

**Kortikale Reorganisation beim Komplexen
Regionalen Schmerzsyndrom (CRPS):**
Diagnostische und therapeutische Untersuchung mit
transkranieller Gleichstrom- und Magnetstimulation

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Anne-Christine Schmid
aus Laichingen

Tübingen
2012

Tag der mündlichen Qualifikation:

27.07.2012

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Niels Birbaumer

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Raimund Apfelbach

Alles Wissen und alle Vermehrung unseres Wissens endet nicht mit
einem Schlusspunkt sondern mit Fragezeichen.

Hermann Hesse

Die Studien der vorliegenden Arbeit wurden am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen in Kooperation mit der Abteilung für Hand-, Plastische-, Rekonstruktive- und Verbrennungschirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen sowie der Orthopädischen Klinik Markgröningen gGmbH durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Raimund Apfelbach und Herrn Prof. Dr. Niels Birbaumer für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit. Ebenso danke ich Prof. Dr. Christoph Braun, Frau Dr. Rossitza Draganova, Herrn Dr. Friedhelm Hummel, Herrn Dr. Hubert Preissl und Herrn Dr. Ralf Veit, die mich zu jeder Zeit und in allen Fragen tatkräftig unterstützt haben.

Weiter gilt mein Dank Frau Dr. Sylvia Gustin, Frau Dr. Anja Schwarz und allen Kollegen des MEG Zentrums sowie insbesondere Herrn Abd Al-Jabbar Al-Shukry, Herrn Merlin Evers, Herrn Dr. Leo Läer, Herrn Harrison Norman, Frau Daniela Palme und Frau Myriam Wurst, die mich bei der Betreuung der Patienten und bei den Untersuchungen sehr entlastet haben, Jürgen Dax für seine technische Unterstützung, Gabi Walker-Dietrich und Hannelore Kümmerle für ihre Unterstützung in allen organisatorischen Belangen.

Ich danke Herrn Dr. Patrick Jaminet und Herrn Dr. Nektarios Sinis für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik sowie Herrn Prof. Dr. Max Haerle, Frau Dr. Margarita Högele und Frau Dr. Carola Maitra für die gute Zusammenarbeit mit der Orthopädischen Klinik Markgröningen gGmbH.

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

Diese Studie wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (01EM0505) sowie mit Mitteln der Deutschen Forschungsgesellschaft (BI195/63-1) finanziert.

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
ZUSAMMENFASSUNG.....	X
1 EINLEITUNG.....	1
2 THEORIE.....	3
2.1 Nozizeption und Schmerz.....	3
2.1.1 Das somatosensorische System.....	4
2.1.2 Kortikale Schmerzverarbeitung.....	9
2.1.2.1 Sensorisch Diskriminative Komponente (S1, S2).....	9
2.1.2.2 Motorische Komponente (M1, SMA).....	10
2.1.2.3 Emotionale Komponente - Limbisches System (ACC, Amygdala).....	11
2.1.2.4 Kognitive Komponente (PFC).....	11
2.2 Pathophysiologie der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen.....	12
2.2.1 Periphere Sensibilisierung.....	12
2.2.2 Zentrale Sensibilisierung.....	13
2.2.2.1 Aktivitätsabhängige Plastizität.....	15
2.2.2.2 Anatomische Reorganisation.....	17
2.2.3 Einfluss von Training auf Sensorik und Motorik bei Schmerz.....	20
2.2.4 Bio-Psycho-Sozialer Ansatz.....	20
2.3 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS).....	21
2.3.1 Geschichte und Klassifikation.....	22
2.3.2 Diagnose.....	22
2.3.3 Pathophysiologie.....	24
2.3.3.1 Entzündungsreaktion und periphere Sensibilisierungsprozesse.....	25
2.3.3.2 Zentrale Sensibilisierung.....	26

2.3.3.3 Autonome und sympathische Störungen	26
2.3.3.4 Genetische Aspekte	28
2.3.3.5 Psychologische Aspekte	28
2.3.3.6 Kortikale Plastizität.....	28
2.3.4 Therapie	29
2.4 Messung der kortikalen Reorganisation mit bildgebenden Verfahren	29
2.4.1 Magnetoenzephalographie	30
2.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	33
2.5 Methoden zur Beeinflussung der kortikalen Organisation	34
2.5.1 Transkranielle Magnetstimulation	34
2.5.2 Transkranielle Gleichstromstimulation	35
2.5.3 Sensomotorisches Training	37
3 EXPERIMENTELLER TEIL	39
3.1 Hypothesen.....	39
3.1.1 Hypothesen zur erhöhten Vulnerabilität.....	39
3.1.2 Hypothesen zum Therapieteil der Studie.....	40
3.2 Empirische Untersuchung	42
3.2.1 Experimentelles Design.....	42
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	44
3.2.3 Patienten	45
3.2.4 Psychometrische Messinstrumente	46
3.2.4.1 Schmerzinterview.....	46
3.2.4.2 Schmerzmessung (VAS).....	47
3.2.4.3 Schmerztagebuch	47
3.2.4.4 Fragebögen.....	47
3.2.4.4.1 Pain Disability Index (PDI).....	47
3.2.4.4.2 Allgemeine Depressionsskala Kurzform (ADS-K).....	47
3.2.5 Physiologische Messungen und Stimulationen	48
3.2.5.1 Die magnetoenzephalographische Untersuchung (MEG).....	48
3.2.5.2 Die funktionelle magnetresonanztomographische Untersuchung (fMRT) ..	49

3.2.5.3 Stimulationen mit TMS und tDCS	50
3.2.5.3.1 Bestimmung der kortikalen Ruheschwelle (RMT) mit TMS	50
3.2.5.3.2 Teilstudie 1	51
3.2.5.3.3 Teilstudie 2	51
3.2.5.4 Das sensomotorische Training	51
3.2.6 Ablaufplan	52
3.2.6.1 Teilstudie 1	52
3.2.6.2 Teilstudie 2	52
3.2.7 Dropouts	53
3.2.8 Datenauswertung und Datenreduktion	54
3.2.8.1 Psychometrische Messinstrumente	54
3.2.8.1.1 Schmerztagebuch	54
3.2.8.1.2 ADS-K und PDI	54
3.2.8.2 Physiologische Messungen	54
3.2.8.2.1 MEG	54
3.2.8.2.2 fMRT	55
3.2.8.2.3 MEPs	56
3.2.9 Statistische Analyse	56
3.3 ERGEBNISSE	57
3.3.1 Ergebnisse zu den Hypothesen zur erhöhten Vulnerabilität	57
3.3.1.1 MEP	57
3.3.1.2 MEG	58
3.3.2 Ergebnisse zum Therapieteil der Studie	60
3.3.2.1 Hypothesen zum Schmerzverlauf	60
3.3.2.1.1 VAS	60
3.3.2.2 Hypothesen zur kortikalen Plastizität	61
3.3.2.2.1 MEG	61
3.3.2.2.2 MEP	63
3.3.2.2.3 Psychometrische Daten	65
3.3.2.2.3.1 PDI	67
3.3.2.2.3.2 ADS-K	75
3.3.2.3 Performance	75

3.4 DISKUSSION.....	78
3.4.1 Teilstudie zur Präkonditionierung und zur erhohnten Vulnerabilität für Plastizität.....	78
3.4.2 Teilstudie zum Therapieverlauf.....	80
3.4.2.1 Schmerzverlauf.....	80
3.4.2.2 Kortikale Plastizität.....	81
3.4.2.3 Psychometrische Daten.....	82
3.4.2.4 Performance.....	83
4 AUSBLICK.....	85
5 LITERATUR.....	87
6 ANHANG.....	105
6.1 Patienteninformationsblatt zur Studie.....	106
6.2 Flyer.....	117
6.3 Schmerztagebuch.....	118
6.4 Trainingsbogen.....	119

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Schmerzleitung aus der Peripherie über das Rückenmark (Baron, 2006) ins Gehirn (Apkarian et al., 2005).....	5
Abbildung 2: Auf- und absteigende Bahnen, verändert nach (Birbaumer und Schmidt, 2010b, S.352).....	8
Abbildung 3: Somatotope Repräsentation in S1 und M1 übernommen aus (Penfield und Boldrey, 1937), S.432.....	10
Abbildung 4: Pathologische Schmerzleitung aus der Peripherie über das Rückenmark (Baron, 2006) ins Gehirn (Schwarz, 2006).....	16
Abbildung 5: Bio-Psycho-Soziales Krankheitsmodell	21
Abbildung 6: Patient mit CRPS an der rechten Hand. Faustschluss im Vergleich erkrankte und gesunde Hand.	23
Abbildung 7: Pathophysiologie des CRPS.....	25
Abbildung 8: Koordinatensystem zur Definition des Ursprungs bei MEG Daten (aus: Braun et al., 2000b, S.2978).....	32
Abbildung 9: Fühltraining: Unten die Trainingsplättchen mit größerem Abstand, oben mit kleinerem Abstand.....	38
Abbildung 10: Experimentelles Design von Teilstudie 1.	43
Abbildung 11: Experimentelles Design von Teilstudie 2.	44
Abbildung 12: Aufbau MRT Messdesign	50
Abbildung 13: Versuchsaufbau Präkonditionierungsprotokoll (TMS und tDCS) (verändert nach: Siebner et al., 2004).....	52
Abbildung 14: Versuchsaufbau Therapiestudie (TMS, tDCS und sensomotorisches Training).....	53
Abbildung 15: Koregistrierte anatomische und funktionelle Daten im Neuronavigationssystem.	55
Abbildung 16: MEP Differenz zwischen Messzeitpunkt und Baseline; nach Präkonditionierung mit tDCS (t2) und nach rTMS (t3).....	57
Abbildung 17: MEG Mittelwert der Thetawinkeldifferenzen zwischen Daumen und kleinem Finger im Vergleich kranke/gesunde Hand vor (prä) und nach (post) Durchführung des Präkonditionierungsparadigmas.....	58

Abbildung 18: VAS Schmerzeinschätzung im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo (s) Stimulation.	60
Abbildung 19: VAS Schmerzeinschätzung im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Interventionszeitpunkt.	61
Abbildung 20: MEG Mittelwert der Thetawinkeldifferenzen zwischen Daumen und kleinem Finger im Vergleich kranke/gesunde Hand in der Placebokondition jeweils vor (prä) und nach (post) Intervention.....	62
Abbildung 21: MEG Mittelwert der Thetawinkeldifferenzen zwischen Daumen und kleinem Finger im Vergleich kranke/gesunde Hand in der Verumkondition jeweils vor (prä) und nach (post) Intervention.....	63
Abbildung 22: MEP Differenz zwischen prä und post Messung für krank/gesund bei anodaler (a) oder Placebo- (s) Stimulation.	64
Abbildung 23: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Familiäre und häusliche Verpflichtungen“ im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo- (s) Stimulation.	67
Abbildung 24: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Soziale Aktivitäten“ im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo (s) Stimulation.	68
Abbildung 25: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Soziale Aktivitäten“ im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Interventionszeitpunkt.	69
Abbildung 26: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Beruf“ im Vergleich Baseline (prä), anodale (a) und Placebo- (s) Stimulation.....	70
Abbildung 27: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Beruf“ im Vergleich Baseline (t1), erster (t2) und zweiter (t3) Interventionszeitpunkt.	71
Abbildung 28: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Sexualleben“ im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Interventionszeitpunkt.	72
Abbildung 29: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Selbstversorgung“ im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo (s) Stimulation.	73
Abbildung 30: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Selbstversorgung“ im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Stimulationszeitpunkt.	74
Abbildung 31: ADS-K im Vergleich zwischen baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Stimulationszeitpunkt.	75
Abbildung 32: Übungsperformance bei anodaler (a) und Placebo- (s) Stimulation. .	76
Abbildung 33: Übungsperformance zum ersten (t1) und zweiten (t2) Zeitpunkt.	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Daten bei Eintritt in die Studie (n=10)	46
Tabelle 2: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten an den Zeitpunkten Baseline (prä), nach anodaler (a) bzw. Placebo- (s) Stimulation	65
Tabelle 3: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten an den Zeitpunkten Baseline (t1), nach dem ersten (t2) und dem zweiten (t3) Stimulationszeitpunkt	66
Tabelle 4: Gruppenmittelwerte für die Performancedaten während anodaler (a) und Placebo- (s) Stimulation	77

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
ADS-K	Allgemeine Depressions-Skala-Kurzform
ANOVA	Varianzanalyse
Atm	Atmosphär
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
CGRP	Calcitonin-Gen-Related Peptide
D1	Daumen
D5	Kleinfinger
EEG	Elektroenzephalographie
EP	evozierte Potentiale
EPI	Echoplanar Bilder
EPSP	ereigniskorrelierten Potentialen
FDI	Muskulus interosseus dorsalis 1
fMRT	Funktioneller Magnet Resonanz Tomograph
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
5HT	Serotonin
IASP	International Association for the Study of Pain
LTD	Long Term Depression
LTP	Long Term Potentiation
M	Mean (Mittelwert)
M.	Musculus
M	Meter
mA	Milliampere
MEG	Magnetoenzephalographie
MEP	motorisch evoziertes Potential
min.	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Meter pro Sekunde
M1	primärer motorischer Kortex
N	Anzahl
N.	Nervus
NAS	Nasion
n.s.	nicht significant
Nc.	Nucleus

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Ratingskala
PAG	Periaquäduktales Grau
PAL	linker präaurikulärer Punkt
PAR	rechter präaurikulärer Punkt
PDI	Pain Disability Index
PET	Positronen Emissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
post	nachher
PPC	parietaler präfrontaler Kortex
pre	vorher
R.	Ramus
RMT	Ruhemotorschwelle
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SD	standarddeviation (Standardabweichung)
SEP	sensorisch evozierte Potentiale
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand
S1	primärer somatosensorischer Kortex
S2	sekundärer somatosensorischer Kortex
SMA	Supplementäre Motorareas
SPM	Statistical Parameter Mapping
SQUID	superconducting quantum interference device (Magnetsensoren)
T	Zeitkonstante
TE	time to Echo
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	Time to repeat
WDR	wide dynamic range Neuron
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentralnervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Patienten, die am Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) leiden, zeigen eine kortikale Reorganisation im primären somatosensorischen (S1) und primären motorischen (M1) Kortex in Form einer Verkleinerung des Handrepräsentationsareals der betroffenen Hand. In Studien bei Phantomschmerzpatienten wird nachgewiesen, dass es eine Verbindung zwischen der Stärke der chronischen Schmerzen und der Größe der kortikalen Reorganisation gibt. Wenn die originäre Repräsentation der Hand wieder hergestellt werden kann, werden die Schmerzen bis hin zur Schmerzfreiheit reduziert. Bei Brailleschrift-Lesern oder Musikern ist aus Studien bekannt, dass ein sinnvolles Training zu einer Vergrößerung der kortikalen Handrepräsentation führt. Mit einem speziellen, von unserer Arbeitsgruppe entwickelten, sensomotorischen Handtraining haben 3 CRPS-Patienten in einer Pilotstudie zwei Wochen trainiert. Eine Annäherung an die ursprüngliche Organisation in S1 kontralateral zur betroffenen Hand konnte erreicht werden, sowie eine Halbierung der Schmerzen auf der Visuellen Analogskala (VAS). Des Weiteren wurde ein verstärkender Effekt auf motorisches Lernen durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) in mehreren Studien nachgewiesen. Daher ist ein vergrößernder Effekt der gleichzeitigen Stimulation mit tDCS zusätzlich zum sensomotorischen Training auf die Handrepräsentation zu erwarten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zum einen zu untersuchen, ob bei Patienten, die unter einem CRPS an der Hand leiden, eine erhöhte Vulnerabilität für neuronale Plastizität aufweisen. Dazu wird vor und nach einem Konditionierungsprotokoll, bestehend aus einer Präkonditionierung durch 10min 1mA tDCS und einer Konditionierung aus 15min 1Hz rTMS, über MEG- und MEP-Messungen die Veränderungen in der kortikalen Repräsentation eruiert.

Zum andern wird die Wirkung einer Kombination aus 20min 1mA tDCS während der Durchführung des sensomotorische Trainings an der betroffenen Extremität untersucht. Dabei wird das Augenmerk sowohl auf die Effekte im Bezug auf subjektive Schmerzempfindung, gemessen anhand einer VAS über den gesamten Studienzeitraum, als auch auf die kortikale Repräsentation in S1 und M1 mit MEG- und MEP-Messungen vor und nach der Therapie gelegt.

Die Untersuchung zeigt eine hoch signifikante Schmerzreduktion nach Stimulation mit anodaler tDCS während gleichzeitigem sensomotorischen Training. Unter Placebostimulation kommt es zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Die Unterschiede zwischen anodaler und Placebo Stimulation sind ebenfalls signifikant. Diese Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass das von unserer Arbeitsgruppe entwickelte, sensomotorische Training zu einer Symptomverbesserung in Form einer Schmerzreduktion führt und dieser Effekt durch eine anodale tDCS über dem Handareal in M1 noch signifikant verstärkt werden kann.

1 EINLEITUNG

Das Komplexe Regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist eine chronische Schmerzerkrankung, die nach Bagatellverletzungen auftritt. Die Kennzeichen sind Beeinträchtigungen in Sensorik, Motorik sowie autonome Beschwerden. Das Hauptsymptom des CRPS ist der starke in Ruhe und Bewegung auftretende Schmerz. 15.000 neue Fälle werden jährlich deutschlandweit berichtet (Dertwinkel et al., 1998). Chronischer neuropathischer Schmerz geht mit Veränderungen der kortikalen Repräsentation der betroffenen Gebiete Rückenschmerz (Birbaumer et al., 1995), Phantomschmerz (Birbaumer et al., 1997; Elbert et al., 1994), CRPS (Elbert et al., 1997; Flor et al., 1997) einher, von denen bekannt ist, dass sie mit den Schmerzen korrelieren (Flor et al., 1995).

Im Falle von CRPS-Patienten, die an der Hand betroffen sind, bedeutet dies eine Verkleinerung des kortikalen Repräsentationsareals der erkrankten Hand (Juottonen et al., 2002; Pleger et al., 2004b), die mit den Schmerzen korreliert. Die kortikale Repräsentation kann durch Lernvorgänge beeinflusst werden. Diese Lernprozesse können sich negativ auswirkende Vorgänge, wie zum Beispiel verletzungsbedingte Veränderungen (Birbaumer et al., 1997), trainingsbedingte negative Veränderungen, wie beim Schreibkrampf (Baumer et al., 2007), oder positiv konnotierte Lernkorrelate wie das Spielen eines Instrumentes (Elbert et al., 1995b) oder das Erlernen der Braille-Blindenschrift (Pascual-Leone und Torres, 1993) sein. Sowohl adaptives als auch maladaptives Lernen führt somit zu Veränderungen in der kortikalen Repräsentation.

In der vorliegenden Arbeit wird zwei Fragestellungen nachgegangen:

Zum einen soll mit einer repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) und transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) untersucht werden, ob bei Patienten, die am CRPS der oberen Extremität erkrankt sind, eine Prädisposition für die Erkrankung in Form einer verstärkten neuronalen Plastizität besteht.

Zum anderen soll die Wirkung einer Kombination aus tDCS und einem von unserer Arbeitsgruppe entwickelten sensorischen Training auf die Schmerzen und die kortikale Reorganisation bei den CRPS-Patienten, evaluiert werden.

Im Theorieteil (2) werden die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Schmerzentstehung beschrieben (2.1). Anschließend wird auf die Chronifizierungsmechanismen in Peripherie und Rückenmark eingegangen (2.2). Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Kortikale Plastizität (2.2.2) gelegt, die mit

Magnetoencephalographie-Messung (MEG) (2.4.1) im primären somatosensorischen Kortex (S1) und anhand von Motorischevozierten Potentialen (MEPs) (2.5.2) im primären motorischen Kortex (M) nachvollzogen werden soll. Das Krankheitsbild CRPS wird beschrieben und die Bedeutung und Messung der neuronalen Plastizität wird im Hinblick auf dieses Krankheitsbild diskutiert (2.3).

Im Empirieteil werden zuerst die Hypothesen (3.1) vorgestellt, dann das experimentelle Design und die verwendeten Methoden beschrieben (3.2). Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der Untersuchung vorgestellt (3.3) und später im Einzelnen diskutiert (3.4). Am Ende wird ein Ausblick auf mögliche Folgestudien gegeben (4).

2 THEORIE

“However, it is essential to remember that stimulation of receptors does not mark the beginning of the pain process. Rather, stimulation produces neural signals that enter an active nervous system which (in the adult organism) is already the substrate of past experience, culture, anxiety, and so forth. These brain processes actively participate in the selection, abstraction, and synthesis of information from the total sensory input. Pain, then, is not simply the end product of a linear sensory transmission system. Rather, it is a dynamic process that involves continuous interactions among complex ascending and descending systems.”

Melzack 1986¹

2.1 Nozizeption und Schmerz

Die Begriffe Nozizeption und Schmerz sind nicht gleichbedeutend. Nozizeption beschreibt die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerzreizen, während die Empfindung „Schmerz“ erst im Gehirn entsteht. Schon 1965 führen Ronald Melzack und Patrick D. Wall in ihrer gate-control Theorie aus, dass für die Empfindung Schmerz keine reine Aufnahme und Weiterleitung eines nozizeptiven Reizes ist, sondern durch den Organismus beeinflusst wird. Durch absteigende Bahnen aus Thalamus und kortikalen Regionen sowie peripheren nicht-noxischen Reizen kommt es zu Veränderungen der noxischen Signale (Melzack und Wall, 1965). So kann ein starker noxischer Reiz nicht mit einer starken Schmerzempfindung gleichgesetzt werden, da sowohl biologische (z.B. Sensibilisierungsmechanismen, Endorphinausschüttung), als auch psychische (z.B. Depressivität, Angst) und soziale Faktoren (z.B. Isolation, Mobbing) eine zusätzliche Rolle spielen.

Der Ausgangspunkt für die Schmerzwahrnehmung ist im Falle von akuten Schmerzen das somatosensorische System, respektive die Nozizeptoren.

¹ Zitiert nach: **Flor H. und Turk D. C.** (2011) Basic concepts for the assessment and treatment of chronic pain. In: Chronic pain: an integrated biobehavioral approach. IASP Press, Seattle. S. 3-23., S.3.

2.1.1 Das somatosensorische System

Das somatosensorische System dient hauptsächlich der Wahrnehmung und Verarbeitung von sensorischen Reizen. Diese können enterozeptiv (innerhalb des Körpers entstehend, intern), propriozeptiv (Position-/Bewegungssensoren) oder exterozeptiv (von außen kommend, extern) entstehen und werden über Rezeptoren in Gelenken, inneren Organen, Muskeln oder der Haut wahrgenommen. Temperatur, Druck, Berührung und Schmerz, die mit Rezeptoren in Haut, Gelenken und Muskeln wahrgenommen werden, gehören zu den exterozeptiven Reizen und sollen hier näher betrachtet werden.

Im Normalfall werden Schmerzen durch Nozizeptoren, die meist freie Nervenendigungen sind, aufgenommen. Die Reizschwelle ist, im Vergleich zu anderen Rezeptoren wie zum Beispiel den Berührungsrezeptoren (z.B. Meissnerkörperchen), relativ hoch. Die Nozizeptoren sind gleichzeitig Thermorezeptoren, die je nach Modalität Kälte (A δ -) oder Wärme (C-Fasern) Informationen weiterleiten. Diese freien Nervenendigungen werden auch als smallfibres (kleine Nervenfasern) bezeichnet, da sie nur eine schwache (A δ -Fasern) oder sogar überhaupt keine (C-Fasern) Markscheide besitzen und dadurch einen kleineren Durchmesser haben als stärker myelinisierte Neurone wie zum Beispiel die A β -Fasern (siehe Abbildung 1). A β -Fasern dienen der Weiterleitung von Druck-, Berührungs- und Tastreizen, die von mechanosensitiven Rezeptoren erzeugt werden. Die Aktivierungsschwelle der A β -Fasern ist sehr gering, aber sie haben eine hohe Leitungsgeschwindigkeit (30-70 m/s) im Vergleich mit A δ -Fasern (12-30 m/s) oder C-Fasern (0,5-2 m/s) (Angaben nach Birbaumer und Schmidt, 2010a, S.26).

Nozizeptoren sind pseudo-unipolare Nervenzellen, deren Zellkerne in den Spinalganglien liegen. Durch diesen Aufbau ist es möglich, dass Aktionspotentiale nicht nur von der Peripherie in Richtung zentrales Nervensystem gelangen, sondern umgekehrt ist auch eine Aktivierung der Peripherie möglich (siehe 2.2.1).

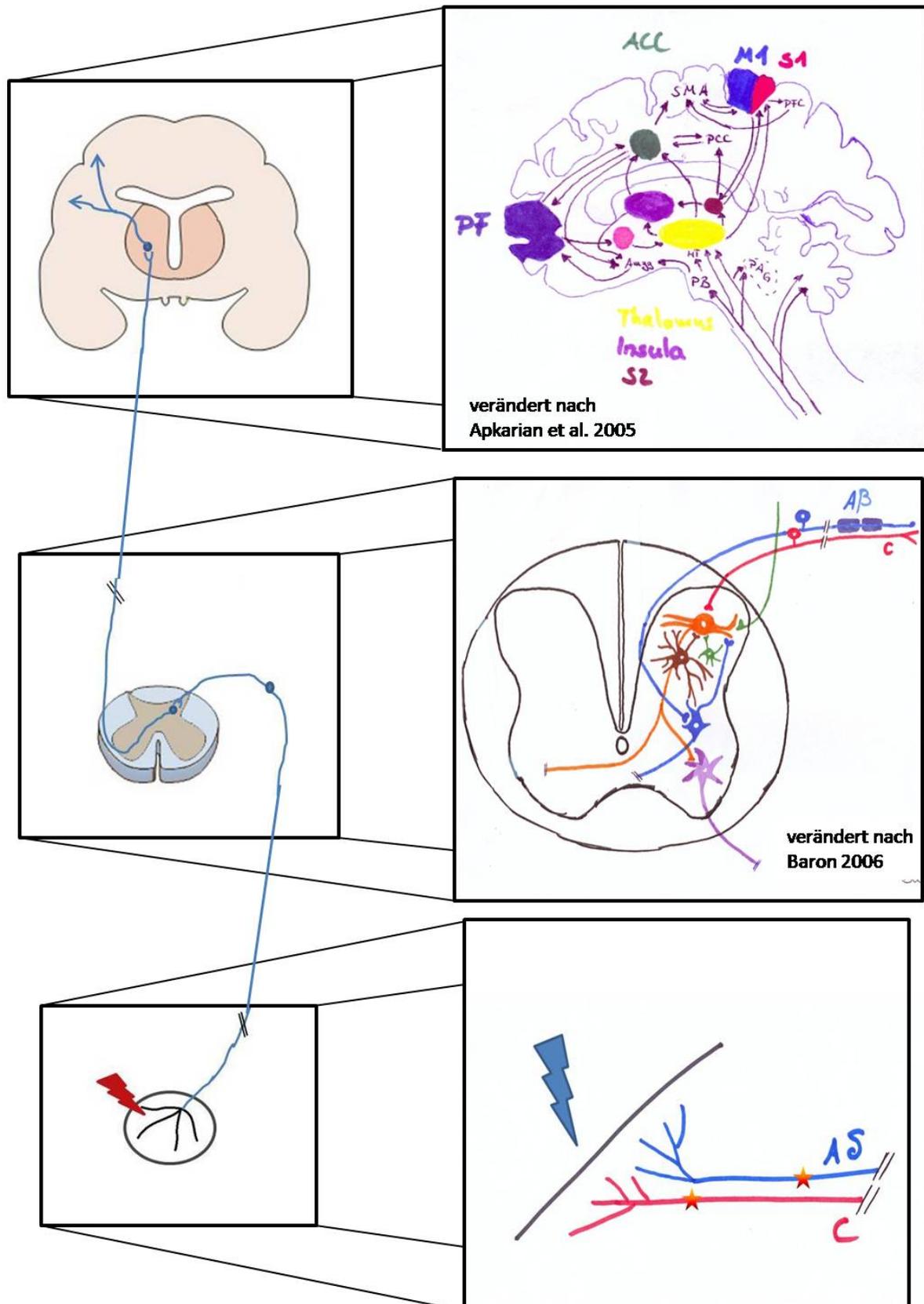


Abbildung 1: Physiologische Schmerzleitung aus der Peripherie über das Rückenmark (Baron, 2006) ins Gehirn (Apkarian et al., 2005). In der Peripherie (unten) trifft ein Schmerzreiz (Pfeil) auf die freien Nervenendigungen. Diese A δ - (blau) und C-Fasern (rot) leiten Aktionspotentiale (Stern) zum Rückenmark weiter, wo eine Verschaltung auf Projektionsneurone (WDR – orange) stattfindet. Diese projizieren in höhere Strukturen (oben). Sie geben auch Signale an die motorischen Neurone (lila) weiter. Die A β -Fasern (blau) haben eine hemmende Wirkung

auf die Schmerzleitung. Gliazellen (braun) können hemmen oder aktivieren. Die Interneurone (grün) sowie von höheren Strukturen kommende inhibierende Neurone (grün) haben ebenfalls eine hemmende Wirkung. Die WDR Neurone projizieren über den Thalamus in höhere Strukturen wie S1, M1, SMA, PFC, ACC, Insula, S2, Amygdala, PAG.

Im Hinterhorn des Rückenmarks ist die erste Verschaltstelle (siehe Abbildung 1 mitte); die Aktionspotentiale, die an der Präsynapse der Nozizeptoren (rot) ankommen werden auf sogenannte Wide Dynamic Range Neurone (WDR - orange) verschaltet. Hier kann die Aktivität z.B. durch gleichzeitige Aktivierung von Berührungsleitenden A β -Fasern (blau), die eine hemmende Wirkung auf die Schmerz-Projektionsneuronen (WDR) haben, reduziert werden. Die A δ -Fasern enden in Lamina I und Lamina V des Hinterhorns des Rückenmarks und sind dort direkt mit zum Gehirn aufsteigenden Fasern verschaltet. C-Fasern sind über Interneurone in Lamina II mit Neuronen der Lamina I verbunden. Die im physiologischen Fall in Lamina IV verschalteten A β -Fasern können durch pathologische Veränderungen schmerzleitende WDR Neurone aktivieren (Abbildung 1 mitte).

Im Mittelteil von Abbildung 1 ist zusätzlich die Verschaltung auf Motoneurone (lila) eingezeichnet. Beispielsweise beim Anfassen einer heißen Herdplatte wird die Hand weggezogen, bevor die Empfindung „Schmerz“ bewusst wird. Ausschüttung von Endorphinen, körpereigenen Opiaten, kann die Weiterleitung der Schmerzinformation hemmen. Weiterhin können Gliazellen (braun) sowohl aktivierend, als auch hemmend wirken (Baron, 2006). Aus höheren Strukturen (Thalamus, kortikale Strukturen) können auf Absteigenden Bahnen (siehe Abbildung 2 rechts) hemmende (grün) Impulse kommen.

Im Hinterhorn des Rückenmarks werden die Berührungsreize verschaltet und die Bahnen projizieren über den Thalamus in den Kortex. Im Hinterstrangsystem, auch lemniskales System genannt, werden außer den mechanorezeptorischen Reizen der Haut auch die propriozeptiven Reize weitergeleitet. Von der Hinterwurzel des Rückenmarks ziehen Axone bis zu den Hinterstrangkernen der unteren Medulla oblongata (verlängertes Mark), wo sie über glutamaterge Synapsen verschaltet werden. Die postsynaptischen Axone kreuzen in der Medulla oblongata und ziehen als Tractus Lemniscus medialis weiter bis zum Thalamus. Im ventroposterolateralen Kern (VPL) des Thalamus liegt eine weitere Verschaltstelle, von der aus die Axone in die Kortexareale ziehen (Birbaumer und Schmidt, 2010b). An der Verarbeitung von Berührungsreizen sind primärer somatosensorischer Kortex (S1), sekundärer somatosensorischer Kortex (S2), Insel und posteriorer parietaler Kortex (PPC)

beteiligt. Gehirnareale, die durch Schmerzreize aktiviert werden (Abbildung 1 oben), sind S1, S2, Insula, anteriorer zingulärer Kortex (ACC), primärer motorischer Kortex (M1), unterstützende motorische Gebiete (SMA), Thalamus, Basalganglien, Mittelhirn, Cerebellum (Kleinhirn), Präfrontaler Kortex (PFC) und PPC (Kang do et al., 2010).

Die Informationsübertragung von Thermorezeptoren und Nozizeptoren (rot, orange) verläuft über die Vorderseitenstrangbahn, die aus drei Ästen, dem Tractus spinoreticularis, dem Tractus spinomesencephalicus und dem Tractus spinothalamicus (siehe Abbildung 2 links) besteht, wobei letzterer die am stärksten ausgeprägte aufsteigende Bahn ist (Mense, 2004). Wie bei der Hinterseitenstrangbahn, findet auch im spinothalamischen Trakt eine Verschaltung im Thalamus statt (Abbildung 2).

Die absteigenden Bahnen (rosa) ziehen vorwiegend von Kortex und Thalamus über das Periaquäduktale Grau (PAG) in Formationen des Hirnstamms und in spinale Strukturen (Abbildung 2 rechts).

Kortikale Zentren (Abbildung 1 oben), in denen Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung stattfinden, sind der primäre somatosensorische Kortex (S1) (Bushnell et al., 1999; Chen et al., 2002), der sekundäre somatosensorische Kortex (S2), der insuläre Kortex und der anteriore zinguläre Kortex (ACC) (Davis et al., 2000; Treede et al., 1999; Schnitzler und Ploner, 2000; Apkarian et al., 2005). Im Folgenden soll auf die kortikale Schmerzverarbeitung näher eingegangen werden.

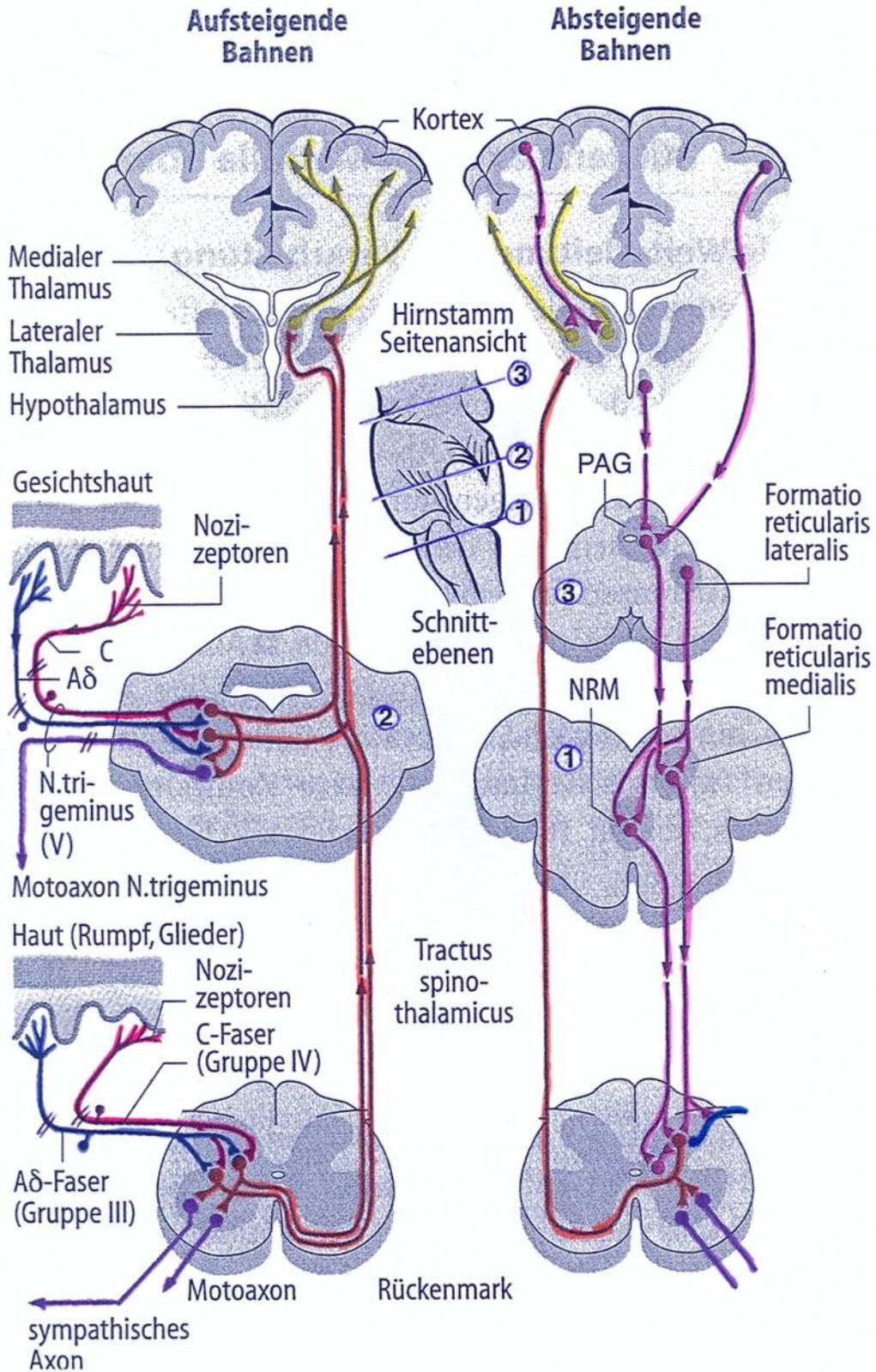


Abbildung 2: Auf- und absteigende Bahnen, verändert nach (Birbaumer und Schmidt, 2010b, S.352).

