmt ($z=-,70$, n.s.), **Bild 30** im Vergleich zu den Werten vor der Therapie.

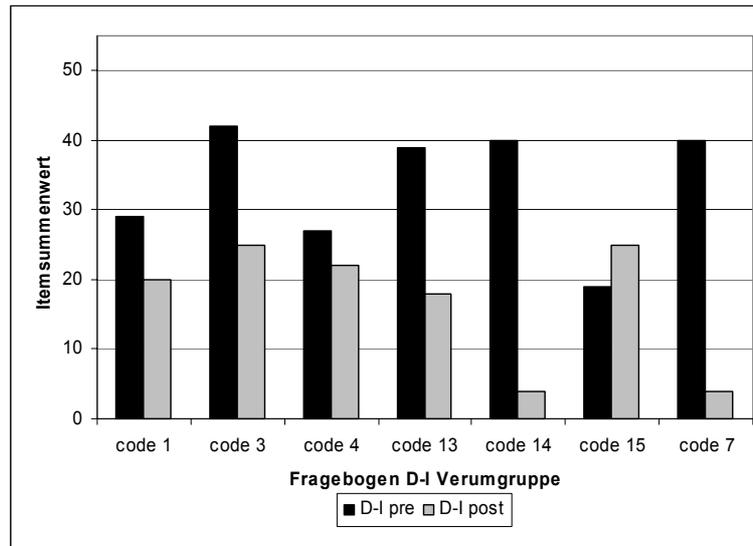


Bild 29: Fragebogenwerte des D-I in der Verumgruppe im Pre-/Post-Vergleich.

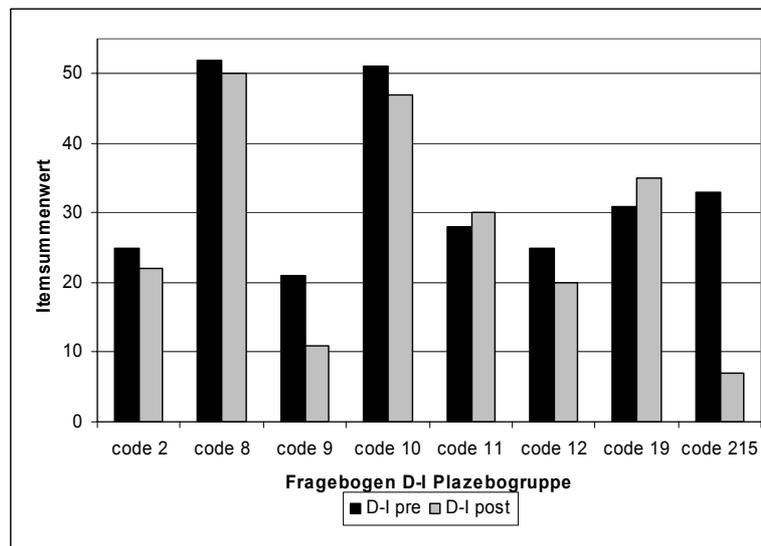


Bild 30: Fragebogenwerte des D-I in der Plazebogruppe im Pre-/Post-Vergleich.

Die Werte des TSK Fragebogens „**Angst vor Schmerzen in Bezug auf körperliche Aktivität**“ zeigen sowohl vor ($z=-1,15$; n.s.) wie auch nach ($z=-0,29$; n.s.) der Therapie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Weder in der Plazebogruppe ($z=-1,09$; n.s.), noch in der Verumgruppe ($z=-0,79$; n.s.) kann eine signifikante Abnahme der „Angst vor schmerzhaften Bewegungen“ beobachtet werden. Die Gruppenmittelwerte des TSK verändern sich nur leicht unter der Therapie in Richtung verminderte Angst vor schmerzhafter Bewegung.

Die **katastrophisierenden schmerzbezogenen Selbstinstruktionen** (FSS Skala „Katastrophisieren“) treten nach der Therapie in der Verumgruppe

weniger auf als in der Placebogruppe. Vor der Therapie ergeben die Mittelwerte der beiden Gruppen keinen Unterschied. Die Gruppenunterschiede werden hier zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant ($z=-0,28$; n.s. Pre-Therapie; $z=-1,53$; n.s. Post-Therapie). Anhand der Gruppenmittelwerte lässt sich jedoch, erkennen, dass in der Verumgruppe nach der Medikation weniger katastrophisierende schmerzbezogene Selbstinstruktionen auftreten, als in der Placebogruppe. Die Gruppenunterschiede werden hier zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant ($z=-0,28$; n.s. Pre-Therapie; $z=-1,53$; n.s. Post-Therapie).

In der Skala „**aktives Bewältigen**“ des FSS ergeben sich sowohl vor ($z=-0,52$; n.s.) als auch nach ($z=0,64$; n.s.) der Therapie keine signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Gruppenmittelwerte veränderten sich nur wenig unter der Therapie in Richtung einer besseren Copingstrategie.

Die MPI-D Skala „**affektive Verstimmung**“ zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe vor der Therapie ($z=-1,38$, n.s.). Bei der post Untersuchung erreicht dieser Unterschied eine statistische Signifikanz ($z=-2,1$; $p<0,05^*$). Die Gruppenmittelwerte zeigen an, dass die affektive Verstimmung bei Therapiebeginn bis Therapieende in der Verumgruppe signifikant sinkt.

Das Ausmaß der „**sozialen Aktivität**“ (MPI-D) ist zu Beginn der Studie in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich ($z=-1,38$, n.s.). Die Patienten in der Verumgruppe steigen in ihrer sozialen Aktivität signifikant ($z=-2,47$, $p<0,01^*$) nach der Therapie an, im Gegensatz zu den Patienten mit Placebo, die eher einen Rückgang von sozialen Aktivitäten zu verzeichnen haben.

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

Es kann kein signifikanter Unterschied in der „**Vitalität**“ (SF36) der beiden Therapiegruppen vor der Behandlung beobachtet werden ($z=0,123$; n.s.). Ein signifikanter Gruppenunterschied ergibt sich nach der Medikation ($z=-2,38$; $p<0,05^*$). Nach der Therapie wird die Verumgruppe signifikant energiegeladener ($z=-2,21$; $p<0,05^*$) als die Plazebogruppe ($z=-0,39$; n.s.), in der sich keine signifikante Veränderung von Pre- zu Post-Therapie ergibt.

Das „**psychische Wohlbefinden**“ (SF36) der beiden Behandlungsgruppen unterscheidet sich weder vor ($z=-1,60$, n. s.), noch nach ($z=-1,62$) der Therapie signifikant voneinander. Ebenso kann weder in der Plazebogruppe ($z=-0,13$; n.s.), noch in der Verumgruppe ($z=-1,08$; n.s.) eine signifikante Veränderung des psychischen Wohlbefindens von Pre zu Post-Therapie gezeigt werden. Werden die Unterschiede in den Mittelwerten betrachtet, so zeigt sich, dass der Mittelwert über die Verumgruppe nach der Therapie ansteigt im Vergleich zur Plazebogruppe. Dies hat zur Folge, dass in der Verumgruppe eine positivere Gemüthsstimmung nach der Therapie vorherrscht.

In der Skala des SF36 „**soziale Funktionsfähigkeit**“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus der Verum- und Plazebogruppe vor ($z=-0,78$; n.s.) sowie nach ($z=-1,78$, n.s.) der Therapie. Weiterhin kann weder in der Plazebogruppe ($z=-0,65$; n.s.), noch in der Verumgruppe ($z=-1,24$; n.s.) eine signifikante Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit von Pre- zu Post-Therapie gezeigt werden.

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

Die oben beschriebenen Ergebnisse der Fragebögen im Pre-/Post-Vergleich werden in **Tabelle 14** anhand der Fragebogenskalen nochmals dargestellt. Signifikante Ergebnisse sind grau unterlegt und mit einem * gekennzeichnet.

Tabelle 14: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; signifikante Gruppenunterschiede sind grau unterlegt).

Skala		Verum pre	Placebo pre	Verum post	Placebo post
ADSK „Depressivität“	M	12,57	20,14	5,66*	18,14
	SD	7,16	8,25	7,11	9,19
PDI „Beeinträchtigung“	M	34,14	39,43	22,16*	34,14
	SD	9,26	11,02	10,68	15,44
TSK „Angst vor schmerzhafter Bewegung“	M	33,28	36,00	31,8	33,28
	SD	3,54	4,86	3,76	7,31
FSS „Katastrophisieren“	M	1,89	1,87	0,94	1,7
	SD	1,14	0,977	0,51	0,92
FSS „aktives Bewältigen“	M	3,39	3,2	3,48	3,29
	SD	0,55	0,80	1,17	0,56
MPI-D „affektive Verstimmung“	M	2,64	3,66	1,88*	3,88
	SD	1,57	0,99	0,98	1,825
MPI-D „soziale Aktivität“	M	2,68	2,05	3,72*	1,76
	SD	1,17	1,05	1,42	0,53
SF36 „Vitalität“	M	44,28	31,14	68,00*	30,00
	SD	16,44	19,25	13,03	25,65
SF36 „psychisches Wohlbefinden“	M	60,71	44,57	70,66	48,57
	SD	12,99	20,19	10,01	21,96
SF36 „soziale Funktionsfähigkeit“	M	62,50	53,57	81,25	62,5
	SD	28,86	25,73	22,00	28,86
SF36 „Gesundheitswahrnehmung“	M	55,42	48,85	77,33*	48,14
	SD	16,36	19,55	13,38	18,64

Psychophysikalische Parameter

Hypothese 1

Es wird angenommen, dass unter der Einnahme der Kombinationsmedikation in der Verumgruppe die Differenz der Temperatur-, der Schmerz- und der mechanischen Schwelle sowie die Druckschmerzschwelle zwischen der gesunden und der kranken Hand abnimmt im Vergleich zur Placebogruppe.

Vor der Therapie kann kein signifikanter Gruppenunterschied in der Differenz der Kälteschmerzschwelle ($z = -0,368$; n.s.) und der Hitzeschmerzschwelle ($z = -0,411$, n.s.), der Druckschmerzschwelle ($z = -0,256$; n.s.) und der mechanischen Schmerzschwelle ($z = -0,447$ n.s.) von gesunder zu kranker Hand festgestellt werden.

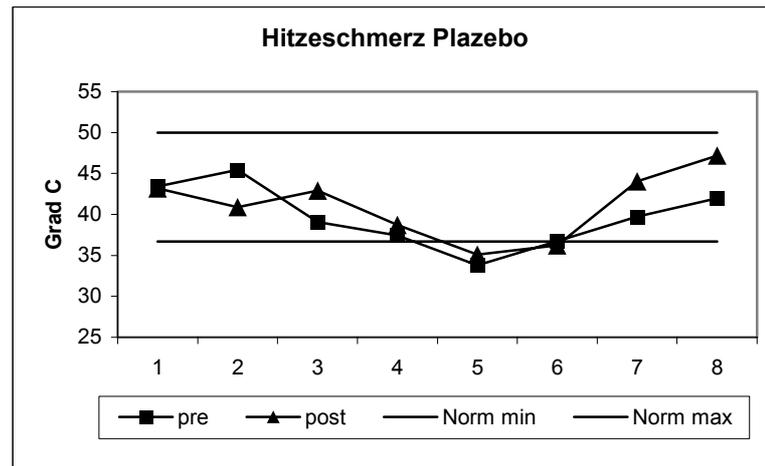


Bild 31: Hitzeschmerzschnellen in der Plazebogruppe vor und nsch der Therapie.

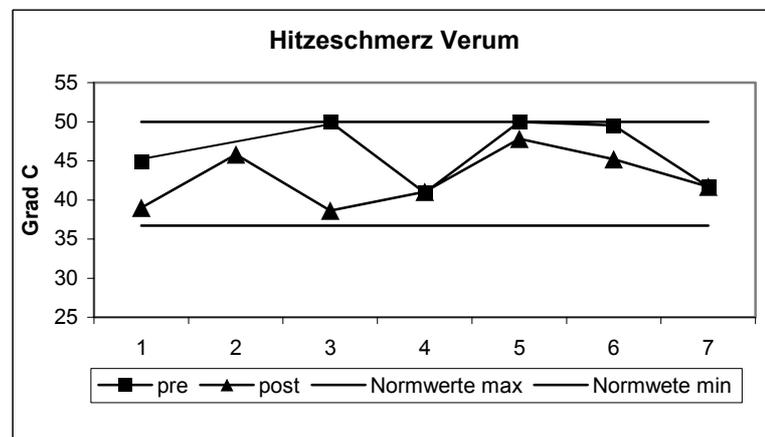


Bild 32: Hitzeschmerzschnellen in der Verumgruppe vor und nach der Therapie.

Die Plazebogruppe ($z = 0,635$ n.s.) und die Verumgruppe ($z = 0,848$ n.s.) zeigen keine signifikante Veränderung der Hitzeschmerzschnelle im Pre-/Post-Vergleich, **Bild 31** und **Bild 32**. Die Werte der Verumgruppe nach der Therapie zeigen eine Tendenz der Reduktion der Hitzeschmerzschnelle im Vergleich zu den Werten vor der Therapie.

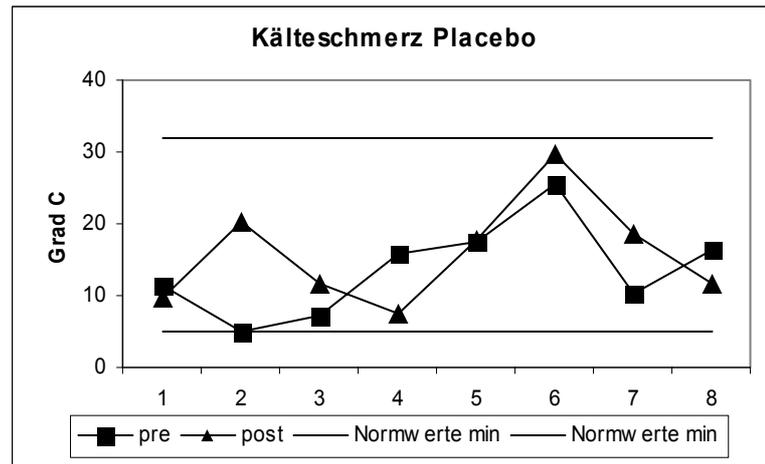


Bild 33: Kälteschmerzschwellen in der Placebogruppe vor und nach der Therapie.

