

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sensible Symptome und neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall im
somatosensorischen System – eine vergleichende Analyse klinischer,
bildgebender und quantitativ sensorischer Untersuchungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Susanna Asseyer

aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Pathophysiologie von Schmerzen und Nozizeption.....	6
1.2 Neuropathische Schmerzen als Komplikation nach Schlaganfall	11
1.3 Läsionslokalisation nach Schlaganfall im somatosensorischen System.....	12
1.4 Sensorische Analyse sensibler Symptome.....	13
1.5 Hypothesen und Ziele.....	15
2 Methodik.....	16
2.1 Studienpopulation und Studienkriterien	16
2.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	17
2.3 Magnetresonanztomographie.....	19
2.4 Quantitative Sensorische Testung.....	21
2.5 Statistische Methoden	26
2.6 Literaturrecherche	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Studienpopulation.....	28
3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	29
3.3 MRT-Ergebnisse.....	32
3.4 QST-Ergebnisse	37
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
4 Diskussion	49
4.1 Patientenpopulation und ihre klinisch-manifeste Symptomatik.....	49
4.2 Infarktlokalisationen – entscheidende Millimeter?	52
4.3 Sensible Veränderungen in der quantiativen sensorischen Testung.....	58
4.4 Bilaterale sensible Symptome	63
4.5 Limitationen der Studie.....	66
5 Literaturverzeichnis.....	69
Abkürzungsverzeichnis	78
Abbildungsverzeichnis	79
Tabellenverzeichnis	80
Eidesstattliche Versicherung.....	81
Lebenslauf	82
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	83
Danksagung.....	84

„Bekanntlich sind wir über die Stellen des Nervensystemes, von denen aus Schmerz erregt werden kann, noch vielfach im Unklaren.“

(Ludwig Edinger, 1891)

Abstrakt

Einleitung: Ein Schlaganfall im somatosensorischen System, der sich klinisch anfangs oft als benignes Ereignis darstellt, kann im Verlauf zu zentralen Schmerzen (CPSP) führen. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, Areale des Nervensystems, von denen aus Schmerz erregt werden kann, bildgebend darzustellen und sensible Symptomkomplexe bei Patienten mit CPSP und bei Patienten ohne CPSP, jedoch mit sensiblen Symptomen im chronischen Stadium nach Schlaganfall zu vergleichen.

Methodik: Die Patienten erhielten eine klinisch-neurologische Untersuchung, eine cMRT-Bildgebung und eine standardisierte quantitative sensorische Testung (QST). So wurden die Ausdehnung der zentralen Läsionen bestimmt und thermische wie mechanische Empfindungs- und Schmerzschwellen bei Patienten mit chronisch sensiblen Defiziten nach Schlaganfall untersucht. Wir verglichen Patienten mit CPSP und Patienten ohne CPSP mit einem gesunden Referenzkollektiv sowie untereinander.

Ergebnisse: Es werden Untersuchungen von 50 Patienten mit CPSP (n=25) und ohne CPSP (n=25) präsentiert. Bei Patienten mit CPSP nach Thalamusinfarkten erstreckten sich die Infarktareale auf weiter posterior, lateral und inferior gelegene Teile der thalamischen Kerngebiete VPL und VPM sowie auf anteriore und laterale Anteile des Pulvinars. Bei Patienten mit CPSP nach Hirnstamminfarkten bezogen die Läsionen laterale Anteile der Medulla oblongata in größerem Maße ein als bei Patienten ohne CPSP. Die Patienten berichteten über sensible Auffälligkeiten, die meist auf der kontralateralen Körperhälfte dominierten. In der QST wurden darüber hinaus auf beiden Körperseiten Unterschiede zum gesunden Referenzkollektiv erfasst. Nozizeptive Reize wurden tendenziell verstärkt, nicht-nozizeptive Reize vermindert wahrgenommen. Im direkten Vergleich beider Patientengruppen wurden Unterschiede festgestellt, die einen Zusammenhang von Temperaturempfindungsstörungen und CPSP zeigten.

Schlussfolgerung: Eine Schädigung des Tractus spinothalamicus scheint in Abhängigkeit des Ausmaßes seiner Läsion Voraussetzung für die Entstehung neuropathischer Schmerzen nach Schlaganfall zu sein. Patienten mit und Patienten ohne CPSP können gleichwohl Empfindungsstörungen gegenüber thermischen und mechanischen Reizen präsentieren, wobei Hypästhesien im Sinne einer Deafferenzierung und Hyperästhesien im Sinne von Disinhibition und zentraler Sensitivierung interpretiert werden können. Bilaterale sensible Symptome könnten das klinische Korrelat zentraler neuroplastischer Prozesse darstellen, die über das ursprüngliche Infarktareal hinausgehen.