2.1.2 Kortikale Schmerzverarbeitung

Abbildung 1 oben zeigt, dass bei schmerzhafter Reizung viele Areale im Gehirn aktiv sind. Es gibt kein „Schmerzzentrum“ im Gehirn; bei schmerzhaften Reizen sind Bereiche des limbischen Systems, präfrontaler Kortex (PFC), Thalamus und auch der primäre sensorische Kortex (S1) aktiv; manchmal wird von der sogenannten „Schmerzmatrix“ gesprochen. Dieser Begriff ist momentan stark diskutiert, da er den Schluss nahe legt, dass bei Aktivierung bestimmter Gehirnareale Schmerz empfunden wird. Dieser Rückschluss ist so nicht richtig. Nach einer näheren Betrachtung der einzelnen Bereiche der „Schmerzmatrix“ wird dieser Punkt analysiert.

2.1.2.1 Sensorisch diskriminative Komponente (S1, S2)

Der primäre sensorische Kortex, S1, ist in die Brodman Areale BA 1 und BA 3b eingeteilt und liegt im Gyrus postcentralis. Hier werden die sensorisch diskriminativen Komponenten des Schmerzes wahrgenommen und damit Informationen wie Dauer, Ort und Intensität des Schmerzes eruiert (Gelnar et al., 1998). Während Berührungsreize zuerst die Area 3b aktivieren und Area 1 sowie posteriorer parietaler Kortex (PPC) erst später folgen, wird bei Schmerzreizen nur die Area 1 aktiv (Ploner und Schnitzler, 2004). S1 ist somatotopisch organisiert (Abbildung 3), wie Penfield schon 1937 (Penfield und Boldrey, 1937) durch elektrische Stimulation an Epilepsiepatienten nachwies und Hlustik et al. 2001 (Hlustik et al., 2001) anhand von fMRT-Messungen bestätigen. Somit kann in S1 (und auch in M1) die Organisation ähnlich wie auf einer Landkarte nachvollzogen werden. Wie man in Abbildung 3 sieht, sind sowohl die Gebiete für Hand, Gesicht und Zunge im Verhältnis sehr groß repräsentiert. Dies ist durch die Notwendigkeit einer erhöhten Empfindlichkeit im Bereich des Gesichts und der Hände zur besseren Erfassung von Umweltreizen erklärbar.

Im sekundären sensorischen Kortex (S2) findet sich ebenfalls eine somatotope Organisation (Bingel et al., 2004). Da bei Schmerzreizen gleichzeitig eine Aktivierung in S1 und in S2 zu finden ist, ist eine direkte Verschaltung vom Thalamus auf S2 naheliegend (Ploner et al., 1999).

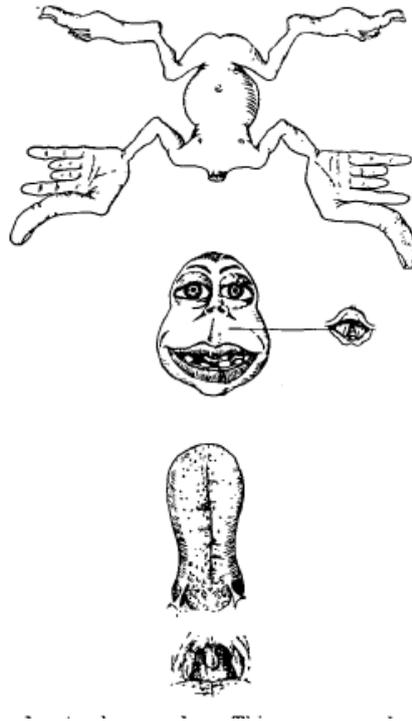


Abbildung 3: Somatotope Repräsentation in S1 und M1 übernommen aus (Penfield und Boldrey, 1937), S.432.

Im Magnetoenzephalographen (MEG) findet man bei der Berührungsleitung zwei Komponenten (Braun et al., 2000a, b, 2001, 2003) im Bereich des sensorischen Areals, von denen die erste nach 30ms ihren Aktivitätsspeak hat und bei schmerzhafter Reizung nicht erkennbar ist. Dahingegen liegt die zweite Komponente bei ca. 70ms und ist sowohl bei der Berührungs- als auch bei der Schmerzverarbeitung im selben Areal sichtbar (Ploner et al., 2000). Berührungs- und Schmerzkomponenten lassen sich allerdings nicht vollständig voneinander trennen.

2.1.2.2 Motorische Komponente (M1, SMA)

Der primäre motorische Kortex liegt auf dem Gyrus präcentralis direkt vor dem Sulcus centralis; er entspricht der Brodmann Area 4. Während der SMA, Brodmann Area 6, vom Frontallappen bis zur Fissura longitudinalis reicht. Wie in S1 und S2 gibt es in M1 eine somatotopische Organisation (Penfield und Boldrey, 1937; Hlustik et al., 2001). Die Aktivierung in M1 und SMA bei Schmerzreizen kann nur in manchen Studien gezeigt werden z.B. (Gelnar et al., 1999; Tracey et al., 2000). Ähnlich wie in S1 sind auch in M1 die Repräsentationen von Hand, Fingern, Gesicht und Lippe im Verhältnis zur Körperoberfläche sehr groß. Dadurch ist es möglich einzelne Muskeln wie z.B. den ersten dorsalen Interosseus Muskel (FDI), durch Stimulation zur

Kontraktion zu bringen. SMA ist bei der Planung motorischer Aufgaben aktiv (Halsband und Lange, 2006).

2.1.2.3 Emotionale Komponente - Limbisches System (ACC, Amygdala)

Es ist seit einiger Zeit bekannt, dass die Amygdala im neuronalen Netzwerk zur Angstkonditionierung eine wichtige Rolle spielt (LeDoux et al., 1990), weitere „Mitspieler“ sind der anteriore zinguläre Kortex (ACC) sowie der präfrontale Kortex (PFC) (Toyoda et al., 2011). Die Aktivierung im ACC nimmt unter Schmerz ab, wenn eine Ablenkung erfolgt. Dies kann zum Beispiel durch eine Aufgabe erfolgen, die die Aufmerksamkeit in Anspruch nimmt, wie z.B. ein Stroop-Test (Bantick et al., 2002). Ein Stroop-Test ist ein Test, bei dem zwei inkongruente Informationen gegeben werden und bei dessen Lösung ein Teil der Information ignoriert werden soll. Beispielsweise formen Buchstaben das Wort gelb, das Wort selbst ist jedoch in roter Farbe geschrieben.

Auch bei einfacher Nichtbeachtung schmerzhafter Stimuli finden Miltner et al. eine Reduktion in der ACC Aktivität (Miltner et al., 1989).

2.1.2.4 Kognitive Komponente (PFC)

Der präfrontale Kortex (PFC) ist in kognitive Mechanismen wie Abspeichern und Abrufen von Gedächtnisinhalten (Miller und D'Esposito, 2012; Mutso et al., 2012) sowie Entscheidungsfindung (Bechara et al., 2000; Fleming et al., 2012) involviert. Die kognitive Komponente der Schmerzwahrnehmung wird auch als „Schmerzbewertung“ bezeichnet. Dabei wird früher erlebter Schmerz mit der aktuellen Schmerzerfahrung verglichen und dabei bewertet.

Die in der „Schmerzmatrix“ aktivierten Gebiete sind nicht schmerzspezifisch. Eine objektive Schmerzmessung anhand der Aktivierung von Gehirnarealen ist somit nicht möglich, da die kortikale Aktivierung nicht mit der Schmerzstärke korreliert. Einige Studien (u.a. Becerra et al., 1999) weisen darauf hin, dass sich eine Reduktion der kortikalen Aktivität besser durch einen „Gewöhnungs-“ bzw. „Aufmerksamkeitseffekt“ erklären lässt (Legrain et al., 2011).

2.2 Pathophysiologie der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen

Es muss zwischen akutem und chronischem Schmerz unterschieden werden. Während akuter Schmerz als Schutzfunktion vor Schädigung warnt und damit Schaden verhindert, hat chronischer Schmerz diese physiologische Warnfunktion verloren. Die Gründe für eine Chronifizierung von Schmerzen sind nicht ausreichend aufgeklärt. Allerdings sind verschiedene Mechanismen, die bei der Schmerzchronifizierung eine Rolle spielen, bekannt. Die Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Schmerz geht mit pathologischen peripheren, spinalen und kortikalen Veränderungen einher.

Die Entstehung kann auf Veränderungen in der Signalübertragung und in der Zellstruktur der Neurone, die zu funktionellen und strukturellen Veränderungen in den Neuronen des somatosensorischen und des autonomen Systems führen, zurückgeführt werden (Basbaum und Woolf, 1999). Dabei handelt es sich um Veränderungen auf peripherer, spinaler und supraspinaler Ebene (Abbildung 4).

Zusätzlich zu den biologischen, spielen psychologische und soziale Faktoren eine Rolle bei der Chronifizierung von Erkrankungen. So reicht eine Prädisposition für eine Erkrankung nicht aus, um tatsächlich zu erkranken. Im Bio-Psycho-Sozialen Modell postuliert Engel schon in den 70er Jahren (Engel, 1977) ein Zusammenspiel dieser Faktoren bei Erkrankungen. In multimodalen Therapieansätzen, vor allem auch bei chronischen Schmerzenerkrankungen, findet dieser Ansatz seine Umsetzung.

2.2.1 Periphere Sensibilisierung

Periphere Veränderungen bei chronischem Schmerz zeichnen sich häufig dadurch aus, dass eine Hyperalgesie, also eine übersensible Reaktion auf Schmerzreize, vorhanden ist. Ein schmerzhafter Reiz, wie zum Beispiel das Aufbringen einer stumpfen Nadel, wird im betroffenen Gebiet als weit schmerzhafter empfunden als in anderen Körperarealen. Dieses Phänomen wird auch als periphere Sensibilisierung bezeichnet. Die periphere Sensibilisierung kann sich nach einer Verletzung oder Entzündung entwickeln; dies geschieht durch Ausschüttung von sensibilisierenden Mediatoren (Basbaum und Jessell, 2000). Bei den Mediatoren handelt es sich unter anderem um Bradykinin, Serotonin (5HT), Prostaglandine, Substanz P, CGRP (calcitonin-gen-relatedpeptide) oder Histamin (siehe Abbildung 4 unten).

Serotonin, das aus geschädigten Endothelzellen und Blutplättchen austritt, wirkt gefäßerweiternd. Es aktiviert die primären afferenten Fasern und bewirkt eine Sensibilisierung der Rezeptoren für Bradykinin.

Bradykinin führt zur Aktivierung von A δ - und C-Fasern (Messlinger, 1997) und zur Steigerung der Aktivierung der Prostaglandinsynthese, wodurch die Prostaglandinausschüttung erhöht wird. Prostaglandine haben eine sensibilisierende Wirkung auf die Nozizeptoren, da sie zur Vasodilatation führen (Abbildung 4 unten).

Die Aktivierung primärer Afferenzen bewirkt eine Ausschüttung von Substanz P und CGRP aus den Nervenenden. Diese wirken auf Blutgefäße und Mastzellen. Substanz P bewirkt unter anderem eine Extravasation von Plasmaprotein aus den Venolen, was zur Ödembildung beiträgt. Weiterhin bewirkt Substanz P eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen. Histamin bewirkt eine Aktivierung polymodaler Nozizeptoren und eine Herabsetzung der Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren, es führt zu Vasodilatation und Aktivierung der Prostaglandinsynthese (Messlinger, 1997). CGRP-Ausschüttung führt zu Vasodilatation in den Arteriolen (Basbaum und Jessell, 2000) und somit zu einer vermehrten Durchblutung der betroffenen Region. Ebenso wie Substanz P führt es zu einer Histaminausschüttung aus Mastzellen.

So genannte „schlafende“ Nozizeptoren, also Rezeptoren, die im Normalfall kein Antwortverhalten auf akute Schmerzreize zeigen (Messlinger, 1997) werden durch die Initialverletzung und die Regenerationsprozesse sensitiviert und schütten selbst Neuropeptide aus (siehe Abbildung 4 unten).

Von einer sogenannten „neurogenen Entzündung“ spricht man, wenn die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren durch Aktionspotentiale, die von Zellkernen in den Ganglien in Richtung Peripherie geleitet werden, ausgelöst wird. Diese Überaktivierung verstärkt den Effekt der Sensitivierung.

Auch im Rückenmark kann es zu Veränderungen kommen, die zu einer Chronifizierung des Schmerzes beitragen.

2.2.2 Zentrale Sensibilisierung

Die sensibilisierten Neurone aus der Peripherie feuern verstärkt. Bei längerer Reizung der zentralen nozizeptiven Neurone kommt es zu einer Sensibilisierung, bei der zum Beispiel L-Glutamat und Substanz P als erregende Neurotransmitter von den Hinterhornneuronen ausgeschüttet werden, was dazu führt, dass Veränderungen im Bereich der Synapsen und langfristig auch Veränderungen bei der Genexpression stattfinden (Azad und Zieglänsberger, 2003). Auch

Aminosäuren führen zu toxischen Effekten im Hinterhorn des Rückenmarks und somit zu permanenten Veränderungen, die durch chronische Schmerzen charakterisiert sind (Loeser und Melzack, 1999). Durch diese zentrale Sensibilisierung (Abbildung 4 mitte) können jetzt Impulse von A β -Fasern (blau) zu einer Erregung der zentralen nozizeptiven Neurone führen. Auch die Hemmung der Projektionsneurone (WDR - orange), die im physiologischen Zustand durch die A β -Fasern über Interneurone (grün) appliziert wird fällt in der pathologisch veränderten Situation weg.

Eine Theorie zur Entstehung von neuropathischem Schmerz basiert auf der Annahme, dass C-Fasern durch periphere Vorgänge so sehr geschädigt werden, dass sie ihre Funktion nicht mehr wahrnehmen können. Die synaptischen Kontakte im Hinterhorn gehen dadurch stark zurück. Zentrale Endigungen von anderen Fasern können nun durch Synapsenbildung mit den zentralen nozizeptiven Neuronen zu einer Erregung derselben führen. Wenn ein Berührungssreiz zu einer schmerzhaften Empfindung führt (Baron, 2000), wird dies Allodynie genannt. Das Phänomen ist vom Sonnenbrand bekannt. Bei vielen CRPS-Patienten tritt eine Allodynie als Folge zentraler Sensibilisierung auf (Sandkuhler, 2000). Nicht schmerzhaft stimuli, wie zum Beispiel eine Berührung mit einem Wattebausch, werden von den Patienten als schmerzhaft empfunden.

Da Kältereize normalerweise über die A δ -Fasern zum zentralen Nervensystem (ZNS) geleitet werden (siehe Abbildung 4 mitte), kommt es bei einem selektiven Wegfall von A δ -Fasern zu einem Wegfall der zentralen Hemmung des C-Faser-Inputs und damit zu einer Kältehyperalgesie.

Neuropathische Schmerzen können durch Veränderungen, sowohl bei der Reizaufnahme, als auch bei der Weiterleitung von Reizen, entstehen. Schmerzreize können nicht nur Nozizeptoren sondern auch Berührungssensoren wie die Meissner-Körperchen erregen. Wenn weitere schmerzhaft Reize in der sensibilisierten Region appliziert werden, werden diese als wesentlich schmerzhafter empfunden (Schadrack und Zieglsberger, 2000), dieses Phänomen wird auch als Hyperalgesie bezeichnet.

Diese „funktionellen und strukturellen Veränderungen der schmerzverarbeitenden Strukturen im Nervensystem“ (Kleinböhl et al., 2005, S.84) führen zu Veränderungen im Gehirn, zum sogenannten kortikalen „Schmerzgedächtnis“.

2.2.2.1 Aktivitätsabhängige Plastizität

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass auch im erwachsenen Gehirn Plastizität stattfindet. Durch häufige Stimulation verändert sich die Stärke der synaptischen Verschaltung zwischen zwei Neuronen. Donald Hebb's Forschungsergebnisse zur Langzeitpotenzierung lassen sich plakativ mit dem Satz „Neurons that fire together wire together“ zusammenfassen (Hebb, 1949). Bei gleichzeitiger Aktivierung zweier Nervenzellen verstärkt sich die synaptische Verbindung zwischen den Zellen (Langzeitpotenzierung, LTP). Etablieren von Gedächtnisinhalten basiert auf diesen Mechanismen. Häufiges Wiederholen, beispielsweise von Bewegungsabläufen, führt über Anstoßen von Genexpression zu Veränderungen in der Reaktivität der Zelle bei der neue Rezeptorkanäle in die Zellwand integriert werden und somit eine verstärkte (LTP) bzw. verminderte Reaktion (Langzeitdepression, LTD) auf Stimuli erfolgt. Neuronale Plastizität kann sowohl auf synaptischer Ebene als auch auf zellulärer und kortikaler Ebene beobachtet werden (Schwenkreis und Tegenthoff, 2005).

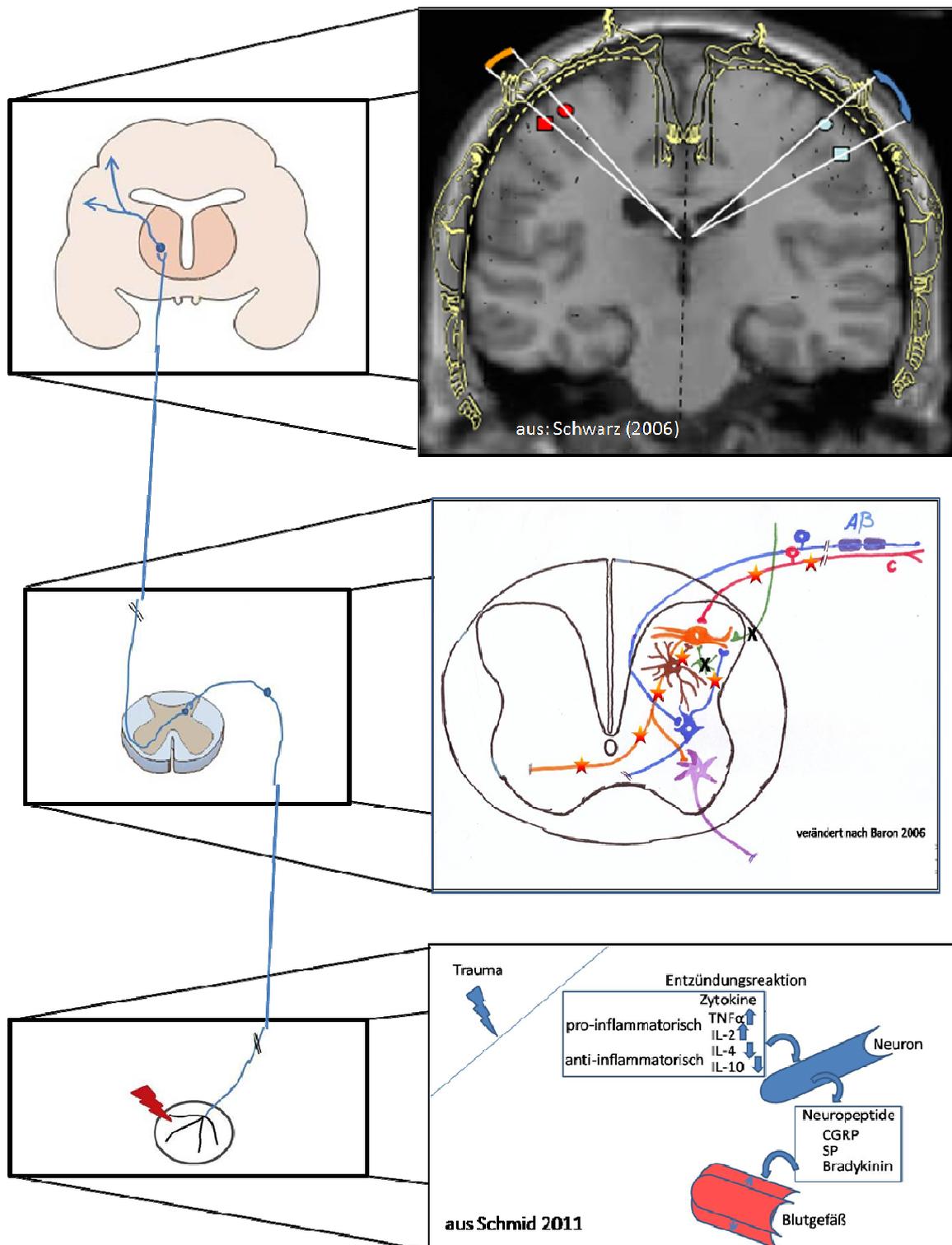


Abbildung 4: Pathologische Schmerzleitung aus der Peripherie über das Rückenmark (Baron, 2006) ins Gehirn (Schwarz, 2006). In der Peripherie (unten) werden durch langanhaltende oder starke Schmerzreize, sowie bei Gewebeschädigung Entzündungsmediatoren ausgeschüttet, die dazu führen, dass „schlafende Nozizeptoren“ aktiviert werden. Weiterhin werden Neuropeptide ausgeschüttet, die zu einer Erweiterung der Blutgefäße führen und damit die Entzündungsreaktion noch weiter verstärken. Im Rückenmark, der ersten Verschaltstelle, kann es durch vermehrte Reizung zu einer Überaktivität in der Zelle kommen, die eine genetische Maschinerie anstößt. Über Proteinbiosynthese werden unter anderem vermehrt Rezeptorkanäle produziert, die wiederum zu einem veränderten Feuerverhalten der Zelle führen. Auch durch verminderte Hemmung (X) kommt es zur verstärkten Aktivität (zentrale

Sensitivierung). Kortikal ist eine Veränderung in den Repräsentationsarealen in S1/M1 der betroffenen Gebiete, häufig in Form einer Verkleinerung des schmerzhaften Gebietes, zu sehen.

2.2.2.2 Anatomische Reorganisation

In somatosensorischem und motorischem Kortex werden die Körperregionen homunkulär repräsentiert. Die Organisation der Repräsentation kann durch neuronale Plastizität im Kortex verändert werden. Plastische Änderungen der kortikalen Repräsentation können durch Training, Lernen oder auch durch pathologische Veränderungen in der Reizverarbeitung ausgelöst werden (z.B. Elbert et al., 1995a). Bei Schmerzen, wie zum Beispiel beim Phantomschmerz (Birbaumer et al., 1997) beim chronischen Rückenschmerz (Flor et al., 1997) und auch beim CRPS (Juottonen et al., 2002; Maihofner et al., 2003), kommt es unter anderem zu Reorganisation im somatosensorischen und motorischen Kortex.

Eine solche veränderte kortikale Repräsentation kann durch Langzeitpotenzierung (LTP) oder Langzeitdepression (LTD) ausgelöst werden. Die LTP wird durch eine tetanische Aktivierung eines synaptischen Eingangs ausgelöst und bewirkt eine langanhaltende Verstärkung des Feuerverhaltens des Neurons. Bei der LTD hingegen handelt es sich um eine langanhaltende Schwächung der synaptischen Verschaltung durch niederfrequenten Input. Durch LTP kann es zu einer Vergrößerung eines Repräsentationsareals kommen, wohingegen die LTD eine Verkleinerung des Areal zur Folge haben kann (Bear und Malenka, 1994).

Ein Beispiel für eine maladaptive plastische Veränderung im Gehirn ist der Phantomschmerz. Bei Phantomschmerzpatienten, die an der Hand amputiert wurden, konnte z.B. (Huse et al., 2001b) eine Vergrößerung des Repräsentationsareals der Lippe, welches im somatosensorischen Homunkulus sehr nahe am Handrepräsentationsareal liegt, festgestellt werden. Die Lippe „wandert“ in das frühere Repräsentationsareal der Hand ein. Diese Verschiebung kann im Zeitraum von wenigen Wochen geschehen (Huse et al., 2001b). Die Schmerzstärke des Phantomschmerzes korreliert positiv mit der Differenz der Distanz zwischen Lippen- und Handareal (Flor et al., 1995), d.h. je mehr sich die Lippenrepräsentation mit dem Handareal überlappt, desto größer sind die Schmerzen. Bei ausbleibender Reorganisation (Flor et al., 2001) werden keine Schmerzen beobachtet. Beim Rückgang der Reorganisation, zum Beispiel durch Benutzung einer myoelektrischen Prothese, reduzieren sich die Schmerzen bis hin zur Schmerzfreiheit (Lotze et al., 1999). Die kortikale Repräsentation ist auch bei CRPS-Patienten verändert (Frettlöh

und Maier, 2004). Die Patienten zeigen in S1 kontralateral zur betroffenen Hand eine Verkleinerung des Handrepräsentationsareals (Pleger et al., 2004a), einen signifikant verkleinerten Abstand der Daumen- und Kleinfingerrepräsentation in S1 (Juottonen et al., 2002) (siehe Abbildung 4 oben) und ein Einwandern der Lippenrepräsentation in das Handrepräsentationsareal (Maihofner et al., 2003). Die Verkleinerung der Handrepräsentation wird auch in M1 in Form einer verkleinerten Motorisch Evozierten Potential (MEP)-Amplitude gefunden (Krause et al., 2006a). Wie schon Elbert et al. (Elbert et al., 1995b) bei Geigenspielern gezeigt haben, kann durch Training eine Veränderung der kortikalen Repräsentation erreicht werden. Dies kann auch in der Schmerztherapie genutzt werden. Eine sinnvolle taktile Stimulation kann eine Vergrößerung der entsprechenden kortikalen Areale und damit einhergehend einen Rückgang der Schmerzen erreichen (Huse et al., 2001a; Lotze et al., 1999, 2003; Moseley et al., 2008). CRPS tritt nach Trauma einer Extremität oder peripherer Nervenläsion in 5% aller Fälle auf (Maihofner et al., 2003). Wäre es möglich, dass das Gehirn dieser Patienten eine erhöhte Vulnerabilität für maladaptive Plastizität aufweist?

Für die kortikale Plastizität in Verbindung mit Lernen oder Schmerz werden verschiedene Mechanismen postuliert. Florence et al. schlagen vor, dass es sich um eine „Demaskierung“ synaptischer Verbindungen, die normalerweise gehemmt sind (Florence et al., 1998) handelt. Auch eine Aussprossung neuer axonaler Verbindungen wird diskutiert, wobei diese nicht die zeitnahen Auswirkungen der Schmerzreduktion in Kopplung mit der kortikalen Veränderung z.B. bei Plexusblockaden (Birbaumer et al., 1997) erklären. Jones & Pons führen das Einwandern des Lippenareals in das Handareal auf veränderte thalamo-kortikale Zuflüsse zurück (Jones und Pons, 1998). Ein weiterer möglicher Mechanismus ist die Veränderung der Aktivität in weiten Teilen kortikaler Netzwerke, wie z.B. in Tierexperimenten gezeigt werden konnte (Aguilar et al., 2010).

Bei Amputationspatienten ist eine diffuse Übertragung von Reizungen im Gesicht ins Phantomglied beschrieben (Knecht und Ringelstein, 1999). Knecht et al. zeigen: Je größer die kortikale Verschiebung des Gesichtsareals ist, desto mehr Misslokalisationen empfinden die Patienten (Knecht et al., 1995).

Da bei ausbleibender Reorganisation oder auch bei Rückgang der Reorganisation die Patienten keine Schmerzen haben (Flor et al., 2001), ist das Ziel bei Phantomschmerzpatienten einen Rückgang der Reorganisation zu erreichen. Dies weisen Lotze et al. nach, indem sie Phantomschmerzpatienten, die mit einer myoelektrischen Prothese übten, untersuchten. Im Vergleich zu Patienten mit

Phantomschmerzen, die nur eine kosmetische Prothese oder gar keine Prothese tragen, ist ein Schmerzrückgang bis zur vollständigen Schmerzfreiheit nachweisbar (Lotze et al., 1999).

Die kortikale Repräsentation wie auch die inhibitorische Aktivität des zentralen Nervensystems (ZNS) ist - ähnlich wie bei Amputationspatienten - bei CRPS-Patienten ebenfalls verändert (Frettlöh und Maier, 2004). Auf diese Veränderung wird im Kapitel CRPS näher eingegangen.

Bei Schlaganfallpatienten zeigen Knecht und Ringelstein, dass eine verhaltensrelevante Reorganisation des geschädigten Gehirns nur erreicht werden kann, wenn „eine kontextuell bedeutungsvolle sensomotorische Aktivierung des Systems“ (Knecht und Ringelstein, 1999, S.896) vorgenommen wird, das bedeutet, dass passives Training keinen Erfolg verspricht. Wichtig ist aber, dass es beim Ausbleiben der Trainingssituation wieder zu einem Funktionsverlust durch „Verlernen“ kommt (Taub et al., 1994). Elbert et al. stellen eine Vergrößerung des kortikalen Areal der nicht betroffenen Hand fest (Elbert et al., 1997), die von einer Mehrbenutzung der gesunden Hand herrühren könnte (Knecht und Ringelstein, 1999). Im Gegenzug dazu besteht eine Hypothese die für die Verkleinerung des Repräsentationsareals die Schonung der Hand durch Nichtbenutzung verantwortlich macht (Weiller und Rijntjes, 1999).

Köppe und Flor bezeichnen die Reorganisation als „neuronales Korrelat für ein Schmerzgedächtnis“ (Köppe und Flor, 2005, S.82). Die Existenz eines solchen Schmerzgedächtnisses postulieren erstmals Katz und Melzack aufgrund von Untersuchungen bei Phantomschmerzpatienten (Katz und Melzack, 1990). Maladaptive Veränderungen können wieder rückgängig gemacht werden.

Die Schmerzsymptomatik korreliert mit kortikalen und subkortikalen Veränderungen. Diese Veränderungen können durch bildgebende Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomographie- (fMRT) und Magnetoencephalographie- (MEG) Untersuchungen bestätigt werden. Flor et al. (Flor et al., 1997) konnten bei Rückenschmerzpatienten zeigen, dass es zu einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals des Rückenareals in S1 kommt, die mit der Chronizität zunimmt. In weiteren Experimenten konnte festgestellt werden, dass es in Verbindung mit neuropathischem Schmerz zu einer Verkleinerung des kortikalen Repräsentationsareals der betroffenen Extremität kommen kann (Flor et al., 2006; Maihofner et al., 2003; Pleger et al., 2004a, 2005; Sinis et al., 2007). Daher wird angenommen, dass chronische Schmerzen mit einer Reorganisation innerhalb des primären sensomotorischen Kortex einhergehen.

2.2.3 Einfluss von Training auf Sensorik und Motorik bei Schmerz

Der primäre motorische Kortex (M1) und der primäre somatosensorische Kortex (S1) sind sowohl anatomisch als auch funktionell sehr eng gekoppelt. Dies zeigten van Meeteren et al. (van Meeteren NL et al., 1997) bei Ratten anhand eines sensomotorischen Trainings. Durch das Training werden sowohl S1 als auch M1 stimuliert. Auch Pavlides et al. (Pavlides et al., 1993) konnten das bei ihren Versuchen an Affen feststellen. Die Ergebnisse zeigen, dass die kortiko-kortikalen Projektionen vom sensorischen zum motorischen Kortex eine wichtige Rolle beim Lernen neuer motorischer Fähigkeiten spielen. Mittels Transkranieller Magnetstimulation (TMS) (M1) und Elektroenzephalographie (EEG) (S1) konnten Karl et al. eine Reorganisation sowohl im motorischen als auch im sensorischen Kortex bei Amputationspatienten feststellen (Karl et al., 2001). Dies zeigt, dass die sensomotorische Kopplung auch bei Menschen mit chronischen Schmerzen eine große Rolle spielt.

Die Reorganisation ist nicht irreversibel. Wie schon die Studie von Lotze et al. mit einer myoelektrischen Prothese (Lotze et al., 1999) gezeigt hat, kann durch ein speziell auf das Problem abgestimmtes Training ein Rückgang der Reorganisation erreicht werden.

2.2.4 Bio-Psycho-Sozialer Ansatz

Die Idee, die hinter diesem Modell steckt, ist, dass eine Prädisposition für eine Erkrankung zum Ausbruch derselben nicht ausreicht, sondern außer diesem „biologischen“ Faktor zusätzlich soziale oder psychologische Faktoren Einfluss auf das Auftreten einer Krankheit haben (Engel, 1977). Abbildung 5 stellt einige Faktoren vor, die in den jeweiligen Bereichen zur Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzerkrankungen beitragen.

Die biologischen Faktoren werden in den vorhergehenden Kapiteln genauer ausgeführt. Psychologische Aspekte spielen in der Wahrnehmung von Schmerzen eine entscheidende Rolle. Beispielsweise berichten Crombez et al. (Crombez et al., 1999) davon, dass die Angst vor dem Schmerz eine stärkere Einschränkung für Patienten birgt, als der Schmerz selbst. Auch ist präoperative Angst eine Prädiktorvariable für das Auftreten von chronischen Schmerzen postoperativ (Dilek et al., 2011; Turk und Wilson, 2010). In vielen chronischen Schmerzpatienten liegt eine Komorbidität mit Depressionen vor (z.B. Faucett, 1994; Fishbain et al., 1997). Wobei nicht geklärt werden kann, ob eine Depression als Auslöser oder als Folge der chronischen Schmerzerkrankung einzuordnen ist. Weiterhin wird ein Zusammenhang

von erhöhtem Blutdruck und Schmerz postuliert (Bruehl et al., 1999b). Ein erhöhter Blutdruck als Antwort auf Stress führt zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung (Elbert et al., 1988), die möglicherweise durch eine Endorphinfreisetzung zu erklären ist (Vale et al., 1981). Eine Interaktion zwischen Stress und Schmerz wird auch von McBeth et al. bei Fibromyalgiepatienten als Auslöser postuliert (McBeth et al., 2002).

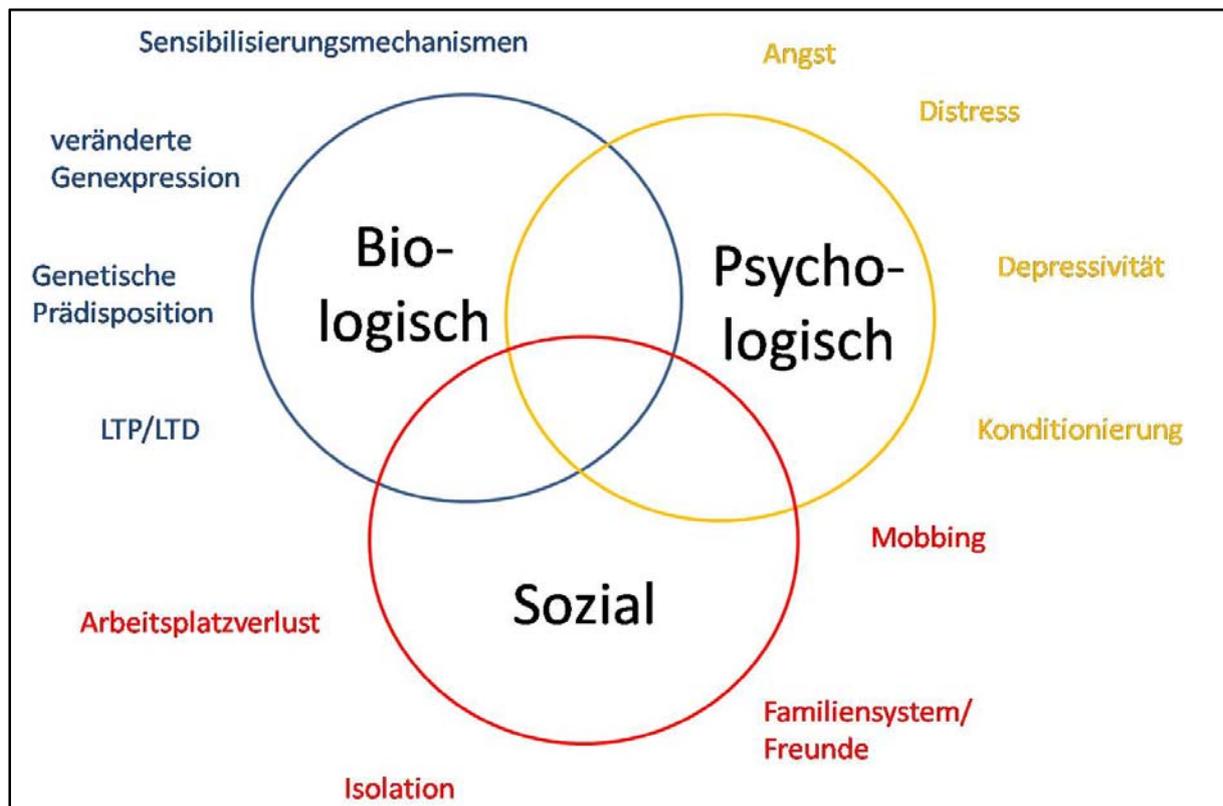


Abbildung 5: Bio-Psycho-Soziales Krankheitsmodell

Die Interaktionen zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren spielen auch beim Komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) eine Rolle.