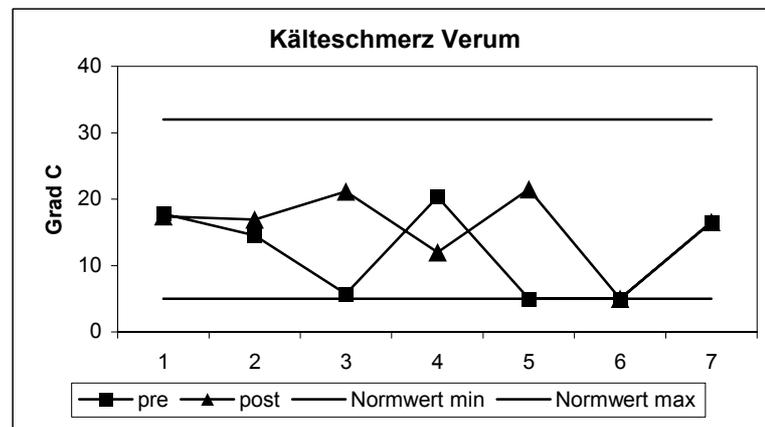


Bild 34: Kälteschmerzschwellen in der Verumgruppe vor und nach der Therapie.

In der Placebogruppe ($z = 0,535$; n.s.) und in der Verumgruppe ($z = 0,165$ n.s.), kann keine signifikante Veränderung der Kälteschmerzschwelle nach der Therapie im Vergleich zu den Werten vor der Therapie aufgezeigt werden, **Bild 33** und **Bild 34**. Die Werte der Verumgruppe nach der Therapie zeigen eine Tendenz der Erhöhung der Kälteschmerzschwelle im Vergleich zu den Werten vor der Therapie.

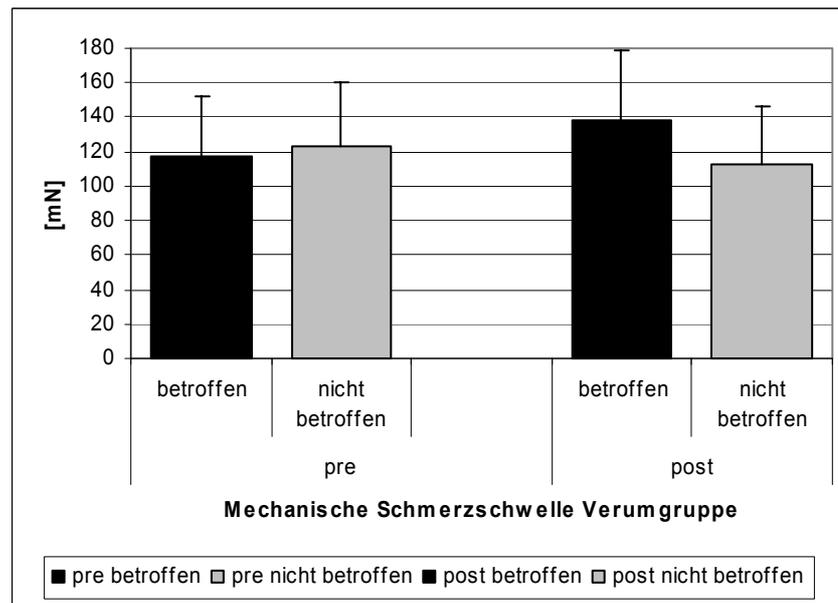


Bild 35: Gruppenmittelwerte der mechanischen Schmerzschwelle in der Verumgruppe vor und nach der Therapie.

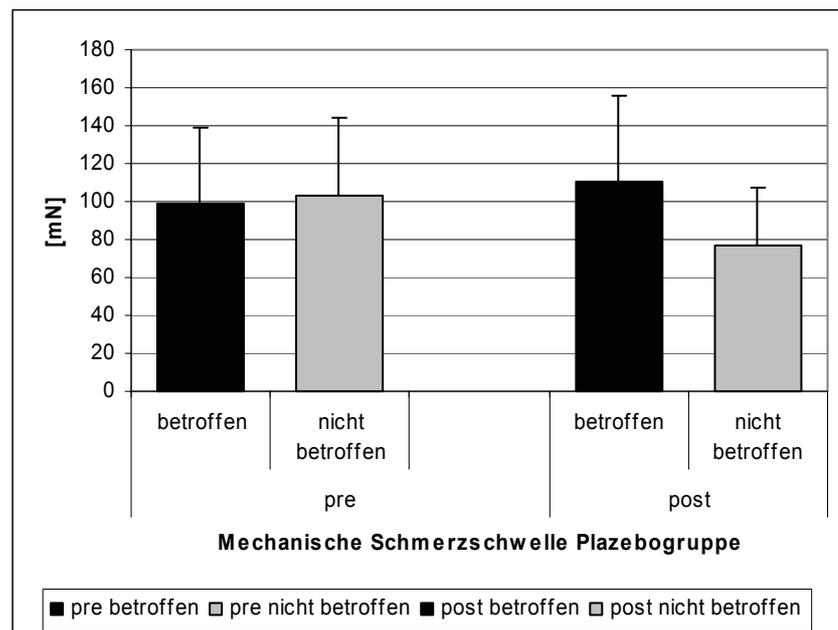


Bild 36: Gruppenmittelwerte der mechanischen Schmerzschwelle in der Plazebogruppe vor und nach der Therapie.

In der Verumgruppe ($z=-1,21$; n.s.) und in der Plazebogruppe ($z=-1,08$; n.s.) kann keine signifikante Veränderung in der mechanischen Schmerzschwelle nach der Therapie aufgezeigt werden, **Bild 35** und **Bild 36**.

Die Gruppenmittelwerte in der Verumgruppe nach der Therapie zeigen eine Tendenz der Erhöhung der mechanischen Schmerzschwellen (Differenz) von gesunder zu kranker Seite im Pre-/Post-Vergleich.

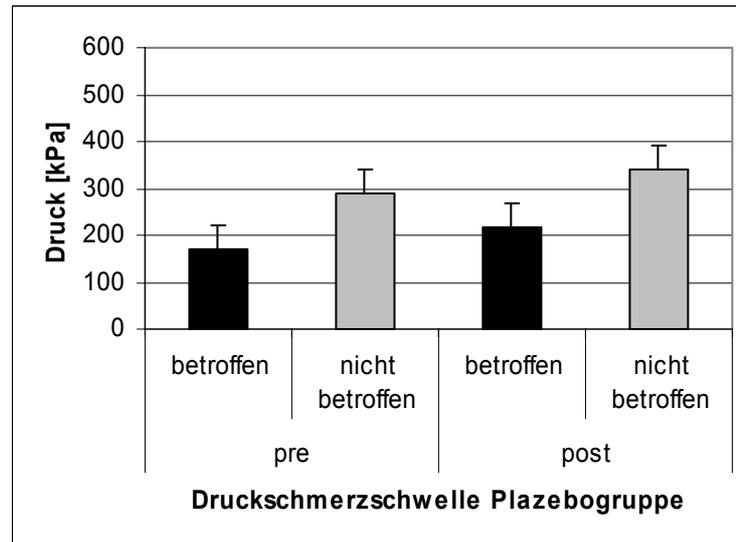


Bild 37: Druckschmerzschwelle in der Plazebogruppe im Pre-/Post Vergleich.

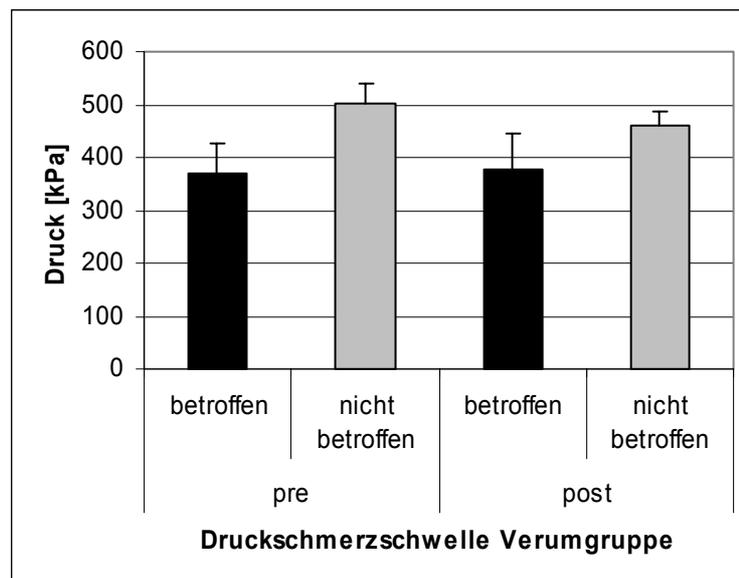


Bild 38: Druckschmerzschwelle in der Verumgruppe im Pre-/Post-Vergleich.

Nach der Therapie ist der Gruppenunterschied in der Druckschmerzschwelle im Vergleich zu den Werten vor der Therapie ($z=-0,192$; n.s.) nicht signifikant. Weiterhin ist weder in der Verumgruppe ($z=-0,26$; n.s.) noch in der Plazebogruppe ($z=-0,06$; n.s.) eine signifikante Veränderung der Druckschmerzschwelle nach der Therapie zu beobachten, **Bild 37** und **Bild 38**.

Hypothese 2

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der funktionellen Regeneration (QST) in der Peripherie.

Für die Korrelation werden die Thetawinkeldifferenzen zwischen DI und DV der MEG Messungen und die QST Werte verwendet. Die Korrelation zwischen der kortikalen Reorganisation in SI und der funktionellen Regeneration in der Peripherie erreicht keine statistische Signifikanz für folgende Schwellenwerte:

- Druckschmerzschwelle in der Verumgruppe($r = 0,490$, $p = -0,013$), und in der Placebogruppe ($r = 0,366$, $p = -0,180$).
- Mechanische Schmerzschwelle in der Verumgruppe($r = 0,113$, $p = 0,581$), und in der Placebogruppe ($r = 0,287$, $p = 0,292$).
- Kälteschmerzschwelle in der Verumgruppe($r = 0,244$, $p = -0,217$), und in der Placebogruppe ($r = 0,266$, $p = -0,018$).
- Hitzeschmerzschwelle in der Verumgruppe($r = 0,454$, $p = -0,276$), und in der Placebogruppe ($r = 0,506$, $p = -0,289$).

Verträglichkeit der Prüfmedikation

Am Ende der Studie wird überprüft, ob in der Verumgruppe mit der Kombinationsmedikation stärkere Nebenwirkungen auftreten im Vergleich zur Placebogruppe, **Tabelle 15**.

Tabelle 15: Gruppenmittelwerte für die Intensität der Nebenwirkungen (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung).

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

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

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Die Studienteilnehmer sind nicht in der Lage, mit über der Zufallswahrscheinlichkeit liegender Sicherheit anzugeben, ob sie die Verummedikation oder das Plazebopräparat erhalten haben. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt. In der Verumgruppe schätzen vier Patienten richtig ein, die Verummedikation erhalten zu haben. Die restlichen drei Patienten aus der Gruppe können nicht einschätzen, ob sie die Verum- oder Plazebomedikation erhalten haben. In der Gruppe von Patienten, die das Plazebopräparat erhielt, schätzen drei von sieben Personen die erhaltene Medikation richtig ein. Vier von sieben Patienten können die Zugehörigkeit ihrer Gruppe nicht angeben.

3.4 Diskussion

Ziel der Studie ist es, den Zusammenhang zwischen neuronalen Mechanismen und der Wirksamkeit des NMDA-Rezeptor Antagonisten Memantine kombiniert mit Morphin bei chronisch neuropathischen Schmerzen zu untersuchen. In der vorliegenden Untersuchung wird bei Patienten mit dem Krankheitsbild CRPS I oder II die kortikale Reorganisation und die periphere Regeneration vor und nach der Therapie betrachtet. Darüber hinaus wird auf die Fragestellung eingegangen, inwieweit psychologische Prozesse einen Einfluss auf die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit bei chronischen Schmerzen haben. Um diese Fragestellungen zu beantworten, werden 15 Patienten mit chronischen Schmerzen in einer plazebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudie untersucht und im Längsschnitt betrachtet.

Wirkung der Medikamentenkombination auf die Schmerzstärke

Bei der zentralen Sensibilisierung wird davon ausgegangen, dass die kortikale Reorganisation als Folge des Sensibilisierungsprozesses auftritt. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die NMDA-Rezeptoren an der Entstehung dieser Sensibilisierungsprozesse sowie Lernprozesse und an der Aufrechterhaltung der Aktivierung des Glutamaterezeptors beteiligt sind. Die Gabe des Kombinationspräparates Memantine und Morphin basiert auf der Annahme, dass bei chronisch neuropathischen Schmerzen die alleinige Gabe von Memantine die Sensibilisierung nozizeptiver Strukturen vorübergehend verhindert oder unterbrechen kann, allerdings bei einer Langzeitgabe dieser Schutz in der Kombination mit Morphin effektiver beeinflusst werden kann (Martinez et al., 2002; Kozela et al., 2003).

In der vorliegenden Studie zeigen die Patienten nach der Therapie in der Kombinationsgruppe mit Memantine und Morphin eine signifikant geringere Schmerzintensität bei Ruhe und unter Bewegung im Vergleich zu Patientengruppe mit Morphin alleine. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von NMDA-Rezeptor Antagonisten kombiniert mit Morphin zu einer effektiveren Schmerzreduktion führt. Dies stützt die Theorie, dass eine anhaltende Sensibilisierung aufrechterhalten durch NMDA-Rezeptoren mit verantwortlich für die Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen sein kann. Die Ergebnisse bestätigen, dass mit der Kombinationsmedikation einer bereits bestehenden Sensibilisierung bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen

entgegengewirkt werden kann. Diese Effekte können mit der alleinigen Gabe von Morphin nicht erreicht werden. Die Ergebnisse unterstreichen den additiven analgetischen Effekt in der Kombination Memantine und Morphin. Dies konnte in früheren Studien mit neuropathischen Schmerzen ebenfalls bestätigt werden (Katz et al., 2000; Chevlen, 2000).