Abstract

Background: A stroke affecting the somatosensory pathway frequently leads to initial benign sensory deficits on the contralesional body side. Some patients later develop central post-stroke pain (CPSP). This dissertation shall characterise pain evoking areas of the central nervous system and shall compare the localisation of the lesions and its resulting sensory symptoms in patients with CPSP and in patients without CPSP but persistent and non-painful sensory symptoms in the chronic state after a stroke.

Methods: The patients received a neurological examination, a high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) and a standardized Quantitative Sensory Testing (QST). This allowed to determine the localisation and the size of the vascular lesion and to characterize thermal and mechanical perception and pain thresholds. Patients with central pain and patients with non-painful sensory deficits were compared to a reference sample of healthy controls and among themselves.

Results: The data of 50 patients with CPSP (n=25) and without CPSP (n=25) are presented. In patients with CPSP a post-stroke lesion affecting the thalamus extended to more posterior, lateral, and inferior parts of the thalamic nuclei VPL and VPM and comprised moreover anterior and lateral parts of the pulvinar. In patients with CPSP after a brainstem infarct, the lesions involved the lateral parts of the medulla oblongata to a greater extent than in patients without CPSP. The patients reported sensory symptoms mainly on the contralesional body side. Using QST, sensory symptoms were objectivated on both sides of the body. Compared to healthy controls pain-sensibility was increased, whereas the perception of non-painful stimuli was decreased. Differences in temperature perception on the contralesional side are correlated with the incidence of CPSP.

Conclusion: A lesion of the spinothalamic tract or its projections seems to be a necessary condition for the development of CPSP. Hereby the degree of its affection could be the determining factor. In addition, both patients with and patients without CPSP can show disturbances relating to thermal and mechanical stimulation, either in terms of hypesthesia e.g. caused by central disinhibition, either in terms of hyperesthesia e.g. due to disinhibition caused hyperexcitability and central sensitisation. Bilateral symptoms could represent the clinical correlate of widespread changes in the processing of sensory stimuli extending to parts of the somatosensory pathway which are unaffected by the stroke itself.

1 Einleitung

Akute Durchblutungsstörungen des Gehirns als Folge von Gefäßverschlüssen oder Hämorrhagien sind ein häufiges Krankheitsbild. Die Inzidenz erstmalig aufgetretener Schlaganfälle beträgt in Deutschland derzeit ca. 260.000 pro Jahr¹. Der Schlaganfall stellt heute damit die Hauptursache für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter dar¹⁻³.

In Folge eines Schlaganfalls leidet mehr als die Hälfte der betroffenen Patientenⁱ unter sensiblen Defiziten und Schmerzen. Vermutlich bleiben derartige Symptome allerdings häufig hinter anderen insbesondere primär motorischen Behinderungen verborgen⁴. Die Inzidenz rein sensibler Schlaganfälle liegt bei ca. 5%⁵. Schmerzen in Folge von Schlaganfällen werden bei 15-49% der Patienten beschrieben⁶, die Häufigkeit neuropathischer Schmerzen wird auf 8-44% geschätzt⁷⁻⁹. Nach neuen Kohortenstudien kann man davon ausgehen, dass ca. 11% aller Schlaganfallpatienten innerhalb der ersten sechs Monate ein zentrales neuropathisches Schmerzsyndrom entwickeln⁶. Der so genannte „central post-stroke pain“ (CPSP) wird bei 20% der Patienten mit sensiblem Schlaganfall beschrieben.

Das Verständnis zur Genese und zur Pathophysiologie zentraler neuropathischer Schmerzen ist weiter unvollständig. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, sensible Störungen nach Schlaganfall im somatosensorischen System zu charakterisieren.

1.1 Pathophysiologie von Schmerzen und Nozizeption

Die „International Association for the Study of Pain“ definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“¹⁰. Die enge Verzahnung aus physiologischer und psychischer Komponente in der Schmerzempfindung ist in dieser Definition präzisiert: Es handelt sich um eine Wahrnehmung, die nicht unbedingt von peripheren Vorgängen abhängt. Bei der Entstehung chronischen Schmerzen geht der sinnvolle Aspekt von Schmerzen als Signal für eine drohende Schädigung verloren. Hier wird der Schmerz an sich zur Krankheit¹¹. Schmerzen stellen eine schwerwiegende Komplikation nach Schlaganfällen im Allgemeinen und nach Schlaganfällen in Bereichen des somatosensorischen Systems dar. Dabei kristallisiert sich die Interaktion der physischen und psychischen Komponente im

ⁱ Es wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulin verwendet.

Besonderen heraus: Patienten mit chronischen Schmerzen wie auch Patienten nach Schlaganfall weisen ein erhöhtes Risiko für Depression auf¹², Patienten mit Depressionen entwickeln häufiger chronische Schmerzen¹³⁻¹⁶. Es besteht somit Bedarf einer ganzheitlichen Betrachtung des Schmerz-Phänomens, um eine umfassende therapeutische Begleitung gewährleisten zu können.