2.3 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS)

Das Komplexe Regionale Schmerzsyndrom (siehe Abbildung 6), eine chronische neuropathische Schmerzerkrankung, wird nicht durch ein großes Trauma, wie bei Phantomschmerzpatienten, sondern durch eine Bagatellverletzung oder sogar ganz spontan ausgelöst. Die Patienten entwickeln starke chronische Schmerzen, obwohl das physiologische Korrelat fehlt.

2.3.1 Geschichte und Klassifikation

Weir Mitchell et al. beschreiben 1864 bei Soldaten mit Nervenverletzungen eine Erkrankung, die sie als „Kausalgie“ bezeichnen. Diese ist durch Brennschmerz und autonome/trophische Störungen in den betroffenen Extremitäten gekennzeichnet (Mitchell, 1872). Das Krankheitsbild wird inzwischen als CRPS II bezeichnet.

Paul Sudeck berichtet 1902 über Patienten mit chronischem Brennschmerz und fleckiger Knochenentkalkung (aktive Atrophie) nach „Entzündungen und Traumen der Extremitäten“ (Sudeck, 1902a). Auch heute noch ist der Name „Morbus Sudeck“ geläufiger als die Bezeichnung CRPS.

Nachdem Leriche 1916 schon eine sympathisch unterhaltene Komponente der „Kausalgie“ postuliert hat (Leriche, 1916), prägt Evans 1936 den Begriff der „sympathischen Reflexdystrophie“ (Evans, 1946). Diese Bezeichnungen blieben bis zur Umbenennung durch die International Association for the Study of Pain (IASP) 1993 in „Complex Regional Pain Syndrome“ (Komplexes Regionales Schmerzsyndrom, kurz CRPS) erhalten (Stanton-Hicks et al., 1995). Der sympathisch unterhaltene Schmerz ist zwar ein häufig anzutreffendes aber nicht obligatorisches Symptom des CRPS (Wasner et al., 2003a, 2003b; Baron et al., 2003; Kock et al., 2003; Birklein und Handwerker, 2001).

Die Krankheitsbilder, die unter dem Begriff CRPS zusammengefasst sind, können in zwei Kategorien eingeteilt werden. Dabei wird das CRPS I, bei dem keine Nervenschädigungen nachgewiesen werden können, vom CRPS II, das eine Nervenläsion aufweist, unterschieden.

2.3.2 Diagnose

Die von der IASP festgelegten Diagnosekriterien beinhalten vier Punkte (vgl. Birklein und Handwerker, 2001):

1. Vorhergehendes schmerzhaftes Ereignis ohne (CRPS I) oder mit offensichtlicher Nervenläsion (CRPS II).
2. Spontanschmerz oder Hyperalgesie, die nicht auf ein einzelnes Nervengebiet beschränkt ist und in einem Missverhältnis zum auslösenden Ereignis steht;
3. Noch vorhandenes oder schon wieder abgeschwollenes Ödem, „Hautblutfluss“ (Temperatur) oder sudomotorische Abnormalitäten im distalen Teil des betroffenen Gliedes;

4. Ausschluss anderer Diagnosen.



Abbildung 6: Patient mit CRPS an der rechten Hand. Faustschluss im Vergleich erkrankte und gesunde Hand.

Wie im Punkt 4 der Definition zu sehen ist, zeigt sich die Erkrankung sehr variabel und ist schwer zu greifen. Warum manche Menschen nach einer Bagatellverletzung ein CRPS entwickeln und manche nicht und weshalb sich das CRPS bei den meisten Patienten hartnäckig hält und bei anderen sich von selbst wieder zurückbildet ist noch unklar (Birklein und Handwerker, 2001).

Auslöser des CRPS I ist in der Regel eine Bagatellverletzung (z.B. Verstauchung oder Operation), die nicht in Relation zur Schwere der späteren Symptomatik steht. In seltenen Fällen wurde auch nach Schlaganfall oder Rückenmarksverletzung von der Entstehung eines CRPS berichtet (Wasner et al., 2003b). Die auftretenden Symptome bestehen zum einen aus der sogenannten „Neurologischen Trias“, die sowohl Beeinträchtigungen in der Sensorik als auch in der Motorik und zusätzlich auch autonome Beschwerden beinhaltet, zum anderen aus trophischen Veränderungen sowie Gelenk- und Knochenveränderungen.

2.3.3 Pathophysiologie

CRPS kann sich als pathologische Konsequenz z.B. eines Bagateltraumas, einer Fraktur oder einer Operation einer Extremität entwickeln. Die Inzidenz des CRPS wird mit Werten zwischen 0,05% und 35% angegeben (Purdy und Miller, 1992; Geusens und van Santen, 2000; Perez et al., 2001; Kemler et al., 2001; Bryant et al., 2002; Dijkstra et al., 2003). Der Altersdurchschnitt liegt bei 50 Jahren mit einer großen Varianz; Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer (Blumberg, 1992).

Die klinischen Zeichen sind äußerst variabel; sie beinhalten Schmerzen, Beeinträchtigungen von Sensorik und Motorik, autonome Beschwerden, trophische, sowie Gelenk- und Knochenveränderungen und Entzündungssymptome. Das prägnanteste sensorische Symptom ist der brennende und/oder dumpfe Spontanschmerz, der persistierend in Ruhe auftritt und durch Bewegung oder Orthostase (Herunterhängen der Extremität) verstärkt wird. Häufig gibt es zusätzlich einen evozierten Schmerz, der zum Beispiel durch mechanische oder thermische Reizung ausgelöst werden kann. Die Symptome erstrecken sich über das Versorgungsgebiet eines Nervs oder einer Nervenwurzel hinaus.

Beim CRPS werden drei Stadien unterschieden, die in der Symptomatik differieren und nach denen sich die Therapiemaßnahmen richten. Die erste Stufe ist durch eine akute Entzündung und sympathische Dysfunktion gekennzeichnet. Zu diesem Zeitpunkt wirkt eine Physiotherapie kontraproduktiv und sogar schmerzverstärkend, wohingegen bei der zweiten Stufe (chronische Dystrophie) sowohl Physio- als auch Ergotherapie dem Schmerz sehr gut entgegenwirken. Selten kommt es zur dritten Stufe, der irreversiblen Atrophie zu der die oben genannte „Affenhand“ gehört und in der nur noch eine geringe Chance besteht, dass das CRPS sich vollständig zurückbildet (Kock et al., 2003).

Die Pathophysiologie des CRPS ist noch nicht vollständig erforscht. Es spielen viele Faktoren, wie meist bei chronischen Schmerzerkrankungen, zusammen (Übersichtsartikel siehe auch Schmid, 2011). Von der Peripherie nach Zentral werden die pathophysiologischen Mechanismen aufgerollt (Abbildung 7); beginnend mit der schon sehr früh postulierten Entzündungshypothese.

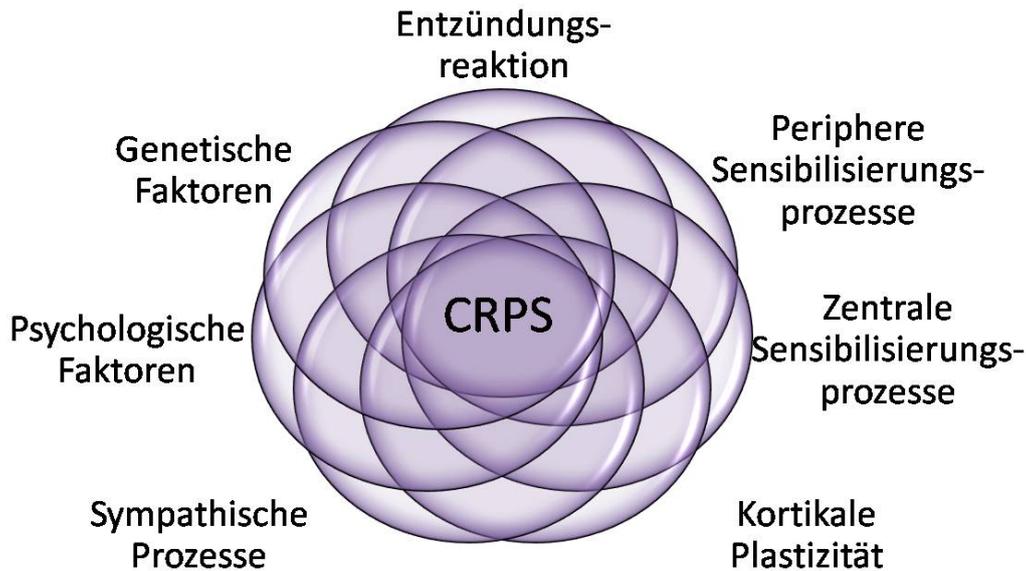


Abbildung 7: Pathophysiologie des CRPS

2.3.3.1 Entzündungsreaktion und periphere Sensibilisierungsprozesse

In den ersten Berichten, die Paul Sudeck 1902 über das Krankheitsbild, das heute als CRPS bekannt ist, schrieb, bezeichnet er die Erkrankung als „Knochenatrophie nach Entzündungen“ (Sudeck, 1902b, a).

Nachdem durch ein Trauma eine Zellschädigung auftritt, stößt diese eine Entzündungsreaktion an, bei der eine erhöhte Permeabilität für Makromoleküle in der Zellumgebung auftritt und somit Entzündungsmediatoren freigesetzt werden (siehe Abbildung 4 unten). In frühen Stadien des CRPS können erhöhte pro-inflammatorische Zytokinlevel lokal nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich vor allem um den Tumor Nekrosefaktor α (TNF- α) (Maihofner et al., 2005) und Interleukin-2 (IL-2) (Wesseldijk et al., 2008). Während anti-inflammatorische Zytokine, z.B. IL-4 und IL-10 erniedrigte systemische Level aufzeigen, zeigen sich in der zerebrospinalen Flüssigkeit erhöhte Konzentrationen von IL-1 β und IL-6 (Uceyler et al., 2007; Alexander und Black, 1992).

In CRPS-Patienten können erhöhte CGRP- und Bradykinin-Level nachgewiesen werden (Goris und Van der Laan, 2001). Schon die Feststellung, dass Bradykinin, Substanz P und CGRP Entzündungsreaktionen mit Hyperalgesie (Goris und Van der Laan, 2001) hervorrufen, legt den Schluss nahe, dass Entzündungsvorgänge als Auslöser für CRPS wahrscheinlich sind (Wasner et al., 2003a; Sieweke et al., 1999).

Weber et al. weisen eine erhöhte Erregbarkeit der primären Afferenzen und eine höhere Ausschüttung von Neuropeptiden bei CRPS-Patienten nach (Weber et al., 2001).

Diese Entzündungshypothese wird noch dadurch gestützt, dass markiertes Immunglobulin G in der betroffenen Extremität der Patienten konzentriert vorliegt (Oyen et al., 1993; Veldman et al., 1993).

Maihöfner et al. zeigen, dass das Zytokin TNF α (Tumor Nekrose Faktor α) bei der mechanischen Hyperalgesie des CRPS eine Rolle spielt (Maihofner et al., 2005). Die mit einem Trauma in Verbindung stehende Zytokinausschüttung führt zur Sensitivierung primärer Afferenzen und bei einer erneuten Aktivierung der sensitivierten Fasern dort zu einer „Überausschüttung“ von Neuropeptiden (Weber et al., 2001; Birklein und Rowbotham, 2005).

Freie Radikale führen zu Entzündungssymptomen (Birklein und Handwerker, 2001). Bei Biopsien von Skelettmuskeln der betroffenen Extremität bei chronischen CRPS-Patienten zeigen Tilman et al. Veränderungen, die durch Sauerstoffradikalschädigung verursacht werden können (Tilman et al., 1990). Als bisher einzig bekannte wirksame prophylaktische Maßnahme gegen CRPS berichten Zollinger et al. von guten Erfolgen durch die Einnahme von Vitamin C (Zollinger et al., 1999).

Eine Idee ist, dass das CRPS durch eine pathologische Aktivierung von nozizeptiven Afferenzen durch das ursprüngliche Trauma initiiert wird (Janig, 1993). Die nozizeptiven Afferenzen entwickeln mit der Zeit eine Spontanaktivität oder antworten verstärkt auf mechanische, thermische und chemische Reize. Infolge der gestörten afferenten Leitung in der Peripherie verändert sich auch die Informationsverarbeitung afferenter Impulse im Rückenmark.

2.3.3.2 Zentrale Sensibilisierung

Dieser Vorgang, die zentrale Sensibilisierung, wird durch Aktivität in pathologisch sensitivierten C-Fasern ausgelöst und aufrechterhalten (Baron, 2006). Die Mechanismen sind in Kapitel 2.2.2 beschrieben.

2.3.3.3 Autonome und sympathische Störungen

Die autonomen bzw. sympathischen Störungen können in Form einer verstärkten wie auch einer verminderten Schweißproduktion auftreten (Birklein et al., 1997). Außerdem gibt es Veränderungen in der Hautdurchblutung sowie in der Regel die

Bildung eines Ödems (Drummond, 2001). Die Durchblutungsstörungen sind auf eine Verzögerung der Vasodilatation und Vasokonstriktion der Gefäße der betroffenen Extremität zurückzuführen (Wasner et al., 2001). Die Ödembildung wird durch Bewegung und Orthostase verstärkt. Vor allem zu Beginn der Erkrankung wirken deshalb Bewegungstherapien (Krankengymnastik, Ergo- oder Physiotherapie) kontraproduktiv (Baron et al., 2003). Die trophischen Veränderungen zeigen sich in verstärktem oder vermindertem Haar- und Nagelwachstum sowie Veränderungen in der Haut selbst. Die Hautveränderungen führen zu einer sogenannten Wachshaut oder Glanzhaut, bei der die normale Fältelung der Haut verschwindet und diese glatt und straff aussieht und zudem dünner wird und glänzt (siehe Abbildung 6).

Die motorischen Symptome zeigen sich in Form von Einschränkungen bei Komplexbewegungen und eine teilweise erhebliche Kraftminderung, die in dieser Intensität nicht durch das Auftreten eines Ödems oder durch die Schmerzhaftigkeit der Bewegung zu erklären sind (Abbildung 6). Das Ausmaß der durch das CRPS entstandenen Beeinträchtigung steht im Missverhältnis zum Schweregrad des auslösenden Ereignisses. Motorische Dysfunktion geht einher mit einer abnormalen Motorkortexreaktivität (Kirveskari et al., 2010). Teilweise wird auch über Halte- und Aktionstremor berichtet (Deutschl et al., 1991). In Skelettmuskeln kann in späten Stadien des CRPS eine erhöhte venöse Sauerstoffsättigung nachgewiesen werden, die nur teilweise durch Nichtbenutzung der Hand zu erklären ist. Dies deutet auch auf eine mitochondriale Dysfunktion hin (Tan et al., 2010).

Das prägnanteste sensorische Symptom ist ein brennender Spontanschmerz, der durch Bewegung oder Orthostase verstärkt wird. Häufig gibt es zusätzlich einen evozierten Schmerz, der durch mechanische (Allodynie) oder thermische (Hyperalgesie) Reizung ausgelöst wird. Parallel dazu werden auch sensomotorische Defizite gefunden, die zum Beispiel durch Testung mit von-Frey-Haaren feststellbar sind (Schaible und Schmidt, 2000). Von-Frey-Haare sind feine Filamente in definierten Stärken, die zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle genutzt werden. Dazu werden die Filamente, vom stärksten bis zum schwächsten, auf z.B. den Handrücken, aufgebracht und die Versuchsperson muss mit geschlossenen Augen mitteilen, wenn sie eine Berührung wahrgenommen hat. Sobald der Reiz nicht mehr erkannt wird, wird die Stärke der Filamente wieder erhöht, bis die Berührung wieder empfunden wird. Auffällig ist, dass sich die Symptome über das von einem Nerv oder einer Nervenwurzel versorgte Gebiet hinaus erstrecken, was sich auch in der Benennung des Krankheitsbildes als „regionales“ Schmerzsyndrom widerspiegelt (Bruehl et al., 1999a).

Von Gelenk- und Knochenveränderungen ist zu Beginn des CRPS noch wenig zu sehen; sie treten erst nach einiger Zeit auf (Stadium 3). Vor allem die peripheren Gelenke sind von diesen Veränderungen betroffen und weisen Beuge- und Streckdefizite auf, die durch eine Fehlstellung, die so genannte „Affenhand“ gekennzeichnet ist. Die kleinen Gelenke zeigen des Weiteren eine vermehrte Druckschmerzhaftigkeit auf. Veränderungen im Knochenstoffwechsel sind in der Szintigraphie schon vor Auftreten der „klinischen Manifestation“ nachzuweisen (Weiss et al., 1993), wohingegen die, schon von Sudeck berichtete, fleckige Knochenentkalkung (aktive Atrophie) erst nach einigen Wochen nachweisbar ist.

2.3.3.4 Genetische Aspekte

Es gibt einige Studien, die genetische Faktoren, die eine Prädisposition für chronische Schmerzerkrankungen darstellen könnten, aufzuspüren versuchen. Ein Polymorphismus des Promotorgens TNF- α wird mit dem Auftreten des „warmen“ CRPS in Verbindung gebracht (de Rooij et al., 2009). Es wurde eine Verbindung zu einem spezifischem Phänotyp menschlicher-leukozyten-antigenverwandter-Allele nachgewiesen (Ali et al., 2000; Kemler et al., 1999; van de Beek et al., 2003; van Hilten et al., 2000).

Eine genetische Prädisposition für CRPS wurde bei Menschen mit dem TNF2-Allel festgestellt. Durch diese genetisch bedingte Mehrproduktion von TNF wird die Entzündungsreaktion verstärkt (Goris und Van der Laan, 2001).

2.3.3.5 Psychologische Aspekte

Die Beteiligung psychischer Faktoren an der Ausbildung des Krankheitsbildes und der Aufrechterhaltung der Symptomatik ist noch nicht geklärt. Es gibt einige Studien, die sich diesem Thema widmen, allerdings sind die publizierten Ergebnisse nicht einheitlich (Goris und Van der Laan, 2001; Wasner et al., 2003b; Bruehl et al., 1996; Lynch, 1992; Rommel et al., 2005). Beim CRPS, wie auch bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen (Keefe et al., 2004), spielen Aspekte wie Stress (Geertzen et al., 1998), Angst (Dilek et al., 2011) und Depressivität eine große Rolle. In einer Studie von Dilek et al. (Dilek et al., 2011) kann gezeigt werden, dass eine erhöhte präoperative Angst die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein CRPS zu entwickeln.

2.3.3.6 Kortikale Plastizität

Pleger et al. zeigen in S1 kontralateral zur betroffenen Hand eine Verkleinerung des Handrepräsentationsareals (Pleger et al., 2004b). Juottonen et al. berichten über einen signifikant verkleinerten Abstand von Daumen- und Kleinfingerrepräsentation

in S1 bei der betroffenen Hand (Juottonen et al., 2002). Des Weiteren berichten Maihöfner et al. über eine starke Einwanderung der Lippenrepräsentation in das Handrepräsentationsareal. Dies geht sogar so weit, dass das „[...] Zentrum der Hand durch kortikale Repräsentation der Lippe ersetzt [...]“ ((Maihofner et al., 2003), S.1707). Bei CRPS-Patienten kommt es zu einer Veränderung der kortikalen Repräsentation von taktilen Reizen, wie Juottonen et al. zeigen (Juottonen et al., 2002).

2.3.4 Therapie

Eine Behandlung des CRPS durch eine multimodale Therapie, bei der einerseits Schmerzen, z.B. mit Medikamenten, auf ein erträgliches Maß reduziert werden und zum anderen die Benutzung der Extremität durch Physiotherapie oder Training gewährleistet ist, verspricht den größten Erfolg (Baron et al., 2003). Zur Behandlung wurden bis heute eine Vielzahl von Verfahren eingesetzt. Zu den nicht-medikamentösen Therapiekonzepten zählen insbesondere Physio- und Ergotherapie, physikalische Maßnahmen und die transkutane elektrische Nervenstimulation (Baron et al., 2002). Als pharmakologische Ansätze werden z.B. Opioide, Barbiturate und Neuroleptika, die auch invasiv über Sympathikusblockaden eingesetzt werden können, angewandt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass derzeit für die Patienten mit CRPS keine durchgängig effiziente Therapie zur Verfügung steht.

Bei einer von dieser Arbeitsgruppe früher durchgeführten Studie, in der CRPS-Patienten mit einer Medikamentenkombination zusammen mit einem physiotherapeutischen Training behandelt wurden, konnte ein signifikant positives Ergebnis erzielt werden (Gustin, 2006; Schwarz, 2006). Sowohl ein Schmerzurückgang als auch ein Rückgang der kortikalen Reorganisation war zu beobachten. Eine Pilotstudie zeigte eine Schmerzreduktion um 50% bei drei CRPS-Patienten nach einem zweiwöchigen sensomotorischen Training (Schmid, 2007b).

Als Therapie für CRPS-Patienten ist eine multimodale Herangehensweise am erfolgversprechendsten, wie schon im Bio-Psycho-Sozialen Modell vorgeschlagen.

2.4 Messung der kortikalen Reorganisation mit bildgebenden Verfahren

Bildgebende Verfahren ermöglichen es, im lebenden Individuum Aktivität des Gehirns aufzuzeichnen. Magnetoenzephalographie (MEG) und funktionelle

Magnetresonanztomographie (fMRT) sind sogenannte nicht-invasive Techniken, die zur Messung von spontanen oder evozierten Aktivitätsveränderungen genutzt werden können.

2.4.1 Magnetoenzephalographie

Die Magnetoenzephalographie (MEG) ist eine nicht-invasive Technik, mit der durch Gehirnaktivität erzeugte Magnetfelder auf der Schädeloberfläche mit sehr empfindlichen Sensoren gemessen werden können. Dabei kann nur die Aktivität des zerebralen Kortex gemessen werden, die tangential zum Schädel, d.h. in den Fissuren der Großhirnrinde, auftritt. Nur diese Magnetfelder treten aus dem Schädel heraus (Hämäläinen et al., 1993). Messbare Magnetfelder entstehen erst bei einer gleichzeitigen Aktivierung von Neuronengruppen mit mindestens 1000 gleichzeitig aktiven Neuronen, da die einzelnen Magnetfelder eine so geringe Feldstärke haben, dass sie nicht detektiert werden können. Im Vergleich zum Erdmagnetfeld mit einer Feldstärke von 10^{-4} Tesla (T) ist die evozierte Hirnaktivität mit einer Stärke von $\sim 10^{-13}$ bis 10^{-14} T um ein vielfaches geringer und kann nur von besonders empfindlichen Sensoren, den sogenannten superconducting quantum interference device Sensoren (SQUIDs) gemessen werden. Die SQUIDs werden mit flüssigem Helium auf -270°C gekühlt. Durch die niedrige Temperatur wird der elektrische Widerstand so weit herabgesetzt, dass die Sensoren supraleitend sind und dadurch die Gehirnaktivität mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung aufzeichnen können.

Auf Grund der geringen Feldstärke der evozierten Potentiale wird zur Reduktion von magnetischen Störungen durch Strom, vorbeifahrende Autos, Drucker, etc. eine Abschirmkammer benötigt, die aus mehreren Lagen μ -Metall und Kupfer besteht.

Diese Methode basiert, ähnlich wie die Elektroenzephalographie, darauf, dass es bei der Aktivierung einer Nervenzelle zu intra- und extrazellulären Ladungsverschiebungen kommt. Dabei handelt es sich speziell um die dendritische Aktivität der Pyramidenzellen. Inhibitorische (IPSPs) und exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs) erhöhen bzw. verringern durch eine lokale Hyper- oder Depolarisation des erregenden postsynaptischen Neurons am Soma, am Dendriten oder den Spines, die die Wahrscheinlichkeit zur Auslösung eines Aktionspotentials. Die Ladungsverschiebungen führen zu einem intrazellulären Primärstrom und zu einem extrazellulären Sekundärstrom. Während bei der EEG-Messung der Spannungsabfall des Extrazellulärstroms gemessen wird, nimmt das MEG die Magnetfelder des Intrazellulärstroms auf. Durch die direkt Messung der Aktivierung der Nervenzellen, liegt die zeitliche Auflösung bei unter 1ms. Das MEG

kann sowohl die Spontanaktivität der Nervenzellen messen, als auch Evozierte Potentiale (EP). Man spricht von somatosensorisch evozierten Feldern (SEF), wenn die gemessene Aktivierung im sensorischen Kortex durch eine periphere Stimulation ausgelöst wird. Man benötigt mindestens 100 Messwiederholungen, um deutliche SEFs ablesen zu können, da die Spontanaktivität durch Mittelung herausgefiltert werden muss.

Die Aktivität wird durch Source Modelling berechnet. Dazu wird ein sphärisches Kopfmodell genutzt, dessen Zentrum und Radius durch die Kopflokalisationsspulen festgelegt wird (Braun et al., 2001). Zur Lokalisation wird ein Modell mit zwei Dipolen bei allen Messzeitpunkten angenommen, so dass die Dipole untereinander vergleichbar sind. Dabei modelliert der erste Dipol die Aktivität, die kortikal kontralateral zur Stimulation im Bereich des primären Somatosensorischen Kortex (S1) auftritt. Der zweite Dipol dient der Erklärung der weiteren Aktivität (Störaktivität). Zusammen erklären beide Dipole mindestens 90% des gesamten Magnetfeldes. Die erste deutliche magnetische Gehirnantwort (Peak) im Zeitfenster zwischen 35-70ms wird als Quelle genutzt, die durch einen einzelnen Dipol adäquat sowohl in Lokalisation, wie auch in Größe und Orientierung modelliert werden kann (Braun et al., 1997).

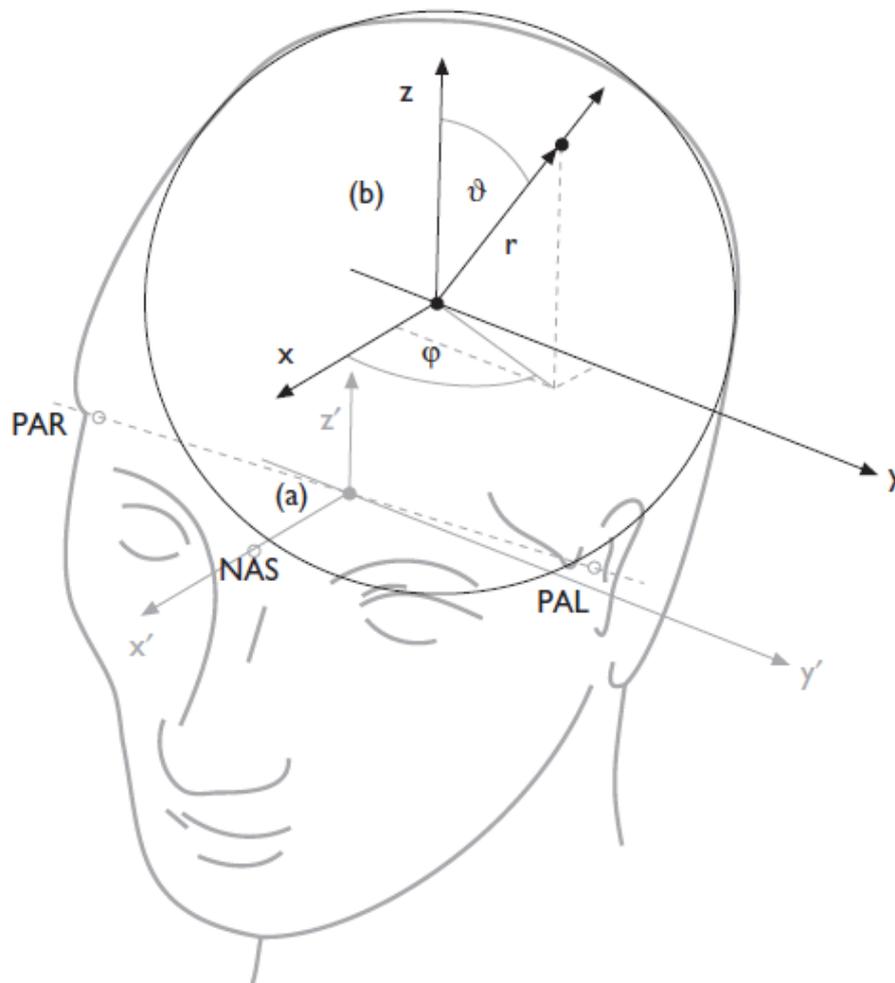


Abbildung 8: Koordinatensystem zur Definition des Ursprungs bei MEG Daten (aus: Braun et al., 2000b, S.2978).

Zur Feststellung der Repräsentation bzw. der Repräsentationsverschiebung wird ein Koordinatensystem angelegt (siehe Abbildung 8), bei dem die Präaurikulären Punkte (links - PAL und rechts - PAR) sowie das Nasion (NAS) die Ebene definieren, in der die x' -Achse liegt. Die y' - und z' -Achsen liegen orthogonal zur x' -Achse in der PAR-PAL-NAS-Ebene. Als Kopfmodell wird eine Kugel angenommen, die anhand der individuellen Marker an die Kopfform angepasst wird. Der Mittelpunkt der Kugel wird als neuer Ursprung für das Koordinatensystem x, y, z angenommen, dessen Achsen parallel zu x', y' und z' liegen. Zur Beschreibung der Lokalisation im System wird der Theta-Winkel, ein Polarwinkel, genutzt, der die Fingerrepräsentation entlang des Gyrus Centralis angibt. Der Unterschied zwischen den Fingerrepräsentationen wird mit Delta-Theta angegeben. Bei diesem System handelt es sich um eine für SEFs etablierte Methode (z.B. Braun et al., 2000a, 2000b, 2001, 2002, 2003; Schweizer et al., 2001).

Die Annahme, dass die Repräsentationsareale der beiden Hemisphären bilateral-symmetrisch sind, wurde in einer Studie von Rossini et al. bei gesunden Probanden im MEG bestätigt (Rossini et al., 1994). Bei Patienten mit chronischem Schmerz kann es zu Abweichungen dieser Repräsentation kommen. Es wird von einer Veränderung der Repräsentation ausgegangen, wenn sich die Differenzen der Thetawinkel (Abweichungswinkel) zwischen Daumen und Kleinfinger von gesunder und erkrankter Hand signifikant unterscheiden (Schwarz, 2006).

2.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, bei dem zum einen die anatomischen Details, aber auch Veränderungen in der lokalen Blutversorgung von Gehirnregionen sichtbar gemacht werden können. Die Grundidee der Kernspinnmessung ist, dass der menschliche Körper hauptsächlich aus Wasserstoffatomen besteht und die Protonen in deren Atomkern einen Eigenspin, einen sogenannten Kernspin, haben wodurch sie magnetisch sind. Im Normalzustand sind die Protonen unterschiedlich ausgerichtet, können aber durch ein starkes Magnetfeld in eine bestimmte Richtung angeordnet (aligned) werden. Wenn nun ein Radiofrequenzpuls in der Frequenz der Protonenrotation zusätzlich auf die Protonen gegeben wird, beginnen die Protonen sich um ihre eigene Achse zu drehen. Beim Abschalten des Pulses schnellen sie in ihre Ausgangsposition zurück und geben dabei schwache elektrische Ströme ab, die aufgezeichnet werden können (Moseley, 1995).

Für die funktionelle MRT nutzt man die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin im Blut. Da Oxyhämoglobin diamagnetische Eigenschaften besitzt, Desoxyhämoglobin jedoch paramagnetisch ist, verändern sich die Protonensignale der Wasserstoffatome in der Umgebung bei der Abgabe von Sauerstoff. Dies produziert den sogenannten BOLD oder blood oxygen level-dependent contrast Effekt (Ogawa et al., 1990). Damit können im funktionellen Kernspin die Gehirnregionen bestimmt werden, in denen Sauerstoff verbraucht bzw. verstärkt vom Hämoglobin abgegeben wird. Ein erhöhter Sauerstoffverbrauch wird in den Regionen angenommen, in denen eine verstärkte Aktivierung der Neuronen stattfindet.

Im Vergleich mit der MEG ist die zeitliche Auflösung schlechter (ca. 1-2s), da die Sauerstoffversorgung erst mit einer zeitlichen Verzögerung nach Beginn der neuronalen Aktivität detektierbar ist.

2.5 Methoden zur Beeinflussung der kortikalen Organisation

Es gibt verschiedene Methoden um kortikale Strukturen zu aktivieren und dadurch Lernmechanismen anzustoßen, die für Veränderungen in der kortikalen Repräsentation verantwortlich sind. Zwei Stimulationsmethoden, die transkranielle Magnetstimulation und die transkranielle Gleichstromstimulation, beeinflussen die Nervenzellen im Gehirn direkt (top-down). Das sensomotorische Training soll durch periphere Stimulation zu kortikalen Veränderungen führen (bottom-up).

2.5.1 Transkranielle Magnetstimulation

Mit TMS können einzelne Kortexareale selektiv und mit hoher zeitlicher Auflösung mittels Induktion magnetischer Felder stimuliert werden. Die Stimulation löst motorisch evozierte Potentiale (MEP) in einem entsprechenden Zielmuskel aus. Diese MEPs können mit Hilfe von Elektroden abgeleitet und aufgezeichnet werden. Mittels repetetiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), bei der im Unterschied zur TMS mehr Pulse in einer bestimmten Frequenz gegeben werden, kann kortikale Erregbarkeit als Basis von Plastizität, entsprechend den Stimulationsparametern, erhöht oder erniedrigt werden (Butefisch et al., 2004). TMS kann zur Bestimmung der kortikalen Repräsentation sowie zur Feststellung einer Reorganisation in M1 genutzt werden. Krause et al. (Krause et al., 2006b) zeigen in einer TMS-Studie beispielsweise eine Asymmetrie zwischen den kortikalen Repräsentationsarealen der Hand in M1 der betroffenen und der nicht betroffenen Extremität bei CRPS-Patienten. Es wurde außerdem eine Reihe von Studien publiziert, in denen die Schmerzreduktion durch rTMS untersucht wurde. Die Ergebnisse der Studien sind nicht einheitlich; häufig wird über eine kurz andauernde Schmerzreduktion berichtet, die von der Anzahl der Stimuli pro Sitzung und der Anzahl der Sitzungen abhängig ist (Fregni et al., 2007). Diese Studien umfassen unterschiedliche neuropathische Schmerzbilder (z.B. Lefaucheur et al., 2001a, 2001b; Passard et al., 2007; Pleger et al., 2004a, 2004b). Meist wurde der kontralateral zum Schmerzareal liegende M1 als Stimulationsort gewählt. Die Daten sind in Bezug auf Stimulationsfrequenz (zwischen 0,2 Hz und 20 Hz) und –häufigkeit (1-16 Stimulationen) nicht einheitlich. Die Effektdauer liegt, abhängig von der Stimuluszahl (20-1600), zwischen 90 Minuten und mehreren Tagen (Schwenkreis et al., 2007).

2.5.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine sichere und leicht zu applizierende Methode zur nicht-invasiven kortikalen Stimulation, mit der LTD- und LTP-ähnliche Mechanismen induziert werden können (Hummel und Cohen, 2005). Dabei wird ein schwacher Gleichstrom von 1 mA zwischen 2 Elektroden (25-35mm²) appliziert. Der Effekt der tDCS ist im Unterschied zur TMS, die durch überschwellige elektrische Stimulation kortikaler Neuronenverbände direkt Aktionspotentiale auslöst, eine unterschwellige „tonische“ Auslenkung des Ruhemembranpotenzials kortikaler Neurone. Dies hat eine gesteigerte Häufigkeit von spontan ausgelösten Aktionspotentialen zur Folge (Nitsche et al., 2005). Abhängig von den Stimulationsparametern (Polarität, Dauer, Lokalisation) kann die kortikale Erregbarkeit im entsprechenden Areal für bis zu 60-90 Minuten erhöht (anodale Stimulation) oder erniedrigt (kathodale Stimulation) werden (Nitsche und Paulus, 2000; Lang et al., 2005). Als optimale Elektrodenposition zur Stimulation des motorischen Handareals fanden Nitsche und Paulus (Nitsche und Paulus, 2000), dass die Stimulationselektrode über dem Motorischen Kortex, die zweite Elektrode über der kontralateralen Orbita angebracht werden sollte. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass Probanden sham- und verum-Stimulation nicht unterscheiden konnten und Unbehagen (Diskomfort), Aufmerksamkeit und Müdigkeit bei den unterschiedlichen Stimulationen sich nicht unterschieden (Gandiga et al., 2006). Durch anodale tDCS kann eine Verbesserung der Lernleistung in M1 erzielt werden (Nitsche et al., 2007; Boggio et al., 2006). Der Effekt der Stimulation kann anhand von Messungen des motorisch evozierten Potentials (MEP) festgestellt werden. Die Amplitude der MEPs ist nach anodaler tDCS im Vergleich zur baselinemessung vergrößert, wohingegen kathodale tDCS zu einer Verkleinerung der Amplitude führt (Nitsche und Paulus, 2000). Fregni et al. (Fregni et al., 2006a) konnten mit einer anodalen tDCS eine Schmerzreduktion um 2,6 Punkte auf einer Visuellen Analogskala (VAS) im Mittel bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen erreichen. In einer anderen Studie, bei der Fibromyalgiepatienten ebenfalls mit anodaler tDCS über M1 stimuliert wurden, konnte auch eine Schmerzreduktion erzielt werden, die noch mehrere Wochen nach der Stimulation anhielt (Fregni et al., 2006c). Fregni et al. (Fregni et al., 2006a, 2006b) führen die Schmerzreduktion auf die aktivierende Wirkung der tDCS auf die bei den Patienten verminderte Thalamusaktivität zurück. Diese reduzierte Thalamusaktivität kann bei chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen werden (Garcia-Larrea et al., 1999). Die tDCS wirkt über den Thalamus modulierend auf die afferenten nozizeptiven Schmerzbahnen und führt damit zu einem Schmerzurückgang (Fregni et al., 2006c).