Kortikale Reorganisation

Chronische Schmerzen erzeugen eine veränderte primäre kortikale Projektion in dem Areal des betroffenen Körperteils und der angrenzenden Areale. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Repräsentationsareale der betroffenen Extremitäten nach verlängertem nozizeptivem Einstrom verändert sind. Flor et al., 1997 konnte eine Vergrößerung des Repräsentationsareals des Rückens im Kortex zeigen, während die Untersuchung an CRPS Patienten eine Verkleinerungen des Projektionsareals in SI aufzeigten (Maihöfner et al., 2003). Dabei war das Ausmaß der kortikalen Veränderung des betroffenen Areals mit der Schmerzintensität korreliert.

Basierend auf den Erkenntnissen einer kortikalen somatosensorischen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) bei CRPS Patienten, die sich in einem verringerter Abstand zwischen DI und DV der erkrankten Hand im Gegensatz zur gesunden Hand zeigt (Juottonen, 2002, Maihöfner et al., 2003), wird in der vorliegenden Studie die Veränderung der kortikalen Organisation in SI mittels MEG geprüft. Die Ergebnisse zeigen keine signifikante kortikale Reorganisation in SI der betroffenen Extremität im Vergleich zur nicht betroffenen Extremität. Aus den Erkenntnissen von früher durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss von NMDA-Rezeptor Antagonisten auf die kortikale Reorganisation ist zu erwarten, dass die Kombinationsmedikation zu einer besseren kortikalen Reorganisation führt. Bei den Patienten in der Verumgruppe wird ein Trend im Rückgang der Reorganisation beobachtet, d.h. die Projektion im kortikalen Areal von DI und DV vergrößert sich und gleicht sich der Repräsentation der gesunden Hand an. In der Gruppe mit Morphin alleine zeigt sich ein Trend, in dem sich die kortikale Repräsentation der betroffenen Hand weiter verkleinert und die der gesunden Hand vergrößert.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass die funktionelle Organisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) in der kontralateral zur Verletzung gelegene Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Seite verändert ist. Es kann jedoch keine systematische Reorganisation festgestellt werden, wie sie bei

Patienten nach Amputationen beobachtet wurde (Elbert et al, 1997; Birbaumer et al, 1997 & Allard et al., 1991). Laut Churchill lassen sich drei Phasen der Reorganisation im Zeitverlauf beschreiben. In einer ersten, sehr schnellen Phase lässt sich eine Ausweitung der Repräsentation der benachbarten Areale in das deafferentierte Areal beobachten, die dieses Areal jedoch nicht ganz ausfüllen. In einer zweiten sich über Wochen und Monate erstreckenden Phase findet eine Konsolidierung und Neubildung der topographischen Organisation statt. Schließlich kommt es in einer dritten Phase zu einer weiteren Ausbreitung und vor allem zu einer nutzungsabhängigen Umgestaltung.

Die postulierte nutzungsabhängige Umgestaltung kann in der Arbeit tendenziell festgestellt werden. Als Folge wird eine Erweiterung der Repräsentation des betroffenen Areals in der Verumgruppe beobachtet werden. Liepert et al, (1995) und Braun et al, (2000) konnten eine Vergrößerung der Repräsentation nach einem taktilen Training bereits beobachten. In der Literatur ist bekannt, dass eine stärkere Nutzung des entsprechenden Körperteils eine Ausbreitung der somatosensorischen Repräsentation bewirkt (Jenkins et al, 1990; Nudo et al., 1996; Pascual-Leone et al., 1993; Braun et al., 2000). Da die Gruppe mit der Monotherapie nur eine geringe Reduktion des Bewegungsschmerzes erzielt, sind die Patienten dieser Gruppe weiterhin darauf angewiesen, ihre gesunde Hand für Bewegungen einzusetzen, die normalerweise die betroffene Hand ausführen würde. Damit nutzt die Placebogruppe die gesunde Hand, deren kortikales Repräsentationsareal sich dadurch ausbreitete. Die Patienten, die mit Memantine und Morphin behandelt werden, erreichen eine Reduktion ihres Bewegungsschmerzes. Durch die Verringerung des Bewegungsschmerzes kann die betroffene Hand wieder stärker eingesetzt werden.

Die Aussagekraft der Daten bezüglich der kortikalen Plastizität ist jedoch eingeschränkt, da sich die Patienten stark voneinander unterscheiden. Die Faktoren, die einen Einfluss auf die kortikale Plastizität haben können, werden nachfolgend aufgeführt:

- In der Untersuchung werden Patienten miteinander verglichen, die die Verletzung an der dominanten sowie an der nichtdominanten Hand aufweisen. Patienten, die die Verletzung an der dominanten Hand haben, werden die verletzte Hand vermutlich früher und häufiger wieder einsetzen, um z. B. die alltäglichen Anforderungen selbständig erledigen zu können. Der Trainingseffekt für die verletzte Hand ist damit

möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen Händigkeit der Patienten nicht unmittelbar zu vergleichen.

- Die Patienten weisen bei der Studienaufnahme eine unterschiedliche Dauer und Ausprägung ihrer Erkrankung auf.

Aufgrund der oben angeführten Unterschiede wird klar, dass die Stichprobe trotz der definierten Aufnahmekriterien sehr heterogen ist.

Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation und der Schmerzintensität

Ein Zusammenhang zwischen anhaltenden Schmerzen und der kortikaler Reorganisation kann in vorhergehende Studien gezeigt werden. Patienten mit CRPS, die eine kleinere Handausdehnung in SI zeigen, klagen über mehr Schmerz als Patienten mit einer größeren Handrepräsentation (Maihöfner 2003). Mehrere Untersuchungen stützen den Hinweis, dass bei Patienten mit Phantomschmerzen die Intensität der Schmerzen korreliert ist mit dem Ausmaß, in dem sich die angrenzenden Kortikalen Gebiete in das betroffene Gebiet verschieben.

Basierend auf den Erkenntnissen einer erfolgreichen therapieinduzierten Veränderung der kortikalen Organisation des primären somatosensorischen Kortex (SI) bei CRPS Patienten, die sich in einer Vergrößerung des kortikalen Abstandes zwischen DI und DV der erkrankten Hand spiegelt (Maihöfner et al., 2004; Pleger et al., 2005), soll in der vorliegenden Untersuchung mittels MEG die kortikale Reorganisation in SI in Bezug auf die Schmerzveränderung geprüft werden. Eine behandlungsinduzierte signifikante kortikale Veränderung der Organisation in SI zwischen der Pre- und Post-Messung der betroffenen Extremität konnte nicht bestätigt werden. Nach der 8 wöchigen Therapie ist eine Verbesserung der Sensomotorik, verbunden mit einer Schmerzreduktion, zu beobachten. Dies legt nahe, dass der Schmerz mit der kortikalen Reorganisation und der sensomotorischen Beweglichkeit im Zusammenhang steht.

In der vorliegenden Studie findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rückgang des Ruheschmerz und des Bewegungsschmerz und der Vergrößerung des kortikalen Handareals. Die Korrelation drückt aus, dass, je größer der therapieinduzierte Schmerzurückgang ist, umso größer ist die Ausbreitung der Handrepräsentation, die sich in einer Zunahme des kortikalen Abstandes zwischen DI und DV spiegelt.

Aktivität in den schmerzassoziierten Arealen

Die derzeit diskutierten schmerzassoziierten Kortexareale sind der primäre und der sekundäre somatosensorische Kortex, der vordere zinguläre Kortex (ACC), der insuläre Kortex (IC), der präfrontale Kortex (PFC) und der Thalamus (Tree-de et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung wird angenommen, dass diese Schmerzareale bei den Patienten vor der Therapie aktiv sind. Anhand der fMRT Messung wird eine erhöhte Aktivität im somatosensorischen und in den schmerzassoziierten kortikalen Arealen während eines schmerzhaften Faustschlusses der erkrankten Hand im Vergleich zur nicht betroffenen Hand beobachtet. Entsprechend den Ergebnissen nozizeptiver Verarbeitung im Kortex bei chronischen Schmerzpatienten (Gracely et al., 2002, May et al., 2000; Willloch et al., 2000, Peyron et al., 1998), wird vor der Therapie in den kortikalen Arealen eine signifikante Aktivierung festgestellt. Die aktivierten Netzwerke sind in: SI, SII, MI, SMA, temporaler Kortex, parietaler Kortex, Cingulum medial und präfrontalen Kortex zu messen.

Basierend auf den Erkenntnissen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Aktivität in den schmerzassoziierten Arealen und der subjektiven Schmerzenintensität gibt (Pleger et al., 2005), soll in der vorliegenden Studie anhand der fMRT Methode dieser Zusammenhang untersucht werden. Ein signifikanter Zusammenhang kann zwischen dem Ruheschmerz und den schmerzassoziierten (Amygdala, Thalamus, Insula) kortikalen Arealen sowie dem Bewegungsschmerz und den schmerzassoziierten (Insula, SII) kortikalen Arealen in der Gesamtstichprobe vor Therapiebeginn beobachtet werden. Die Ruheschmerzintensität korreliert mit der Zunahme der Aktivität in der Amygdala. Die Amygdala ist involviert in Lernprozesse und ist aktiv bei schmerz- und angstbezogenen Emotionen (Gao et al., 2004). Demnach könnte ein erhöhter Ruheschmerz, der durch seine ständige Anwesenheit bedrohlich wirkt, die Zunahme von schmerz- und angstbezogenen negativen Emotionen bewirken. Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ruheschmerz und der Aktivität im Thalamus. Die Aktivität des Thalamus steht in Verbindung mit Prozessen wie z. B. der Aufmerksamkeit und der Wachheit (Nobre et al., 1997; Portas et al., 1998). Der Ruheschmerz drückt sich meist in einem Dauerschmerz aus. Der Patient fokussiert seine Aufmerksamkeit auf den unerträglichen Schmerz. Ein höherer Ruheschmerz könnte auf eine stärkere aufmerksamskeitsbezogene Fokussierung auf den Schmerz hindeuten, der sich in einer Zunahme der Thalamusaktivität äußert. Weiterhin korrelieren der Ruheschmerz sowie der Bewegungsschmerz mit der Aktivität der Insula. Die Aktivierung der

Insula ist mit emotionalen Verarbeitungsprozessen verbunden (Philips et al., 1997; Morris et al., 1999). Eine Zunahme des Bewegungsschmerzes sowie des Ruheschmerzes geht demnach mit einer stärkeren emotionalen Verarbeitung einher. Darüber hinaus korreliert der Schmerz mit der Aktivität in SII. SII ist an der Verarbeitung von kognitiven Aspekten der Schmerzwahrnehmung in Bezug auf die Aufmerksamkeit beteiligt (Legrain et al., 2002; Nakamura et al., 2002).

Nach der Therapie mit der Kombinationsmedikation kann ein signifikanter Rückgang der Aktivität in SI links (kontralateral), im frontalen superioren medialen Kortex links und im ACC links festgestellt werden. Dieser Aktivitätsrückgang ist mit einer signifikanten Schmerzreduktion verbunden.

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) ist verantwortlich für die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzverarbeitung (Peyron et al., 2000). Die behandlungsinduzierte signifikante Reduktion der Aktivität in SI, könnte auf eine Verbesserung der sensorisch diskriminativen Fähigkeit hinweisen. CPRS-Patienten mit neuropathischen Schmerzen weisen häufig eine veränderte (erhöhte oder verminderte) Diskriminationsfähigkeit auf (Maier et al., 2003). Die schmerzinduzierte verstärkte Aktivierung im primären sensorischen Kortex (SI) in der Gesamtstichprobe vor der Therapie könnte die Unfähigkeit einer sensorischen Diskriminationsleistung widerspiegeln. Der signifikante Rückgang der Aktivität in SI spiegelt eine Fokussierung des primären somatosensorischen Areals auf sein ursprüngliches Kortexareal zurück und könnte somit als Wiederherstellung der sensorisch diskriminativen Fähigkeit interpretiert werden.

Im präfrontalen Kortex findet die kognitive sowie emotionale Verarbeitung eines nozizeptiven Reizes statt (Peyron et al., 1999). Bei chronischen Schmerzpatienten wird eine stärkere Aktivierung im PFC gefunden im Vergleich zu akuten Schmerzpatienten (Apkarian et al., 2005). Die Autoren interpretieren ihre Ergebnis dahingehend, dass bei Patienten mit chronischen Schmerzen eine kognitive und emotionale Fokussierung auf den Schmerz stattfindet. Die therapieinduzierte signifikante Reduktion der Aktivität im präfrontalen Kortex der Verumgruppe spiegelt somit nach der Behandlung einen veränderten kognitiven und emotionalen Umgang mit den Schmerzen wider.

Eine schmerzinduzierte Aktivierung des ACC reflektiert die subjektive Bewertung des Schmerzes (Craig et al., 1996; Rainville et al., 1997) und damit die emotionale Abneigung (Vogt et al., 1996). Je höher die Aktivität im ACC ist,

desto stärker sind das Leiden, die Abneigung sowie die affektive Reaktion (Rainville et al., 1997). Die behandlungsinduzierte signifikante Reduktion der Aktivität im ACC der Verumgruppe lässt daraus schließen, dass eine veränderte subjektive Bewertung der Schmerzen, sowie eine geringere Abneigung, beim Patienten hervorgerufen werden kann. Weiterhin kann in dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied der Aktivität in schmerzassoziierten Arealen im Vergleich zur Ruhebedingung gemessen werden. Erklärbar ist dies durch die Tatsache, dass die Patienten nach der Therapie keine Schmerzen mehr während des durchgeführten Faustschlusses haben.