Veränderungen in der kortikalen Repräsentation können durch synaptische Lernprozesse wie LTP und LTD ausgelöst werden. LTP- oder LTD-ähnliche Effekte im menschlichen Gehirn zu untersuchen ist schwierig, jedoch wurden zwei Methoden, die auf nichtinvasiver Hirnstimulation basieren, entdeckt, um LTP-, LTD-ähnliche Mechanismen beim Menschen zu erforschen. Bei der ersten Methode, der sogenannten paired associative Stimulation (PAS), handelt es sich um eine Kombination einer peripheren Nervenstimulation mit einer kortikalen transkraniellen Magnetstimulation (TMS). Dies führt abhängig von den Stimulationsparametern zu einer Verstärkung oder Verringerung der Aktivität im sensomotorischen Kortex (Stefan et al., 2000). Als zweite Methode wurde, basierend auf dem Bienenstock-Cooper-Munro-Modell (BCM) (Bienenstock et al., 1982), durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) eine Präkonditionierung des Kortex genutzt um die erregenden und hemmenden Effekte der rTMS zu verstärken (Siebner et al., 2004). Der entscheidende Punkt des Bienenstock-Cooper-Munro-Modells ist, dass die Schwelle für LTP/LTD nicht konstant bleibt, sondern sich in Abhängigkeit der vorhergehenden postsynaptischen Aktivität des Neurons ändert. Dies bezeichnen Abraham et al. 1996 mit dem Begriff Metaplastizität (Abraham und Bear, 1996). Hohe postsynaptische Aktivität des Neurons führt zu einer Erhöhung der Induktionsschwelle, d.h. das Auftreten von LTP wird durch eine hohe Schwelle unwahrscheinlicher, das Vorkommen von LTD dagegen wahrscheinlicher. Siebner et al. (Siebner et al., 2004) haben auf dieser Annahme basierend ein Stimulationsparadigma entwickelt, bei dem zuerst durch den präkonditionierenden Stimulus eine Erhöhung oder Verminderung der Induktionsschwelle ausgelöst wird. Mit dem darauf folgenden konditionierenden Stimulus kann dann eine, von der Art der Präkonditionierung abhängige, Induktion von LTP bzw. LTD ausgelöst werden. Zusammengefasst bieten diese nichtinvasiven Techniken die Möglichkeit, Plastizität in einer LTP-LTD-ähnlichen Art in gesunden Probanden und Patienten zu untersuchen, wie dies Quartarone et al. (Quartarone et al., 2005) bei einer Gruppe von Dystoniepatienten gezeigt haben. Für die Therapie von CRPS-Patienten liegt daher die Anwendung eines sensomotorischen Trainings kombiniert mit einer Stimulation, die den Trainingseffekt verstärkt, nahe. Diese Trainings-Stimulations-Kombination soll Veränderungen in den kortikalen Repräsentationsarealen der betroffenen Extremität bewirken.

2.5.3 Sensomotorisches Training

Dem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten sensomotorischen Training liegen folgende Überlegungen zu Grunde. Elbert et al. (Elbert et al., 1995b) zeigten in einer Studie bei Geigespielern, dass die greifende Hand bei Berufsmusikern kortikal vergrößert repräsentiert ist. In einer weiteren Studie von Pascual-Leone und Torres (Pascual-Leone und Torres, 1993) wurde bei Blinden, die Blindenschrift lesen, festgestellt, dass die kortikale Repräsentation des „lesenden“ Fingers im sensomotorischen Kortex vergrößert ist. Diese und andere Studien legen den Schluss nahe, dass durch sinnvolles Training kortikale Repräsentation vergrößert werden kann. Das sensomotorische Training ist der Blindenschrift nachempfunden (Abbildung 9). In einer Pilotstudie haben wir das Training mit 3 CRPS-Patienten über zwei Wochen durchgeführt (Schmid, 2007). Die Patienten berichteten über eine Schmerzreduktion von 2-3 Punkten auf der VAS (Schmid, 2007).

Die „Fühlplättchen“ (siehe Abbildung 9) sind runde Hartplastikplättchen auf denen durch Erhebungen Figuren aus ein bis fünf Punkten dargestellt sind (Quadrat, Dreieck, Pfeile in verschiedene Richtungen, Linien aus drei oder zwei Punkten in verschiedenen Ausrichtungen). Diese „Fühlplättchen“ gibt es in zwei Schwierigkeitsstufen, die sich in der Distanz der einzelnen Punkte zueinander unterscheiden. Bei den einfachen Plättchen liegen die einzelnen Erhebungen weiter auseinander, bei den schwierigen Plättchen sind die Punkte enger beieinander (linke Seite der Abbildung 9). Die Aufgabe der Patienten besteht darin, die Anzahl der Erhebungen, die Form und gegebenenfalls auch die Richtung zu erkennen. Das Training bewirkt, dass die Aufmerksamkeit auf die Aufgabe fokussiert wird und damit vom Schmerz abgelenkt ist. Diese Aufmerksamkeitsfokussierung bewirkt eine Schmerzreduktion beim Patienten (Miron et al., 1989; Petrovic et al., 2000; Peyron et al., 1999; Bantick et al., 2002).

Während der Stimulation besteht die Aufgabe der Patienten darin, eine möglichst hohe Zahl von Plättchen zu „erfühlen“, d.h. die Anzahl der Erhebungen, die Form und Größe des Abstands muss mit der kranken Hand durch Fühlen korrekt festgestellt werden. Zur Überprüfung der Effektivität der Stimulation wird zum einen festgestellt, wie viele Plättchen während der Stimulation richtig erkannt wurden und zum anderen die kortikale Vergrößerung der Repräsentation der Hand durch MEG- (S1) und MEP-Messungen (M1) ermittelt.

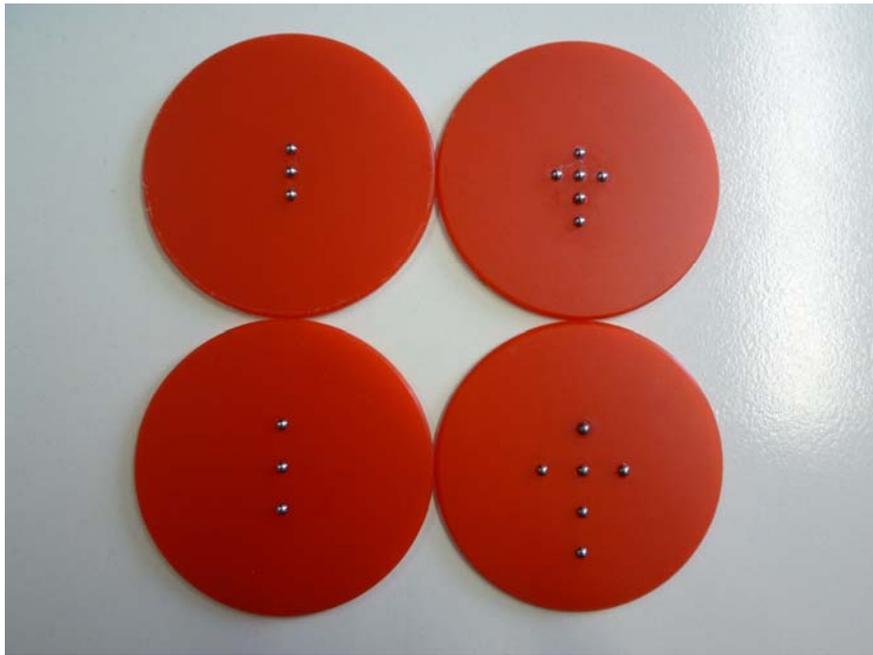


Abbildung 9: Fühltraining: Unten die Trainingsplättchen mit größerem Abstand, oben mit kleinerem Abstand. Beispielhaft sind zwei Figuren (drei Reihe, Pfeil) herausgegriffen.

Eine Untersuchung bei Affen zeigt, dass durch ein „sensorisches Diskriminationstraining“ eine Vergrößerung der der Stimulation entsprechenden kortikalen Repräsentationsareale erreicht werden kann (Jenkins et al., 1990). Ein Training mit Brailleschrift führt beim Menschen zu einer Vergrößerung des Handrepräsentationsareals (Pascual-Leone und Torres, 1993). Auch Pleger et al. berichten über eine Beeinflussung der Reorganisation durch ein sensorisches Training bei CRPS-Patienten, bei dem nach 6-9 Monaten Training die Repräsentation der betroffenen Hand mit der gesunden Hand übereinstimmt (Pleger et al., 2004a). In weiteren Untersuchungen von Pleger et al. führt ein sensomotorisches Training innerhalb von 1-6 Monaten zu einem Rückgang der Reorganisation und zu einer Verbesserung der Zwei-Punkt-Diskrimination (Pleger et al., 2005).

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Hypothesen

Die Feststellung, dass chronische, neuropathische Schmerzen mit Veränderungen in den sensorischen und motorischen Arealen des Kortex assoziiert sind und diese durch erfolgreiche schmerzreduzierende Maßnahmen zurückgehen, legt den Schluss nahe, dass bei Schmerzpatienten eine erhöhte Vulnerabilität für Plastizität vorliegt.

Weiterhin kann durch Training kortikale Plastizität in kortikalen und subkortikalen Gebieten verändert werden. Daraus lässt sich schließen, dass eine Beeinflussung dieser maladaptiven Veränderungen durch ein spezifisches sensomotorisches Training zu einer Schmerzreduktion führt.

In der vorliegenden Arbeit sollen beide Punkte bei Patienten mit CRPS untersucht werden. Es werden zwei Teilstudien durchgeführt. Zum einen wird der These zur verstärkten Vulnerabilität der Patienten für Plastizität nachgegangen; zum anderen wird mit einem placebo-kontrollierten Cross-over-design eine mögliche Therapie untersucht. Dabei erhalten die Patienten an zwei Zeitpunkten entweder eine Placebo-oder eine anodale Stimulation während des sensomotorischen Trainings, wobei die Hälfte der Patienten mit anodaler (a), die andere Hälfte mit Placebo- (s) Stimulation beginnt. Weiterhin ist bekannt, dass aus chronischen Schmerzen eine starke psychische Belastung resultiert. Daraus lassen sich die folgenden Hypothesen ableiten:

3.1.1 Hypothesen zur erhöhten Vulnerabilität

MEP

Hypothese 1: Die Effekte des Präkonditionierungsparadigmas, das Siebner et al. (Siebner et al., 2004) zur Testung von Plastizitätseffekten bei Gesunden verwenden, sind bei den CRPS-Patienten anders. Dabei wird erwartet, dass sowohl nach der Präkonditionierung durch tDCS als auch nach der Konditionierung durch rTMS eine stärkere Veränderung an der erkrankten als an der gesunden Hand zu sehen ist. Außerdem wäre im Einklang mit der Idee einer verstärkten Plastizität auf der erkrankten Seite eine ebenfalls verstärkte Veränderung des MEPs an der erkrankten im Vergleich mit der gesunden Hand zu erwarten.

MEG

- Hypothese 1: Chronische Schmerzen gehen mit einer veränderten kortikalen Repräsentation der betroffenen Hand einher. Entsprechend wird erwartet, dass die kortikale Repräsentation der Finger (D1/D5) auf der erkrankten im Vergleich mit der gesunden Seite verkleinert ist. Dies spiegelt sich in einer verkleinerten Thetawinkeldistanz zwischen D1 und D5 wider.
- Hypothese 2: Die kortikale Distanz von Daumen und kleinem Finger verkleinert sich auf der erkrankten Seite nach der Intervention im Vergleich zur Baseline Messung stärker als auf der gesunden Seite.

3.1.2 Hypothesen zum Therapieteil der Studie**Hypothesen zum Schmerzverlauf:**

- Hypothese 1: Die subjektive Beurteilung der Schmerzen auf der VAS sinkt nach der anodalen Stimulation im Vergleich zur Baseline Messung signifikant. Die Placebo-Stimulation beeinflusst die Schmerzen nicht signifikant.

Hypothesen zur kortikalen Plastizität:**MEG**

- Hypothese 1: Eine Verkleinerung der kortikalen Repräsentation der erkrankten Hand im Vergleich zur gesunden Hand ist vor der Therapie in S1 zu verzeichnen.
- Hypothese 2: Nach anodaler, nicht aber nach Placebo-Stimulation, vergrößert sich die kortikale Repräsentation auf der erkrankten Seite signifikant.
- Hypothese 3: Die Veränderung der kortikalen Repräsentation steht im Zusammenhang mit Veränderungen der Schmerzintensität.
- Hypothese 4: Es besteht ein Zusammenhang zwischen den kortikalen Veränderungen und der Beeinträchtigung durch die Schmerzen (PDI).

MEP

Hypothese 1: Eine Verkleinerung der Amplitude des MEPs der erkrankten Hand zeigt sich im Vergleich mit der gesunden Hand.

Hypothese 2: Nach anodaler, nicht aber nach Placebo-Stimulation, vergrößert sich die MEP-Amplitude auf der erkrankten Seite signifikant im Vergleich zur Baselinemessung.

Hypothesen zu den psychometrischen Daten:

Hypothese 1: Das Ausmaß der Beeinträchtigung verändert sich in den einzelnen Bereichen des täglichen Lebens ebenso wie die Gesamtbeeinträchtigung signifikant im Vergleich mit der Baseline Messung nach anodaler nicht aber nach Placebo-Stimulation.

Hypothese 2: Nach anodaler Stimulation vermindert sich das Ausmaß der Depressivität (ADS-K) signifikant, nicht aber nach Placebo-Stimulation.

3.2 Empirische Untersuchung

Die Studie soll im ersten Studienteil zeigen, dass bei Patienten, die an einem CRPS der Hand leiden, eine verstärkte Vulnerabilität für kortikale Plastizität vorliegt. Im zweiten Studienteil wird als Therapie zur Schmerzreduktion versucht, durch eine anodale transkranielle Gleichstromstimulation, Effekte eines sensomotorischen Trainings zu verstärken. Dazu sollten 20 Patienten mit einem CRPS der oberen Extremität in einem placebokontrollierten cross-over Doppelblinddesign untersucht werden. Die angestrebte Patientenzahl konnte nicht erreicht werden. Es wurden 10 Patienten in die Studie eingeschlossen.

3.2.1 Experimentelles Design

Dieselben Patienten durchlaufen beide Teilstudien nacheinander. Zwischen den Studienteilen liegt eine 2-wöchige Pause zur Vermeidung von überlappenden Effekten. Das Design der ersten Teilstudie ist in **Abbildung 10 Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt. Die Patienten erhalten die Studieninformationen bevor sie zum Besprechungstermin eingeladen werden, um ihnen ausreichend Zeit zu geben, sich für eine Studienteilnahme zu entscheiden. Beim ersten Termin wird die Vorgehensweise durchgesprochen. Eventuelle Fragen werden geklärt, bevor die Patienten ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme geben. Im Anschluss werden bei den Patienten eine anatomischen und funktionelle Aufnahmen im MRT durchgeführt. Die Patienten bekommen ein Schmerztagebuch mit nach Hause und führen während der gesamten Studiendauer dreimal täglich Buch (3.2.4). Weiterhin füllen die Patienten zum ersten Mal die Fragebögen zur Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI) und zur Depressivität (ADS-K) aus.

Der zweite Termin der Präkonditionierungsstudie findet mindestens eine Woche nach dem Besprechungstermin statt, so dass eine Beeinflussung durch das Magnetfeld der MRT ausgeschlossen ist. Nach der Erfassung der Schmerzstärke anhand einer Einschätzung auf der VAS wird eine MEG-Messung (Details siehe 3.2.5.1) durchgeführt. Im Anschluss werden mit einem neuronavigierten TMS System die Ruhemotorschwelle (RMT) und die Stimulationsintensität des einzelnen Patienten bestimmt sowie 10 MEPs auf der gesunden und der kranken Seite abgeleitet (siehe 3.2.5.3). Im Anschluss folgen eine 10-minütige anodale Stimulation und eine erneute Ableitung von 10 MEPs auf beiden Seiten. Darauf folgt eine 15-minütige 1Hz rTMS und eine weitere Ableitung der MEPs. Zum Schluss wird eine weitere MEG-Messung durchgeführt. Damit ist die erste Teilstudie abgeschlossen.

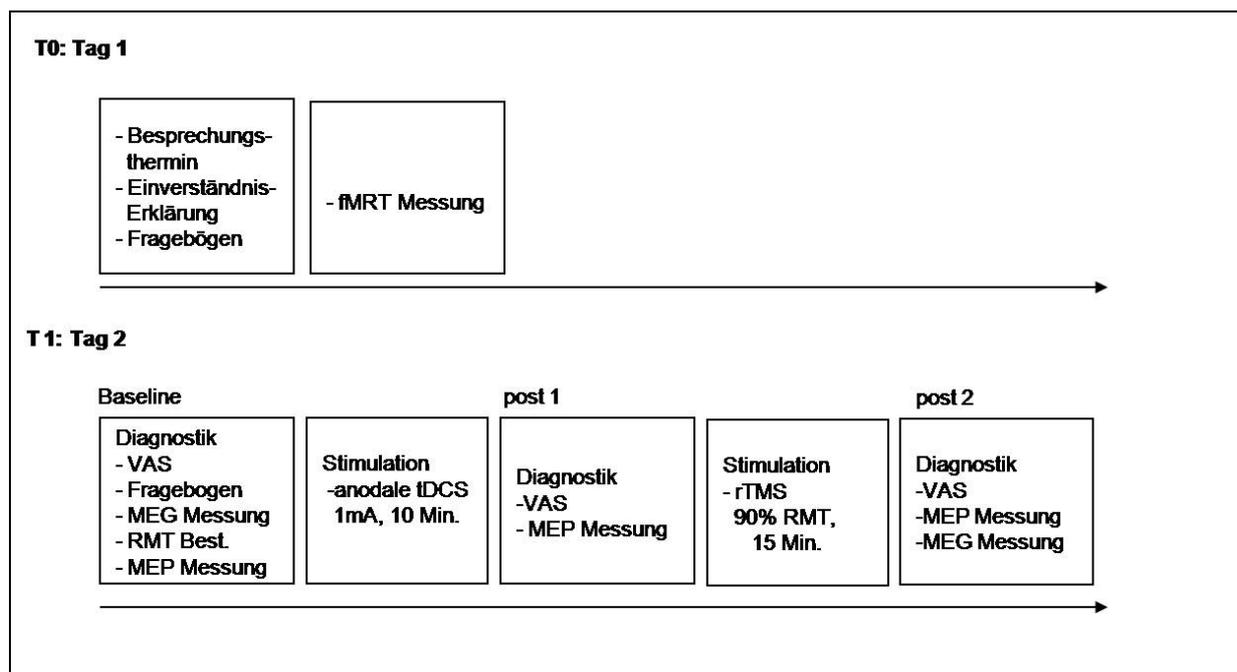


Abbildung 10: Experimentelles Design von Teilstudie 1.

Nach einer 2-wöchigen Washout-Phase wird der zweite Studienteil durchgeführt. Dieser ist in Abbildung 11 veranschaulicht.

Zu Beginn des Untersuchungstermins werden erneut die Fragebögen zur Evaluation der Beeinträchtigung (Pain Disability Index, PDI) und zur Depressivität der Patienten (Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala, ADS-K) ausgefüllt. Die Patienten durchlaufen, wie bei der ersten Teilstudie, eine MEG-Messung vor und nach der Intervention. In einem doppelblinden Cross-over-design werden entweder anodale oder sham tDCS (Abbildung 11) während des 20-minütigen Trainings auf den primären motorischen Kortex über dem Handareal appliziert. Zuvor und danach werden MEPs abgeleitet, um die Effekte des Trainings auf M1 zu evaluieren. Weiterhin werden die Schmerzen (VAS) vor und nach der Intervention abgefragt. Eine zweiwöchige Stimulationspause dient als Washout-Phase zwischen den Stimulationsterminen. Patienten, die am ersten Stimulationstermin eine anodale Stimulation während des Trainings erhalten, bekommen beim zweiten Termin eine Placebo-Stimulation und umgekehrt.

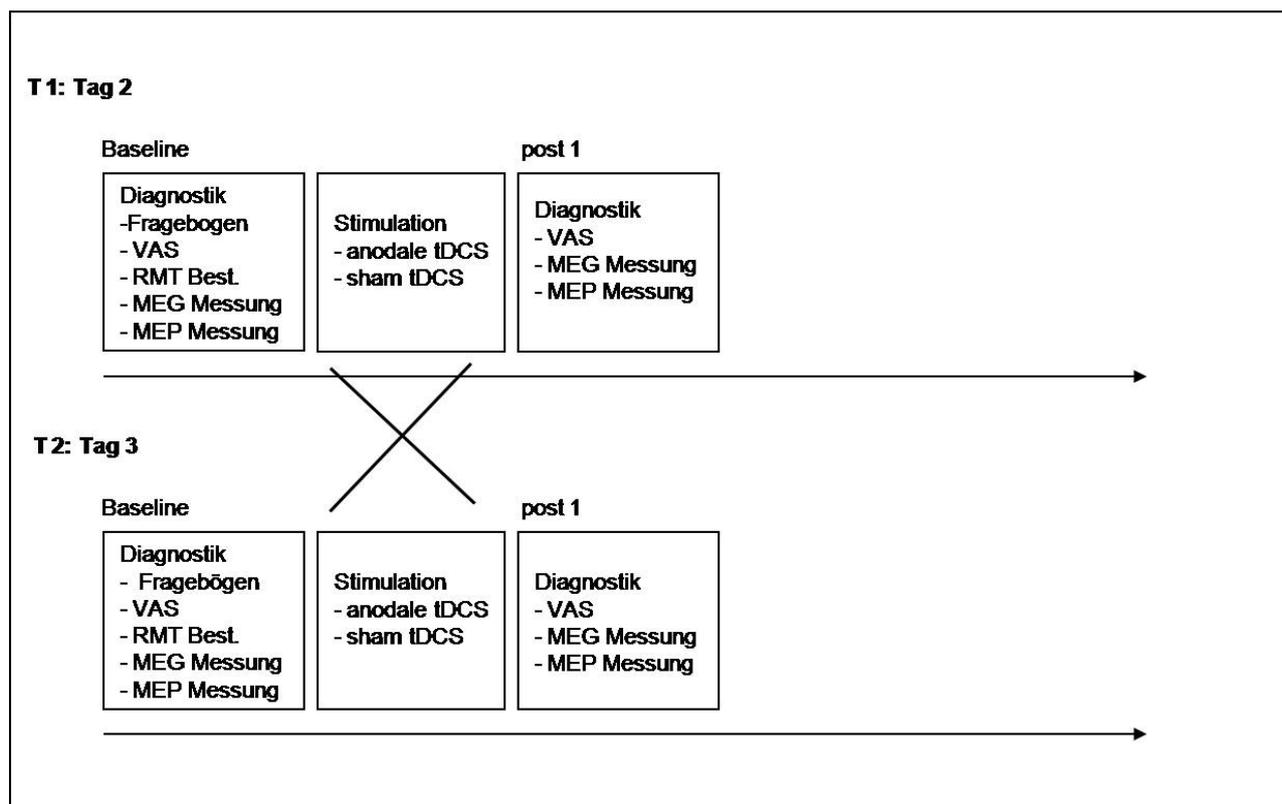


Abbildung 11: Experimentelles Design von Teilstudie 2.

Kontrolle der Doppelblindanordnung

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Versuchsleiter können nicht unterscheiden, ob die anodale oder die Placebo-Stimulation appliziert wurde.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten werden in die vorliegenden Studien eingeschlossen, wenn sie seit mindestens 3 Monaten an einem CRPS der oberen Extremität erkrankt sind und ihr Alter zwischen 18 und 75 Jahren liegt. Die Patienten müssen einen Ruheschmerz von mindestens 3 auf einer Visuellen Analogskala (VAS 0=kein Schmerz bis 10=stärkster vorstellbarer Schmerz) angeben. Ausschlusskriterien sind bekannte psychiatrische Erkrankungen (z.B. nicht therapierte Psychosen), chronischer Missbrauch (z.B. Drogen, Alkohol) oder schwere Allgemeinerkrankungen sowie starke Einschränkungen der körperlichen oder geistigen Leistungsfähigkeit. Die Feststellung der CRPS-Erkrankung wird anhand der IASP Kriterien vorgenommen (Birklein et al., 2008).

Für die fMRT- und MEG-Untersuchungen werden weiterhin Patienten ausgeschlossen die Metallimplantate wie zum Beispiel feste Zahnspangen, Metallsplitter, Spirale oder Dauerakupunkturnadeln im Körper haben. Patienten mit Tätowierung, Implantaten wie zum Beispiel Insulinpumpe oder Herzschrittmacher sowie Probanden, die an einer eingeschränkten Temperaturregulation, schweren Kreislauferkrankungen, Gehörerkrankungen oder Klaustrophobie erkrankt sind, können nicht an den Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren teilnehmen. Weiterhin wird bei weiblichen Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen.

Die Ausschlusskriterien für TMS sind Vorliegen eines epileptischen Anfallsrisikos, eine Schwangerschaft oder elektronische Implantate/intrakranielle Metallpartikel. Für die TMS werden alle Versuchspersonen hinsichtlich Anfallsleiden durch den zuständigen Prüfarzt gescreent. Alle Versuchspersonen werden über Wirkung und Risiken der Stimulation aufgeklärt. Voraussetzung zur Studienteilnahme ist eine schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn der Versuche.

Alle Versuchspersonen waren einwilligungsfähig und haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme abgegeben.

3.2.3 Patienten

Die Patienten werden über Kooperationen mit Kliniken (Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen, Abteilung für Hand-, Plastische und Verbrennungschirurgie; Orthopädische Klinik Markgröningen), niedergelassenen Ärzten (Praxis Dr. Molnar, Albstadt; Praxis Dr. Linke, Tübingen), mit Flyern (6.2) und einer Internetpräsenz auf der Homepage des Instituts (<http://www.mp.uni-tuebingen.de/mp/index.php?id=116>) rekrutiert. An den Studien nehmen insgesamt 10 CRPS Patienten im Alter zwischen 39 und 73 Jahren teil. Nicht bei allen Patienten konnten alle benötigten Daten erhoben werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten und Patientinnen liegt beim Zeitpunkt der Aufnahme in die Studien bei 52,2 Jahren (SD=12,52). Weitere Informationen zu den Patientendaten finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Klinische Daten bei Eintritt in die Studie (n=10)

Code	betroffene Seite	Schmerz VAS	Alter (Jahre)	Geschlecht	Dauer der Erkrankung	Teilnahme an Studienteilen
802	re	5	39	w	11Monate	1 & 2
803	li	8	44	w	22Monate	1 & 2
804	li	6	55	w	48Monate	1 & 2
810	li	4	42	m	3Monate	1 & 2
812	re	5	40	w	18Monate	2
813	li	8,5	45	w	5Monate	2
817	li	3	57	w	4 Monate	1 & 2
819	re	5	72	w	8 Monate	1 & 2
820	re	4	55	w	9Monate	1 & 2
822	re	6	73	w	5Monate	1 & 2

3.2.4 Psychometrische Messinstrumente

Psychometrische Messinstrumente werden zur Erfassung eines genauen Bildes der Schmerzerkrankung der Patienten genutzt. Außerdem dienen sie der Evaluierung von Veränderungen durch die Interaktion. Es werden Fragebögen zu bestimmten Themenbereichen genutzt.

3.2.4.1 Schmerzinterview

Das Schmerzinterview ist ein non-direktives Interview, bei dem den Patienten die Möglichkeit eingeräumt wird, über ihre Schmerzerkrankung frei zu berichten. Zusätzlich zum Informationsgewinn dient das Schmerzinterview dem Aufbau einer guten zwischenmenschlichen Basis. Es werden beim Interview mindestens Intensität, Qualität, Lokalisation und Dauer der bestehenden Schmerzen sowie die Erfassung des auslösenden Traumas und dessen Dauer wie auch schmerz- und erkrankungsrelevante Informationen erhoben.

3.2.4.2 Schmerzmessung (VAS)

Die Schmerzintensität wird vor und nach der Stimulation mit einer Visuellen Analogskala (VAS) ermittelt und über eine Numerische Ratingskala (NRS) in Zahlenwerte zwischen 0 und 10 zur Dokumentation umgesetzt. Die VAS ist eine sehr gute Möglichkeit schnell die subjektive Schmerzempfindung zu evaluieren und diese auch im Verlauf der Experimente zu vergleichen.

3.2.4.3 Schmerztagebuch

Mindestens 10 Tage vor der ersten Messung beginnt der Patient ein Schmerztagebuch zu führen, in dem dreimal täglich die Schmerzstärke auf einer VAS, sowie einige Parameter zum Tageszustand des Patienten (z.B. Stimmung, Aktivitäten) abgefragt werden. Die Patienten erhalten dort auch die Möglichkeit „Tagesbesonderheiten“ einzutragen. Im Gespräch können anhand der Einträge Faktoren, die beim Patienten individuell zu Schmerzverstärkung bzw. –minderung führen, herausgearbeitet und dem Patienten so vor Augen geführt werden, dass sie selbst ihre Schmerzen durch bestimmte Verhaltensweisen beeinflussen können. Dieses Schmerztagebuch (siehe 6.3) wird bis 2 Wochen nach der Stimulation täglich geführt, um eventuelle Effekte, die die Stimulation überdauern zu dokumentieren.

3.2.4.4 Fragebögen

Zur Ergänzung der psychophysiologischen Schmerzdiagnostik werden Fragebögen eingesetzt, mit denen Beeinträchtigung und Depressivität erfasst werden. Diese Skalen steuern Informationen zum emotionalen Befinden der Patienten bei.

3.2.4.4.1 Pain Disability Index (PDI)

Im PDI wird nach der Beeinträchtigung in 7 Bereichen des täglichen Lebens gefragt. Dabei geben die Patienten an, wie stark sie in den entsprechenden Lebensbereichen (Familie; Erholung; soziale Aktivitäten; Beruf; Sexualleben; Selbstversorgung; Lebensnotwendige Tätigkeiten) durch ihre Schmerzen beeinträchtigt sind. Die Items lassen jeweils eine Antwort zwischen „0=überhaupt nicht beeinträchtigt“ und „10=vollständig beeinträchtigt“ zu.

3.2.4.4.2 Allgemeine Depressionsskala Kurzform (ADS-K)

Die ADS-K erfasst das aktuelle Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Aspekte, Körperbeschwerden, motorische Hemmungen, motivationale Defizite und negative Denkmuster (Hautzinger und Bailer, 1993, S.27-

28). Der zeitliche Bezugsrahmen ist das Zustandsbild der zurückliegenden Woche. Die Kurzfassung des Fragebogens besteht aus 15 Items, die jeweils vier Antwortmöglichkeiten zulassen (0=selten, 1=manchmal, 2=öfters, 3=meistens) (Hautzinger und Bailer, 1993). Das Erreichen eines Gesamtwertes über 17 weist darauf hin, dass eine ernsthafte depressive Störung wahrscheinlich ist.

3.2.5 Physiologische Messungen und Stimulationen

In den beiden Studienteilen werden verschiedene Messverfahren (MEG, fMRT, MEP), sowie unterschiedliche Stimulationen (TMS, tDCS, sensomotorisches Training) verwendet. Die Paradigmen und Protokolle werden hier genauer beleuchtet.

3.2.5.1 Die magnetoenzephalographische Untersuchung (MEG)

Das MEG ist als bildgebendes Verfahren zur Darstellung von kortikaler Repräsentation von Hand bzw. Finger in S1 (siehe 2.4.1) und zur Messung von Repräsentationsveränderungen gut geeignet. Die Messung wird am MEG-Zentrum mit einem 275-Kanal-Ganzkopfsystem (CTF Inc., Vancouver, Canada) durchgeführt. Da die Magnetfelder, die aufgezeichnet werden sollen, eine sehr geringe Feldstärke haben, befindet sich das System in einer Abschirmkammer, die magnetische Störungen (z.B. Strom, Autos) auf ein Minimum reduziert. Weiterhin tragen die Patienten während der Messung metallfreie Klinikkleidung und legen vor der Messung jegliche metallischen Gegenstände (Haargummis, Schmuck, BHs, etc.) ab.

Die Patienten sitzen während der Messung im MEG. Zur Kopflokalisation werden drei Referenzspulen am rechten und linken Präaurikulären Punkt sowie am Nasion geklebt. Damit kann eine kontinuierliche Kopflokalisation durchgeführt werden. Während der Messung muss der Abstand zwischen den Sensoren und der zu messenden Aktivierung möglichst gering sein. Daher werden die Versuchspersonen so platziert, dass das Schädeldach an die Dewar-Innenseite anstößt. Der Kopf sollte während der gesamten Messung möglichst ruhig gehalten werden. Um die Patienten dabei zu unterstützen werden links und rechts zwischen Kopf und Dewar kleine Schaumstoffpolster zur Stabilisierung genutzt. Messungen, bei denen die Kopfbewegung während der Messung 5mm überschreitet, müssen wiederholt werden. Weiterhin muss die Sitzposition so eingestellt werden, dass die Versuchsperson während der gesamten Messung bequem und entspannt sitzen kann, da Muskelanspannung zu Artefakten in der Messung führt. Auch Augenbewegungen und Blinzeln werden als Messartefakte in den aufgezeichneten

Daten sichtbar. Wenn zu viele Artefakte auftreten, können die Daten nicht verwendet werden.

Die Stimulation wird analog zum Protokoll von Braun et al. (Braun et al., 2001; Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998; Wiech et al., 2004) mit einem pneumatischen Clip (BTI, Biomagnetic Technologie Inc., San Diego) appliziert, der an der Stimulationsstelle befestigt wird. Berührungsreize (~1,6N) werden an den Endgliedern von Daumen bzw. kleinem Finger sowie der Lippe über eine Membran (Durchmesser 10mm) durch Druckluftpulse (2atm) in regelmäßigem Rhythmus gegeben. Die Stimulation wird über das Stimulationsprogramm „Muster5“ gesteuert, das im MEG-Zentrum entwickelt wurde. Pro Messblock werden 400 Reize mit einer Dauer von 100ms mit einem Interstimulusintervall von 500ms appliziert. Zuerst werden Daumen und kleiner Finger der gesunden Hand, danach Daumen und kleiner Finger der erkrankten Hand und zuletzt die Lippe stimuliert. Die Stimulation wird von den Patienten als nicht-schmerzhaft wahrgenommen.

Über Kopfhörer wird während der Messblocks ein akustisches Rauschen appliziert, um Aktivität im auditorischen Kortex durch das Geräusch der Druckluftstimulation zu verhindern. Die Rauschlautstärke wird individuell so eingestellt, dass die Versuchsperson keine externen Geräusche hören kann. Während der Messung ist die Tür der MEG-Kammer geschlossen; der Patient hat aber die Möglichkeit über ein Mikrofon in der Kammer jederzeit Kontakt zum Versuchsleiter aufzunehmen. Außerdem gibt es zur Sicherheit eine Videoüberwachung der Kammer, so dass im Notfall ein schnelles Eingreifen möglich ist.

Die MEG-Messung wird bei beiden Teilversuchen jeweils vor und nach dem Interventionsblock durchgeführt.

3.2.5.2 Die funktionelle magnetresonanztomographische Untersuchung (fMRT)

Im Kernspintomographen werden eine anatomische Aufnahme des Gehirns und zusätzlich zwei funktionelle Aufnahmen gemacht. Bei den funktionellen Aufnahmen handelt es sich um eine Bewegungsdurchführung. Dazu werden sowohl akustische (Kopfhörer) als auch visuelle (Farbe) Anweisungen gegeben. Die Aufgaben bestehen darin, in einem vorgegebenen Rhythmus, die Hand aktiv zur Faust zu schließen und dabei die Handmuskeln anzuspannen und auf Anweisung die Hand wieder zu entspannen. Dies wird zunächst mit der gesunden, anschließend mit der erkrankten Hand durchgeführt (siehe Abbildung 12).