In der Gruppe der Monotherapie findet sich nach der Behandlung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ruhe- und dem Bewegungsschmerz und den schmerzassoziierten kortikalen Arealen. Ein direkter Vergleich mit der Gesamtstichprobe vor der Behandlung zeigt, dass in der Placebogruppe nach der Monotherapie die subjektive Intensität des Ruheschmerzes mit der Aktivität der Amygdala und der Insula korreliert. Der Ruheschmerz und der Bewegungsschmerz korrelieren signifikant mit der Aktivität im Temporalen Pol, der bekannt ist für Lernen und Konditionierung (Dupont, 2002). Daraus könnte abgeleitet werden, dass je höher und länger die Schmerzen sind, umso schneller lernen die Patienten z. B. ein Schonverhalten einzunehmen um die Schmerzen zu vermeiden, Katastrophengedanken zu bilden und damit ein Schmerzgedächtnis zu entwickeln. Dies könnte eine entscheidende Voraussetzung für die Bildung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerz sein. In ersten Untersuchungen zeigte Flor et al., (1997) dies mit Konditionierungsversuchen bei Patienten mit Rückenschmerz. Im klassischen Konditionierungsexperiment zeigten chronische Schmerzpatienten im Vergleich, zu gesunden Personen, ein schnelleres Lernen und ein langsames Verlernen.

Psychologische Aspekte

Chronischer Schmerz kann als eigenständiges Krankheitsbild verstanden werden. Dabei ist neben Intensität, Qualität, Lokalisation und zeitlicher Charakteristik, die Beeinträchtigung des Patienten durch den Schmerz wichtig. Dies ist wesentlich bestimmt durch kognitive und emotionale Aspekte wie z. B. durch Kontrollverlust, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung und Depression sowie durch Verhaltensänderungen infolge des Schmerzes.

In der vorliegenden Untersuchung wird der Frage nachgegangen, ob es psychologische Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die funktionelle Regeneration

und die kortikale Reorganisation haben. Es zeigt sich, dass die hier untersuchten Variablen, wie z. B. die subjektive Beeinträchtigung, die Angst einer Person vor Bewegung und die Depressivität einer Person, in einem Zusammenhang mit der kortikalen Reorganisation von SI stehen.

Die Werte der psychologischen Diagnostik zeigen nach der Behandlung eine Reduktion der subjektiven Beeinträchtigung und der Depression sowie der Angst vor bewegungsinduzierten Schmerzen in der Gruppe mit der Kombinationsmedikation im Vergleich zur Gruppe mit Morphin. Katastrophisierende Gedanken, die mit der Angst vor bewegungsinduzierten Schmerzen einhergehen und dem Nichtgebrauch der betroffenen Hand, haben zur Folge, daß Versuche, die Schmerzen zu bekämpfen, nicht mehr unternommen werden. Die psychologischen Faktoren tragen langfristig so zu einer Aufrechterhaltung der Schmerzchronifizierung bei. Dies wird in der vorliegenden Untersuchung im Zusammenhang mit der kortikalen Reorganisation in SI und MI sowie in den schmerzassoziierten kortikalen Arealen aufgezeigt.

Die höhere Schmerzreduktion in der Gruppe mit der Kombinationsmedikation führt zu einem besseren Einsatz der betroffenen Hand im Alltag und zu einer geringeren Beeinträchtigung. Die Ergebnisse in der Verumgruppe zeigen, dass die Patienten keine Einschränkung ihrer motorischen Aktivität und somit kein Vermeidungsverhalten zeigen. Die insgesamt positive Krankheitsverarbeitung nach einer erfolgreichen Schmerzreduktion hat zur Folge, dass die Patienten das Rehabilitatstraining und den Einsatz der Hand im Alltag erfolgreicher durchführen im Vergleich zur Patientengruppe mit Morphin alleine.

Quantitative sensorische Testung (QST)

Die quantitative sensorische Testung (QST) zur Messung von Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen dient der Erfassung von Symptomen, die auf spezifische neurobiologische Mechanismen von chronischem Schmerz hinweisen. Dabei lassen sich Symptome einer veränderten Schmerzempfindlichkeit, wie z. B. eine thermische oder mechanische Hyperalgesie und eine Allodynie, beschreiben. Diese und andere Symptome beschreiben wesentliche neurobiologische Mechanismen, die zur Entstehung des neuropathischen Schmerzes beitragen. Bei einer peripheren Sensibilisierung zeigt sich eine veränderte Hitze-schmerzschwelle. Im Rahmen einer zentralen Sensibilisierung konnten u.a. eine mechanische Hyperalgesie und eine mechanische Allodynie als Befund diagnostiziert werden (Rolke et al., 2005).

In der vorliegenden Untersuchung werden die peripheren Veränderungen, die aufgrund anhaltender Erregungen nozizeptiver Strukturen entstehen, untersucht. Die Testung der Patienten mittels QST zeigen keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich hinsichtlich Hitze- und Kälteschmerz, Druckschmerzschwelle und taktiler Detektionsschwelle. Die Schwelle verringert sich nach der Therapie leicht. In der Placebogruppe wird ebenfalls eine Abnahme der Schmerzschwelle beobachtet. Die Auswertung zeigt, dass die untersuchten Personen sich nur gering im Pre-/Post-Vergleich unterscheiden. Durch die geringe Veränderung in den vorliegenden Ergebnissen kann keine Aussage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen peripheren Veränderungen und den kortikalen Reorganisationsprozessen gemacht werden.

4 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse vorgestellt, die sich mit der Wirkung einer Medikamentenkombination auf chronische neuropathische Schmerzen bei Patienten mit CRPS und die kortikale Reorganisation beschäftigt. Die kortikale Reorganisation und die Prozesse der neuronalen Plastizität werden auf die Beteiligung der NMDA-Rezeptoren zurückgeführt. Eine Verringerung der Aktivität dieser Rezeptoren führt zu einer Schmerzreduktion und zu einer kortikalen Reorganisation. In der Arbeit wird in einer Pre- und einer Post-Untersuchung der Effekt einer Medikamentenkombination auf chronisch neuropathische Schmerzen und auf die kortikale Reorganisation untersucht. Die Medikamentenkombination reduziert die Schmerzen deutlich im Vergleich zu der Behandlung mit Morphin alleine.

Wenn es gelingt, durch eine Schmerzreduktion die betroffene Extremität wieder einzusetzen und aus der Schonhaltung zu gehen, kann dies zu einer positiven Reorganisation führen. Eine kortikale Reorganisation durch chronischen Schmerz ist somit prinzipiell reversibel. Voraussetzung ist allerdings, dass eine effektive Schmerztherapie den weiteren nozizeptiven Input zum somatosensorischen Kortex unterdrückt.

In der vorliegenden Studie wird gezeigt, dass durch die Behandlung mit einer Kombination zweier Medikamente (Memantine und Morphin) eine Veränderung in der kortikalen Repräsentation und eine Verringerung der chronischen Schmerzen erzielt werden kann. Das somatosensorische System unterzieht sich dynamischen Veränderungen in der kortikalen Repräsentation und interagiert mit dem motorischen System. Anhaltende Schmerzen, Verletzungen sowie Stimulationen induzieren unter anderem Veränderungen in der kortikalen Organisation des primären somatosensorischen (SI) und motorischen Kortex (MI). Verhaltensrelevante Stimulation durch somatosensorisches Diskriminatiostraining beeinflusst ebenfalls das kortikale somatosensorische Schmerzgedächtnis. Dies konnte bereits bei Phantomschmerzpatienten beobachtet werden. Huse et al. (2001) berichten, dass bei Patienten mit Phantomschmerz an der oberen Extremität, durch ein somatosensorisches Diskriminatiostraining am Stumpf, ein Einfluss auf die Phantomschmerzen und auf die kortikale Reorganisation genommen werden kann. Lotze et al. (1999) zeigten weiterhin einen Zusammenhang zwischen der kortikalen Reorganisation und einer Reduktion

des Phantomschmerzes durch regelmäßige und häufige Benutzung einer myoelektrischen Prothese. Diese Ergebnisse legen nahe, dass andauernde Stimulation und Muskeltraining am Stumpf positive Auswirkungen sowohl auf die kortikale Organisation, als auch auf die Phantomschmerzen haben. Des Weiteren weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass wahrgenommene Reize nicht nur durch subkortikale Neuroplastizität, sondern auch durch Lernprozesse, wie der klassische und der operante Konditionierung, verändert werden können. In klassischen Konditionierungsexperimenten konnte gezeigt werden, dass chronische Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schneller lernen und langsamer verlernen (Flor et al. 1993).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen deutlich, dass in einer erfolgreichen Kombinationstherapie die kortikalen Veränderungen mit Schmerzurückgang und einer Verbesserung der Motorik im Zusammenhang stehen. Um den Erfolg der Kombination von Medikation, Physio- und Ergotherapie zu optimieren, sollte ein spezielles sensomotorisches Training eingesetzt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass Schmerz und Nichtbenutzung der betroffenen Extremitäten mit einer Reorganisation der kortikalen Regionen bei Patienten mit CRPS einhergehen. Patienten mit chronischen Schmerzen zeigen eine veränderte sensomotorische Repräsentation der betroffenen Extremität im Vergleich zur gesunden Extremität.

Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine intensive Interaktion zwischen schmerzassoziierten Arealen und den Arealen, die an der Weiterleitung und Wahrnehmung von taktilen (Tastsinn) Informationen beteiligt sind, besteht. In der Zukunft sollte bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen auf dieser Grundlage eine Schmerztherapie, die die Schmerz- und die taktilen Interaktionssysteme mit Hilfe eines nicht schmerzhaften sensomotorischen Trainings anspricht, durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit geschlossen werden, dass unter einer Medikamentenkombination plastische Veränderungen der kortikalen Repräsentationsareale positiv beeinflusst werden können. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass chronische Schmerzen ein Resultat verschiedener neuronaler Aktivitäten sind und durch weitere Faktoren wie z. B. Erwartungen, Lernprozesse sowie Erfahrungen modifiziert werden. Die funktionelle Bildgebung liefert ergänzende Informationen, die aus Verhaltensdaten nicht zu ersehen sind. Damit ist es möglich Reorganisationsprozesse und

die Wirkung von Therapien aufzuzeigen sowie Wirkmechanismen zu differenzieren. Durch diese Verfahren ist es möglich, derartige Zusammenhänge aufzuzeigen und geeignete Behandlungen zu entwickeln. Diese Erfahrungen sollten in der klinischen Behandlung bei jedem Patienten genutzt und die Behandlung individuell angepasst werden.

5 Literatur

- Aanonsen, L.M., Lei, S. & Wilcox, G.L. (1990). Excitatory amino acid receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain*, 41, 309-21.
- Allard, T., Clark, S.A., Jenkins, W.M. & Merzenich, M.M. (1991). Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J Neurophysiol*, 66, 1048-1058.
- Ammon, H.P.T. (2001). *Arzneimittelnebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen. Ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 4. Auflage.*
- Andrews, K. & Stewart, J. (1979). Stroke Recovery: he can but does he? *Rheumatology and Rehabilitation*, 18, 43-48.
- Apkarian A.V., Stea, R.A., Manglos, S.H., Szevereni, N.M., King & R.B., Thomas, F.D. (1992). Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci Lett*, 140, 141-7.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D. & Zbieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health a disease. *Eur J Pain*, 9, 1, 463-484.
- Appel, L., Moore, T.J., Obarzanek, E., Vollmer, W.M., Svetkey, L.P., Sacks, F.M., Bray, G.A., Vogt, T.M., Cutler, J.A., Windhauser, M.M., Lin, P.H. & Karanja, N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns in blood pressure. *New England Journal of Medicine*, 336, 1117-1124.
- Ascherl, R. & Blumel, G. (1981). Zum Krankheitsbild der Sudeck'schen Dystrophie. *Fortschr. Med*, 99, 712-720.
- Bähr, M. (1997). Degeneration und Regeneration verletzter Nervenzellen und Nervenbahnen. In: Herdegen, T., Tölle, T.R. & Bähr, M. (Hrsg). *Klinische Neurobiologie. Molekulare Pathogenese und Therapie von neurobiologischen Erkrankungen.* Heidelberg: Spektrum.
- Bantick, S.J., Wise, R.G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S.M. & Tracey, I. (1999). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 125, 310-9.
- Baron, R. & Saguer, M. (1993). Postherpetic Neuralgia: Are C-Nociceptors involved in Signalling and Maintenance of Tactile Allodynia? *Brain*, 116, 1477-1496.
- Baron, R. & Jänig, W. (1998). Schmerzsyndrome mit ursächlicher Beteiligung des sympathischen Nervensystems. *Anaesthesist*, 47, 4-23.
- Baron, R. (2000). Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anaesthesist*, 49, 373-386.

- Baron, R. & Jänig, W. (2001). Neuropathischer Schmerz. In Zens, M. & Jurna, I. (Hrsg). Lehrbuch der Schmerztherapie Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung, 2. Auflage Wissenschaftliche Verlagsunion Stuttgart, 65-87.
- Baron, R. & Wasner, G. (2001). Complex regional pain syndromes. *Curr Pain Headache Rev*, 5, 114-123.
- Baron, R., Maier, C. & Ulrich, H.W. (2001). Komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS) sympathische Reflexdystrophie und Kausalgie. In Zens, M. & Jurna, I. (Hrsg). Lehrbuch der Schmerztherapie Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung, 2. Auflage Wissenschaftliche Verlagsunion Stuttgart, 625-642.
- Baron, R., Binder, A., Ulrich, W. & Maier, C. (2002). Komplexe regionale Schmerzsyndrome. *Der Nervenarzt*, 4, 305-319.
- Baron, R., Schattschneider, J, Binder, A., Siebrecht, D. & Wasner, G. (2002). Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 359, 1655-1660.
- Basbaum, A.I. & Jessell, T.M. (2000). The perception of pain. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. Principles of neural science, 4th edn., McGraw-Hill, New York, 472.
- Beck, A.T. (1974). Depressive neurosis. In: Arieti, S. & Brody, E.B. (Eds.). American handbook of psychiatry. Vol. 3. Adult clinical psychiatry, 61-90.
- Beek, W.J., Schwartzman, R.J., Nes, S.I., Delhaas, E.M. & Hilten, J.J. (2002). Diagnostic criteria used in studies of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 58, 522-526.
- Berlit, P. (2001). Basiswissen Neurologie. Berlin: Springer.
- Bhisitkul, R.B., Kocsis, J.D., Gordon, T.R. & Waxman, S.G. (1990). Trophic influence of the distal nerve segment on GABAA receptor expression in axotomized adult sensory neurons. *Exp Neurol*, 109, 273-278.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002). Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single trail fMRI. *Pain*, 99: 313-21.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). Biologische Psychologie, 3. Auflage. Berlin: Springer.
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Töpfner, S., Grodd, W., Taub, E. & Flor, H. (1997). Effects regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *The Journal of Neuroscience*, 17 (14), 5503-5508.

- Birklein, F., Riedl, B., Sieweke, N., Weber, M. & Neundörfer, B. (2000). Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*, 101, 262–269.
- Birklein, F., Schmelz, M., Schifter, S. & Weber, M. (2001). The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 57, 2179–2184.
- Bliss, T.V.P. & Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- Block, F., & Kosinski, C.M. (2001). Glutamatagonisten in der Neurologie. *Der Nervenarzt*, 72, 393-405.
- Blumberg, H. (1991). Neue Gesichtspunkte zur Klinik, Diagnostik und Pathophysiologie der sympathischen Reflexdystrophie (Morbus Sudeck). *Unfallchirurgie*, 16, 95-106.
- Blumberg, H. (1992). Clinical, pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: Jänig, W. & Schmidt, R.F. (eds.). *Pathophysiological mechanisms and clinical implications*, 29-50. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim.
- Bonica, J.J. (1990). Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica, J.J. *The management of pain*. Philadelphia, Vol. I, 2nd ed., 220-243.
- Bonica, J.J. (1992). Clinical importance of hyperalgesia. In: *Hyperalgesia and Allodynia*, ed. Willis, W.D.. Raven J. Press, New York, 17-43.
- Bormann, J. (1989). Memantine is a potent blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels. *Eur J Pharmacol*. 166, 591-592.
- Brain, S.D. (1997). Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology*, 37, 133-152.
- Brandis, H.J. & Schönberger, W. (1988). *Anatomie und Physiologie*. (7. Auflage). Stuttgart: Gustav Fischer.
- Braun, C., Schweizer, R., Elbert, T., Birbaumer, N. & Taub, E. (2000). Differential Activation in Somatosensory Cortex for Different Discrimination Tasks. *The Journal of Neuroscience*, January, 1, 20 (1), 446-450.
- Braun, C., Heinz, U., Schweizer, R., Wiech, K., Birbaumer, N. & Topka, H. (2001). Dynamic organization of the somatosensory cortex induced by motor activity. *Brain*, 124, 2259-2267.
- Braun, C., Haug, M., Wiech, K., Birbaumer, N., Elbert, T. & Roberts, L.E. (2002). Functional organization of primary somatosensory cortex depends on the focus of attention. *Neuroimage*, 17, 1451-1458.

- Brooks, J.C., Nurmikko, T.J., Bimson, W.E., Singh, K.D. & Roberts, N. (2002). FMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage*, 15, 293-301.
- Bruehl, S., Lubenow, T.R., Nath, H. & Ivankovich, O. (1996). Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain*, 12, 316–325.
- Bruehl, S., Harden, R.N., Galer BS, Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M:K. & Stanton-Hicks, M. (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*, 81, 147–154.
- Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B. & Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 22, 970–976.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)*. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Burton, A.K., Tillotson, K.M., Main, C.J. & Hollis, S. (1995). Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine*, 20 (6), 722-728.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4, 215–222.
- Calder, A.J., Lawrence, A.D. & Young, A.W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Rev Neurosci*, 2, 352-363.
- Carlton, S.M. & Hargett, G.L. (1995). Treatment with the NMDA antagonist me-mantine attenuates nociceptive responses to mechanical stimulation in neuropathic rats. *Neuroscience Letters*, 198, 115-118.
- Carlton, S.M., Zhou, S. & Coggeshall, R.E. (1998). Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery. *Brain Res.* 20; 790(1-2), 160-169.
- Caruso, F. (2000). Morphidex pharmacokinetic studies and single-dose analgesic efficacy studies in patients with postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*, 31-36.
- Castro-Lopes, J.M., Tavares, I. & Coimbra, A. (1993). GABA Decreases in the Spinal Cord Dorsal Horn after Peripheral Neurectomy. *Brain Res*, 620, 287-294.
- Chaplan, S.R., Malmberg, A.B. & Yaksh, T.L. (1997). Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280, 829–838.

- Chapman, V. & Dickenson, A.H. (1992). The combination of NMDA antagonism and morphine produce profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res.*, 573, 321-323.
- Chen, H-S, Pellegrini, J.W., Aggarwal, S.K., Lei, S.Z., Warach, S., Jensen, F.E. & Lipton, S.A. (1992). Open channel block of NMDA responses by memantine: Therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J. Neurosci*, 12, 4427-4436.
- Chen, L. & Mae Huang, L.Y. (1992). Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*, 356, 521-523.
- Chevlen, E. (2000). Morphine with dextromethorphan: conversion from other opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*, 19, 42-49.
- 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.
- Ciccone, D.S., Bandilla, E.B. & Wu, W. (1997). Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 71, 323-333.
- Coderre, T.J. & Melzack, R. (1992). The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neuroscience*, 12, 3665.
- Connor, M. & Christie, M.J. (1999). Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26, 493-499.
- Cox, B.M. (1999). Mechanisms of tolerance. In: Stein, C. (eds.) *Opioids in pain control. Basis and clinical aspects*, pp. 109-130. Cambridge University Press.
- Craig, A.D. & Bushnell, M.C. (1994). The thermal grill illusion: Unmasking the burn of cold pain. *Science*, 265, 252-255.
- Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A. & Bushnell, M.C. (1996). Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-260.
- Craig, A.D. (2003) Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*, 26, 1-30.
- DaSilva, A.F., Becerra, L., Makris, N., Strassman, A.M., Gonzalez, R.G. & Geatrakis, N. (2002). Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. *J Neurosci*, 22, 8183-92.
- 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.

- Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B. & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Ann Rev Psychol*, 53, 545-574.
- Davis, K.D., Taylor, S.J., Crawley, A.P., Wood, M.L. & Mikulis, D.J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*, 77, 3370–3380.
- Dawson, D.R. & Killackey, H.P. (1987). The organization and mutability of the forepaw and hindpaw representations in the somatosensory cortex of the neonatal rat. *J Comp Neurol*, 256, 246-256.
- Delank, H.W. (1994). *Neurologie*. (7. Auflage). Stuttgart: Ferdinand Enke.
- Deor, M., Lomazov, P. & Matzner, O. (1994). Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neurogenic pain. In: Boivie, J., Hansson, P. & Lindblom, U. (eds). *Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessment*. IASP Press, Seattle, pp. 207-230.
- Dhawan, B.N. & Cesselin, F. (1996). International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev*, 48, 567-592.
- Dickenson, A.H. & Sullivan, A.F. (1987). Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*, 26, 1235-1238.
- Dickenson, A.H. (1994). NMDA receptor antagonist as analgesics. In: Fields, L.F. & Liebeskind, J.C. (Hrsg.). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues*. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, 1, 173-187.
- Dickenson, A.H., Chapman, V. & Green, G.M. (1997). The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*, 28, 633-638.
- Dillmann, U., Nilges, P., Saile, H. & Gerbershagen, H.U. (1994). Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Der Schmerz*, 8, 100-114.
- Dirnagel, U., Niwa, K., Lindauer, U. & Villringer, A. (1994). Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. *Am J Physiol*, 267, 296-301.
- Doetsch, G. (1998). Perceptual significance of somatosensory cortical reorganization following peripheral denervation. *Neuro Report*, 9, 29-35.
- Donnerer, J., Schuligoi, R. & Stein, C. (1992). Increased Content and Transport of Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide in Sensory Nerves Innervating Inflamed Tissue: Evidence for a Regulatory Function of Nerve Growth Factor in Vivo. *Neuroscience*, 49, 693-698.

- Dougherty, P.M., Palecek, J., Paleckova, V., Sorkin, L.S. & Willis, W.D. (1992). The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli. *J Neurosci*, 12, 3025.
- Doverly, M., White, J.M., Somogyi, A.A., Bochner, F., Ali, R. & Ling, W. (2001). Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*, 90, 91–96.
- Dray, A. & Perkins, M. (1993). Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci*, 16, 99-104.
- Drummond, P.D. (2001). Mechanism of complex regional pain syndrome: no longer excessive sympathetic outflow? *Lancet*, 21, 168-170
- Eisenberg, E., Vos, B.P. & Strassman, A.M. (1993). The NMDA antagonist me-mantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain*, 54, 301-307.
- 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., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W. & Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *NeuroReport*, 5, 2593-2597.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-307.
- Fagius, J. & Wahren, L. K. (1981). Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J Neurol Sci*, 51, 11-27.
- Fahrenberg, J., Myrtek, M., Schumacher, J. & Brähler, E. (2000). Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ). Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Felsby, S., Nielsen, J., Arendt-Nielsen L. & Jensen, T.S. (1996). NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*, 64 (2), 283-291.
- Fischer, B.D., Carrigan, K.A. & Dykstra, L.A. (2005). Effects of an N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute Morphine-induced and l-Methadone-induced antinociception in mice. *The Journal of Pain*, 7, 425-433.
- 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., Braun, C., Birbaumer, N., Elbert, T., Roß, B. & Hoke, M. (1995). Chronic pain enhances the magnitude of the magnetic field evoked at the site of pain. In: Baumgartner, C. (eds.). *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Amsterdam: Elsevier Science, 107-111.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W. & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Flor, H. & Turk, D. C. (1996). Der kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansatz und seine Anwendung. In Basler, H.D., Franz, C., Kröner-Herwig, B., Rehfisch, H.P. & Seemann, H. (Hrsg.), *Psychologische Schmerztherapie. Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung* (3. Aufl., S. 613-630). Berlin: Springer.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T. & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224, 5-8.
- 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.
- Fordyce, W.E. (1976). *Behavioral concepts in chronic pain and illness*. St. Louis: Mosby.
- Frettlöh, J. & Maier, C. (2004). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (M. Sudeck, Kausalgie. In Basler, H.D., Franz, C., Kröner-Herwig, B. & Rehfisch, H.P., *Psychologische Schmerztherapie*, 5. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 467-487.
- Freye, E. & Latasch, L. (2003). Toleranzentwicklung unter Opioidgabe- Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie*, 38, 14-26.
- Fruhstorfer, H., Gross, W. & Selbmann, O. (2001). Technical note: von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*, 5, 341-342.
- Galer, B.S., Bruehl, S. & Harden, R.N. (1998). IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary validation study. *The Clinical Journal of Pain*, 14, 48-54.
- Gall, S., Kerschreiter, R. & Mojzisch, A. (2002). *Handbuch Biopsychologie und Neurowissenschaften*. Bern: Hans Huber.
- Gao, Y.J., Ren, W.H., Zhang, Y.Q. & Zhao, Z.Q. (2004). Contributions of the anterior cingulate cortex and amygdala to pain- and fear-conditioned place avoidance in rats. *Pain*, 110 (1-2), 343-53.

- Garraghty, P.E. & Muja, N. (1996). NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 367, 319-326.
- German, G., Wind, G. & Harth, A. (1999). Der DASH-Fragebogen - Ein neues Instrument zur Beurteilung von Behandlungsergebnissen an der oberen Extremität. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.*, 31, 149-152.
- Gingold, S.I., Greenspan, J.D. & Apkarian, A.V. (1991). Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol*, 308, 467-490.
- Goldberg, J. M. & Lindblom, U. (1979). Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 42, 793-803.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M. & Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46, 185-93.
- Grass, S., Hoffman, O., Xu, X.J. & Wiesenfeld-Hallin, Z. (1996). N-methyl-D-aspartate receptor antagonists potentiate morphine's antinociceptive effect in the rat. *Acta Physiol Scand*, 158, 269-73.
- Grewe, W. & Krampen, G. (1991). Gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugungen und Gesundheitsverhalten. In Haisch, J. & Zeitler, H.P. (Hrsg.), *Gesundheitspsychologie – Zur Sozialpsychologie der Prävention und Krankheitsbewältigung*, 223-241.
- Grillner, S. (1975). Locomotion in vertebrates: Central mechanisms and reflex interaction. *Psychological Reviews*, 55, 247-304.
- Grüsser, O.J. (1972). Informationstheorie und die Signalverarbeitung in den Sinnesorganen und im Nervensystem. *Neurowissenschaften*, 59, 436.
- Guignard, B., Bossard, A.E. & Coste, C. et al. (2000). Acute opioide tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 93, 409-417.
- Häbler, H., Eschenfelder, S., Liu, X.G. & Jänig, W. (2000). Sympathetic-sensory coupling after L5 spinal nerve lesion in the rat and its relation to changes in dorsal root ganglion blood flow. *Pain*. 87, 335-345.
- Handwerker, H.O., Iggo, A., Zimmermann, M. (1975). Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain*, 1, 147-165.
- Handwerker, H.O., Forster, C. & Kirchhoff, C. (1991). Discharge patterns of human C-fibers induced by itching and burning stimuli. *J Neurophysiol*, 66, 307-315.