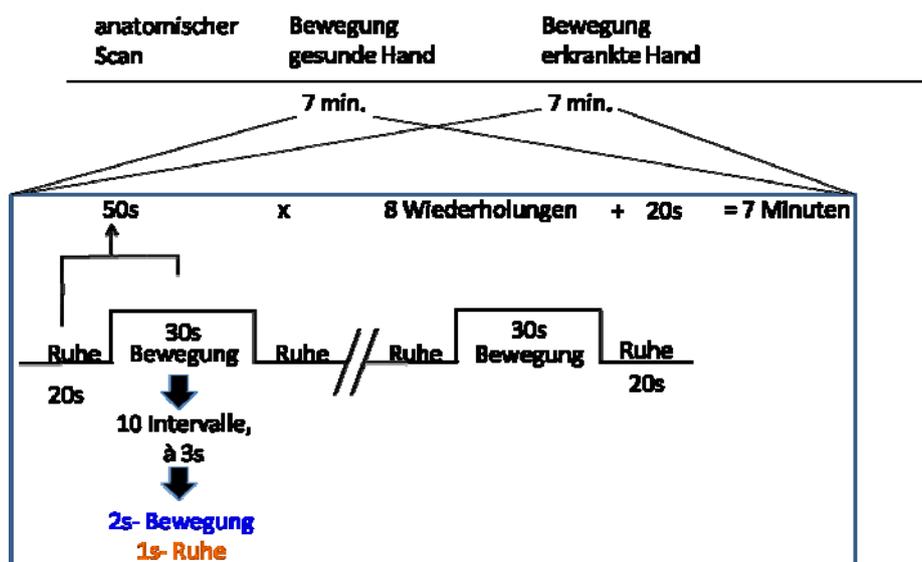


Abbildung 12: Aufbau MRT Messdesign

3.2.5.3 Stimulationen mit TMS und tDCS

Die Stimulationen mit TMS und tDCS werden in beiden Teilstudien in Kombination durchgeführt, daher sind sie auch gemeinsam beschrieben.

3.2.5.3.1 Bestimmung der kortikalen Ruheschwelle (RMT) mit TMS

Die durch TMS-Pulse ausgelösten MEPs werden mittels Elektroden am ersten dorsalen interosseus Muskel (FDI) abgeleitet und aufgezeichnet. Die Elektrodenaktivität wird gegeneinander gemessen, wobei eine Elektrode auf dem Muskelbauch, die zweite an der Sehne angebracht wird. Als Erde dient eine Elektrode am Schlüsselbein. Bevor die Elektroden angebracht werden, wird die Haut gereinigt, um den Widerstand möglichst gering zu halten.

Die Lokalisation für die Stimulation ist durch die funktionelle MRT Aufnahme vorgegeben. Durch Einzelreiz TMS (Magstim 200 Mono Pulse) wird überprüft, ob die Stelle das deutlichste MEP an der Hand auslöst. Diese Stelle wird im Neuronavigationssystem gekennzeichnet und die Spulenposition im System gespeichert, um den Stimulationsort über den gesamten Stimulationszeitraum konstant zu halten. An dieser Stelle werden mit einer achtförmigen TMS-Spule motorisch evozierte Potenziale (MEPs) am FDI ausgelöst und aufgezeichnet. Die kortikale Ruheschwelle (RMT) wird bei der niedrigsten Stimulationsintensität, bei der es möglich ist, in 5 von 10 aufeinander folgenden Reizen ein MEP auszulösen, das größer als $50\mu\text{V}$ ist, festgelegt.

3.2.5.3.2 Teilstudie 1

Zur Durchführung der Plastizitätsinduktion wird ein Stimulationsprotokoll in Anlehnung an Siebner et al. (Siebner et al., 2004) verwendet. Vor Beginn der Stimulation werden durch Einzelpuls-TMS mit 120% RMT zehn MEPs abgeleitet und als Baseline (prä) aufgezeichnet. Hierbei wird erwartet, dass die MEP-Amplituden der CRPS-Patienten kontralateral zur betroffenen Hand, im Vergleich mit den gesunden Testpersonen und der gesunden Hand, verkleinert sind (Krause et al., 2006a). Danach erfolgt als erster Stimulationsteil (Präkonditionierung) die Stimulation mit anodaler tDCS über M1 der betroffenen Extremität. Dazu wird über der markierten Stelle (M1) die Anode, über der kontralateralen Orbita die zweite Plattenelektrode (Kathode) aufgebracht und fixiert. Die Stimulation erfolgt 10 Minuten lang bei 1mA mit einem DC-Stimulator. Nach der Präkonditionierung werden erneut MEPs ausgelöst und aufgezeichnet (post1) um die Wirksamkeit der Stimulation anhand der Amplitudenveränderung zu überprüfen. Hiernach wird eine rTMS mit 1Hz und 85% der kortikalen Ruheschwelle 15 Minuten lang über M1 appliziert. Im Anschluss an diesen zweiten Teil der Stimulation werden die MEPs (post2) erneut mittels Einzelpuls-TMS überprüft. Es wird vermutet, dass die CRPS-Patienten eine ausgeprägtere Reaktion auf die Stimulation in Form einer deutlichen Verkleinerung der MEP-Amplitude auf der erkrankten Seite aufweisen.

3.5.2.5.3 Teilstudie 2

In diesem Teil des Projektes wird die Hypothese, dass nicht-invasive kortikale Stimulation die Effekte eines sensomotorischen Trainings verstärken kann, getestet. Hierfür wird während des sensomotorischen Trainings die Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex erhöht. Dies soll durch eine anodale tDCS, die während des Trainings mit 1mA durchgeführt wird, erzielt werden. Dabei wird gegen eine Placebo- (sham) Stimulation getestet. Die Stimulation wird für 20 Minuten über dem Handareal in M1 appliziert. Vor und nach der Stimulation werden jeweils mit Einzelpuls TMS zehn MEPs abgeleitet (siehe Abbildung 13).

3.2.5.4 Das sensomotorische Training

Während der 20-minütigen tDCS werden den Patienten die Plättchen zum Erfühlen einzeln präsentiert. Dabei halten die Versuchspersonen die Augen geschlossen und erfühlen nur mit dem Zeigefinger die Figur und benennen das Muster (z.B. Dreieck großer Abstand). Die Reihenfolge der Plättchen ist randomisiert (6.4) und es wird notiert, wie viele und welche Muster korrekt erkannt wurden, sowie die Anzahl der insgesamt gefühlten Plättchen.

3.2.6 Ablaufplan

3.2.6.1 Teilstudie 1

Die Patienten kommen an zwei Terminen. Beim ersten Termin T_0 werden der Ablauf der Studie, die Hintergründe und die Mess- bzw. Stimulationsmethoden besprochen (siehe auch 6.1). Wenn alle Fragen geklärt und die Ausschlusskriterien überprüft wurden, geben die Probanden ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und füllen die Fragebögen aus (siehe Abbildung 10).

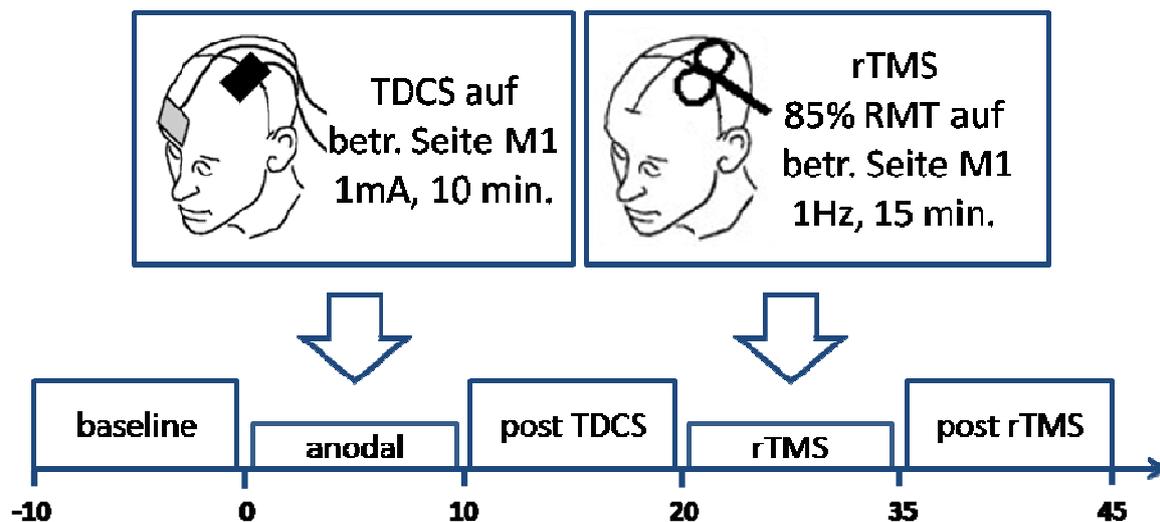


Abbildung 13: Versuchsaufbau Präkonditionierungsprotokoll (TMS und tDCS) (verändert nach: Siebner et al., 2004).

Am zweiten Termin, T_1 , wird die Baseline-Messung im MEG mit taktiler Stimulation durchgeführt. Daraufhin wird die RMT bestimmt und darauf basierend die Stimulationsintensität für die rTMS berechnet. Die MEP-Messungen zur Bestimmung der Baseline werden durchgeführt. Nach der 10-minütigen Präkonditionierung durch tDCS folgt eine erneute Messung der MEP-Amplitude. Anschließend wird die 15-minütige Konditionierung mit rTMS durchgeführt, nach der eine letzte Messung des MEPs folgt (Abbildung 13). Danach findet eine weitere MEG-Messung statt.

3.2.6.2 Teilstudie 2

Die Patienten aus Teilstudie 1 kommen an zwei weiteren Terminen.

Der erste Termin T_1 ist der erste Stimulationstermin. Der Patient gibt seine aktuelle Schmerzstärke auf einer VAS an und durchläuft eine MEG-Messung, um die kortikale Repräsentation zu erfassen. Danach erfolgen die RMT-Bestimmung und die erste

Messung des MEPs. Im Anschluss daran erhält der Patient, je nachdem in welche Gruppe er eingeteilt wurde, eine anodale tDCS oder eine sham-Stimulation, während er das sensorische Training durchführt. Nach der 20-minütigen Stimulation wird die Schmerzstärke auf einer VAS evaluiert. Es werden erneut eine MEP- und eine MEG-Messung durchgeführt.

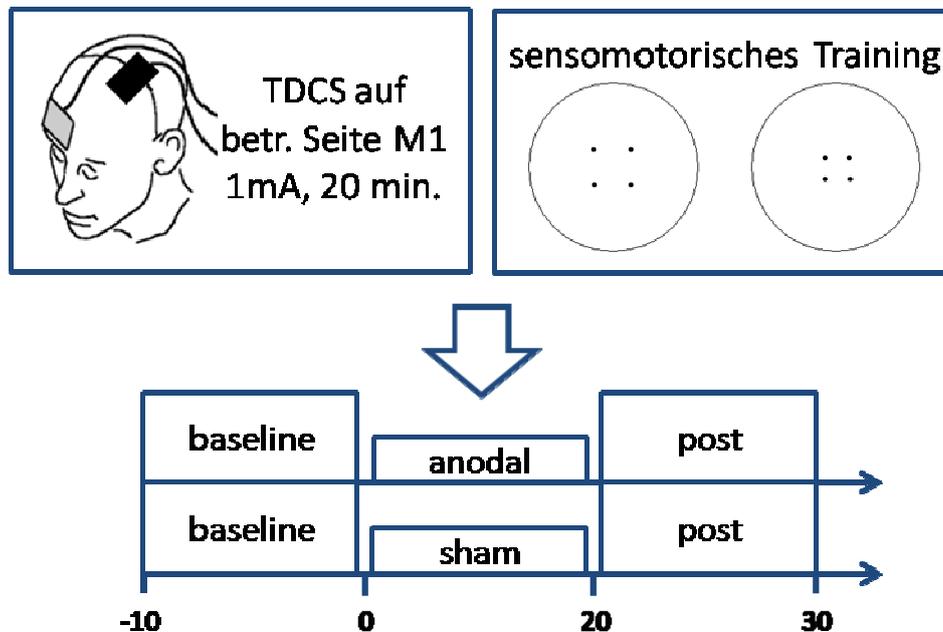


Abbildung 14: Versuchsaufbau Therapiestudie (TMS, tDCS und sensomotorisches Training).

Der Ablauf bei Termin T₂ ist wie bei Termin T₁. Jeder Patient erhält entweder eine anodale tDCS oder eine sham-Stimulation in Kombination mit dem sensorischen Training. Je nach Gruppe erhalten die Patienten entweder am Termin T₁ oder zum Termin T₂ die anodale tDCS und am anderen Termin die sham-Stimulation. Zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen liegen 2 Wochen Pause um etwaige Langzeiteffekte zu evaluieren (Abbildung 14).

3.2.7 Dropouts

Erstgespräche wurden bei 23 Patienten durchgeführt, von denen sich 13 aus verschiedenen Gründen gegen eine weitere Teilnahme an der Studie entschieden. Am häufigsten wurden Zeitgründe sowie erhöhte Stresslevel als Grund gegen eine Studienteilnahme angegeben. Für die Präkonditionierungsstudie wurden Daten von 10 Patienten erhoben, wobei nicht alle Patienten am Bildgebungsteil der Studie teilnehmen konnten. An der Therapiestudie nahmen ebenfalls 10 Patienten teil,

wobei auch hier nicht von allen Patienten die Daten des Bildgebungsteils erhoben werden konnten.

3.2.8 Datenauswertung und Datenreduktion

3.2.8.1 Psychometrische Messinstrumente

3.2.8.1.1 Schmerztagebuch

Die auf der VAS eingetragenen Schmerzintensitäten aus den Schmerztagebüchern werden durch Ausmessung auf einen NRS Zahlenwert zwischen 0 und 10 übertragen und protokolliert. Für die Patienten werden die jeweiligen Tagesmittelwerte ermittelt; anhand der einzelnen Phasen (Baseline, anodale bzw. Placebo Phase) werden Mittelwerte gebildet, mittels derer die Vergleiche zwischen den Phasen berechnet werden.

3.2.8.1.2 ADS-K und PDI

Der Kennwert für die ADS-K wird nach dem Manual gebildet. Für den PDI gibt es die Auswertung der sieben Einzelitems sowie einen Gesamtwert, bei dem alle Skalenwerte zusammenaddiert werden.

3.2.8.2 Physiologische Messungen

3.2.8.2.1 MEG

Zur Bestimmung der Stärke der Reizverarbeitung in S1 werden die somatosensorisch evozierten Felder (SEF) mit einem 275-kanaligen Ganzkopfsystem erfasst. Die kortikale Repräsentation der stimulierten Finger wird durch Quellenlokalisierung des zweiten Hauptaktivitätspeaks der magnetischen Hirnantwort in einem Zeitfenster zwischen 35 und 75 ms berechnet. Die Dipolquellenanalyse wird unter Annahme eines sphärischen Kopfmodells, das für eine Quellenlokalisierung in S1 ein valides Modell darstellt, durchgeführt (Braun et al., 1997, 2001). Der Kugelmittelpunkt sowie die Festlegung des Radius werden dabei auf Basis der Kopflokalisationsspulen generiert. Die Auswertung der Daten erfolgt mit der Standardsoftware der Firma CTF. Das Ziel ist, zu einem definierten Zeitpunkt zu berechnen, an welcher Stelle im Kortex die Quelle lokalisiert sein muss, die die beobachtete Feldverteilung erklären kann (siehe 2.4.1).

Die Lokalisation des Dipols mit den x-, y- und z- Werten gibt über den Aktivierungsort im Gehirn Auskunft. Der Theta-Winkel wird genutzt, um die Fingerrepräsentation entlang des Gyrus Centralis, zu beschreiben. Über den Abstand der Lokalisationen (Delta-Theta) von D1 und D5 kann das Handrepräsentationsareal ermittelt werden. Durch den prä-post Vergleich können Unterschiede in den Repräsentationsarealen der Hand festgestellt werden.

3.2.8.2.2 fMRT

Die Auswertung der Kernspindaten erfolgt mit dem „Statistical Parametric Mapping“ (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) Programm. Dabei werden die Daten realigned, um eventuelle Verschiebungen durch Bewegungen zwischen den einzelnen Schnitten zu eliminieren, dann werden die Daten auf die Anatomie koregistriert und geglättet. Im Anschluss an diese „preprocessing“ genannte Prozedur wird eine Matrix entworfen, die die Variable „betroffene Hand“ und „gesunde Hand“ enthält. Diese Aktivierungsmatrix wird zusammen mit der anatomischen Aufnahme in das Neuronavigationssystem (Localite) eingegeben, um später die TMS genau an der Stelle zu applizieren, an der, der fMRT Messung zu Folge, die maximale Aktivierung zu erwarten ist (Abbildung 15).

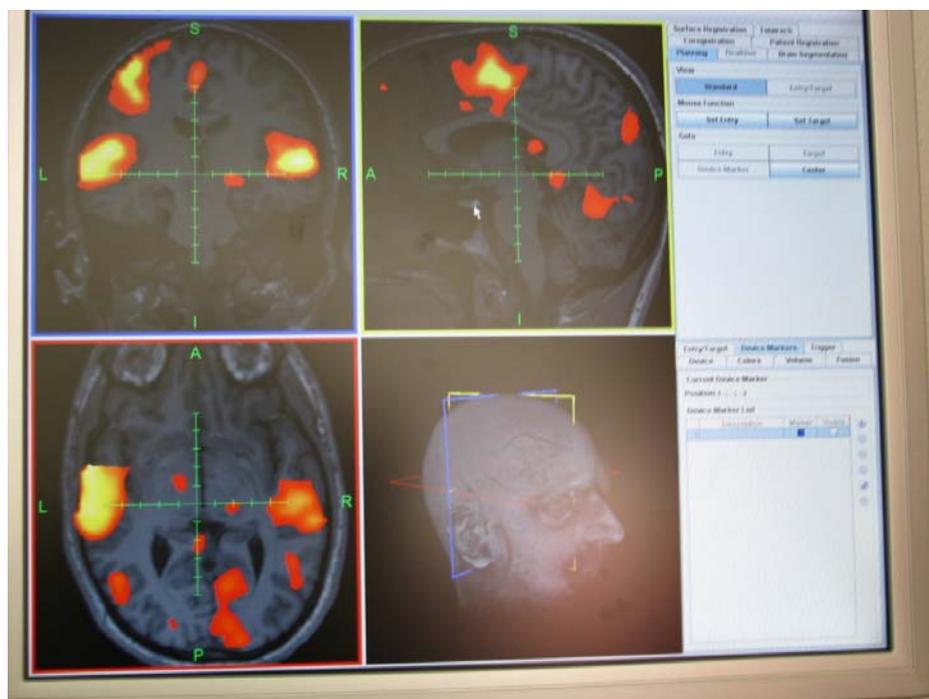


Abbildung 15: Koregistrierte anatomische und funktionelle Daten im Neuronavigationssystem.

3.2.8.2.3 MEPs

Die MEP-Daten werden mit dem Auswerteprogramm Vision Analyzer (2.0) ausgewertet. Dabei werden die Peak-to-Peak Amplituden von allen MEPs berechnet. Die Daten werden gemittelt und zu den Prä-Werten normalisiert. Somit gibt es Mittelwerte für jeden Zeitpunkt (prä, post tDCS, post rTMS für Teilversuch 1 sowie prä, post für Teilversuch 2) sowohl für die erkrankte als auch die gesunde Hand.

3.2.9 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wird mit SPSS (Version 20) für Windows durchgeführt. Vor den Analysen werden die Daten auf Normalverteilung getestet (Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung). Wegen der geringen Patientenzahl und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Datenpunkten werden für die Teststatistik non-parametrische Tests verwendet. Für Mittelwertsvergleiche zwischen den einzelnen Zeitpunkten wird die Friedman ANOVA für Messwiederholungen bei denselben Versuchspersonen sowie Wilcoxon Tests als follow-up Tests bei statistisch signifikanten Unterschieden durchgeführt. Mittelwertsvergleiche zwischen erkrankter und gesunder Hand werden ebenfalls mit dem Wilcoxon Rangsummentest durchgeführt. Bei Durchführung mehrerer Signifikanztests werden Bonferroni-Korrekturen vorgenommen. Korrelationen werden auf Grund der geringen Stichprobenanzahl mit Kendalls Tau gerechnet.

3.3 ERGEBNISSE

3.3.1 Ergebnisse zu den Hypothesen zur erhöhten Vulnerabilität

3.3.1.1 MEP

Hypothese 1 Die Effekte des Präkonditionierungsparadigmas, das Siebner et al. (Siebner et al., 2004) zur Testung von Plastizitätseffekten bei Gesunden verwenden, sind bei den CRPS-Patienten anders. Dabei wird erwartet, dass sowohl nach der Präkonditionierung durch tDCS als auch nach der Konditionierung durch rTMS eine stärkere Veränderung an der erkrankten als an der gesunden Hand zu sehen ist. Außerdem wäre im Einklang mit der Idee einer verstärkten Plastizität auf der erkrankten Seite eine ebenfalls verstärkte Veränderung des MEPs an der erkrankten im Vergleich mit der gesunden Hand zu erwarten.

Es zeigen sich weder auf der betroffenen Seite, $T=10$, $r=-0,04$ n.s., noch auf der gesunden Seite, $T=1$, $r=-0,62$ n.s., statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich nach der anodalen Stimulation und nach der rTMS (Abbildung 16).

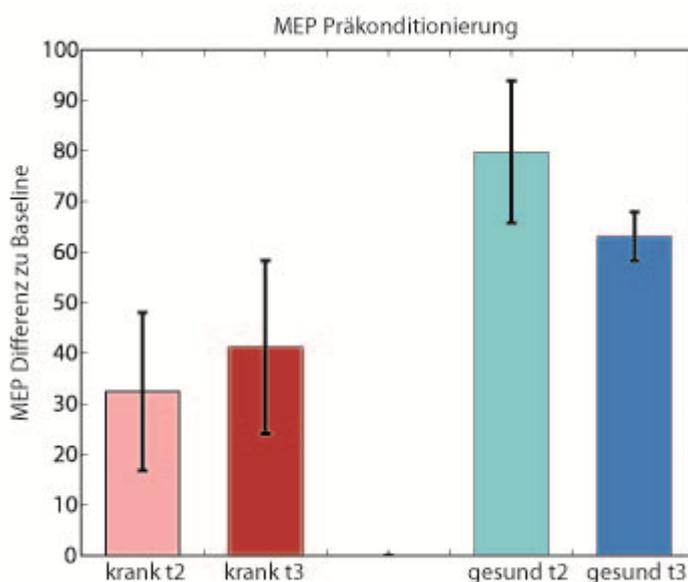


Abbildung 16: MEP Differenz zwischen Messzeitpunkt und Baseline; nach Präkonditionierung mit tDCS (t2) und nach rTMS (t3).

Die erkrankte Seite unterscheidet sich weder nach der Präkonditionierung mit anodaler tDCS (t_2), $T=0$, $r=-0,65$ n.s., noch nach der Konditionierung durch rTMS (t_3), $T=1$, $r=-0,43$ n.s., signifikant von der gesunden Seite (Abbildung 16).

3.3.1.2 MEG

Hypothese 1 Chronische Schmerzen gehen mit einer veränderten kortikalen Repräsentation der betroffenen Hand einher. Entsprechend wird erwartet, dass die kortikale Repräsentation der Finger (D1/D5) auf der erkrankten im Vergleich mit der gesunden Seite verkleinert ist. Dies spiegelt sich in einer verkleinerten Thetawinkeldistanz zwischen D1 und D5.

Eine signifikant veränderte kortikale Repräsentation zwischen gesunder und erkrankter Seite zeigt sich weder vor (prä), $T=4$, $r=-0,33$ n.s., noch nach Applizieren des Präkonditionierungsprotokolls (Abbildung 17), $T=5$, $r=-0,35$ n.s..

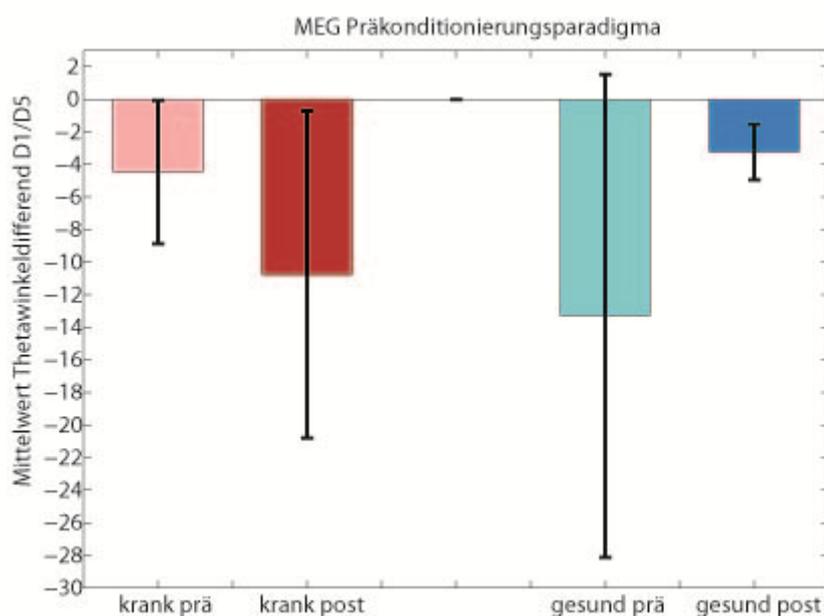


Abbildung 17: MEG Mittelwert der Thetawinkeldifferenzen zwischen Daumen und kleinem Finger im Vergleich kranke/gesunde Hand vor (prä) und nach (post) Durchführung des Präkonditionierungsparadigmas.

Hypothese 2 Die kortikale Distanz von Daumen und kleinem Finger verkleinert sich auf der erkrankten Seite nach der Intervention stärker im Vergleich zur Baseline Messung als auf der gesunden Seite.

Auf der erkrankten Seite gibt es keine signifikanten Unterschiede im prä-post Vergleich, $T=4$, $r=-0,13$ n.s.. Auch an der gesunden Seite sind keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen, $T=5$, $r=0,32$ n.s. (Abbildung 17).

3.3.2 Ergebnisse zum Therapieteil der Studie

3.3.2.1 Hypothesen zum Schmerzverlauf

3.3.2.1.1 VAS

Hypothese 1 Die subjektive Beurteilung der Schmerzen auf der VAS sinkt nach der anodalen Stimulation im Vergleich zur Baseline-Messung signifikant. Die Placebo-Stimulation beeinflusst die Schmerzen nicht signifikant.

Das Schmerzrating der Patienten veränderte sich höchst signifikant zwischen den Messzeitpunkten, $\chi^2(2)=12,359$, $p=0,001^{***}$. Das Schmerzrating der Patienten veränderte sich hochsignifikant zwischen der Baseline-Messung und der anodalen Stimulation, $T=1$, $r=-0,60^{**}$ (Bonferronikorrektur 0,003). Zwischen Prä-Messung und Placebo-Stimulation ergeben sich signifikante Unterschiede, $T=5$, $r=-0,51^*$. Ebenfalls sind beim Schmerzrating zwischen anodaler und Placebo-Stimulation signifikante Unterschiede zu verzeichnen, $T=2$, $r=-0,54^*$ (Abbildung 18).

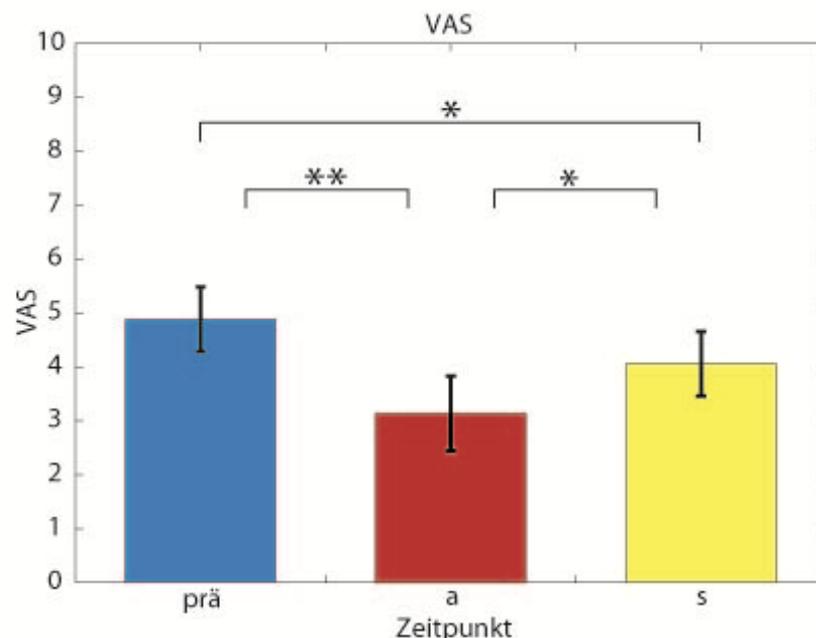


Abbildung 18: VAS Schmerzeinschätzung im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo (s) Stimulation.

Beim Vergleich zwischen den einzelnen Stimulationszeitpunkten (t1, t2, t3) ergeben sich hoch signifikante Unterschiede, $\chi^2(2)=11,128$, $p=0,002^{**}$. Bei der weiteren Testung mit dem Wilcoxon Test ergeben sich signifikante Unterschiede (Bonferronikorrektur) für die Baselinemessung sowohl mit dem ersten Messzeitpunkt, $T=5$, $r=-0,51^*$ (Abbildung 19), wie auch mit dem zweiten Messzeitpunkt (t2), $T=1$, $r=-0,60^*$, nicht aber zwischen den Interventionszeitpunkten (t2/t3), $T=5$, $r=-0,46$ n.s..

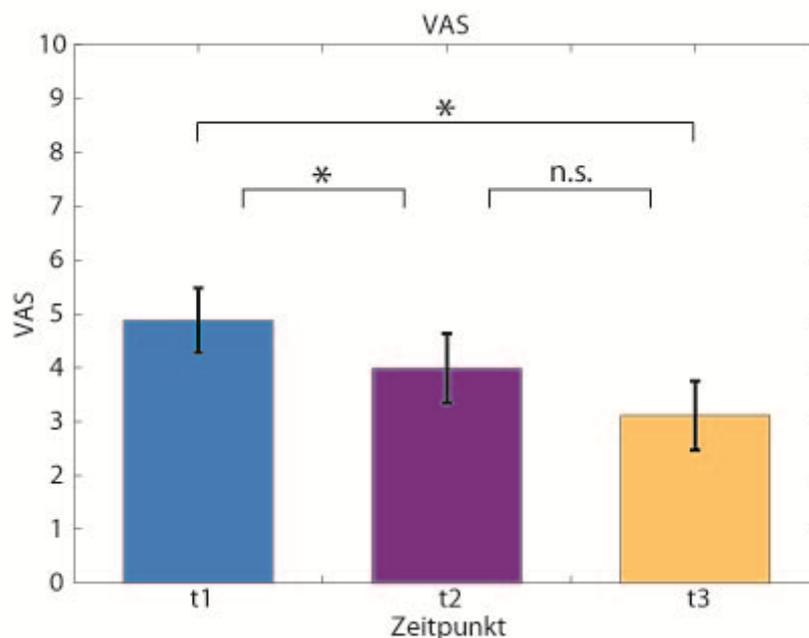


Abbildung 19: VAS Schmerzeinschätzung im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Interventionszeitpunkt.

3.3.2.2 Hypothesen zur kortikalen Plastizität

3.3.2.2.1 MEG

Hypothese 1 Eine Verkleinerung der kortikalen Repräsentation der erkrankten Hand im Vergleich zur gesunden Hand ist vor der Therapie in S1 zu verzeichnen.

Hypothese 2 Nach anodaler, nicht aber nach Placebo-Stimulation, vergrößert sich die kortikale Repräsentation auf der erkrankten Seite signifikant.

Hypothese 3 Die Veränderung der kortikalen Repräsentation steht im Zusammenhang mit Veränderungen der Schmerzintensität.

Hypothese 4 Es besteht ein Zusammenhang zwischen den kortikalen Veränderungen und der Beeinträchtigung durch die Schmerzen (Beeinträchtigung in verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens).

Ein initialer signifikanter Unterschied in der kortikalen Repräsentation der erkrankten Hand im Vergleich zur gesunden Hand konnte anhand der erhobenen Daten nicht festgestellt werden, $T=7$, $r=-0,06$ n.s.. Weder nach anodaler, $T=5$, $r=-0,62$ n.s. noch nach Placebo-Stimulation, $T=1$, $r=-0,62$ n.s. sind signifikante Veränderungen in der kortikalen Repräsentation zu verzeichnen.

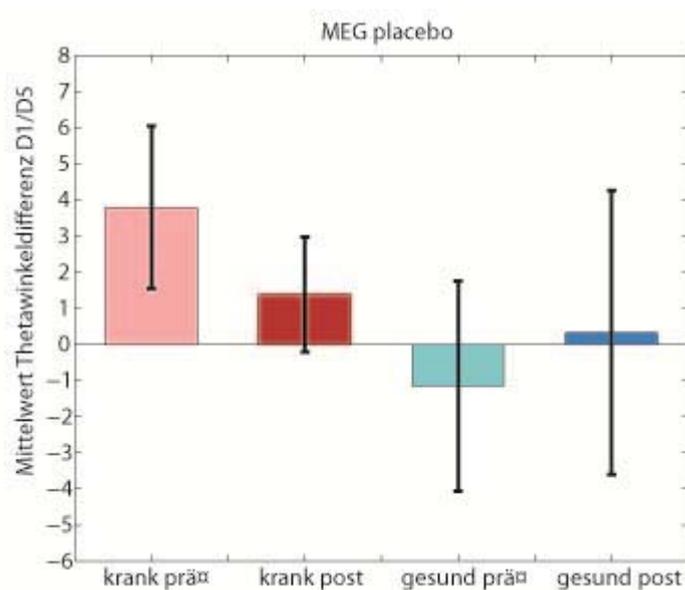


Abbildung 20: MEG Mittelwert der Thetawinkeldifferenzen zwischen Daumen und kleinem Finger im Vergleich kranke/gesunde Hand in der Placebokondition jeweils vor (prä) und nach (post) Intervention.

Da die Anzahl der vollständigen Datensätze zu gering und die Standardabweichung sehr groß ist, wird auf Korrelationen mit Schmerzintensität sowie Beeinträchtigung und Depressivität verzichtet. Ein Überblick über die Mittelwerte der MEG-Daten ist für die anodale Stimulation in Abbildung 21, für die Placebo-Stimulation in Abbildung 20 abgebildet.

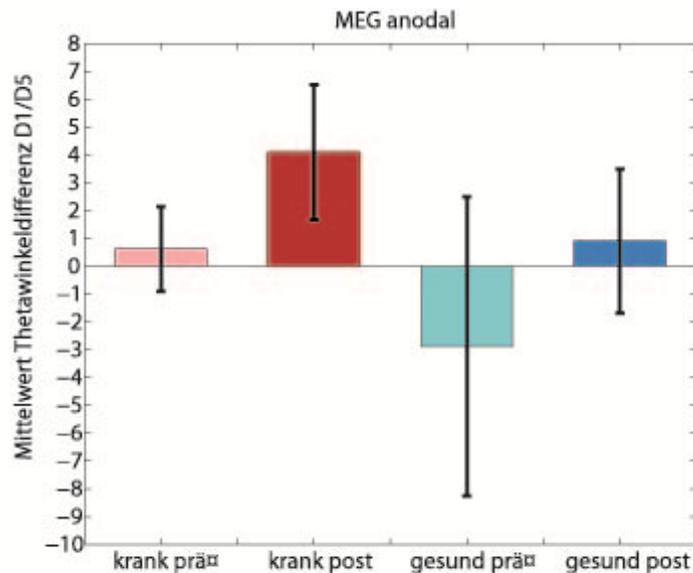


Abbildung 21: MEG Mittelwert der Thetawinkeldifferenzen zwischen Daumen und kleinem Finger im Vergleich kranke/gesunde Hand in der Verumkondition jeweils vor (prä) und nach (post) Intervention.

3.3.2.2.2 MEP

Hypothese 1 Eine Verkleinerung der Amplitude des MEPs der erkrankten Hand zeigt sich im Vergleich mit der gesunden Hand.

Hypothese 2 Nach anodaler, nicht aber nach Placebo Stimulation, vergrößert sich die MEP Amplitude auf der erkrankten Seite signifikant im Vergleich zur Baselinemessung.

Der Amplitudenvergleich an der betroffenen Hand für die anodale gegen die Placebo-Stimulation, $T=3$, $r=-0,54$ n.s., wie auch an der nicht betroffenen Hand (anodal gegen Placebo), $T=6$, $r=-0,18$ n.s., sind nicht signifikant (Abbildung 22). Weiterhin gibt es auch weder auf der erkrankten Seite, $T=4$, $r=-0,944$ n.s., noch auf der gesunden Seite, $T=2$, $r=-0,66$ n.s., Effekte im Vergleich zwischen den Zeitpunkten (t_1 , t_2).

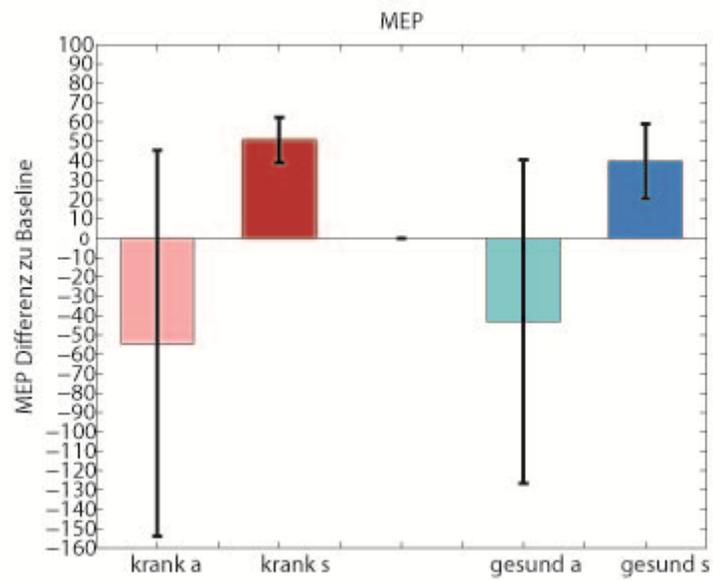


Abbildung 22: MEP Differenz zwischen prä und post Messung für krank/gesund bei anodaler (a) oder Placebo- (s) Stimulation.