- Handwerker, H.O. (1998). Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- 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.
- Hallin, R.G., Torebjork, H.E. & Wiesenfeld, Z. (1982). Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 45(4), 313-9.
- Harden, R.N., Bruehl, S., Galer, B.S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M.K. & Stanton-Hicks, M. (1999). Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*, 83, 211–219.
- Hardy, J.D., Wolff, H.G. & Goodell, H. (1952). Studies on pain: measurements of aching pain threshold and discrimination of differences in intensity of aching pain. *J Appl Physiol*. 5, 247-255.
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (1992). Allgemeine Depressionsskala. Weinheim: Beltz.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). Allgemeine Depressions Skala (ADS). Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Hebb, D.O. (1949). The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley.
- Herrero, J.F., Headley, P.M. & Parsons, G.G. (1994). Memantine selectively depresses NMDA receptor-mediated responses of rat spinal neurones in vivo. *Neuroscience Letters*, 165, 37-40.
- Himmelseher, S. & Pfenninger, E. (1998). Die klinische Anwendung von S-(+)-Ketamin – eine Standortbestimmung. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 764-770.
- Houde, R.W. (1985). The analgesic connection: the Nathan B. Eddy memorial lecture. In: Harris, L.S. (eds). *Problems of drug dependence*. NIDA Research Monograph, 55, 4-13.
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H. & Bushnell, M.C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*, 86, 402–411.
- Hsieh, J.C., Belfrage, M., Stonelander, S., Hansson, P. & Ingvar, M. (1995). Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studies positron emission tomography. *Pain*, 63, 225-36.
- Hsieh, J.C., Meyerson, B.A. & Ingvar, M. (1999). PET study on central processing of pain in trigeminal neuropathy. *Eur J Pain*. 3(1), 51-65.

- Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R. & Dostrovsky, J.O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 2, 403–405.
- Jaffe, J.H. & Martin, W.R. (1990). Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. & Taylor, P. (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., pp. 485-521. Pergamon Press, New York/Oxford/Beijing/Frankfurt/Sao Paulo/Sidney/Tokio/Toronto.
- Jage, J. & Jurna, I. (2001). Opioidanalgetika. In Zens, M. & Jurna, I. (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie-Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*, 2. Auflage Wissenschaftliche Verlagsunion Stuttgart, 255-280.
- Jänig, W. & Koltzenburg, M. (1992). Possible ways of sympathetic afferent interaction. In: Jänig, W. & Schmidt, R.F. (eds). *Reflex Sympathetic Dystrophy: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications*. New York: VCH Verlagsgesellschaft, 213-243.
- Jänig, W. (1995). The sympathetic nervous system in pain. *Eur.J. Anaesthesiol.* 12, Suppl. 10, 53-60.
- Jänig, W., Levine, J.D. & Michaelis, M. (1996). Interaction of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res*, 113, 161-184.
- Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., Allard, T. & Guíc-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Neurophysiology*, 63, 82-104.
- Jessell, T.M. & Kelly, D.D. (1991). Pain and analgesia. In: *Principles of neural science*. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M., (eds). 385-399. London: Prentice Hall.
- Juottonen, K., Gockel, M., Silen, T., Hurri, H., Hari, R. & Forss, N. (2002). Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98, 315-323.
- Kaas, J.H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 14, 137-167.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessell, T.M. (Hrsg.) (1996). *Neurowissenschaften*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kaneko, T., Caria, M.A. & Asanuma, H. (1994). Information processing within the motor cortex. I. Responses of morphologically identified motor cortical cells to stimulation of the somatosensory cortex. *J. Comp. Neurol.*, 345, 161-171.
- Katz, N. (2000). Morphidex (MS:DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage*, 19, 37–41.

- Keinanen, K., Wisden, W., Sommer, B., Werner, P., Herb, A., Verdoorn, T.A., Sakmann, B. & Seeburg, P.H. (1990). A family of AMPA-selective glutamate receptors. *Science*, 249 (4968), 556-560.
- Kenshalo, D.R. (1978). Biophysics and psychophysics of feeling. In E.C. Canterette. & M. P. Friedman (Eds.), *Handbook of perception* (Vol. VIB, pp. 29-74). New York: Academic Press.
- Kenshalo, D.R. & Isensee, O. (1983). Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol*, 50, 1479-96.
- Kenshalo, D.R. & Willis, W.D. (1991). The role of the cerebral cortex in pain sensation. In: Peters A, Jones EG (eds) *Cerebral cortex*. Plenum Press, New York, 153–212.
- Kenshalo, D.R. & Douglass, D.K. (1995). The role of the cerebral cortex in the experience of pain. In: *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition*, pp. 21-34. Bromm, B., Desmedt, J.E. (eds.). Raven Press, New York.
- Kerns, R.D., Turk, D.C. & Rudy, T.E. (1985). The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*, 23, 345-356.
- Kiss, I. & Lee, S.S. (1997). Effect of midazolam on development of acute tolerance to alfentanil: The role of pharmacokinetic interactions. *Anesth Analg*, 85, 182-187.
- Klein, T., Magerl, W., Hopf, H.C., Sandkühler, J. & Treede, R.D. (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and longterm depression in humans. *J Neurosci*, 24, 964-971.
- Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Rommel, C., Weber, C. & Osswald, P.M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81, 35-43.
- Klose, U., Erb, M., Raddi, A. & Grodd, W. (1999). Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie. *Electromedica* 67 Heft 1, 27-36.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Höhling, C., Pantev, C. & Taub, E. (1996). Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain*, 119, 1213-1219.
- Knost, B., Flor, H. & Birbaumer, N. (1999). Schmerzverhalten, Partnerreaktion und somatosensorisch evozierte Potentiale chronischer Schmerzpatienten bei akuten Schmerztests. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28, 242-247.
- Konietzny, F. Perl, E.R., Trevino, D., Light, A. & Hensel, H. (1981). Sensory experiences in man evoked by intraneural electrical stimulation of intact cutaneous afferent fibers. *Exp Brain Res*, 42, 219-22.
- Koppert, W. (2004). Opioid-induzierte Hyperalgesie. *Der Anaesthesist*, 5, 455-466.

- Kornhuber, J., Bormann, J., Hübers, M., Rusche, K. & Riederer, P. (1991). Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur. J. Pharmacol*, 206, 297-300.
- Kornhuber, J., 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. & 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. (1996). Neue therapeutische Möglichkeiten mit niederraffinen NMDA-Rezeptorantagonisten. *Nervenarzt*, 67, 77-82.
- Kornhuber, J. & Weller, M. (1997). Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 41, 135-144.
- Kozela, E., Pilc, A. & Popik, P. (2003). Inhibitory effects of MPEP, an mGluR5 antagonist, and memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on morphine antinociceptive tolerance in mice. *Psychopharmacology*, 165, 245-251.
- Kramis, R.C., Roberts, W.J. & Gillette, R.G. (1996). Post-sympathectomy neuralgia: hypotheses on peripheral and central neuronal mechanisms. *Pain*, 64, 1-9.
- Kunzelmann, V. (1993). Orale Kombinationstherapie der Zosterneuralgie. Schmerzreduktion durch 1-Adamantanaminsulfat und Carbamazepin per os. *Fortschritte in der Medizin*, 111(27), 423-425.
- Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J. & Davis, K.D. (2000). An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*, 85, 359-374.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89, 5675-5679.
- Ladecola, C., Zhang, F. & Xu, X. (1994). SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors. *Am J Physiol*, 267, 228-235.
- Laux, L. & Weber, H. (1993). *Emotionsbewältigung und Selbstdarstellung*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Lazarus, R.S. & Launier, R. (1981). Stressbezogene Transaktionen zwischen Personen und Umwelt. In J.R. Nitsch (Hrsg.), *Stress. Theorien, Untersuchungen, Massnahmen*. Bern: Huber.

- Lazarus, R.S. & Folkman, S. (1984). Stress, appraisal and coping. New York: Springer.
- Lethem, J., Slade, P.D., Troup, J.D.G. & Bentley, G. (1983). Outline of a fear avoidance model of exaggerated pain perceptions. *Behav Rev Ther*, 21, 401-408.
- Lehmann, K.A. (1990). Opioide und Antagonisten. Berlin: Springer.
- Lenz, F.A., Gracely, R.H. & Zirh, A.T. (1997). The sensory- limbic model of pain memory. *Pain Forum*, 6, 22– 31.
- Liepert, J., Tegenthoff, M., & Malin, J.P. (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 97, 382-386.
- Linderoth, B. & Meyerson, B.A. (1995). Dorsal column stimulation: Modulation of somatosensory and autonomic function. *Semin. Neurosci*, 7, 263-277.
- Lorenz, J., Grasedyck, K. & Bromm, B. (1996). Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painfullaser stimulation in patients with fibromyalgie syndrome. *Elektroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100, 165-168.
- 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.
- Lynch, M.E. (1992). Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of adult and paediatric literature. *Pain*, 49, 337-347.
- Lynn, B. (1977). Cutaneous hyperalgesia. *Br. Med. Bull*, 33, 103-108.
- Maier, C. (1996). Sympathische Reflexdystrophie- M. Sudeck. In: Diener, H.C. & Maier, C., *das Schmerz-Therapiebuch*, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 170-180.
- Maier, C. & Gleim, M. (1998). Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenden Schmerzes. *Schmerz*, 12, 282-303.
- Maier, C., Dertwinkel, R., Mansourian, N., Hosbach, I., Schwenkreis & P., Senne, I. (2003). Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain - results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 103, 277-83.
- Maier, C., Dinse, H.R. & Tegenthoff, M. (2003). Wenn Bewegung weh tut: Neue Wege in der Schmerztherapie. *Medizin Rundschau*, 34-42.
- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B. & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 1707-1715.

- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B. & Birklein, F. (2003). Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*, 63, 693-701.
- Maihöfner, C., Neundorfer, B., Stefan, H. & Handwerker, H.O. (2003). Cortical processing of brush-evoked allodynia. *Neuroreport*, 14, 785-789.
- Maihöfner, C., Schmelz, M., Forster, C., Neundörfer, B. & Handwerker, H.O. (2004b). Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurosci*, 19, 3211-8.
- Maihöfner, C., Forster, C., Birklein, F., Neundörfer, B. & Handwerker, H. (2005). Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrom: a functional MRI study. *Pain*, 114, 93-103.
- Malonek, D. & Grinvald, A. (1996). Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*, 272, 551-554.
- Mao, J., Price, D.D., Caruso, F. & Mayer, D.J. (1996). Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance and dependence in rats. *Pain*, 67, 361-8.
- Mao, J. (1999). NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Research Reviews*, 30, 289-304.
- Martinez, V., Christensen, D. & Kayser, V. (2002). The glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 enhances the peripheral effect of morphine in neuropathic rats. *Pain*, 99, 537-545.
- Mayer, D.J., Mao, J., Holt, J. & Price, D.D. (1999). Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance and their interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 7731-7736.
- Meyer, R.A. & Campbell, J.N. (1981). Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science*, 213, 1527-1529.
- Meyer, R.A., Campbell, J.N. & Raja, S.N. (1994). Peripheral neural mechanisms of nociception. In: *Textbook of Pain*. 3. edition, pp. 13-44. Wall, P.D. & Melzack, P. 8eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh (1994).
- McCracken, L.M. & Gross, R.T. (1995). The Pain Anxiety Symptom Scale (PASS) and the assessment of emotional responses to pain. In: L. Vandecreek, S. Knapp, T.L. Jackson. *Innovations in clinical practice: a sourcebook*, vol. 14 (pp. 309-3321). Sarasota: Professional Resources Res.
- McLachlan, E.M., Jänig, W., Devor, M. & Michaelis, M. (1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363, 543-546.

- McQuay, H.J. (1997). Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41, 175-83.
- van Meeteren, N.L., Hamers, F.P., Helders, P.J. & Gispen, W.H. (1997). Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78 (1), 70-77.
- Melzack, R. & Casey, K.L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. In: *The Skin Senses*, pp. 423-443. Kenshalo, D.R. (ed). Charles, C.T., Springfield (1968).
- Mellerowicz, H. & Meller, W. (1980). *Training*. Berlin: Springer
- Mense, S.S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Der Schmerz*, 3, 225-237.
- Merskey, H. (1976). Classification of Pain. *Pain*, Suppl 3, 1-226.
- Merzenich, M.M., Nelson, R.J., Stryker, M.P., Cynader, M.S., Schoppmann, A. & Zook, J.M. (1983). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 224, 591-605.
- Michaelis, M., Blenk, K.H., Vogel, C. & Jänig, W. (1999). Distribution of sensory properties among axotomized cutaneous C-fibers in adult rats. *Neuroscience*, 94, 7-10.
- Millan, M.J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 57, 1-164
- Miller, R.P., Kori, S.H. & Todd, D.D. (1991). *The Tampa Scale*. Unpublished Report. Tampa, FL.
- Miltner, W., Birbaumer, N. & Gebert, W.D. (1986). *Verhaltensmedizin*. Berlin: Springer.
- Miltner, W.H., Braun, C., Arnold, M., Witte, H. & Taub, E. (1999). Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, 397, 434-436.
- 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.
- Morris, J.S., Scott, S.K. & Dolan, R.J. (1999). Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia*, 37, 1155-1163.
- Mott, P.W. & Sherrington, C.S. (1895). Experiments upon the influence of sensory nerves upon movement and nutrition of the limbs. *Proceeding of the Royal Society of London*, 57, 481-488.

- Müller, F. Heinke, B. & Sandkühler, J. (2003). Reduction of glycine receptor-mediated miniature inhibitory postsynaptic currents in rat spinal lamina I neurons after peripheral inflammation. *Neuroscience*, 122, 799-805.
- Mutschler, E. (1996). *Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Neugebauer, V., Kornhuber, J., Lücke, T. & Schaible, H-G. (1993). The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinociceptive on rat spinal neurones. *Neuroreport*, 4(11) 1259-1262.
- Nikolajsen, L., Hansen, C.L., Nielsen J., Keller J., Arendt-Nielsen L. & Jensen T.S. (1996). The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*, 67, 69-77.
- Nichols, M.L., Allen, B.J., Rogers, S.D., Ghilardi, J.R., Honore, P., Luger, N.M., Finke, M.P., Douglas, A.L., Simone, D.A. & Mantyh, P.W. (1999). Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science*, 286, 1558-1561.
- Nikolajsen, L., Gottrup, H., Kristensen, A.G. & Jensen, T.S. (2000) Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg*, 91, 960-966.
- Nudo, R.J., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Prejean, T. & Grenda, R. (1992). Neurophysiological correlates of hand training in primary motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 12, 2918-2947.
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., & Merzenich, M.M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 16, 785-807.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. & Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 9868-9872.
- Ochoa, J. & Torebjork, H.E. (1983). Sensations Evoked by Intraneural Microstimulation of Single Mechanoreceptor Units Innervating the Human Hand. *J Physiol*, 342, 630-654.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M. & Mauguiere, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cort*, 12, 376-385.
- Parsons, C.G., Grunner, R., Rozental, J., Millar, J. & Lodge, D. (1993). Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyl-adamantan). *Neuropsychopharmacology*, 32, 1337-1350.

- Pascual-Leone, A. & Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116, 35-52.
- Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., & Hallett, M. (1993). Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Annals of Neurology*, 34, 33-36.
- Penfield, W. & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representations in cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 389-443.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function*. New York: Macmillan.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M.C., Costes, N., Convers, P. & Lavenne, F. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain*, 122, 1765-1779.
- Peyron, R., Laurent, B. & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain response to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*, 30, 263-288.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C. & Calser, A.J. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389, 495-498.
- Phillips, M.L., Gregory, L.J., Cullen, S., Cohen, S. & Andrew, C. et al. (2003). The effect of negative emotional context on neural and behavioral responses to oesophageal stimulation. *Brain*, 126, 669-84.
- Pinel J.P. (1997). *Biopsychologie*. Heidelberg: Spektrum.
- Pleger, B., Tegenthoff, M., Schwenkreis, P., Janssen, F., Ragert, P., Dinse, H.R., Volker, B., Zenz, M. & Maier, C. (2004). Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res*. 155, 115-119.
- Pleger, B., Tegenthoff, M., Ragert, P., Forster, A.F, Dinse, H.R., Schwenkreis, P., Nicolas, V. & Maier, C. (2005). Sensorimotor returning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol*, 57, 425-429.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M. & Rawlins, J.N. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*. 284 (5422), 1979-1981.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C.F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P.M., Rawlins, J.N. & Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*. 15, 9896-9903.

- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J. & Schnitzler, A. (1999). Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol*, 81, 3100–3104.
- Pollard, C.A. (1984). Preliminary validity study of the disability index. *Percept Mot Skills (United States)*, 59, 3, 974.
- Pons, T., Garraghty, P.E., Ommaya, A.K., Kaas, J., Taub, E. & Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252, 1857-1860.
- Porro, C.A., Cetalò, V., Francescato, M.P. & Baraldi, P. (1998). Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*, 80, 3312-3320.
- Porro, C.A., Baraldi, P., Pagnoni, G., Serafini, M., Facchin, P. & Maieron, M. (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive system? *J Neurosci*, 22, 3206-14.
- Portenoy, R.K., Foley, K.M. & Inturrisi, C.E. (1990). The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*, 43 (3), 273-286.
- Portenoy, R.K., Bennett, G.J., Katz, R. & Price, D.D. (2000). Enhancing opioid analgesia with NMDA-receptor antagonist: clarifying the clinical importance. A roundtable discussion. *J Pain Symptom Manage*, 19, 57-64.
- Porter, R.H. & Greenamyre, J.T. (1995). Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *Journal of Neurochemistry*, 64(2), 614-623.
- Price, D.D., Long, S. & Huitt, C. (1992). Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 49, 163–173.
- Price, D.D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769-72.
- Price, D.D., Mayer, D.J., Mao, J. & Caruso, F.S. (2000). NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19 (1 Suppl), 7-11.
- Quack, G. (1995). Glutamat-Antagonisten in der Schmerztherapie. *Extracta Geriatrica*, 3 (7/8), 14-18.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. & Bushnell, M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Ramer, M.S., Thompson, S.W. & McMahon, S.B. (1999). Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*, 6, 111-120.

- Rang, H.P., Bevan, S. & Dray, A. (1994). Inflammatory pain. In: Wall, P.D. & Melzack, R. (eds.). *Textbook of Pain*, 3rd Edn., Churchill Livingstone, New York, 1994, 57–78.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. & Wasserka, B. (2005). Quantitative Sensory testing in the German Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized Protocol and Reference Values. *Pain*, in press.
- Rommel, O., Malin, J., Zens, M. & Jänig W. (2001). Quantitative sensory testing, neuropsychological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93, 279-293.
- 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.
- Russo, C.M. & Brose, W.G. (1998). Chronic pain. *Ann Rev Med*, 49, 123-133.
- 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. (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 88, 113-118.
- Sandkühler, J. (2005). Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *Psychoneuro*, 31, 77-80.
- Sang, C.N. (2000). NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage*, 19 (suppl.1), 21-25.
- Sang, C.N., Booher, S., Gilron, I., Parada, S. & Max, M.B. (2002). Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology*, 96, 1053-1061.
- Schäfer, M. (2001). Periphere Mechanismen. In: Brune, K., Beyer, A., Schäfer, M. *Schmerz*. Berlin, Heidelberg: Springer, 7-14.
- Schmidt, L.R. (1984). *Psychologie in der Medizin*. Stuttgart: Thieme.
- Schmidt, R.F. (1985). *Grundriss der Sinnesphysiologie*. Berlin: Springer.

- Schmidt, R.F. & Schaible, H.G. (2001). Neuro- und Sinnesphysiologie. (4. Auflage). Berlin: Springer.
- Schneller, T. (1980). Medizinische Psychologie III. Stuttgart: Kohlhammer.
- Schnitzler, A. & Ploner, M. (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*, 17, 592-603.
- Schoenen, J. (1982). The dendritic organization of the human spinal cord: the dorsal horn. *Neuroscience*, 7, 2057-2087.
- Schwarzer, R. (1992). Psychologie des Gesundheitsverhaltens. Göttingen: Hogrefe.
- Sees, K.L. & Clark, H.W. (1993). Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction. *Journal of Pain and Symptom Management*, 8 (5), 257-264.
- Selye, H. (1981). Geschichte und Grundzüge des Stresskonzeptes. In: Nitsche, J. (Hrsg). *Stresstheorien, Untersuchungen, Maßnahmen*. Bern: Huber.
- Simone, D.A., Sorkin, L.S., Oh, U., Chung, J.M., Owens, C.M., Lamotte, R.H. & Willis, W.D. (1991). Neurogenic Hyperalgesia: Central Neural Correlates in Responses of Spinothalamic Tract Neurons. *Neurophysiol*, 66, 228-246.
- Simonnet, G. & Rivat, C. (2003). Opioid-induced hyperalgesia: Abnormal or normal pain. *Neuroreport* 14, 1-7.
- Sindrup, S.H. & Jensen, T.S. (1999). Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*, 83, 389-400.
- Skilling, S.R., Smullin, D.H., Beitz, A.J. & Larson, A.A. (1988). Extracellular amino acid concentrations in the dorsal spinal cord of freely moving rats following veratridine and nociceptive stimulation. *J Neurochem*. 51, 127-132.
- Stanton-Hicks, M., Jänig, W., Hassenbusch, S., Haddock, J.D., Boas, R. & Wilson, P. (1995). Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63, 127-33.
- Stanton-Hicks & Jänig, W. (1996). *Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. IASP Press, Seattle, 1-249.
- Stevens, R.T., London, S.M. & Apkarian, A.V. (1993). Spinothalamocortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Res*, 631, 241-246.
- Strigo, I.A., Duncan, G.H., Boivin, M. & Bushnell, M.C. (2003). Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *J Neurophysiol*, 89, 3294-303.

- Sudeck, P. (1902). Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr* 28, 336–342.
- Sugimoto, T., Bennett, G.J. & Kajander, K.C. (1990). Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain*, 42, 205-213.
- Suzuki, R., Morcuende, S., Webber, M., Hunt, S.P. & Dickenson, A.H. (2002). Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nature Neuroscience* 5:1319-26.
- Szatkowski, M. & Attwell, D. (1994). Triggering and execution of neuronal death in brain ischaemia: two phases of glutamate release by different mechanisms. *Trends Neurosci*, 17, 359-365.
- Tait, R.C., Pollard, C.A., Margolis, R.B, Duckro, P.N. & Krause, S.J. (1987). The Disability index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil (United States)*, 68, 7, 438-41.
- Tait, R.C., Chibnall, J.T., & Krause, S. (1990). The Disability index: Psychometric properties. *Pain*, 40,2, 171-82.
- Taub, E., Miller, N.E., Nowack, T.A., Cook, E.W., Fleming, W.C., Nepomuceno, C.S., Connell, J.S. & Crago, J.E. (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74, 347-354.
- Taub, E. & Wolf, S.L. (1997). Constraint induced movement techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 3, 38-61.
- Thews, G., Mutschler, E. & Vaupel, P. (1999). *Anatomie , Physiologie, Pathologie des Menschen*. (5. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thimineur, M., Sood, P., Kravitz, E., Gudin, J. & Kitaj, M. (1998). Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *Clin J Pain*. 14, 256-267.
- Thomson, A.M., West, D.C. & Lodge, D. (1985). An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? *Nature*, 313, 479-481.
- Thomas, K.L. & Hunt, S.P. (1996). Postsynaptic gene expression and long-term potentiation in the hippocampus. In: Fazeli M.S. & Collingridge, G.L. (eds) *Cortical plasticity: LTP and LTD*. Bios, Oxford, pp 103-136.

- Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R. & Schnitzler, A. (2001). Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 86, 1499–1503.
- Tölle, T.R., Berthele, A., Schadrack, J. & Ziegelgänsberger, W. (1996). Involvement of glutamatergic neurotransmission and protein kinase C. In: *Towards the neurobiology of chronic pain*. Carli, G. & Zimmermann, M. (eds.) *Prog. Brain. Res.*, 100, pp. 193-206, Elsevier, Amsterdam.
- Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B. & Bartenstein, P. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol*, 45, 40–47.
- Tölle, T.R. & Berthele, A. (2001). Das Schmerzgedächtnis. In Zens, M. & Jurna, I. (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie-Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*, 2. Auflage Wissenschaftliche Verlagsunion Stuttgart, 89-107.
- Treede, R.D., Meyer, R.A. & Campbell, J.N. (1992). Peripheral and Central Mechanisms of Cutaneous Hyperalgesia. *Prog Neurobiol*, 38, 397-421.
- Treede, R.D. & Magerl, W. (1995). Modern concepts of pain and hyperalgesia: beyond the polymodal C-nociceptor. *News Physiol. Sci.*, 10, 216-228.
- Treede, R.D., Kenshalo, D.R. & Gracely, R.H. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111.
- Treede, R.D. (2001). Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: Zerns, M. & Jurna, I. *Lehrbuch der Schmerztherapie* (2. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 39-63.
- Treede, R.D., Rolke, R., Andrews, K. & Magerl, W. (2002). Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain*. 98, 235-240.
- Trepel, M. (1995). *Neuroanatomie*. Urban & Schwarzenberg.
- Trepel, M. (2003). *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Urban & Fischer, 3. Auflage.
- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C. T., Despres, D. & Frank, J. (1991). Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn. Reson. Med.*, 22, 159-166.
- Veldmann, P.H., Reynen, H.M., Arntz, I.E. & Goris, R.J. (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*, 342, 1012-1016.
- Vlaeyen, L.W.S. & Lipton, S.J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85, 317-332.

- Vogt, B.A. & Sikes, R.W. (2000). The medial pain system, cingulate cortex, and parallel processing of nociceptive information. *Prog Brain Res*, 122, 223–235.
- Vos, B.P., Maex, R., Volny-Luraghi, A. & De Schutter, E. (1999). Parallel Fibers Synchronize Spontaneous Activity in Cerebellar Golgi Cells. *The Journal of Neuroscience*, 19, 1-5.
- Vos, B.P., Benoist, J.M. & Guilbaud, G. (2000). Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens Mot Res*, 17, 109-122.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E. & Nystrom, B. (1991). Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain*, 46,23–30.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E. (1992). Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. *Pain*, 48, 237–244.
- Wall, P.D. & Melzack, R. (1999). *Textbook of Pain*. 4.ed. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Wasner, G., Backonija, M. & Baron, R. (1998). Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (Reflex sympathetic dystrophy and causalgia): Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol. Clin.*, 16, 851-868.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Maier, C., Baron, R. (2002), Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain*, 98, 19–26.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D., Maier, C. & Baron, R. (2003). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom. *Der Anästhesist*, 10, 883-895.
- Weber, C. (1998). NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 475-483.
- Weinstein, S. (1968). Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In: D. R. Kenshalo, *The Skin Senses* (pp. 195-222).Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
- Weiss, T. Miltner, W.H.R., Dillmann, J., Meissner, W., Huonker, R. & Nowak, H. (1998). Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuro Report*, 9, 213-216.
- Weiss, T. & Schaible, H.G. (2003). Strukturen der Nozizeption und Schmerverarbeitung. In: *Angewandte Physiologie*, Thiemeverlag, 6-44.

- Weller, M., Finiels-Marlier, F. & Paul, S.M. (1993). NMDA receptor-mediated glutamate toxicity of cultured cerebellar, cortical and mesencephalic neurons: neuroprotective properties of amantadine and memantine. *Brain Res*, 613, 143-148.
- Wessler I. (2000). aus *Pharmakologie und Toxikologie*, C.-J. Estler, 5. Auflage, Schattauer-Verlag.
- White, L.E., Andrews, T.J., Hulette, C., Richards, A., Groelle, M., Paydarfar, J. & Purves, D. (1997). Structure of the human sensorimotor system. II: Lateral symmetry. *Cerebral Cortex*, 7(1), 31-47.
- Wiech, K., Kiefer, R.T., Töpfner, S., Preissl, H., Braun, C., Unertl., K., Flor, H. & Birbaumer, N. (2004). A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid receptor antagonist, Memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*, 98, 408-13.
- Willis, W.D. & Westlund, K.N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14, 2-31.
- Willweber-Strumpf, A., Zenz, M. & Strumpf, M. (1992). Medikamentenabhängigkeit bei der Therapie chronischer Schmerzen. *Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin*, 47, 312-317.
- Woolf, C.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 postinjury 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*, 335, 75-78.
- Woolf, C.J. & Salter, M.W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1769.
- 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.
- Yaksh, T.L. & Malmberg, A.B. (1994). Central pharmacology of nociceptive transmission. In: *Textbook of Pain*. Wall PD, Melzack, R. (Hrsg.). Churchill Livingstone 3. Aufl., 165-200.
- Zhang, Y.Q., Tang, J.S., Yuan, B. & Jia, H. (1997). Inhibitory effects of electrically evoked activation of ventrolateral orbital cortex on the tail-flick reflex are mediated by periaqueductal gray in rats. *Pain*, 72, 127-135.
- Zhu, H., Brodsky, M., Gorman, A.L. & Interurrisi, C.E. (2003). Region-specific changes in NMDA receptor mRNA induced by chronic morphine treatment are prevented by the co-administration of the competitive NMDA receptor antagonist LY274614. *Molecular Brain Research*, 114, 154-162.