3.3.2.3 Psychometrische Daten

Die psychometrischen Daten sind in Tabelle 2 in der Übersicht dargestellt.

Tabelle 2: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten an den Zeitpunkten Baseline (prä), nach anodaler- (a) bzw. Placebo- (s) Stimulation (M=Mittelwert, SD=Standardabweichung)

Skala		prä	a	s	sign.
ADS-K	M	17,55	15,20	15,80	
	SD	9,13	12,21	10,10	
PDI „Gesamtbeeinträchtigung“	M	31,67	24,70	26,90	
	SD	19,24	13,81	14,14	
PDI „Familiäre und häusliche Verpflichtungen“	M	6,08	3,90	4,50	prä-a*
	SD	2,02	2,02	2,12	
PDI „Erholung“	M	6,50	4,40	4,80	
	SD	2,15	2,41	1,75	
PDI „Soziale Aktivitäten“	M	4,83	2,90	2,50	prä-a*
	SD	3,24	2,33	2,46	prä-s*
PDI „Beruf“	M	7,20	4,50	5,00	prä-a*
	SD	1,69	2,37	1,63	prä-s*
PDI „Sexualleben“	M	5,50	3,30	3,60	
	SD	2,27	2,36	2,27	
PDI „Selbstversorgung“	M	4,83	2,60	3,90	prä-a*
	SD	2,69	2,17	2,47	a-s*
PDI „Lebensnotwendige Tätigkeiten“	M	4,17	2,30	2,90	
	SD	2,98	1,77	2,56	

Um einen Reihenfolgeeffekt bei den Ergebnissen auszuschließen, werden die Mittelwerte der einzelnen Zeitpunkte ebenfalls berechnet (Tabelle 3) und verglichen.

Tabelle 3: Gruppenmittelwerte für die psychometrischen Daten an den Zeitpunkten Baseline (t1), nach dem ersten (t2) bzw. dem zweiten (t3) Stimulationszeitpunkt (M=Mittelwert, SD=Standardabweichung)

Skala		prä	t2	t3	sign.
ADS-K	M	17,55	16,70	14,30	
	SD	9,13	11,11	11,17	
PDI „Gesamtbeeinträchtigung“	M	31,67	25,90	25,90	
	SD	19,24	13,16	14,85	
PDI „Familiäre und häusliche Verpflichtungen“	M	6,08	4,40	4,00	
	SD	2,02	1,65	2,45	
PDI „Erholung“	M	6,50	4,90	4,30	
	SD	2,15	1,85	2,31	
PDI „Soziale Aktivitäten“	M	4,83	2,40	3,00	t1-t2*
	SD	3,24	2,41	2,36	
PDI „Beruf“	M	7,20	4,80	4,70	t1-t2*
	SD	1,69	1,99	2,11	t1-t3*
PDI „Sexualleben“	M	5,50	3,70	3,20	t1-t2*
	SD	2,27	2,06	2,53	
PDI „Selbstversorgung“	M	4,83	3,50	3,00	t1-t2*
	SD	2,69	2,17	2,62	t1-t3*
PDI „Lebensnotwendige Tätigkeiten“	M	4,17	2,60	2,60	
	SD	2,98	2,07	2,37	

3.3.2.2.1 PDI

Hypothese 1 Das Ausmaß der Beeinträchtigung verändert sich in den einzelnen Bereichen des täglichen Lebens ebenso wie die Gesamtbeeinträchtigung signifikant im Vergleich mit der Baseline Messung nach anodaler nicht aber nach Placebo-Stimulation.

Die Gesamtbeeinträchtigung der Patienten zeigt keine signifikanten Veränderungen über den Behandlungszeitraum (prä, t1, t2), $\chi^2(2)=3,167$, $p>0,05$ n.s.. Außerdem ergibt sich auch für den Vergleich zwischen Baseline, anodaler und Placebo-Stimulation kein signifikanter Unterschied in der Summenskala, $\chi^2(2)=2,889$, $p>0,05$ n.s.. Insgesamt ist also keine signifikante Reduktion der Gesamtbeeinträchtigung durch die Behandlung zu verzeichnen.

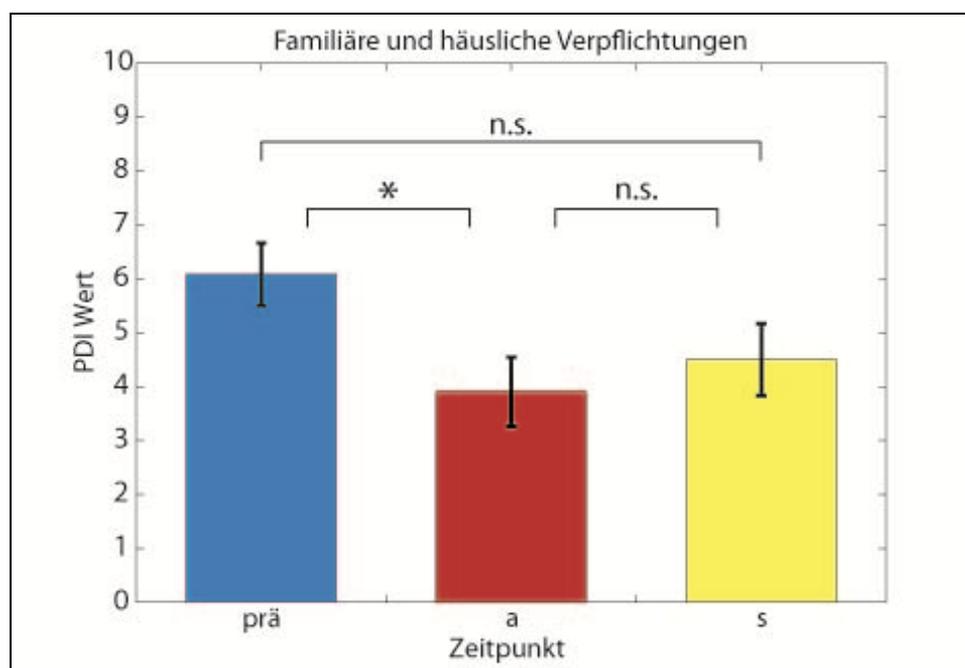


Abbildung 23: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Familiäre und häusliche Verpflichtungen“ im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo- (s) Stimulation.

Bei Betrachtung der einzelnen Bereiche des PDIs ergeben sich folgende Ergebnisse:

In Item 1 des PDI wird die „Beeinträchtigung im familiären Bereich und bezüglich häuslicher Verpflichtungen“ abgefragt. Hier zeigt sich eine tendenzielle Veränderung der post-Interaktionsdaten im Vergleich zur Baseline, die aber nicht signifikant ist, $\chi^2(2)=5,429$, $p= 0,066$ n.s.. Beim Vergleich der Prä-Messung mit anodaler bzw. Placebo-Stimulation zeigt sich eine signifikante Veränderung, $\chi^2(2)=6$, $p=0,047^*$

(Abbildung 23). Es zeigt sich eine signifikante Veränderung zwischen der Prä-Messung und der anodalen Stimulation, $T=0$, $r=-0,50^*$ (Abbildung 23). Die Veränderungen zwischen Prä-Messung und Placebo, $T=8$, $r=-0,32$, n.s. sowie zwischen anodaler und Placebo-Stimulation, $T=5$, $r=-0,27$ n.s., sind nicht signifikant. Der Vergleich zwischen den Zeitpunkten (t_1 , t_2 , t_3) ist nicht signifikant, $\chi^2(2)=5,429$, $p>0,05$ n.s.. Daraus kann geschlossen werden, dass sich eine Verminderung der Beeinträchtigung im „Familiären und Häuslichen Bereich“ nach der anodalen Stimulation ergibt.

Die Beeinträchtigung im Bereich „Erholung“ zeigt keine signifikanten Veränderungen zwischen der Prä-Messung und der anodalen, bzw. Placebo-Stimulation, $\chi^2(2)=4,389$, $p>0,05$ n.s., ebenso wie zwischen den einzelnen Zeitpunkten (t_1 , t_2 , t_3), $\chi^2(2)=4,22$, $p>0,05$ n.s.. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich im Bereich „Erholung“ keine Veränderungen durch die Intervention ergeben haben.

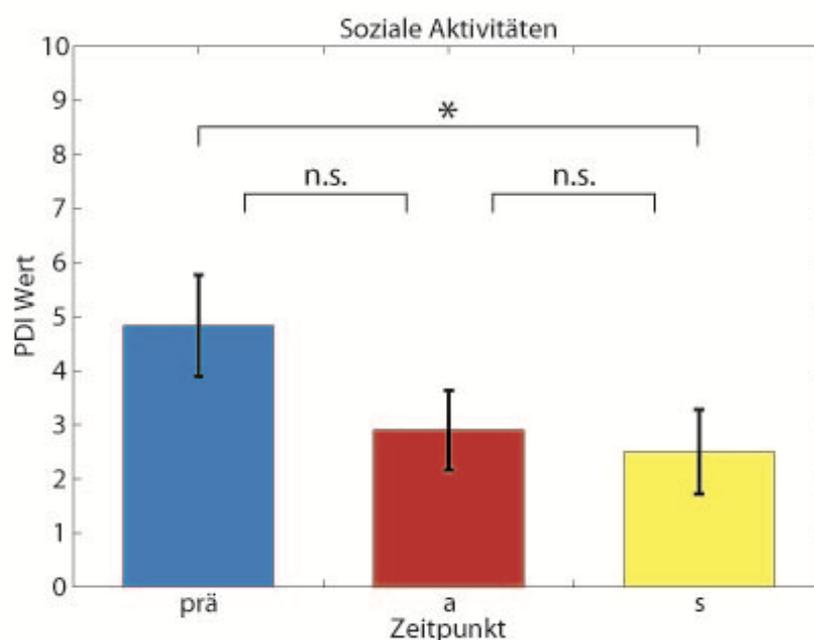


Abbildung 24: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Soziale Aktivitäten“ im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo (s) Stimulation.

Bei den „Sozialen Aktivitäten“ verändert sich die Beeinträchtigung signifikant zwischen der Baseline-Messung und den Interventionsmessungen, $\chi^2(2)=6,529$, $p=0,036^*$ (Abbildung 24). Der Wilcoxon Test mit Bonferroni Korrektur (Signifikanzlevel 0,0167) zeigt keine signifikante Veränderung zwischen Prä- und anodaler Messung, $T=17$, $r=-0,24$ n.s., sowie keine signifikante Veränderung zwischen anodaler und Placebo-Messung, $T=10,5$, $r=-0,13$ n.s.. Die Beeinträchtigung

verändert sich jedoch signifikant zwischen der Baseline und der Placebo-Messung, $T=0, r=-0,54^*$ (Abbildung 24). Dies legt den Schluss nahe, dass sich eine Verminderung der Beeinträchtigung unter der Placebokondition eingestellt hat.

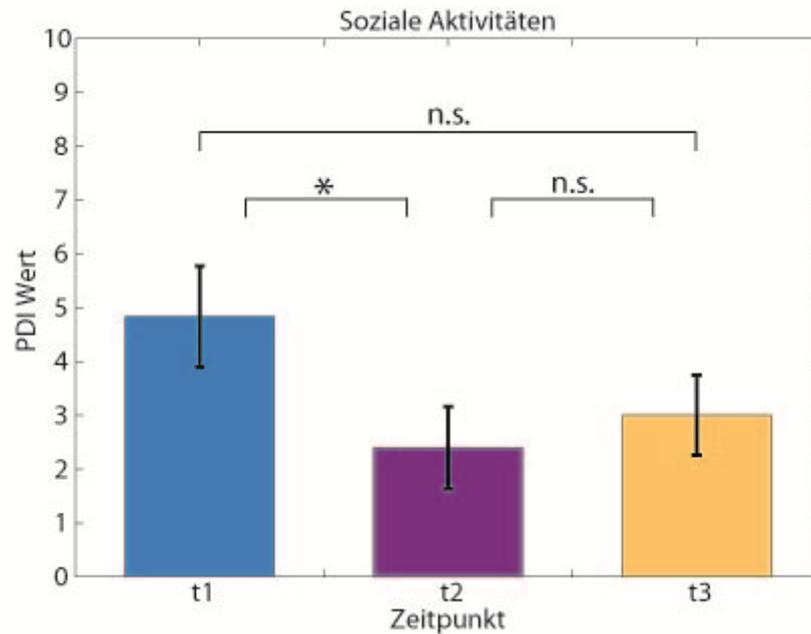


Abbildung 25: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Soziale Aktivitäten“ im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Interventionszeitpunkt.

Der Vergleich zwischen den Zeitpunkten (t1, t2, t3) ergibt ebenfalls eine signifikante Veränderung, $\chi^2(2)=6,529$, $p=0,036^*$. Im Follow-up mit dem Wilcoxon Test (bonferronikorrigiert) ergeben sich folgende Ergebnisse: Die Veränderungen zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 3 sind nicht signifikant, $T=19$, $r=-0,20$ n.s., ebenso wie die Veränderungen zwischen Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 3, $T=8$, $r=-0,23$ n.s.. Baseline und erster Messzeitpunkt (t1) zeigen jedoch eine signifikante Veränderung, $T=0$, $r=-0,53^*$ (Abbildung 25). Daraus lässt sich schließen, dass sich die Beeinträchtigung in den „Sozialen Aktivitäten“ zwischen der Baseline Messung und der ersten Intervention vermindert hat.

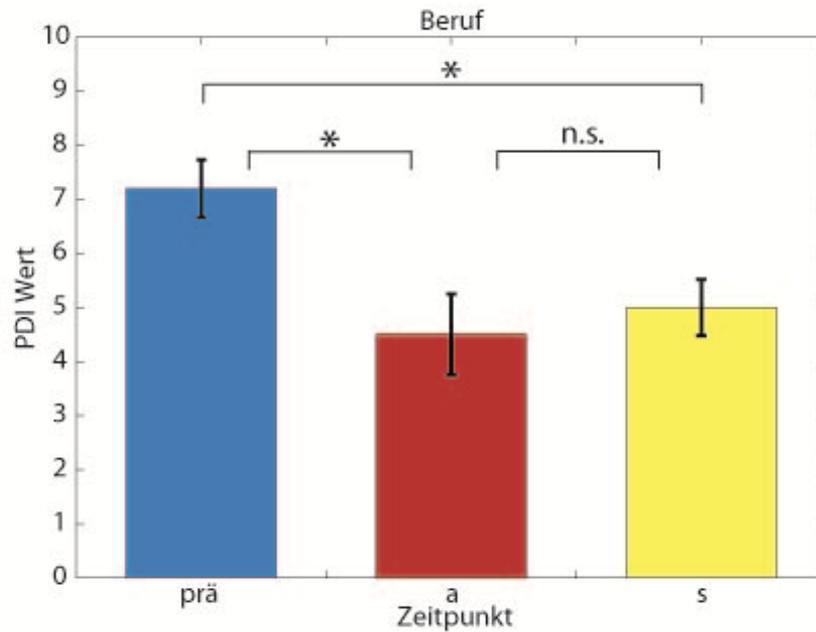


Abbildung 26: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Beruf“ im Vergleich Baseline (prä), anodale (a) und Placebo- (s) Stimulation.

Im Bereich „Beruf“ zeigt sich eine hoch signifikante Änderung der Beeinträchtigung, $\chi^2(2)=8,960$, $p=0,006^{**}$. Der Follow-up mit dem Wilcoxon Test (Bonferronikorrektur) ergibt einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen Baseline und anodaler Stimulation, $T=0$, $r=-0,50^*$ (Abbildung 26), wie auch zwischen Baseline und Placebo-Stimulation, $T=0$, $r=-0,50^*$. Wohingegen sich kein signifikanter Unterschied zwischen anodaler und Placebo-Stimulation zeigt, $T=6$, $r=-0,22$ n.s..

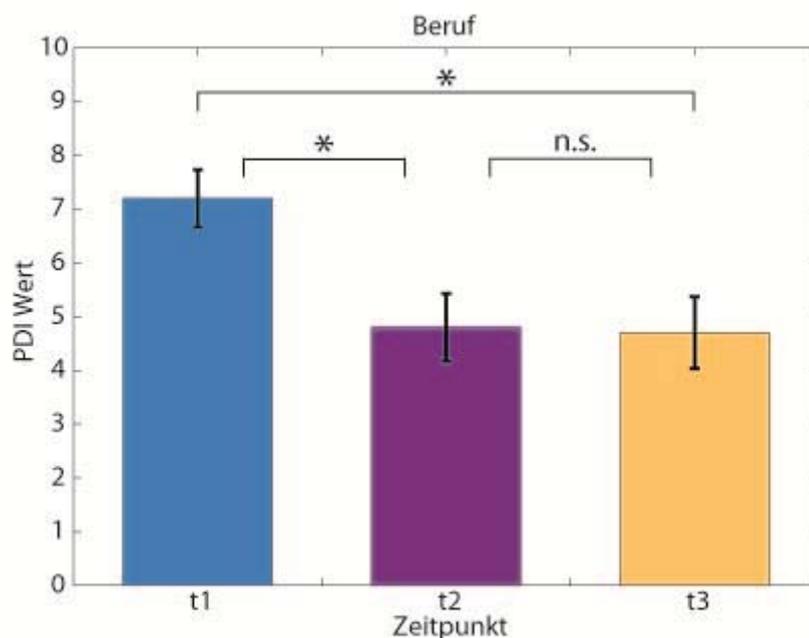


Abbildung 27: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Beruf“ im Vergleich Baseline (t1), erster (t2) und zweiter (t3) Interventionszeitpunkt.

Bei Betrachtung der Zeitpunktunterschiede (t1, t2, t3) ergibt sich ebenfalls eine hoch signifikante Veränderung, $\chi^2(2)=8,960$, $p=0,006^{**}$ (Abbildung 27). In Folge dessen der Wilcoxon Test für die Zeitpunkte t1-t2 eine signifikante Veränderung ergibt, $T=0$, $r=-0,51^*$, wie auch für die Zeitpunkte t1-t3, $T=0$, $r=-0,50^*$. Wohingegen der Vergleich zwischen Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 3 keine signifikanten Ergebnisse liefert, $T=12$, $r=-0,07$ n.s.. Diese Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass egal welche Intervention vorgenommen wurde, die Patienten eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung im Berufsbereich berichten.

Bezüglich des Items „Sexualleben“ ergibt sich eine signifikante Veränderung nach der Friedman ANOVA, $\chi^2(2)=6,642$, $p=0,031^*$ im Vergleich Baseline - Intervention. Der Wilcoxon Rangtest ergibt für alle drei Vergleiche keine signifikanten Ergebnisse, t1-a, $T=4,5$, $r=-0,41$ n.s.; t1-s, $T=6,5$, $r=-0,41$ n.s. und a-s, $T=10,5$, $r=-0,14$ n.s.. Der Zeitpunktvergleich (t1, t2, t3) ergibt eine signifikante Veränderung, $\chi^2(2)=6,5$, $p=0,04^*$. Einzig die Veränderungen zwischen t1 und t2 sind nach dem Wilcoxon Test signifikant, $T=6$, $r=-0,43^*$ (Abbildung 28). Der Vergleich zwischen t1 und t3, $T=4,5$, $r=-0,40$ n.s., sowie der Vergleich zwischen den Zeitpunkten 2 und 3, $T=7$, $r=-0,28$ n.s., ergeben keine signifikanten Veränderungen.

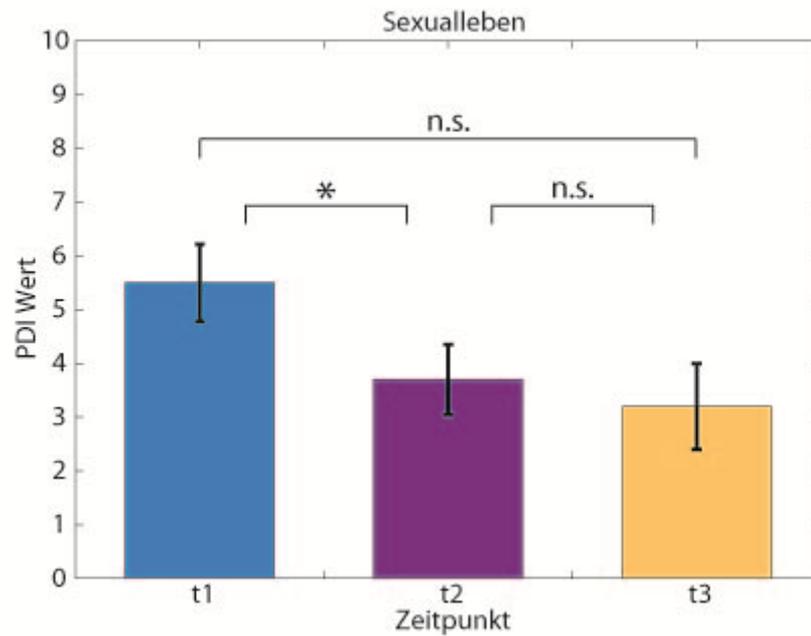


Abbildung 28: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Sexualleben“ im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Interventionszeitpunkt.

Die „Selbstversorgung“, die in Item 6 abgefragt wurde, ergibt signifikante Veränderungen im Vergleich zwischen Baseline und anodaler bzw. Placebo-Stimulation, $\chi^2(2)=9,297$, $p=0,006^*$. Im Follow-up mit dem Wilcoxon Test ergeben sich signifikante Veränderung zwischen der Baselinemessung und der anodalen Stimulation, $T=4$, $r=-0,50^*$, sowie zwischen der anodalen und der Placebo-Stimulation, $T=3$, $r=-0,53^*$ (Abbildung 29). Keine signifikanten Veränderungen ergeben sich im Baselinevergleich mit der Placebo-Stimulation, $T=12$, $r=-0,28$ n.s..

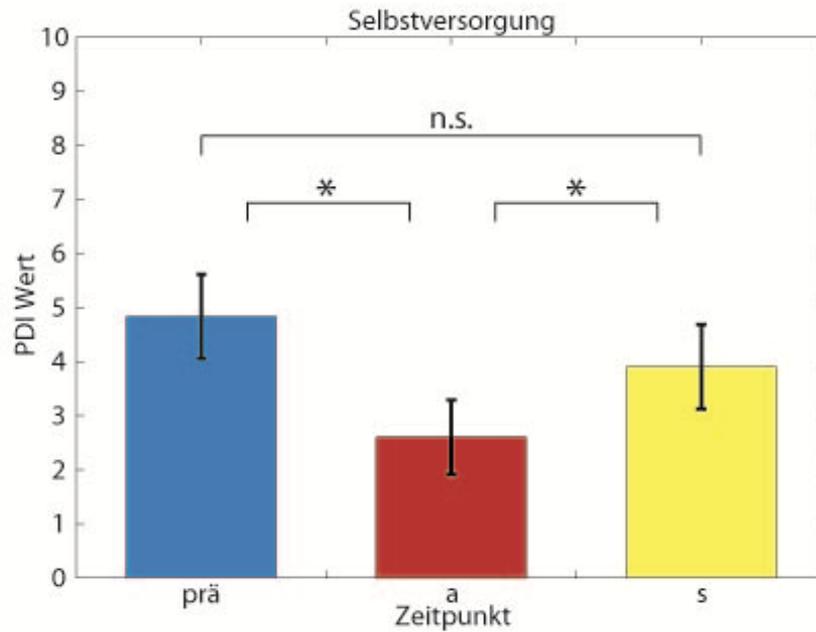


Abbildung 29: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Selbstversorgung“ im Vergleich zwischen Baseline (prä), anodaler (a) und Placebo (s) Stimulation.

Der Vergleich zwischen den Zeitpunkten ergibt ebenfalls signifikante Ergebnisse, $\chi^2(2)=6,324$, $p=0,039^*$. Der Wilcoxon Test zeigt signifikante Veränderungen zwischen der Baseline-Messung und dem ersten Interventionszeitpunkt (t2), $T=6$, $r=-0,38^*$, sowie zwischen Baseline und zweitem Interventionszeitpunkt (t3), $T=10,5$, $r=-0,39^*$ (Abbildung 30). Der Vergleich zwischen den beiden Interventionszeitpunkten ergibt keine signifikanten Veränderungen, $T=17$, $r=-0,15$ n.s..

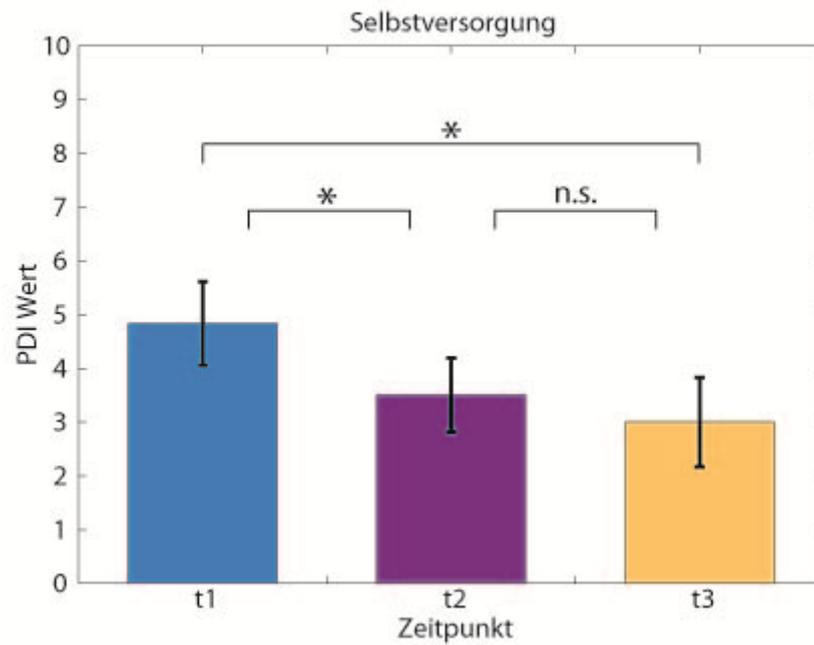


Abbildung 30: PDI Beeinträchtigung im Bereich „Selbstversorgung“ im Vergleich zwischen Baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Stimulationszeitpunkt.

Im Hinblick auf „Lebensnotwendige Tätigkeiten“ ergeben sich weder im Vergleich zwischen den Zeitpunkten (t1, t2, t3), $\chi^2(2)=5,097$, $p>0,05$ n.s., noch im Vergleich zwischen der Baseline und den unterschiedlichen Interventionen (a,s), $\chi^2(2)=4,839$, $p>0,05$ n.s. signifikante Unterschiede.

3.3.2.3.2 ADS-K

Hypothese 2 Nach anodaler Stimulation vermindert sich das Ausmaß der Depressivität (ADS-K) signifikant, nicht aber nach Placebo-Stimulation.

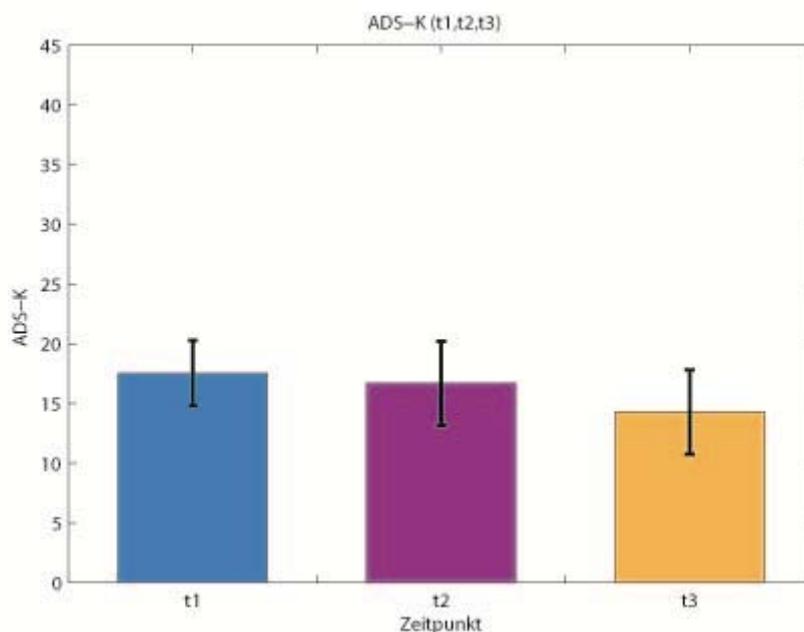


Abbildung 31: ADS-K im Vergleich zwischen baseline (t1), erstem (t2) und zweitem (t3) Stimulationszeitpunkt.

Zwischen den Summenwerten der ADS-K gibt es keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Zeitpunkte (prä, erster Termin, zweiter Termin) $\chi^2(2)=1$, $p>0,05$ n.s. (siehe Abbildung 31). Auch das Ergebnis des Vergleichs zwischen Baseline, sowie anodaler und Placebo-Stimulation ist nicht signifikant, $\chi^2(2)=2,053$, $p>0,05$ n.s.. Daher wird angenommen, dass es innerhalb der Gruppe keinen signifikanten Rückgang der Depressivität durch die Intervention gibt.

3.2.3.3 Performance

Die Anzahl der erfüllten Figuren wird unter anodaler Stimulation mit der Anzahl unter sham-Stimulation verglichen.

Dabei zeigt sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen anodaler und Placebo-Stimulation bei den insgesamt erfüllten Plättchen, $T=18,5$, $r=-0,21$ n.s., noch bei den korrekt erfüllten Plättchen, $T=16$, $r=-0,26$ n.s. (Abbildung 32).

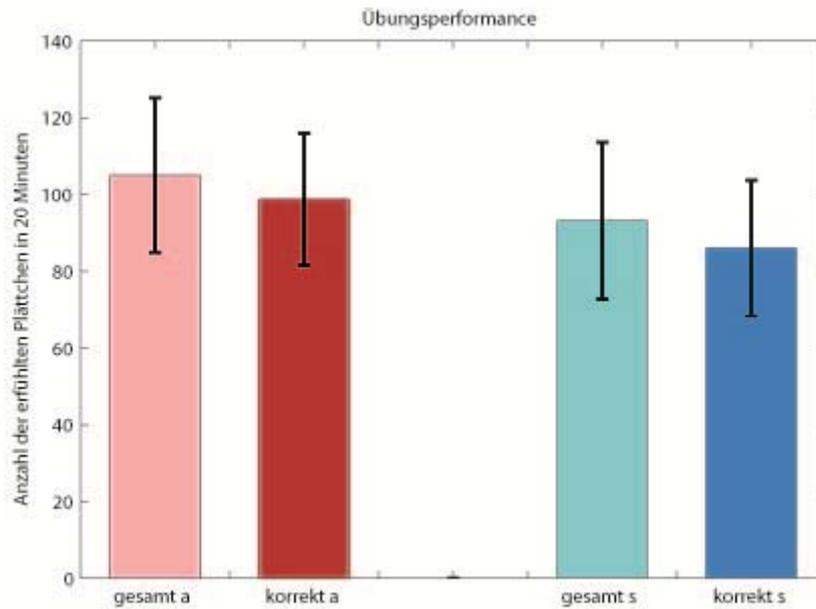


Abbildung 32: Übungsperformance bei anodaler (a) und Placebo- (s) Stimulation.

Auch zwischen dem ersten und dem zweiten Trainingszeitpunkt zeigt sich weder ein signifikanter Lerneffekt bei den insgesamt erfüllten Mustern, $T=11$, $r=-0,37$ n.s., noch bei den korrekt erfüllten Mustern, $T=11$, $r=-0,37$ n.s. (Abbildung 33).

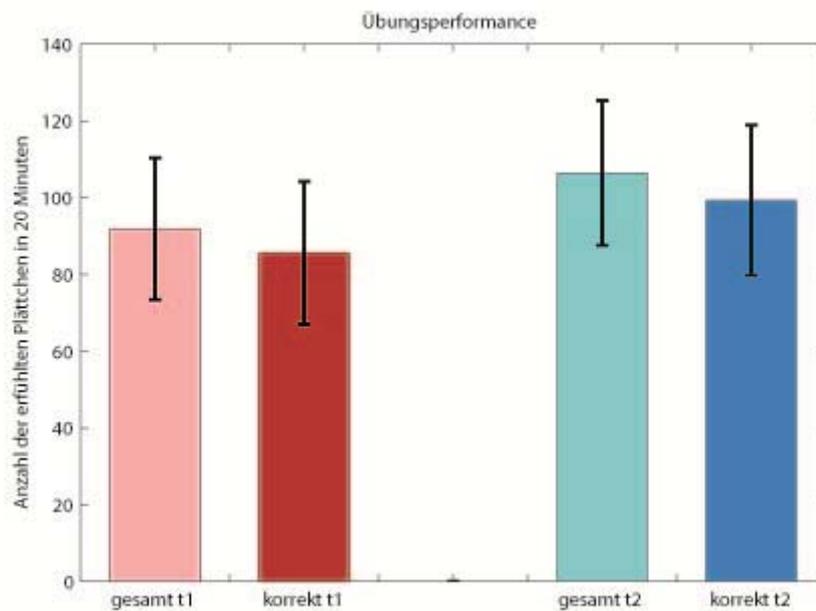


Abbildung 33: Übungsperformance zum ersten (t1) und zweiten (t2) Zeitpunkt.

Tabelle 4: Gruppenmittelwerte für die Performancedaten während anodaler (a) und Placebo- (s) Stimulation (M=Mittelwert, SD=Standardabweichung)

Skala		a	s	t1	t2
k**	M	9,00	8,30	7,90	9,40
	SD	5,78	4,81	5,22	5,34
k***	M	8,80	8,20	7,70	9,30
	SD	6,30	5,31	5,50	6,04
k Δ	M	8,90	7,50	7,50	8,90
	SD	6,44	5,38	5,64	6,21
k □	M	8,50	7,20	7,30	8,40
	SD	5,80	5,22	5,03	5,99
k (Pfeil)	M	8,70	8,20	7,60	9,30
	SD	5,87	4,96	5,46	5,27
G**	M	9,20	8,30	7,80	9,30
	SD	6,11	5,23	5,67	5,81
G***	M	9,30	7,90	7,80	9,40
	SD	5,73	5,38	5,22	5,60
G Δ	M	9,40	7,90	8,20	8,90
	SD	5,60	5,11	5,61	5,30
G □	M	8,80	7,70	7,60	8,50
	SD	6,25	5,19	5,58	6,33
G (Pfeil)	M	8,90	7,30	7,60	8,90
	SD	5,72	5,60	5,25	5,34
*	M	9,20	7,60	8,50	9,00
	SD	5,63	4,84	6,46	5,44
Gesamt	M	105,00	93,20	91,80	106,40
	SD	63,59	54,35	58,42	59,53
Gesamt richtig	M	98,70	86,20	85,60	99,30
	SD	64,61	55,98	58,90	61,82

Im Mittel ist eine minimale Verbesserung zwischen den Werten des ersten (t1) und denen des zweiten (t2) Stimulationszeitpunkts zu sehen. Insgesamt jedoch variiert die Performance zwischen den einzelnen Versuchspersonen von 25 bis 224 gefühlten Mustern während der 20-minütigen Stimulation. Bei den korrekt erkannten Plättchen geht der Datenrange von 23 bis 221.

3.4 DISKUSSION

In der Studie sollte gezeigt werden, dass bei CRPS Patienten eine erhöhte Vulnerabilität für Plastizität vorliegt. Dazu wurde eine mit einer präkonditionierende tDCS in mit einer konditionierenden rTMS gekoppelt und die Effekte mit MEG und MEPs überprüft. Weiterhin wurde ein Therapieansatz überprüft, bei dem ein sensomotorisches Training mit anodaler bzw. Placebo-Stimulation gekoppelt wurde. Die Effektivität der möglichen Therapie wird über psychometrische Messdaten, Fragebögen und Schmerzevaluationen, sowie über Maße zentraler Veränderung, MEG für S1 und MEPs für M1, evaluiert.

3.4.1 Teilstudie zur Präkonditionierung und zur erhöhten Vulnerabilität für Plastizität

Die Präkonditionierungsstudie ist in Anlehnung an den Artikel von Siebner et al. (Siebner et al., 2004), in dem durch 10-minütige Präkonditionierung durch tDCS der Effekt der rTMS Konditionierung verstärkt werden konnte, durchgeführt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weder signifikante Effekte der Präkonditionierung, noch Signifikanzen in den MEPs nach der konditionierenden Stimulation. Eine mögliche Erklärung für fehlende Effekte ist sicherlich die geringe Anzahl an Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und die Heterogenität der Versuchsgruppe. In der Originalstudie wurden 8 gesunde junge Männer untersucht und auch hier wurden nach der präkonditionierenden tDCS keine signifikanten Ergebnisse gefunden sondern erst nach der Konditionierung mit rTMS (Siebner et al., 2004). Die Personengruppe über die hier berichtet wird hat einen Altersrange von 39-73 Jahre, es haben ein Mann und 8 Frauen an diesem Studienteil teilgenommen, deren Schmerzdauer zwischen 3 und 48 Monaten lag. Da Lerneffekte sich im Laufe des Lebens verändern, könnte dieser Faktor eine zusätzliche erschwerende Rolle spielen (z.B. Craik et al., 1987).

Chronische Schmerzen gehen mit einer veränderten kortikalen Repräsentation des betroffenen Gebiets einher. Dies zeigen Studien bei unterschiedlichen Schmerzerkrankungen, wie zum Beispiel bei Phantomschmerz, bei chronischem Rückenschmerz, CPRS (Birbaumer et al., 1995; Elbert et al., 1994, 1997; Flor et al., 1995, 1997, 2006; Flor und Elbert, 1998; Juottonen et al., 2002; Maihofner et al., 2003). Die veränderte kortikale Repräsentation lässt auf maladaptive Plastizitätsvorgänge schließen (Flor und Elbert, 1998; Flor et al., 2006), die beim CRPS durch eine Verkleinerung der kortikalen Repräsentationsareale der

betroffenen Extremität gekennzeichnet ist (Juottonen et al., 2002; Maihofner et al., 2003). Diese Ergebnisse sollte mit MEG-Messungen repliziert und im Zuge der Hypothese einer verstärkten Plastizität zu einer verstärkten Veränderung nach der Stimulation mit tDCS und rTMS führen. Im Gegensatz zur Literatur zeigen die Ergebnisse dieser Studie keine signifikante Verkleinerung der Thetawinkeldistanz zwischen Daumen und kleinem Finger der betroffenen Hand im Vergleich mit der gesunden Hand. Im Mittelwertvergleich scheint die gesunde Hand sogar eine geringere Distanz zwischen D1 und D5 aufzuweisen. Da es sich um eine sehr geringe Stichprobe handelt (N=3-6), die auf Grund der Erkrankung sowie Unterschieden in Alter und betroffener Seite sehr heterogen sind, ist eine klare Aussage in diesem Punkt nicht möglich. Durch die kleine Anzahl an Patienten ist es nicht möglich auf Altersunterschiede, Erkrankungsdauer und betroffene Seite bzw. bevorzugte Seite zu kontrollieren. Bei gesunden Versuchspersonen wird bei Testung der bevorzugten Hand häufig über unterschiedliche Effekte zwischen den Händen berichtet, die es erschweren, innerhalb der Versuchsperson Vergleiche zwischen links und rechts durchzuführen (z.B. Armstrong et al., 1999). Diese Problematik ist bei Patienten, vor allem wenn sie an der nicht bevorzugten Hand erkrankt sind, erschwert. Weiterhin kommen durch die, vor allem bei längerer Dauer der Erkrankung, starke Beanspruchung der gesunden Hand Belastungsprobleme hinzu.

Die Hypothese, dass die erkrankte Seite im Vergleich zur gesunden durch eine verstärkte Plastizität nach der Intervention eine stärkere Verkleinerung aufweist (Juottonen et al., 2002; Maihofner et al., 2003; Schwarz, 2006; Gustin, 2007), kann hier nicht bestätigt werden. Hier zeigt sich bei der graphischen Auswertung im Mittel die Tendenz, dass die erkrankte Seite sich weiter verkleinert, die gesunde Extremität eine größere Thetawinkeldistanz und dadurch eine tendenzielle Vergrößerung zeigt (Abbildung 17), was mit der Ausgangshypothese übereinstimmen würde. Da die Heterogenität in der Versuchsgruppe jedoch sehr groß ist, kann dazu keine klare Aussage getroffen werden. Die Versuchsgruppe muss wesentlich vergrößert werden und eine Kontrolle auf Alter, Erkrankungsdauer, Händigkeit und Zyklusphase wäre zu empfehlen. Auf Tageszeit als Faktor wurde kontrolliert; alle Messungen fanden am frühen Nachmittag statt.

3.4.2 Teilstudie zum Therapieverlauf

3.4.2.1 Schmerzverlauf

In Studien kann gezeigt werden, dass eine anodale DC Stimulation motorisches Lernen unterstützt (Hummel et al., 2005b; Hummel und Cohen, 2006). Es kristallisiert sich immer deutlicher heraus, dass eine tDCS allein keine sinnvolle Methode ist, um Lernen anzustoßen, sondern eine Kombination aus Stimulation mit Lernaufgabe bessere Erfolge aufzeigt (Stagg et al., 2011).

Die Schmerzstärke wurde von den Patienten in einem Schmerztagebuch drei Mal täglich über den gesamten Zeitraum der Studienteilnahme notiert. Die Mittelwerte der Baseline-Messung wurden mit den Mittelwertdaten über jeweils einen zweiwöchigen Zeitraum nach der jeweiligen Stimulation verglichen. Dabei zeigt die vorliegende Studie zeigt, trotz geringer Patientenzahl, eine hoch signifikante Schmerzreduktion nach anodaler Stimulation. Eine signifikante Schmerzsenkung ist auch nach Placebo-Stimulation zu sehen. Weiterhin ist ein signifikanter Unterschied in den Schmerzleveln zwischen anodaler und Placebo-Stimulation zu finden.

Wenn man der Zeitlinie folgt, ergibt sich eine signifikante Schmerzverringerng zwischen der Prä-Messung und dem ersten sowie zwischen Baseline und dem zweiten Messzeitpunkt. Keine signifikanten Veränderungen ergeben sich zwischen den beiden Interventionszeitpunkten (t_2 , t_3). Daraus lässt sich schließen, dass die signifikanten Effekte der anodalen Stimulation nicht auf einen Reihenfolgeeffekt zurückzuführen sind, sondern durch die Intervention eine Schmerzreduktion erreicht werden konnte.

Die Daten können so interpretiert werden, dass auch durch das Training allein ein signifikanter Schmerzrückgang erreicht werden kann, wie auch in der Pilotstudie an drei Patienten gezeigt wird (Schmid, 2007). Durch die zusätzliche anodale Stimulation verstärkt sich der Trainingseffekt, wie auch in Rehabilitationsstudien bei Schlaganfallpatienten gezeigt wird (Hummel et al., 2005b), signifikant.

3.4.2.2 Kortikale Plastizität

Die kortikalen Veränderungen, die in Verbindung mit chronischen Schmerzerkrankungen gefunden wurden und mit den Schmerzen korrelieren (z.B. Flor et al., 1995; Juottonen et al., 2002), werden bei erfolgreicher Schmerztherapie zurückgedrängt (Gustin et al., 2010; Birbaumer et al., 1997; Flor et al., 2001; Moseley et al., 2008). Bei CRPS-Patienten kann eine Verkleinerung der Repräsentationsareale in S1 und M1 nachgewiesen werden z.B. (Maihofner et al., 2003), wohingegen eine durch Training eine Vergrößerung der entsprechenden Areale erreicht wird (Moseley et al., 2008).

Während bzw. nach der anodalen tDCS in Kombination mit dem sensorischen Training ist ein Schmerzurückgang zu verzeichnen. Anodale tDCS führt durch Erhöhung der lokalen Exzitabilität des motorischen Kortex zu einer größeren Schmerzreduktion als Placebo-Stimulation (Fregni et al., 2006c). Mit dem Rückgang der kortikalen Reorganisation (S1 und M1) geht ein Rückgang der Schmerzen einher (Lotze et al., 1999).

Als Maß der kortikalen Veränderung sollte die Differenz des Thetawinkels von Daumen und kleinem Finger entlang des Gyrus centralis genutzt werden (Braun et al., 2000). Von einer veränderten Repräsentation zwischen gesunder und erkrankter Hand wäre bei unterschiedlichen Thetawinkel-Differenzen zwischen gesunder und erkrankter Hand auszugehen, da Rossini et al. (Rossini et al., 1994) von einer bilateral-symmetrischen Repräsentation in beiden Hemisphären berichtet. Die vorliegende Studie zeigt anhand der MEG-Daten keine signifikante Verkleinerung der kortikalen Repräsentation der erkrankten Hand im Vergleich zur gesunden Hand vor der Therapie. Dass keine kortikalen Veränderungen in S1 nachweisbar sind, kann an verschiedenen Faktoren liegen. Eine Rolle spielt sicherlich die geringe Anzahl an Patienten, die den MEG-Teil der Studie durchlaufen konnten (N=3) und deren große Heterogenität.

Kortikale Veränderungen in S1 sind mit Veränderungen in M1 gekoppelt (Karl et al., 2001; van Meeteren NL et al., 1997; Pavlides et al., 1993). Daher wäre zu erwarten dass sich Veränderungen in S1 auch in M1 spiegeln. Auch dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Bei den Ableitungen der MEPs ist das Fehlen der Effekte möglicherweise durch die geringe Fallzahl (N=5) und die heterogene Patientengruppe zu erklären.

Wie genau die tDCS beim Probanden wirkt ist noch nicht vollständig geklärt. Wie auch bei der kortikalen Reorganisation bei chronischen Schmerzpatienten wird bei tDCS die Hypothese postuliert, dass es sich bei den Lernprozessen um Demaskierungsprozesse handeln könnte. De Xivry et al. (Orban de Xivry et al., 2011) schlagen vor, dass die kurzzeitigen Effekte der tDCS über Hemmung GABAerger Synapsen abläuft und dadurch existierende Vernetzungen zwischen Neuronen enthemmt werden. Die Neusynthese von Spines bzw. die Verstärkung der synaptischen Kopplung werden als längerfristige Effekte der anodalen tDCS über NMDA-Rezeptoren angeregt. Ein möglicher Grund der fehlenden Resultate der MEG-Messung könnte sein, dass die kurzfristigen Effekte nicht lange genug angehalten haben und das Anstoßen der langfristigen Effekte noch nicht zur Anschaltung der Proteinbiosynthese geführt hat.

3.4.2.3 Psychometrische Daten

Die Beeinträchtigung in Bereichen des täglichen Lebens ist durch chronische Schmerzen sehr hoch. Einhergehend mit einer signifikanten Schmerzreduktion ist eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung zu erwarten. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit so nicht gezeigt werden. Beim Mittelwertvergleich ist ein tendenzieller Rückgang der Beeinträchtigung zu sehen, der aber nicht signifikant ist. In einzelnen Bereichen des täglichen Lebens ist eine Minderung der Beeinträchtigung zu sehen. Im familiären/häuslichen Bereich gibt es eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung zwischen der Baseline-Messung und der anodalen Stimulation. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Patienten durch die Kombination von anodaler Stimulation und Training die Hand im alltäglichen Leben, insbesondere bei häuslichen Verpflichtungen wieder besser einsetzen können, da eine verbesserte Beweglichkeit der Finger im Haushaltsbereich eine größere Rolle spielt (Kemler und Furnee, 2002).

In der vorgestellten Studie ist im Hinblick auf die „sozialen Aktivitäten“ ein signifikanter Rückgang sowohl bei anodaler als auch bei Placebo-Stimulation zu sehen. Dies kann auf einen Reihenfolgeeffekt zurückgeführt werden, da ebenfalls zwischen der Baseline-Messung und der ersten Intervention ein signifikanter Rückgang in der Beeinträchtigung verzeichnet wird. Vielleicht ist ein Erklärungsansatz, dass die Patienten als Anstoß von vermehrten sozialen Aktivitäten den Besuch unseres Instituts hatten. Die Feststellung, dass die Schmerzen durch soziale Aktivität nicht verstärkt werden, könnte eine Weiterführung dieses Verhaltens zur Folge haben.

Weiterhin lässt sich durch die Intervention im Vergleich zur Prä-Messung eine geringere Beeinträchtigung im Berufsbereich feststellen. Diese signifikante Verbesserung tritt sowohl bei anodaler als auch bei Placebo-Stimulation auf. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten eine positive Verstärkung durch die Trainingserfolge erfahren haben und diese operanten Konditionierungsmechanismen sich auf andere „Arbeitsbereiche“ übertragen.

Im Bereich „Selbstversorgung“ gibt es in der durchgeführten Studie ebenfalls eine signifikante Verbesserung sowohl zwischen Baseline und anodaler, als auch zwischen anodaler und Placebo-Stimulation. Diesem positiven Ergebnis könnte, wie schon im Bereich „Haushalt“ vermutet wurde, eine durch das Training verstärkte Beweglichkeit der Finger bzw. Hand zu Grunde liegen.

3.4.2.4 Performance

Studien bei Schlaganfallpatienten legen nahe, dass durch eine anodale tDCS im Vergleich mit einer Placebo-Stimulation die Ergebnisse bei motorischen Lernparadigmen signifikant verbessert werden können (Celnik et al., 2007; Hummel und Cohen, 2006; Zimerman et al., 2012). Eine signifikant verbesserte Trainingsleistung war im Vergleich zwischen anodaler und Placebo-Stimulation bei dieser Studie nicht zu verzeichnen. Die Performanceleistung unterscheidet sich Interindividuell mit einem Range zwischen 25 und 224 erfüllten Plättchen in 20 Minuten sehr stark. Optisch legt der Mittelwertvergleich einen Lerneffekt zwischen dem ersten und dem zweiten Zeitpunkt nahe. Dies könnte mit einer Konsolidierung der Lerneffekte, wie von Cohen et al. (Cohen et al., 2005) bei Bewegungslernen beschrieben, zusammenhängen.

Die fehlenden Unterschiede in den Performancedaten können mit dem großen Altersunterschied in der Patientengruppe zusammenhängen. In verschiedenen Studien wird gezeigt, dass sich Lernenmechanismen im Gehirn zwischen jüngeren und älteren Erwachsenen unterscheiden. In einer Studie von Lin et al. (Lin et al., 2012) werden bei zwei Gruppen (jüngere Erwachsene und ältere Erwachsene) Unterschiede in den aktiven Hirnregionen beim Lernen motorischer Aufgaben festgestellt. Verschiedene Studien zeigen, dass auch die Performanceleistung bei motorischen und kognitiven Lernaufgaben zwischen älteren und jüngeren Erwachsenen unterschiedlich ist (z.B. Stevens et al., 2008; McDowd und Craik, 1988; Craik und McDowd, 1987).

Auf Grund der kleinen Stichprobe kann die Gruppe nicht daraufhin untersucht werden, ob durch den Faktor betroffene bevorzugte Hand und betroffene nicht-bevorzugte Hand Performanceunterschiede zu erkennen sind. In mehreren Studien wird auf Unterschiede zwischen links- und rechtshändigen Versuchspersonen sowohl in der Greifkraft der bevorzugten versus der nicht-bevorzugten Hand (Armstrong und Oldham, 1999) wie auch in der Druckschmerzschwelle (Ozcan et al., 2004). Dabei gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Händen bei Linkshändern. Bei gesunden Versuchspersonen werden in einer Studie von Boggio et al. Lerneffekte nur auf der nicht-bevorzugten Hand gefunden (Boggio et al., 2006).

Bei Betrachtung der Patienten als Einzelfälle wäre eine Interpretation der Daten durch zusätzliche Informationen über die Patienten begründbar. Ein Beispiel ist ein Patient, der, während er an der Studie teilgenommen hat, seinen Job verlor und durch diesen externen Schock, die dadurch resultierende erhöhte Ängstlichkeit und das erhöhte chronische Distress Level eine Verstärkung der Schmerzen erfahren hat (Rhudy und Meagher, 2000).

4 AUSBLICK

Die vorgelegte Arbeit stellt Studien vor, die sich zum einen mit der Grundlagenfrage beschäftigt, ob bei CRPS Patienten eine erhöhte Vulnerabilität gegen maladaptive Plastizitätsprozesse vorliegt und versucht zum anderen einen Therapieansatz, der aus einer Kombination von sensomotorischem Training und transkranieller Gleichstromstimulation besteht, zu evaluieren. Auf Grund der schwierigen Patientensuche und der daraus resultierenden geringen Stichprobenzahl kann nur ein signifikantes Ergebnis aus den erhobenen Daten gewonnen werden. Die Schmerzeinschätzung geht durch das sensomotorische Training signifikant zurück und unter anodaler Gleichstromstimulation verstärkt sich dieser Effekt, so dass er trotz der kleinen Stichprobengröße hochsignifikant wird.

In anderen Studien konnte beobachtet werden, dass sowohl bei gesunden Versuchspersonen als auch beispielsweise bei Schlaganfallpatienten durch eine anodale tDCS über M1 während des Trainings eine signifikant bessere Leistung erzielt werden kann (Zimerman et al., 2012). Wobei sich immer mehr herauszukristallisieren scheint, dass anodale tDCS nur dann eine lernverstärkende Wirkung zeigt, wenn während der Stimulation eine motorische Aufgabe zu lösen ist (Reis und Fritsch, 2011).

Zur Frage wohin diese Ergebnisse weisen. Das sensomotorische Training liefert sehr gute Möglichkeiten um die Patienten selbstständig zu Hause trainieren zu lassen. Die Vermutung liegt nahe, dass die Stimulationseffekte durch eine regelmäßige Durchführung der Kombinationstherapie verstärkt werden können, da in anderen Rehabilitationsstudien bei repetitiver Kopplung bessere Effekte erzielt werden konnten. Dies könnte sich auch auf die Schmerzeinschätzung auswirken. Wobei Vorsicht geboten ist, da zu exzessives Training über die Schmerzgrenze hinaus einen gegenteiligen Effekt haben kann, da sich die „Abspeicherung“ im Schmerzgedächtnis verstärkt.

In weiteren Studien muss untersucht werden, ob eine regelmäßige anodale Stimulation während des Trainings zu einer signifikanten Verbesserung der Beweglichkeit der Hand führt und desweiteren eine größere Schmerzreduktion erreicht werden kann. Bei der Durchführung sollte darauf geachtet werden, dass Daten von einer größeren Patientengruppe, die besser auf Alter, Geschlecht, etc. kontrolliert werden kann, erhoben werden.

Außerdem ist geplant das Training allein bei einer größeren Patientengruppe anzuwenden. Dabei muss eruiert werden, ob das von unserer Arbeitsgruppe selbstentwickelte sensomotorische Training im Vergleich mit anderen Trainingsarten signifikant bessere Erfolge erzielt.

Als weiteren Ansatz wäre zu klären, auf welche zellulären Mechanismen die Erfolge des Trainings zurückzuführen sein könnten.

5 LITERATUR

- Abraham W. C. und Bear M. F.** (1996) Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 19(4):126-30.
- Aguilar J., Humanes-Valera D., Alonso-Calvino E., Yague J. G., Moxon K. A., Oliviero A. und Foffani G.** (2010) Spinal cord injury immediately changes the state of the brain. *J Neurosci*, 30(22):7528-37.
- Alexander J. und Black A.** (1992) Pain mechanisms and the management of neuropathic pain. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 5(2):228-34.
- Ali Z., Raja S. N., Wesselmann U., Fuchs P. N., Meyer R. A. und Campbell J. N.** (2000) Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 88(2):161-8.
- Apkarian A. V., Bushnell M. C., Treede R. D. und Zubieta J. K.** (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4):463-84.
- Armstrong C. A. und Oldham J. A.** (1999) A comparison of dominant and non-dominant hand strengths. *J Hand Surg Br*, 24(4):421-5.
- Azad S. und Zieglgänsberger W.** (2003) [What do we know about the state of chronic pain?]. *Schmerz*, 17(6):441-4.
- Bantick S. J., Wise R. G., Ploghaus A., Clare S., Smith S. M. und Tracey I.** (2002) Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 125:310-9.
- Baron R.** (2000) [Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]. *Anaesthesist*, 49(5):373-86.
- Baron R., Binder A., Ulrich W. und Maier C.** (2002) [Complex regional pain syndrome. Reflex sympathetic dystrophy and causalgia]. *Der Nervenarzt*, 73(4):305-18.
- Baron R., Binder A., Ulrich W. und Maier C.** (2003) [Complex regional pain syndrome. Sympathetic reflex dystrophy and causalgia]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 17(3):213-26.
- Baron R.** (2006) Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*, 2(2):95-106.
- Basbaum A. I. und Woolf C. J.** (1999) Pain. *Curr Biol*, 9(12):R429-31.

- Basbaum A. I. und Jessell T. M.** (2000) The perception of pain. In: Kandel E. R., Schwartz J. H. und Jessell T. M. (Hrsg.) Principles of Neuroscience. McGrawhill, p.472-91.
- Baumer T., Demiralay C., Hidding U., Bikmullina R., Helmich R. C., Wunderlich S., Rothwell J., Liepert J., Siebner H. R. und Munchau A.** (2007) Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp. *Mov Disord*, 22(1):81-90.
- Bear M. F. und Malenka R. C.** (1994) Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol*, 4(3):389-99.
- Becerra L. R., Breiter H. C., Stojanovic M., Fishman S., Edwards A., Comite A. R., Gonzalez R. G. und Borsook D.** (1999) Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med*, 41(5):1044-57.
- Bechara A., Tranel D. und Damasio H.** (2000) Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(Pt11):2189-202.
- Bienenstock E. L., Cooper L. N. und Munro P. W.** (1982) Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2(1):32-48.
- Bingel U., Glascher J., Weiller C. und Buchel C.** (2004) Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex*, 14(12):1340-5.
- Birbaumer N., Flor H., Lutzenberger W. und Elbert T.** (1995) The Corticalization of Chronic Pain. *Pain and the Brain*, 22:331-43.
- Birbaumer N., Lutzenberger W., Montoya P., Larbig W., Unertl K., Topfner S., Grodd W., Taub E. und Flor H.** (1997) Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci*, 17(14):5503-8.
- Birbaumer N. und Schmidt R.** (2010a) Zellen und Zellverbände, besonders des Nervensystems. In: Birbaumer N. und Schmidt R. (Hrsg.) *Biologische Psychologie*. Springer Verlag, Heidelberg. S.11-23.
- Birbaumer N. und Schmidt R.** (2010b) Nozizeption und Schmerz. In: Birbaumer N. und Schmidt R. (Hrsg.) *Biologische Psychologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. S.342-73.

- Birklein F., Sittl R., Spitzer A., Claus D., Neundorfer B. und Handwerker H. O.** (1997) Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain*, 69(1-2):49-54.
- Birklein F. und Handwerker H. O.** (2001) Complex regional pain syndrome: how to resolve the complexity? *Pain*, 94(1):1-6.
- Birklein F. und Rowbotham M. C.** (2005) Does pain change the brain? *Neurology*, 65(5):666-7.
- Birklein F., Baron R., Maier C., Sommer C., Tölle T. R., Gragl G., Löscher W. und Humm A.**, (2008) Diagnostik und Therapie komplexer und regionaler Schmerzsyndrome (CRPS). Georg Thieme Verlag.
- Blumberg H.** (1992) Clinical, pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: Jänig W. und Schmidt R. F. (Hrsg.) Pathophysiological mechanisms and clinical implications. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, Weinheim. S.29-50.
- Boggio P. S., Castro L. O., Savagim E. A., Braite R., Cruz V. C., Rocha R. R., Rigonatti S. P., Silva M. T. und Fregni F.** (2006) Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett*, 404(1-2):232-6.
- Braun C., Kaiser S., Kincses W.-E. und Elbert T.** (1997) Confidence interval of single dipole locations based on EEG data. *Brain Topogr*, 10(1):31-9.
- Braun C., Schweizer R., Elbert T., Birbaumer N. und Taub E.** (2000a) Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci*, 20(1):446-50.
- Braun C., Wilms A., Schweizer R., Godde B., Preissl H. und Birbaumer N.** (2000b) Activity patterns of human somatosensory cortex adapt dynamically to stimulus properties. *Neuroreport*, 11(13):2977-80.
- Braun C., Heinz U., Schweizer R., Wiech K., Birbaumer N. und Topka H.** (2001) Dynamic organization of the somatosensory cortex induced by motor activity. *Brain*, 124(Pt 11):2259-67.
- Braun C., Haug M., Wiech K., Birbaumer N., Elbert T. und Roberts L. E.** (2002) Functional organization of primary somatosensory cortex depends on the focus of attention. *Neuroimage*, 17(3):1451-8.
- Braun C., Schweizer R., Heinz U., Wiech K., Birbaumer N. und Topka H.** (2003) Task-specific plasticity of somatosensory cortex in patients with writer's cramp. *Neuroimage*, 20(2):1329-38.

- Bruehl S., Husfeldt B., Lubenow T. R., Nath H. und Ivankovich A. D.** (1996) Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain*, 67(1):107-14.
- Bruehl S., Harden R. N., Galer B. S., Saltz S., Bertram M., Backonja M., Gayles R., Rudin N., Bhugra M. K. und Stanton-Hicks M.** (1999a) 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(1-2):147-54.
- Bruehl S., McCubbin J. A. und Harden R. N.** (1999b) Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 23(6):877-90.
- Bryant P. R., Kim C. T. und Millan R.** (2002) The rehabilitation of causalgia (complex regional pain syndrome-type II). *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 13(1):137-57.
- Bushnell M. C., Duncan G. H., Hofbauer R. K., Ha B., Chen J. I. und Carrier B.** (1999) Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14):7705-9.
- Butefisch C. M., Khurana V., Kopylev L. und Cohen L. G.** (2004) Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol*, 91(5):2110-6.
- C. P., E. M. und H. A.** (1993) Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 70(2):733-41.
- Celnik P., Hummel F., Harris-Love M., Wolk R. und Cohen L. G.** (2007) Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 88(11):1369-76.
- Chen J. I., Ha B., Bushnell M. C., Pike B. und Duncan G. H.** (2002) Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J Neurophysiol*, 88(1):464-74.
- Cohen D. A., Pascual-Leone A., Press D. Z. und Robertson E. M.** (2005) Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(50):18237-41.
- Craik F. I. und McDowd J. M.** (1987) Age differences in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 13(3):474-9.

- Crombez G., Vlaeyen J. W. S., Heuts P. H. T. G. und Lysens R.** (1999) Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain*, 80(1-2):329-39.
- Davis K. D., Taub E., Duffner F., Lozano A. M., Tasker R. R., Houle S. und Dostrovsky J. O.** (2000) Activation of the anterior cingulate cortex by thalamic stimulation in patients with chronic pain: a positron emission tomography study. *J Neurosurg*, 92(1):64-9.
- de Rooij A. M., Florencia Gosso M., Haasnoot G. W., Marinus J., Verduijn W., Claas F. H., van den Maagdenberg A. M. und van Hilten J. J.** (2009) HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia. *Pain*, 145(1-2):82-5.
- Dertwinkel R., Strumpf M. und Zenz M.** (1998) [Sympathetic reflex dystrophy and phantom pain. Diagnosis, therapy and prognosis]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 92(1):35-40.
- Deutschl G., Blumberg H. und Lucking C. H.** (1991) Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol*, 48(12):1247-52.
- Dijkstra P. U., Groothoff J. W., ten Duis H. J. und Geertzen J. H.** (2003) Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain*, 7(5):457-62.
- Dilek B., Yemez B., Kizil R., Kartal E., Gulbahar S., Sari O. und Akalin E.** (2012) Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatol Int*, 32(4):915-20.
- Drummond P. D.** (2001) Mechanism of complex regional pain syndrome: no longer excessive sympathetic outflow? *Lancet*, 358(9277):168-70.
- Elbert T., Rockstroh B., Lutzenberger W., Kessler M. und Pietrowsky R.** (1988) Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. *Psychophysiology*, 25(1):25-9.
- Elbert T., Flor H., Birbaumer N., Knecht S., Hampson S., Larbig W. und Taub E.** (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, 5(18):2593-7.
- Elbert T., Junghofer M., Scholz B. und Schneider S.** (1995a) The separation of overlapping neuromagnetic sources in first and second somatosensory cortices. *Brain Topogr*, 7(4):275-82.

- Elbert T., Pantev C., Wienbruch C., Rockstroh B. und Taub E.** (1995b) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270(5234):305-7.
- Elbert T., Sterr A., Flor H., Rockstroh B., Knecht S., Pantev C., Wienbruch C. und Taub E.** (1997) Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res*, 117(1):161-4.
- Engel G. L.** (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286):129-36.
- Evans J. A.** (1946) Reflex sympathetic dystrophy. *Surgical Clinics of North America*, 26:435-48.
- Faucett J. A.** (1994) Depression in painful chronic disorders: the role of pain and conflict about pain. *J Pain Symptom Manage*, 9(8):520-6.
- Fishbain D. A., Cutler R., Rosomoff H. L. und Rosomoff R. S.** (1997) Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain*, 13(2):116-37.
- Fleming S. M., Huijgen J. und Dolan R. J.** (2012) Prefrontal contributions to metacognition in perceptual decision making. *J Neurosci*, 32(18):6117-25.
- Flor H., Elbert T., Knecht S., Wienbruch C., Pantev C., Birbaumer N., Larbig W. und Taub E.** (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531):482-4.
- Flor H., Braun C., Elbert T. und Birbaumer N.** (1997) Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, 224(1):5-8.
- Flor H. und Elbert T.** (1998) Maladaptive Consequences of Cortical Reorganization in Humans. *NeuroScience News*, 1(5):4-11.
- Flor H., Denke C., Schaefer M. und Grusser S.** (2001) Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet*, 357(9270):1763-4.
- Flor H., Nikolajsen L. und Staehelin Jensen T.** (2006) Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 7(11):873-81.
- Flor H. und Turk D. C.** (2011) Basic concepts for the assessment and treatment of chronic pain. In: *Chronic pain: an integrated biobehavioral approach*. IASP Press, Seattle. p.3-23.

- Florence S. L., Taub H. B. und Kaas J. H.** (1998) Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. *Science*, 282(5391):1117-21.
- Fregni F., Boggio P. S., Lima M. C., Ferreira M. J., Wagner T., Rigonatti S. P., Castro A. W., Souza D. R., Riberto M., Freedman S. D., Nitsche M. A. und Pascual-Leone A.** (2006a) A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2):197-209.
- Fregni F., Boggio P. S., Valle A. C., Rocha R. R., Duarte J., Ferreira M. J., Wagner T., Fecteau S., Rigonatti S. P., Riberto M., Freedman S. D. und Pascual-Leone A.** (2006b) A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*, 37(8):2115-22.
- Fregni F., Gimenes R., Valle A. C., Ferreira M. J., Rocha R. R., Natalle L., Bravo R., Rigonatti S. P., Freedman S. D., Nitsche M. A., Pascual-Leone A. und Boggio P. S.** (2006c) A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54(12):3988-98.
- Fregni F., Freedman S. und Pascual-Leone A.** (2007) Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*, 6(2):188-91.
- Frettlöh J. und Maier C.** (2004) Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (M. Sudeck, Kausalgie). In: Basler H. D., Franz C., Kröner-Herwig B. und Rehfisch H.-P. (Hrsg.) *Psychologische Schmerztherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg. S.467-88.
- Gandiga P. C., Hummel F. C. und Cohen L. G.** (2006) Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4):845-50.
- Garcia-Larrea L., Peyron R., Mertens P., Gregoire M. C., Lavenne F., Le Bars D., Convers P., Mauguiere F., Sindou M. und Laurent B.** (1999) Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*, 83(2):259-73.
- Geertzen J. H., de Bruijn-Kofman A. T., de Bruijn H. P., van de Wiel H. B. und Dijkstra P. U.** (1998) Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain*, 14(2):143-7.

- Gelnar P. A., Krauss B. R., Szeverenyi N. M. und Apkarian A. V.** (1998) Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study. *Neuroimage*, 7(4Pt1):261-83.
- Gelnar P. A., Krauss B. R., Sheehe P. R., Szeverenyi N. M. und Apkarian A. V.** (1999) A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage*, 10(4):460-82.
- Geusens P. und van Santen M.** (2000) Algodystrophy. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*, 14(3):499-513.
- Goris J. A. und Van der Laan L.** (2001) Reflex Sympathetic Dystrophy - Another View. *European Journal of Trauma*, 3(27):99-103.
- Gustin S.**, (2006) Behandlungsinuzierte kortikale Reorganisation und Analgesie bei neuropathischen Schmerzen - eine fMRI- und MEG-Studie. Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften.
- Gustin S. M., Schwarz A., Birbaumer N., Sines N., Schmid A. C., Veit R., Larbig W., Flor H. und Lotze M.** (2010) NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain*, 151(1):69-76.
- Halsband U. und Lange R. K.** (2006) Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99(4-6):414-24.
- Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi R. J., Knuutila J. und Lounasmaa O. V.** (1993) Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2):414-87.
- Hautzinger M. und Bailer M.**, (1993) Allgemeine Depressions Skala (ADS) Manual.
- Hebb D. O.** (1949) *The organization of behavior*. Wiley, New York.
- Hlustik P., Solodkin A., Gullapalli R. P., Noll D. C. und Small S. L.** (2001) Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cereb Cortex*, 11(4):312-21.
- Hummel F., Celnik P., Giraux P., Floel A., Wu W. H., Gerloff C. und Cohen L. G.** (2005a) Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt3):490-9.
- Hummel F., Celnik P., Giraux P., Floel A., Wu W. H., Gerloff C. und Cohen L. G.** (2005b) Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128(Pt3):490-9.

- Hummel F. C. und Cohen L. G.** (2005) Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol*, 18(6):667-74.
- Hummel F. C. und Cohen L. G.** (2006) Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*, 5(8):708-12.
- Huse E., Larbig W., Birbaumer N. und Flor H.** (2001a) [Cortical reorganization and pain. Empirical findings and therapeutic implication using the example of phantom pain]. *Schmerz*, 15(2):131-7.
- Huse E., Larbig W., Flor H. und Birbaumer N.** (2001b) The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*, 90(1-2):47-55.
- Janig W.** (1993) [Sympathetic nervous system and pain: ideas, hypotheses, models.]. *Schmerz*, 7(4):226-40.
- Jenkins W. M., Merzenich M. M., Ochs M. T., Allard T. und Guic-Robles E.** (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, 63(1):82-104.
- Jones E. G. und Pons T. P.** (1998) Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 282(5391):1121-5.
- Juottonen K., Gockel M., Silen T., Hurri H., Hari R. und Forss N.** (2002) Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98(3):315-23.
- Kang do H., Son J. H. und Kim Y. C.** (2010) Neuroimaging studies of chronic pain. *Korean J Pain*, 23(3):159-65.
- Karl A., Birbaumer N., Lutzenberger W., Cohen L. G. und Flor H.** (2001) Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*, 21(10):3609-18.
- Katz J. und Melzack R.** (1990) Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 43(3):319-36.
- Keefe F. J., Rumble M. E., Scipio C. D., Giordano L. A. und Perri L. M.** (2004) Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 5(4):195-211.
- Kemler M. A., van de Vusse A. C., van den Berg-Loonen E. M., Barendse G. A., van Kleef M. und Weber W. E.** (1999) HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 53(6):1350-1.

- Kemler M. A., Rijks C. M. und de Vet H. C. W.** (2001) Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy? *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 24(4):272-8.
- Kemler M. A. und Furnee C. A.** (2002) The impact of chronic pain on life in the household. *J Pain Symptom Manage*, 23(5):433-41.
- Kirveskari E., Vartiainen N. V., Gockel M. und Forss N.** (2010) Motor cortex dysfunction in complex regional pain syndrome. *Clin Neurophysiol*, 121(7):1085-91.
- Kleinböhl D., Baus D., Hornberger U. und Hölzl R.** (2005) Schmerzgedächtnis und Sensibilisierung. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2):84-91.
- Knecht S., Henningsen H., Elbert T., Flor H., Hohling C., Pantev C., Birbaumer N. und Taub E.** (1995) Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci Lett*, 201(3):262-4.
- Knecht S. und Ringelstein E. B.** (1999) [Neuronal plasticity exemplified by the somatosensory system]. *Nervenarzt*, 70(10):889-98.
- Kock F. X., Borisch N., Koester B. und Grifka J.** (2003) [Complex regional pain syndrome type I (CRPS I). Pathophysiology, diagnostics, and therapy]. *Orthopade*, 32(5):418-31.
- Köppe C. und Flor H.** (2005) Schmerzgedächtnis und kortikale Plastizität. *psychoneuro*, 31(2):81-3.
- Krause P., Forderreuther S. und Straube A.** (2006a) TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin Neurophysiol*, 117(1):169-76.
- Krause P., Forderreuther S. und Straube A.** (2006b) [Motor cortical representation in patients with complex regional pain syndrome: a TMS study]. *Schmerz*, 20(3):181-4.
- Lang N., Siebner H. R., Ward N. S., Lee L., Nitsche M. A., Paulus W., Rothwell J. C., Lemon R. N. und Frackowiak R. S.** (2005) How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*, 22(2):495-504.
- LeDoux J. E., Cicchetti P., Xagoraris A. und Romanski L. M.** (1990) The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci*, 10(4):1062-9.

- Lefaucheur J. P., Drouot X., Keravel Y. und Nguyen J. P.** (2001a) Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*, 12(13):2963-5.
- Lefaucheur J. P., Drouot X. und Nguyen J. P.** (2001b) Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin*, 31(4):247-52.
- Legrain V., Iannetti G. D., Plaghki L. und Mouraux A.** (2011) The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*, 93(1):111-24.
- Leriche R.** (1916) De la causalgie et de son traitement. Envisagée comme une névrite du sympathique par la dénudation et l'excision des plexus nerveux périartériels. *La presse médicale*, 23,178-80.
- Lin C. H., Chiang M. C., Wu A. D., Iacoboni M., Udompholkul P., Yazdanshenas O. und Knowlton B. J.** (2012) Age related differences in the neural substrates of motor sequence learning after interleaved and repetitive practices. *Neuroimage*, May 11, PMID:22584226.
- Loeser J. D. und Melzack R.** (1999) Pain: an overview. *Lancet*, 353(9164):1607-9.
- Lotze M., Grodd W., Birbaumer N., Erb M., Huse E. und Flor H.** (1999) Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neuroscience*, 2(6):501-2.
- Lotze M., Scheler G., Tan H. R. M., Braun C. und Birbaumer N.** (2003) The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage*, 20(3):1817-29.
- Lynch M. E.** (1992) Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of the adult and paediatric literature. *Pain*, 49(3):337-47.
- Maihofner C., Handwerker H. O., Neundorfer B. und Birklein F.** (2003) Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61(12):1707-15.
- Maihofner C., Handwerker H. O., Neundorfer B. und Birklein F.** (2005) Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? *Neurology*, 65(2):311-3.
- McBeth J., Macfarlane G. J. und Silman A. J.** (2002) Does chronic pain predict future psychological distress? *pain*, 96(3):239-45.