- Zilles, K. & Rehkämper, G. (1998). Funktionelle Neuroanatomie – Lehrbuch und Atlas. (2nded.). Berlin: Springer.
- Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., Koeppe, R.A. & Stohler, C.S. (2001). Regional μ opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*, 293, 311–315.

6 Anhang

	Seite
Patienteninformationsblatt zur Studie	170
Einverständniserklärung MEG zur Studie	178
Patienteninformation für die fMRT-Untersuchung	179
Einverständniserklärung zur fMRT- Untersuchung	184
Patienteninformation für die MEG-Untersuchung	185
Tamper Scale of Kinesiophobia – deutsche Version (TSK-DE)	186
Schmerztagebuch	187

Patienteninformationsblatt zur Studie

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

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Schmerzforschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass dem Gehirn beim Erleben von Schmerzen eine wichtige Bedeutung zukommt. Ohne die Leistung unseres Gehirns können wir Schmerzen nicht wahrnehmen und uns nicht rechtzeitig schützen, wenn wir z. B. einen heissen Gegenstand berühren. Wichtig ist, dass das Gehirn nicht nur bei Patienten mit chronischen Schmerzen von entscheidender Bedeutung ist. Auch bei gesunden Personen, die einen akuten Schmerz, z. B. durch einen Insektenstich fühlen, hängt das Erleben von Schmerzen wesentlich von der Leistung des Gehirns ab. In unserem Projekt möchten wir einerseits die Wirkung eines Medikamentes auf die Schmerzlinderung, andererseits den Einfluss der Gehirnprozesse auf die Entstehung und Aufrechterhaltung des CRPS untersuchen. In Kenntnis dieser Prozesse könnten neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden. Ziel des Projektes ist es, zu untersuchen, ob Patienten, die zuvor auf klassische Therapieversuche nicht ausreichend bzw. nur kurzfristig angesprochen haben, von der Therapie mit einem NMDA-Antagonisten profitieren. Ein NMDA-Antagonist ist ein Wirkstoff, der an speziellen Rezeptoren im Rückenmark und im Gehirn wirkt. Durch Blockade dieser Rezeptoren wird die Schmerzverarbeitung im Zentralnervensystem verändert, was zu einer Schmerzlinderung führen kann. Als NMDA-Antagonist wollen wir in unserer Studie das Präparat **MEMANTINE** einsetzen.

Bevor Sie über die Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Untersuchung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, **dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt. Sie können Ihre Zustimmung jederzeit rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.** Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den nachfolgenden Informationen auseinander zu setzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns - wir beantworten Sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.

Konzept der Studie

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

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

Da Sie die einzige Person sind, die über Ihre Schmerzen Auskunft geben kann, bitten wir Sie, Ihre Beobachtungen während der gesamten Untersuchung täglich mit Hilfe eines sogenannten „**Schmerztagebuches**“ zu dokumentieren. Nur so kann die Wirksamkeit von Memantine und Morphin beurteilt und Ihre Bewertung als Entscheidungsgrundlage für eine Weiterbehandlung herangezogen werden. Zu Beginn und am Ende der 8-wöchigen Therapiephase ist ein umfangreicher, 2-tägiger Untersuchungsblock - der jeweils dieselben Untersuchungen beinhaltet - geplant. Es ist hierfür kein stationärer Aufenthalt notwendig. Bei langen Anfahrtswegen übernehmen wir für Sie die anfallenden Hotelkosten. Im Rahmen der beiden Untersuchungsblöcke werden einige kleinere Untersuchungen, die wir Ihnen nachfolgend beschreiben, sowie eine Untersuchung im **Kernspintomographen (MRT)** und im **Magnetoenzephalographen (MEG)** durchgeführt. Mit diesen Untersuchungen wollen wir Veränderungen im zentralen Nervensystem sowie in Ihrem Schmerzempfinden durch die medikamentöse Behandlung überprüfen. **Über diese Untersuchungen erhalten Sie von uns ausführliches Informationsmaterial, wenn Sie sich für die Teilnahme an der Untersuchung entschieden haben.**

Studiendurchführung

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

Die Medikamente Ebixa®

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

MST®

MST® ist ein langwirksames (retardiertes) Morphinpräparat, das bei Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen unterschiedlichster Ursache eingesetzt wird. In der folgenden Tabelle haben wir das „Profil“ der beiden Medikamente für Sie zur Übersicht zusammengestellt:

	Memantine (Ebixa®)	Morphin (MST®)
Nebenwirkungen	Schwindel Kopfschmerzen Müdigkeit innere / motorische Unruhe Verwirrtheit / Halluzinationen Übelkeit / Erbrechen	Müdigkeit / Benommenheit Schwindel Atemdepression Übelkeit / Erbrechen Schwitzen Kopfschmerzen
Gegenanzeigen	Kinder und Jugendliche Schwangerschaft / Stillzeit Überempfindlichkeit	Schwangerschaft / Stillzeit Überempfindlichkeit Drogenmißbrauch
Überdosierung	Im Falle einer Überdosierung kann es zu einem vermehrten Auftreten der o.g. Nebenwirkungen kommen. Darüber hinausgehende Beschwerden wurden in bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.	
Absetzen	Wird Ebixa® oder MST® ohne Vorbereitung abgesetzt, so können in verstärktem Masse Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Unruhe oder Herzrasen auftreten. Setzen Sie daher das Medikament nicht ohne Rücksprache mit uns ab!	

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

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

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

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

Einnahme des Medikamentes

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

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

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

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

Krankengymnastik

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

Fragebögen

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

Empfindlichkeitstestung

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

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

Die Untersuchung im Kernspintomographen (MRT)

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

dem Informationsblatt über die kernspintomographische Untersuchung entnehmen.

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

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

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

Die Untersuchung im Magnetoenzephalographen (MEG)

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

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

Der gesamte Versuchsteil im MEG wird voraussichtlich 15 Minuten dauern.

Voruntersuchungen			Nachuntersuchungen
Zeitangabe in Stunden			Zeitangabe in Stunden
Fragebögen	~ 1,0	8 Wochen Medikation und tägliche Physio- therapie	Fragebögen
Empfindlichkeitstestung	~ 1,5		Empfindlichkeitstestung
Untersuchung der Motorik im Kernspintomographen	~ 0,5		Untersuchung der Motorik im Kernspintomographen
Untersuchung im Magnetenze-phalographen	~ 0,25		Untersuchung im Magnetenze-phalographen

Risiken und Nebenwirkungen

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

Angaben zum Datenschutz

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

Freiwilligkeit der Teilnahme

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

Versicherung

Das Universitätsklinikum Tübingen hat für alle an der Studie beteiligten Patienten entsprechend §§ 40-42 des Arzneimittelgesetzes bei der ECCLESIA, Versicherungsdienst GmbH, Detmold eine Versicherung abgeschlossen. Die Höchst-

leistung beträgt 500.000,- Euro pro Patient. Eine rechtsverbindliche Deckungszusage liegt vor. Die Versicherung umfasst alle Maßnahmen, die am Körper des Versicherten in Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden. Einer anderweitigen ärztlichen Behandlung, welche die Behandlung im Rahmen dieser klinischen Prüfung beeinflussen könnte, darf nur in Absprache mit dem Prüfarzt erfolgen. Ein Schaden, der auf die klinische Prüfung zurückzuführen sein könnte, muß unverzüglich dem Prüfarzt gemeldet werden.

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

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

Patientencode:

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

Außerdem wurde ich aufgeklärt, dass für die Studienteilnehmer eine Probandenversicherung abgeschlossen wurde. Weiterhin bin ich daraufhingewiesen worden, dass ich während der Teilnahme an dieser Studie nicht an einer weiteren Studie teilnehmen darf, ohne meinen Versicherungsschutz zu gefährden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird. Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

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

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Tübingen, _____ Datum _____ Unterschrift des Patienten

Tübingen, _____ Datum _____ Unterschrift des aufklärenden Arztes

Sektion für Experimentelle Kernspinresonanz des ZNS, Abteilung für Neuroradiologie

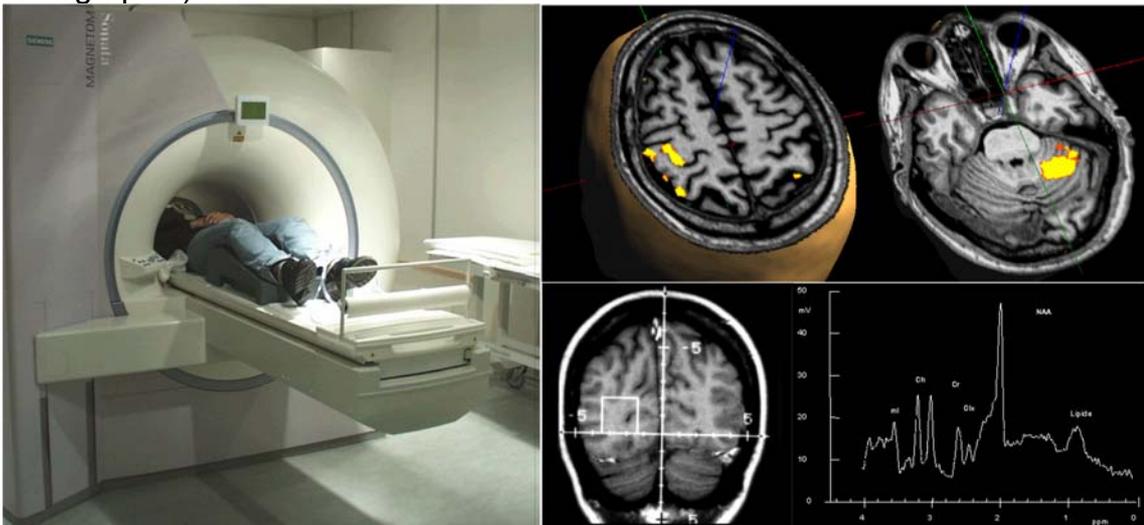
Patienteninformation

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

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

Was ist eine Magnetresonanztomographie?

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



Ein Modell des Verfahrens ist im folgenden kurz beschrieben:

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

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

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

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

Welchen Nutzen haben Sie von der Untersuchung

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

Worauf ist vor der Untersuchung zu achten?

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

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

Risiken der Untersuchung

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

Statisches Magnetfeld:

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

Gradientenfelder:

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

Hochfrequenzfelder:

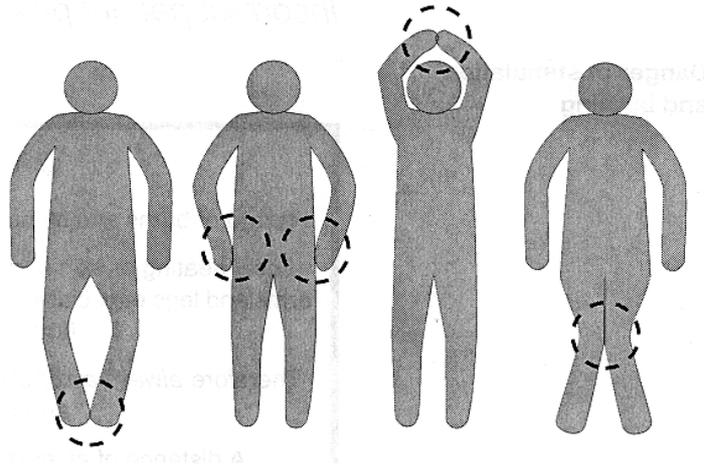
Weitere mögliche Nebenwirkungen ergeben sich durch die applizierten Hochfrequenzfelder, die sich primär als eine zusätzliche thermische Belastung des Körpers (Temperaturerhöhung) bemerkbar machen können. Um dies zu vermeiden, wird hierzu vom Gerät bei jeder Messung die spezifische Absorptionsrate (SAR-Wert)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

Des weiteren ist zu beachten:

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

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden.
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.

- Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können
- kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen
- Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an Kontaktstellen an der Armen oder Beinen kommen. Daher sind folgende Positionen im Tomographen zu vermeiden:



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

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

Hinweis auf Probanden-Versicherung

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

Freiwilligkeit der Studienteilnahme

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

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

Bestätigung der Vertraulichkeit

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

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

Es werden keine personenbezogenen Krankendaten angefertigt.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung!

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

Patientencode

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

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

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

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

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

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

Ort und Datum

Tübingen, _____

Unterschrift des Patienten

Ort und Datum

Tübingen, _____

Unterschrift des Projektleiters

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie

MEG-Zentrum

Otfried-Müller-Str. 47

72076 Tübingen

Magnetenzephalographische (MEG) Untersuchung

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

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

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

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

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

Sie haben jederzeit das Recht die Untersuchung zu beenden.

Unterschrift des Patienten _____

TSK-DE

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

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

SCHMERZTAGEBUCH	Datum: _____
------------------------	--------------

Code _____

VAS

keine Schmerzen
stärkste vorstellbare Schmerzen

morgens |-----|

mittags |-----|

abends |-----|

Allgemeines Wohlbefinden			
Stimmung			
Schlaf			
Stuhlgang			

Tagesbesonderheiten: _____

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

Physiotherapie von _____ Uhr bis _____ Uhr

VAS

keine Schmerzen
stärkste vorstellbare Schmerzen

vor |-----|

während |-----|

nach |-----|