- McDowd J. M. und Craik F. I.** (1988) Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 14(2):267-80.
- Melzack R. und Wall P. D.** (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(699):971-9.
- Mense S. S.** (2004) [Functional neuroanatomy for pain stimuli. Reception, transmission, and processing]. *Schmerz*, 18(3):225-37.
- Messlinger K.** (1997) [What is nociceptor] Was ist ein Nozizeptor? *Schmerz* (Berlin, Germany), 11(5):353-66.
- Miller B. T. und D'Esposito M.** (2012) Spatial and temporal dynamics of cortical networks engaged in memory encoding and retrieval. *Front Hum Neurosci*, 6:109.
- Miltner W., Johnson R., Jr., Braun C. und Larbig W.** (1989) Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention. *Pain*, 38(3):303-12.
- Miron D., Duncan G. H. und Bushnell M. C.** (1989) Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain*, 39(3):345-52.
- Mitchell S. W.** (1872) *Injury of nerves and their consequences*. Lippincott, Philadelphia.
- Montoya P., Ritter K., Huse E., Larbig W., Braun C., Topfner S., Lutzenberger W., Grodd W., Flor H. und Birbaumer N.** (1998) The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci*, 10(3):1095-102.
- Moseley G. L., Zalucki N. M. und Wiech K.** (2008) Tactile discrimination, but not tactile stimulation alone, reduces chronic limb pain. *Pain*, 137(3):600-8.
- Moseley I.** (1995) Imaging the adult brain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(1):7-21.
- Mutso A. A., Radzicki D., Baliki M. N., Huang L., Banisadr G., Centeno M. V., Radulovic J., Martina M., Miller R. J. und Apkarian A. V.** (2012) Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci*, 32(17):5747-56.
- Nitsche M. A. und Paulus W.** (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527(Pt3)633-9.
- Nitsche M. A., Seeber A., Frommann K., Klein C. C., Rochford C., Nitsche M. S., Fricke K., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Paulus W. und Tergau F.** (2005)

Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 568(Pt1):291-303.

Nitsche M. A., Doemkes S., Karakose T., Antal A., Liebetanz D., Lang N., Tergau F. und Paulus W. (2007) Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97(4):3109-17.

Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R. und Tank D. W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24):9868-72.

Orban de Xivry J. J., Marko M. K., Pekny S. E., Pastor D., Izawa J., Celnik P. und Shadmehr R. (2011) Stimulation of the human motor cortex alters generalization patterns of motor learning. *J Neurosci*, 31(19):7102-10.

Oyen W. J., Arntz I. E., Claessens R. M., Van der Meer J. W., Corstens F. H. und Goris R. J. (1993) Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain*, 55(2):151-7.

Ozcan A., Tulum Z., Pinar L. und Baskurt F. (2004) Comparison of pressure pain threshold, grip strength, dexterity and touch pressure of dominant and non-dominant hands within and between right- and left-handed subjects. *J Korean Med Sci*, 19(6):874-8.

Pascual-Leone A. und Torres F. (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116(Pt1)39-52.

Passard A., Attal N., Benadhira R., Brasseur L., Saba G., Sichere P., Perrot S., Januel D. und Bouhassira D. (2007) Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*, 130(Pt10):2661-70.

Penfield W. und Boldrey E. (1937) Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Brain*, 60(4):389-443.

Perez R. S. G. M., Kwakkel G., Zuurmond W. W. A. und de Lange J. J. (2001) Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): A research synthesis of 21 randomized clinical trials. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(6):511-26.

Petrovic P., Petersson K. M., Ghatan P. H., Stone-Elander S. und Ingvar M. (2000) Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *pain*, 85(1-2):19-30.

- Peyron R., Garcia-Larrea L., Gregoire M. C., Costes N., Convers P., Lavenne F., Mauguiere F., Michel D. und Laurent B.** (1999) Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain*, 122(Pt9):1765-80.
- Pleger B., Janssen F., Schwenkreis P., Volker B., Maier C. und Tegenthoff M.** (2004a) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett*, 356(2):87-90.
- Pleger B., Tegenthoff M., Schwenkreis P., Janssen F., Ragert P., Dinse H. R., Volker B., Zenz M. und Maier C.** (2004b) 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(1):115-9.
- Pleger B., Tegenthoff M., Ragert P., Forster A. F., Dinese H. R., Schwenkreis P., Nicolas V. und Maier C.** (2005) Sensorimotor returning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction (vol 57, p425, 2005). *Annals of Neurology*, 57(4):609.
- Ploner M., Schmitz F., Freund H. J. und Schnitzler A.** (1999) Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol*, 81(6):3100-4.
- Ploner M., Schmitz F., Freund H. J. und Schnitzler A.** (2000) Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 83(3):1770-6.
- Ploner M. und Schnitzler A.** (2004) [Cortical representation of pain]. *Nervenarzt*, 75(10):962-9.
- Purdy C. A. und Miller S. J.** (1992) Reflex sympathetic dystrophy syndrome. In: McGlamry E. D., Downey M. S., Camasta C. und Martin D. E. (Hrsg.) *Comprehensive textbook for foot surgery*. Williams and Wilkins, London. p1124-34.
- Quartarone A., Rizzo V., Bagnato S., Morgante F., Sant'Angelo A., Romano M., Crupi D., Girlanda P., Rothwell J. C. und Siebner H. R.** (2005) Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*, 128(Pt8):1943-50.
- Reis J. und Fritsch B.** (2011) Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol*, 24(6):590-6.
- Rhudy J. L. und Meagher M. W.** (2000) Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84(1):65-75.

- Rommel O., Willweber-Strumpf A., Wagner P., Surall D., Malin J. P. und Zenz M.** (2005) [Psychological abnormalities in patients with complex regional pain syndrome (CRPS)]. *Schmerz*, 19(4):272-84.
- Rossini P. M., Narici L., Martino G., Pasquarelli A., Peresson M., Pizzella V., Tecchio F. und Romani G. L.** (1994) Analysis of interhemispheric asymmetries of somatosensory evoked magnetic fields to right and left median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(6):476-82.
- Sandkuhler J.** (2000) Learning and memory in pain pathways. *pain*, 88(2):113-8.
- Schadrack J. und Zieglgansberger W.** (2000) Activity-dependent changes in the pain matrix. *Scand J Rheumatol Suppl*, 113:19-23.
- Schaible H.-G. und Schmidt R. F.** (2000) Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt R. F., Thews G. und Lang F. (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer Medizin, Heidelberg. S.236-50.
- Schmid A. C.**, (2007) Effekt eines sensomotorischen Trainings auf Schmerz undmkortikale Reorganisation bei Patienten mit Komplexem Regionalem Schmerzsyndrom (CRPS), Zulassungsarbeit.
- Schmid A. C.** (2011) Pathophysiological Aspects of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Aktuelle Rheumatologie*, 36(1):23-7.
- Schnitzler A. und Ploner M.** (2000) Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*, 17(6):592-603.
- Schwarz A.**, (2006) Zusammenhang zwischen neuronalen Mechanismen und chronischem Schmerz - Effekt eines NMDA-Rezeptor Antagonist kombiniert mit Morphin: am Beispiel des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS). Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften.
- Schweizer R., Braun C., Fromm C., Wilms A. und Birbaumer N.** (2001) The distribution of mislocalizations across fingers demonstrates training-induced neuroplastic changes in somatosensory cortex. *Exp Brain Res*, 139(4):435-42.
- Schwenkreis P. und Tegenthoff M.** (2005) Neuroplastizität - Zentralnervöse Veränderungen bei chronischen Schmerzsyndromen. *Klinikerzt*, 34(6):180-84.
- Schwenkreis T., Pleger B. und Tegenthoff M.** (2007) Schmerz. In: Siebner H. R. und Ziemann U. (Hrsg.) *Das TMS-Buch*. Transkranielle Magnetstimulation. Springer Medizin, Heidelberg. S.599-607.
- Siebner H. R., Lang N., Rizzo V., Nitsche M. A., Paulus W., Lemon R. N. und Rothwell J. C.** (2004) Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial

- magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 24(13):3379-85.
- Sieweke N., Birklein F., Riedl B., Neundorfer B. und Handwerker H. O.** (1999) Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain*, 80(1-2):171-7.
- Sinis N., Birbaumer N., Gustin S., Schwarz A., Bredanger S., Becker S. T., Unertl K., Schaller H. E. und Haerle M.** (2007) Memantine treatment of complex regional pain syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain*, 23(3):237-43.
- Stagg C. J., Jayaram G., Pastor D., Kincses Z. T., Matthews P. M. und Johansen-Berg H.** (2011) Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5):800-4.
- Stanton-Hicks M., Janig W., Hassenbusch S., Haddox J. D., Boas R. und Wilson P.** (1995) Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63(1):127-33.
- Stefan K., Kunesch E., Cohen L. G., Benecke R. und Classen J.** (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123(Pt3):572-84.
- Stevens W. D., Hasher L., Chiew K. S. und Grady C. L.** (2008) A neural mechanism underlying memory failure in older adults. *J Neurosci*, 28(48):2820-4.
- Sudeck P.** (1902a) Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 19:336-42.
- Sudeck P.** (1902b) Über die akute (reflektorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen an den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen. *Fortschr Röntgenstr*, 5:277-98.
- Tan E. C., Ter Laak H. J., Hopman M. T., van Goor H. und RJ A. G.** (2010) Impaired Oxygen Utilization in Skeletal Muscle of CRPS I Patients. *J Surg Res*, 173(1):145-52.
- Taub E., Crago J. E., Burgio L. D., Groomes T. E., Cook E. W., 3rd, DeLuca S. C. und Miller N. E.** (1994) An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *J Exp Anal Behav*, 61(2):281-93.
- Tilman P. B. J., Stadhouders A. M., Jap P. H. K. und Goris R. J. A.** (1990) Histopathologic findings in skeletal muscle tissue of patients suffering from reflex sympathetic dystrophy. *Micron and Microscopia Acta*, 21(4):271-2.

- Toyoda H., Li X. Y., Wu L. J., Zhao M. G., Descalzi G., Chen T., Koga K. und Zhuo M.** (2011) Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear. *Neural Plast*, doi: 10.1155/2011/813749.
- Tracey I., Becerra L., Chang I., Breiter H., Jenkins L., Borsook D. und Gonzalez R. G.** (2000) Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 288(2):159-62.
- Treede R. D., Kenshalo D. R., Gracely R. H. und Jones A. K.** (1999) The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2-3):105-11.
- Turk D. C. und Wilson H. D.** (2010) Fear of Pain as a Prognostic Factor in Chronic Pain: Conceptual Models, Assessment, and Treatment Implications. *Current Pain and Headache Reports*, 14(2):88-95.
- Uceyler N., Eberle T., Rolke R., Birklein F. und Sommer C.** (2007) Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain*, 132(1-2):195-205.
- Vale W., Spiess J., Rivier C. und Rivier J.** (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, 213(4514):1394-7.
- van de Beek W. J., Roep B. O., van der Slik A. R., Giphart M. J. und van Hilten B. J.** (2003) Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. *Pain*, 103(1-2):93-7.
- van Hilten J. J., van de Beek W. J. und Roep B. O.** (2000) Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Annals of Neurology*, 48(1):113-6.
- van Meeteren NL, Hamers FP, Helders PJ und WH G.** (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* 89(1):70-7.
- Veldman P. H., Reynen H. M., Arntz I. E. und Goris R. J.** (1993) Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*, 342(8878):1012-6.
- Wasner G., Schattschneider J., Heckmann K., Maier C. und Baron R.** (2001) Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*, 124(Pt3):587-99.

- Wasner G., Schattschneider J., Binder A. und Baron R.** (2003a) Complex regional pain syndrome--diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord*, 41(2):61-75.
- Wasner G., Schattschneider J., Binder A., Siebrecht D., Maier C. und Baron R.** (2003b) [Recent trends in understanding and therapy of complex regional pain syndromes]. *Anaesthesist*, 52(10):883-95.
- Weber M., Birklein F., Neundorfer B. und Schmelz M.** (2001) Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain*, 91(3):251-7.
- Weiller C. und Rijntjes M.** (1999) Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res*, 128(1-2):134-8.
- Weiss L., Alfano A., Bardfeld P., Weiss J. und Friedmann L. W.** (1993) Prognostic value of triple phase bone scanning for reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil*, 74(7):716-9.
- Wesseldijk F., Huygen F. J. P. M., Heijmans-Antonissen C., Niehof S. P. und Zijlstra F. J.** (2008) Six years follow-up of the levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Mediators of inflammation*, doi:10.1155/2008/469439.
- Wiech K., Kiefer R. T., Topfner S., Preissl H., Braun C., Unertl K., Flor H. und 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(2):408-13.
- Zimmerman M., Heise K. F., Hoppe J., Cohen L. G., Gerloff C. und Hummel F. C.** (2012) Modulation of Training by Single-Session Transcranial Direct Current Stimulation to the Intact Motor Cortex Enhances Motor Skill Acquisition of the Paretic Hand. *Stroke*, May, doi:10.1161/STROKEAHA.111.645382.
- Zollinger P. E., Tuinebreijer W. E., Kreis R. W. und Breederveld R. S.** (1999) Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet*, 354(9195):2025-8.

6 ANHANG

6.1 Patienteninformationsblatt zur Studie

6.2 Flyer

6.3 Schmerztagebuch

6.4 Trainingsbogen

6.1 Patienteninformationsblatt zur Studie



Universitätsklinikum Tübingen
MEG-Zentrum
Leiter: Professor Dr. Niels Birbaumer

08.07.2008v.2

Patienteninformationsblatt zur Studie

Neuronale Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS): Effekte einer Gleichstromstimulation

Universitätsklinikum Tübingen Aufsichtsrat:
Anstalt des öffentlichen Rechts Hans-Jürgen Müller-Arens
Geleisweg 3 - 72076 Tübingen (Vors.)
Telefon (07141) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Stadtbau - Linie 5

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (1. Stv. Ärztlicher Direktor)
Prof. Dr. Ludger Seipel (Stellv. 1. Stv. Ärztlicher Direktor)
Prof. Dr. Claus D. Claussen (Dekan)
Rüdiger Strahl* (Kaufmännischer Direktor)
Günther Benzal (Pflegedirektor)

Banken:
BW-Bank AG Tübingen
(BLZ 541 200 30) 1200 075 000
KSK Tübingen
(BLZ 541 500 20) 14 144

*Gemeinsame Vertretungsbefugnis

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 einer Gleichstromstimulation“** untersuchen. Für diese Untersuchung werden 30 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.

1. 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, sondern 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 zahlreichen Untersuchungen an chronischen Schmerzpatienten konnte gezeigt werden, dass insbesondere Prozesse in Gehirn und Rückenmark mit der Aufrechterhaltung und Chronifizierung der Schmerzen und der Bewegungseinschränkung bei CRPS zusammenhängen. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen im Gehirn und der Schmerzintensität gefunden.

In unserem Projekt möchten wir zum einen eine mögliche erhöhte Empfänglichkeit des Gehirns für Veränderungen bei CRPS Patienten untersuchen. Zum anderen soll der Einfluss eines sensorischen Trainings kombiniert mit einer nicht schmerzhaften Stimulation, die den Lernerfolg des Trainings steigern soll, auf das Gehirn und die Schmerzen erforscht werden.

Ziel des Projektes ist es, zu untersuchen, warum bei manchen Patienten ein CRPS auftritt und bei anderen, nach den gleichen Verletzungen, nicht. Weiterhin wollen wir durch eine Kombination eines sensorischen Trainings mit einer transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS), die dazu dient, die Lernprozesse des sensorischen Trainings zu verstärken, versuchen die Veränderungen im Gehirn rückgängig zu machen und dadurch die Schmerzen zu reduzieren.

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.

2. Konzept der Studie

In der Untersuchung, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wird, sollen insgesamt 30 Patienten die an CRPS erkrankt sind und 30 gesunde Personen untersucht werden. Die Untersuchung ist in zwei Teile gegliedert:

Zum einen soll überprüft werden, ob bei CRPS-Patienten eine erhöhte Empfänglichkeit des Gehirns für Veränderungen vorliegt. Dies wird mit einer Kombination aus zwei Stimulationsmethoden überprüft. Diese nicht schmerzhaften Stimulationsmethoden, eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und eine transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) werden unten ausführlich beschrieben; sie dienen dazu kurz andauernde Veränderungen im Gehirn hervorzurufen, anhand derer überprüft werden kann, wie schnell und wie stark das Gehirn auf „Input“ (Reize) reagiert.

Im zweiten Teil der Untersuchung soll ein sensorisches Training in Kombination mit einer Gleichstromstimulation im Hinblick auf die schmerzlindernde Wirkung bei CRPS geprüft werden. Dazu werden die teilnehmenden Patienten per Zufall eine von zwei Gruppen zugeteilt. Die **eine Gruppe** erhält **zuerst** die **Kombination aus Stimulation und sensorischem Training**, die **andere Gruppe** erhält **zuerst** die **Kombination aus Plazebostimulation und sensorischem Training**. **Nach zwei Wochen wird die Stimulationsart getauscht**, d.h. die Gruppe, die zuerst eine Stimulation erhielt wird mit einer Plazebostimulation stimuliert und die Gruppe, die zuerst eine Plazebostimulation erhielt, wird mit der Stimulation behandelt. Sie führen auf jeden Fall ein sensorisches Training durch, von dem wir annehmen, dass es zur Schmerzlinderung führt. Die Stimulation soll den Trainingseffekt lediglich verstärken.

Neben der Stimulation und dem Training können auch andere Faktoren einen Einfluss auf das Schmerzgeschehen haben. Um zu überprüfen, ob die Veränderungen wirklich auf die Stimulation und das Training zurückzuführen sind, wird die Untersuchung wie folgt ablaufen:

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 des Trainings und der Stimulation beurteilt und Ihre Bewertung als Entscheidungsgrundlage für eine Weiterbehandlung herangezogen werden.

Im Rahmen der Untersuchungsblöcke werden einige kleinere Untersuchungen, die wir Ihnen nachfolgend beschreiben, sowie Untersuchungen im Kernspintomographen (MRT) und **Magnetoenzephalographen (MEG)** durchgeführt. Mit diesen Untersuchungen wollen wir Veränderungen im zentralen Nervensystem sowie in Ihrem

Schmerzempfinden durch die Behandlung überprüfen. **Über diese Untersuchungen erhalten Sie von uns ausführliches Informationsmaterial, wenn Sie sich für die Teilnahme an der Untersuchung entschieden haben.**

3. 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. Vor jeder Untersuchung werden Sie von uns nochmals genau über den Ablauf informiert. Sollten Sie noch Fragen haben, können Sie sich gerne telefonisch an Frau Dr. **Anja Schwarz (Tel: 07071-2987707)** oder Frau **Anne Schmid (Tel: 07071-2987707)** wenden!

3.1 Die Stimulationsmethoden (rTMS und tDCS)

TMS und tDCS sind Methoden, um bestimmte Teile des Gehirns, den so genannten Kortex, nicht-invasiv, d.h. von außen, ohne dass in den Körper eingedrungen wird, zu stimulieren.

3.1.1 TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine magnetische Stimulation, die von außen auf den Schädel aufgebracht wird. Dabei werden, mit Hilfe von Spulen, Magnetfelder erzeugt, die durch Kopfhaut und Schädelknochen hindurch Nervenzellen anregen. Durch die Anregung bestimmter Nervenzellen kann eine Muskelkontraktion (MEP) in der Hand ausgelöst werden. Diese kann mit Elektroden, die auf dem sich zusammenziehenden Muskel aufgebracht sind, aufgezeichnet werden (siehe Abb. 1). Mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), bei der in kurzen Abständen Magnetpulse ausgelöst werden, kann die Erregbarkeit bestimmter Gehirnareale verändert werden, d.h. je nach Frequenz der Stimuli kann kurzzeitig entweder eine Verringerung oder eine Erhöhung der Aktivität eines bestimmten, begrenzten Gehirnareals erreicht werden.

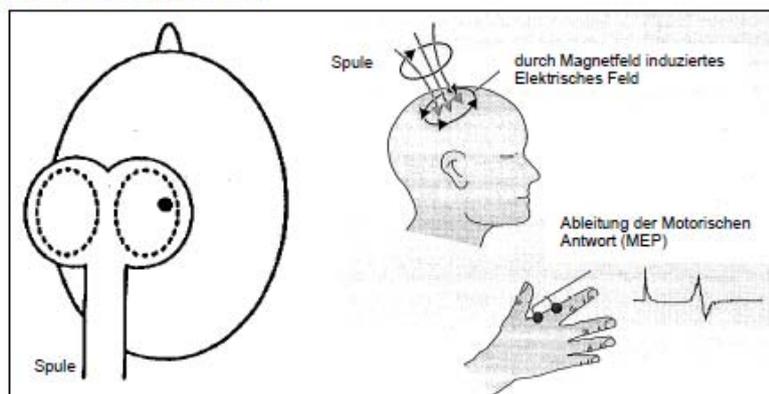


Abbildung 1: Versuchsanordnung der TMS

3.1.2 tDCS

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine nicht schmerzhaft Stimulation durch einen schwachen Gleichstrom, der auf die Schädeloberfläche aufgebracht wird und zu einer Veränderung der Bereitschaft von Nervenzellen auf Reize zu reagieren führt. Je nachdem, ob die Kathode (Minuspol) oder die Anode (Pluspol) über einem bestimmten Gehirngebiet angebracht wird, reagiert dieses Areal vermindert oder verstärkt auf Reize. Das bedeutet zum Beispiel, wenn das Gebiet im Gehirn anodal stimuliert wird, in dem die Hand repräsentiert wird, dann ist es einfacher eine Handbewegung auszuführen, weil die Bereitschaft des Gehirns erhöht ist.



Abbildung 2: Versuchsanordnung tDCS

3.2 Stimulation mit tDCS

Für die Stimulation werden die teilnehmenden Patienten per Zufall in zwei Gruppen eingeteilt. Je nachdem welcher Gruppe Sie zugeordnet wurden erhalten Sie zuerst eine anodale Stimulation oder zuerst eine Plazebostimulation:

Gruppe 1: Zeitpunkt 2 – Stimulation; Zeitpunkt 3 - Plazebostimulation

Gruppe 2: Zeitpunkt 2 – Plazebostimulation; Zeitpunkt 3 – Stimulation

Gleichzeitig mit der anodalen bzw. der Plazebostimulation führen Sie ein sensorisches Training aus, welches weiter unten beschrieben ist. Die Stimulation soll das Lernen durch das sensorische Training unterstützen. Dadurch soll ein verstärkter Lernerfolg erreicht werden, der zu einer Rückbildung der schmerzbedingt veränderten Gehirnareale und somit zu einer Schmerzreduktion führen soll.

3.3 sensorisches Training

Das sensorische Training (Fühltraining) dient zur Verbesserung der sensorischen Wahrnehmung und zur Reduktion der Schmerzempfindung. Dafür erhalten Sie Kunststoffplättchen die mit kleinen Kugeln (Durchmesser 1mm) auf der Oberfläche besetzt sind. Die Ausführung ähnelt der Blindenschrift. Die Anordnung der Kugeln sind in Form von Pfeilen, Dreiecken und Punkten usw. Sie müssen während der Stimulation blind das Erfühlen der Formen lernen. Es gibt zwei Schwierigkeitsgrade (leicht: die einzelnen Kugeln haben einen größeren Abstand (6-8 mm); schwer: die einzelnen Kugeln haben einen kleineren Abstand (5-3 mm)). Durch das Training mit dem Fühltraining haben wir die Möglichkeit Sie durch einen nicht schmerzhaften Reiz an den Gebrauch der Hand zu gewöhnen. Darüber hinaus verbessert sich die sensomotorische Fähigkeit (z.B. Zweipunktdiskrimination) und Sie haben die Möglichkeit die Angst vor Berührung zu reduzieren. Weiterhin erhoffen wir uns einen Rückgang der schmerzbedingten Reorganisation und damit einhergehend einen Schmerzrückgang.

3.4 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.

3.5 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 60 Minuten dauern.

3.6 Die Untersuchung im Kernspintomographen (fMRT)

Um die TMS neuronavigiert durchzuführen, benötigen wir eine anatomische und eine funktionelle MRT Aufnahme. Neuronavigierte Stimulation bedeutet, dass der Stimulationsort per MRT-Aufnahme genau bestimmt und computergesteuert stimuliert wird. Dadurch wird gesichert, dass genau der Bereich des Gehirns stimuliert wird, von dem wir uns den größten Effekt für die Therapie erhoffen.

Bei der Kernspintomographie (MRT) handelt es sich um ein nicht schmerzhaftes bildgebendes Verfahren, mit dem Aufnahmen Ihres Gehirns gemacht werden können. Dabei werden weder Röntgenstrahlen, noch andere Strahlen verwendet. Es handelt sich um eine nicht-invasive Methode, das heißt, Ihnen werden weder Kontrastmittel noch sonstige Medikamente gegeben. Zur Kernspintomographie erhalten Sie eine gesonderte Aufklärung, in der die Methode genau beschrieben wird. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen sehr gerne zur Verfügung!

Im Kernspintomographen wird eine anatomische Aufnahme Ihres Gehirns gemacht. Zusätzlich werden Sie gebeten eine Bewegung auszuführen, damit wir die Lage Ihrer Hand im Gehirn lokalisieren können. Dafür erhalten Sie sowohl eine akustische (über Kopfhörer gesprochene) als auch eine visuelle (Farbe, die Ihnen über einen Projektor gezeigt werden) Anweisungen, was Sie tun sollen. Ihre Aufgabe besteht darin, in einem vorgegebenen Rhythmus, die Hand aktiv zur Faust schließen und dabei die Handmuskeln anzuspannen und auf Anweisung die Hand wieder zu entspannen. Bei der Messung sollten Sie sich möglichst wenig bewegen und sich so gut wie möglich zu entspannen.

Der gesamte Versuchsteil im MRT wird voraussichtlich 45 Minuten dauern.

4. Ablaufplan

Prämessung	
Aufklärungsgespräch, Unterschreiben der Einverständniserklärung	~30min
Beantwortung der Fragebögen	~1h
Erklären des Schmerztagebuches	~10min
MRT-Messung	~45min
Gesamtdauer	~1h 25min

1. Untersuchungszeitpunkt Zeitangabe in Stunden	2 Wochen „Pause“	2. und 3. Untersuchungszeitpunkt Zeitangabe in Stunden		
Untersuchung im Magnetoenzephalographen		~ 1,0h	Untersuchung im Magnetoenzephalographen	~ 1,0h
Bestimmen der Stelle, an der Stimuliert wird		~ 10min	Bestimmen der Stelle, an der Stimuliert wird	~ 10min
Ableitung von MEPs		~ 10min	Ableitung von MEPs	~ 10min
Stimulation mit tDCS		~ 10min	Stimulation mit tDCS + sensorisches Training	~ 20min
Ableitung von MEPs		~ 10min	Ableitung von MEPs	~ 10min
Bestimmung der RMT		~ 10min	Untersuchung im Magnetoenzephalographen	~ 1,0h
Stimulation mit rTMS		~ 15min		
Ableitung von MEPs		~ 10min		
Gesamtdauer		~ 2h 15min	Gesamtdauer	~ 2h 50min

5. Risiken und Nebenwirkungen

Nach dem derzeitigen Wissenstand bestehen durch die Untersuchung mittels Magnetoenzephalographie (MEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) keine gesundheitlichen Gefahren oder Risiken. Diese Techniken verwenden keine Röntgenstrahlen oder andere Strahlen und sind für Sie nicht schmerzhaft. Die sachgemäße Durchführung der Untersuchung wird durch speziell ausgebildetes Personal gewährleistet. Für medizinische Fragen steht der Prüfarzt zur Verfügung. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

Die TMS ist ein Verfahren, das seit mehr als zehn Jahren in der Routinediagnostik der Neurologie verwendet wird. Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Magnetstimulation ist das Zucken der Kopf- und Stimmuskulatur während der Stimulation. Diese Zuckungen können als unangenehm empfunden werden, aber nach eigener Erfahrung und Erfahrungen einer Vielzahl von Patienten und Probanden selten schmerzhaft. Örtlich kann nach der Stimulation ein dumpfes Gefühl über mehrere Stunden anhalten, das dann meist schnell abklingt. **Dauerhafte Befindlichkeitsstörungen sind nach transkranieller Magnetstimulation nicht bekannt.** Bei der Anwendung von höheren

magnetischen Dosen, als in unserer Studie verwendet, sind einmalig epileptische Anfälle bei einzelnen Personen ausgelöst worden. Dies geschah vor allem bei Patienten, die früher bereits einen Krampfanfall erlitten hatten oder Vorschädigungen des Gehirns aufwiesen. Um unerwünschte Zwischenfälle, insbesondere epileptische Anfälle, zu vermeiden, wurden nach jahrelanger Erfahrung in der diagnostischen Magnetstimulation strenge Sicherheitsrichtlinien erarbeitet, nach denen hier strikt vorgegangen wird. Das Risiko eines derartigen Zwischenfalls ist also ausgesprochen gering.

6. Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien werden vor dem Eintritt in die Studie vom Prüfarzt geklärt. Sie können an der Untersuchung nicht teilnehmen, wenn:

- Sie magnetisierbare Gegenstände im Körper (z.B. Granatsplitter) haben. Zahnimplantate oder -füllungen sind unproblematisch.
- Sie Herzschrittmacher oder andere Geräte (Schrauben, Platten von Operationen, etc.) implantiert haben.
- Sie nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper haben (z.B. feste Zahnsperre, Akupunkturadeln, Spirale).
- Sie unter Klaustrophobie (Platzangst) leiden.
- Sie eine Tätowierung haben (Farbe kann Metalle enthalten).
- Sie schon einmal einen epileptischen Anfall hatten.
- Sie schwanger sind (bei Ungewissheit bezüglich einer Schwangerschaft, kann ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden).

7. 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.

8. Angaben zum Datenschutz

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben. Die Projektleiter sind befugt, diese Daten auf Vollständigkeit und Korrektheit durchzusehen. Die Personendaten werden vertraulich behandelt und für Dritte unzugänglich und getrennt von den Untersuchungsergebnissen aufbewahrt.

Alle Daten aus den genannten Untersuchungen werden pseudonymisiert (ohne Namensnennung) und kodiert gespeichert, so dass eine Zuordnung zwischen den Daten und den einzelnen Personen nicht stattfinden kann. Ein Missbrauch ist somit ausgeschlossen. Der Code wird verschlossen aufbewahrt. Alle Personen, die mit der Studie in Verbindung stehen, unterliegen der Schweigepflicht.

9. Versicherung

Alle Teilnehmer an der Studie sind über die Haftpflichtversicherung der Universitätsklinik versichert.

Für die Studie besteht keine gesonderte Wegeunfallversicherung.

6.2 Flyer

Ansprechpartner

Bei Interesse an der Studienteilnahme oder weiteren Fragen, melden Sie sich gerne bei uns.

Universitätsklinikum Tübingen
MEG-Zentrum

Direktor: Prof. Dr. Niels Birbaumer



Studienleitung:

Anne-Christine Schmid

Otfried-Müller-Straße 47

72076 Tübingen

Telefon: 07071-29-87707

e-mail: anne-christine.schmid@med.uni-tuebingen.de

Lageplan/Anfahrt

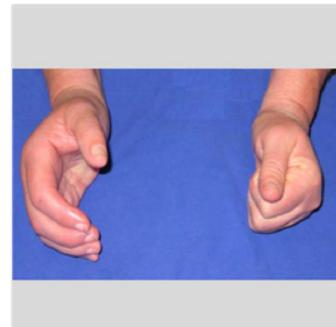
Klinikum Berg



Universitätsklinikum Tübingen MEG-Zentrum



Patienteninformation für Patienten mit CRPS (Komplexes Regionales Schmerzsyndrom) an der Hand



Hintergrund

Das **Komplexe Regionale Schmerzsyndrom (CRPS)** ist ein bisher noch unzureichend definiertes Krankheitsbild. Dies zeigt sich auch in den zahlreichen Bezeichnungen dieser Erkrankung wie z.B. **Morbus Sudeck**, **Kausalgie**, **Reflex-dystrophie** oder **Algodystrophie**.

Das wichtigste klinische Symptom ist der **Schmerz**. Dieser ist **stärker** und **hält länger an** als es bei einer solchen Verletzung zu erwarten wäre. Häufig bleibt der Schmerz **nicht auf das verletzte Gebiet begrenzt**. Patienten berichten weiterhin über **Störungen der Durchblutung**, **vermehrtes Schwitzen**, **veränderte Hauttemperatur** und **-farbe**, sowie **Bewegungseinschränkungen**.



Ziel der Studie

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist es bis heute nicht gelungen, die **Ursache des CRPS** hinreichend aufzuklären. Aus langjähriger Forschungserfahrung wissen wir um die große Bedeutung des **Gehirns** für die **Verarbeitung von Schmerzen**. Ohne die Leistung unseres Gehirns können wir Schmerzen nicht wahrnehmen.

Wir möchten untersuchen, welchen Einfluss **Gehirnprozesse** auf die **Entstehung und Aufrechterhaltung** des CRPS haben. Mit einem speziell entwickelten **sensomotorischen Training** in Kombination mit einer **nicht invasiven** (äußerlichen) Stimulation wollen wir auf die Schmerzverarbeitung im Gehirn einwirken.

Mit unserer Therapie hoffen wir eine **Verbesserung der Berührungswahrnehmung** (Somatosensorik), einen **Rückgang der Veränderungen im Gehirn** und dadurch einen **Schmerzrückgang** zu erreichen.

Ablauf der Studie

Es handelt sich hier um eine **Grundlagen- und Therapiestudie**.

Bevor wir mit der Studie anfangen laden wir Sie zu einem **Aufklärungsgespräch** über die genaue **Durchführung der Studie** ein. Wenn einer Teilnahme nichts entgegen steht, beginnen wir mit einer **MRT** (Magnetresonanztomographie), um später die **Therapie genau auf Sie abstimmen** zu können.

Am zweiten Termin finden die **Grundlagenuntersuchungen** statt. Für die Therapie des CRPS hat unsere Arbeitsgruppe ein **sensomotorisches Training** entwickelt. Bei weiteren zwei Terminen führen Sie unter Anleitung, unterstützt von einer **Stimulation**, dieses **Training** durch.

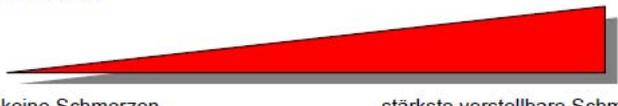
Um die **Erfolge des Trainings** zu ermitteln, werden funktionelle **bildgebende Verfahren** vor und nach der Therapie eingesetzt.

6.3 Schmerztagebuch

Code:

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

Schmerzstärke

VAS 

keine Schmerzen stärkste vorstellbare Schmerzen

morgens |-----|

mittags |-----|

abends |-----|

Allgemeines Wohlbefinden			
Stimmung			
Schlaf			
Aktivitäten			

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"/>

6.4 Trainingsbogen

Trainingsplan

*		
G **		
k ***		
G □		
G ↑		
k Δ		
G Δ		
k **		
k ↑		
G ***		
k □		

k Δ		
k □		
k **		
G Δ		
k ***		
G ***		
G □		
G **		
*		
k ↑		
G ↑		

G □		
k Δ		
k ↑		
k ***		
G **		
*		
k **		
G Δ		
G ↑		
k □		
G ***		

G Δ		
G ↑		
G ***		
k □		
k ↑		
G **		
*		
G □		
k **		
k Δ		
k ***		

k ↑		
G □		
k □		
G ↑		
k Δ		
k **		
G ***		
*		
G **		
k ***		
G Δ		

G ↑		
k ***		
*		
G ***		
k **		
G Δ		
k ↑		
k □		
k Δ		
G □		
G **		

k □		
G Δ		
G ↑		
G **		
*		
G □		
k ***		
k Δ		
G ***		
k **		
k ↑		

k ***		
k **		
G Δ		
*		
G □		
k ↑		
k Δ		
G ***		
k □		
G ↑		
G **		

G □		
G ***		
G **		
k Δ		
G Δ		
k □		
G ↑		
k ↑		
k ***		
*		
k **		

G ***		
k ↑		
k Δ		
k **		
k □		
k ***		
G **		
G ↑		
G □		
G Δ		
*		

k **		
*		
G □		
k ↑		
G ***		
G ↑		
k □		
k ***		
G Δ		
G **		
k Δ		

G **		
*		
k ***		
k ↑		
G Δ		
G ***		
k □		
G ↑		
k Δ		
k **		
G □		