Der Begriff der Nozizeption beschreibt im Gegensatz zur subjektiven Schmerzempfindung die objektivierbaren peripheren und zentralen Vorgänge, die im Gehirn zur Schmerzwahrnehmung führen¹⁷. Jeder mechanische, thermische und chemische Reiz wird in Abhängigkeit seiner Intensität schmerzhaft und kann insofern als Noxe fungieren. Unterhalb dieser Schmerzschwelle werden Reize physiologischerweise als neutral oder angenehm empfunden¹⁸⁻²⁰.

Physiologische Wahrnehmung neutraler und schmerzhafter Reize –

Periphere Reizaufnahme und Weiterleitung

Zu Anfang des 20. Jahrhunderts stellt Cajal die Mechanozeptoren der Haut histologisch dar und vereint morphologische und funktionelle Erkenntnisse über Berührungs- und Vibrationsrezeptoren. Wird ein überschwelliger adäquater mechanischer Reiz appliziert, wird dieser von myelinisierten A β -Fasern fortgeleitet^{17,21}. Thermorezeptoren zur Perzeption von Wärme- und Kältereizen werden durch freie Nervenendigungen dünnmyelinisierter oder unmyelinisierter A δ -Fasern und C-Fasern gebildet. Als Nozizeptoren bezeichnete Nervenendigungen nehmen potenziell schädliche Reize auf und leiten diese zum zentralen Nervensystem weiter. Die primäre Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz wird schnell und scharf über A δ -Fasern, der sekundäre länger anhaltende oft brennend wahrgenommene Schmerz hingegen über polymodale C-Fasern vermittelt²². A β -Fasern reagieren unter normalen Bedingungen nicht auf schmerzhaft Reize und werden daher als „schlafende Nozizeptoren“ bezeichnet^{17,21,22}.

Zentrale Verschaltung im Rückenmark

Die Primärafferenzen leiten das Signal zum Rückenmark weiter. Dort werden sie in unterschiedlich tiefen Schichten (Lamina I-VI) des ipsilateralen Hinterhorns mit sekundären Neuronen verschaltet. Die nozizeptiven Fasern bilden synaptische Kontakte vor allem in den Schichten I und V, die A β -Fasern in den Schichten III-VI. Während die Synapsen in der oberflächlich lokalisierten Lamina I aus kleinen rezeptive Feldern kommen und schmerzspezifisch sind, sind sie also nur aus nozizeptiven Afferenzen speisen, bilden sich die Synapsen in der tiefer liegenden Lamina V zwischen multimodalen so

genannten WDR-Neuronen (wide dynamic range) und Afferenzen von A β -, A δ - und C-Fasern. Sie beziehen Signale aus einem größeren rezeptiven Feld und scheinen insbesondere Informationen über die Reizintensität zu übertragen^{17,22,23}.

Reizweiterleitung vom Rückenmark zum Gehirn

Während die von sakral, lumbal und thorakal kommenden mechano- und propriozeptiven Afferenzen ipsilateral im Hinterstrangsystem aufsteigen und sich zum Fasciculus gracilis zusammenlagern, bilden die oberen thorakalen Afferenzen mit den Afferenzen aus den zervikalen Segmenten den Fasciculus cuneatus. Die Fasern beider Stränge werden in der Medulla oblongata in den Nuclei gracilis und cuneatus verschaltet und kreuzen im Lemniscus medialis auf die Gegenseite, um schließlich gemeinsam mit mechanischen Afferenzen des Tractus spinothalamicus anterior in ventro-posterio-lateralen Kernen des Thalamus zu enden¹⁷. Die Axone der nozizeptiven und thermorezeptiven Neurone kreuzen bereits innerhalb ihres Ursprungssegments im Rückenmark auf die Gegenseite und ziehen im Vorderseitenstrang zum einen innerhalb des Tractus spinothalamicus lateralis auf direktem Weg, zum anderen indirekt über Tractus spinoreticularis und Tractus spinomesencephalicus zum Thalamus^{17,21,24}.

Organisation der sensiblen Afferenzen im Thalamus

Bevor ein sensibler Reiz somatosensorische Kortexareale erreicht und somit dem Bewusstsein zugänglich wird, muss sein Signal im Thalamus an ein drittes Neuron übermittelt werden. Ob sich die Lokalisation neuronaler Verschaltungen schmerzhafter von solchen nicht-schmerzhafter Signale innerhalb des Thalamus unterscheidet und inwiefern sich ihre Wege voneinander abgrenzen lassen stellt eine zentrale Frage in der Erforschung zerebraler Schmerzverarbeitung dar^{24,25}. So steht zur Diskussion, ob nozizeptive Neurone innerhalb somatosensorischer Areale des Thalamus zu Clustern gruppiert oder aber verstreut zwischen nicht-nozizeptiven Neuronen lokalisiert sind.

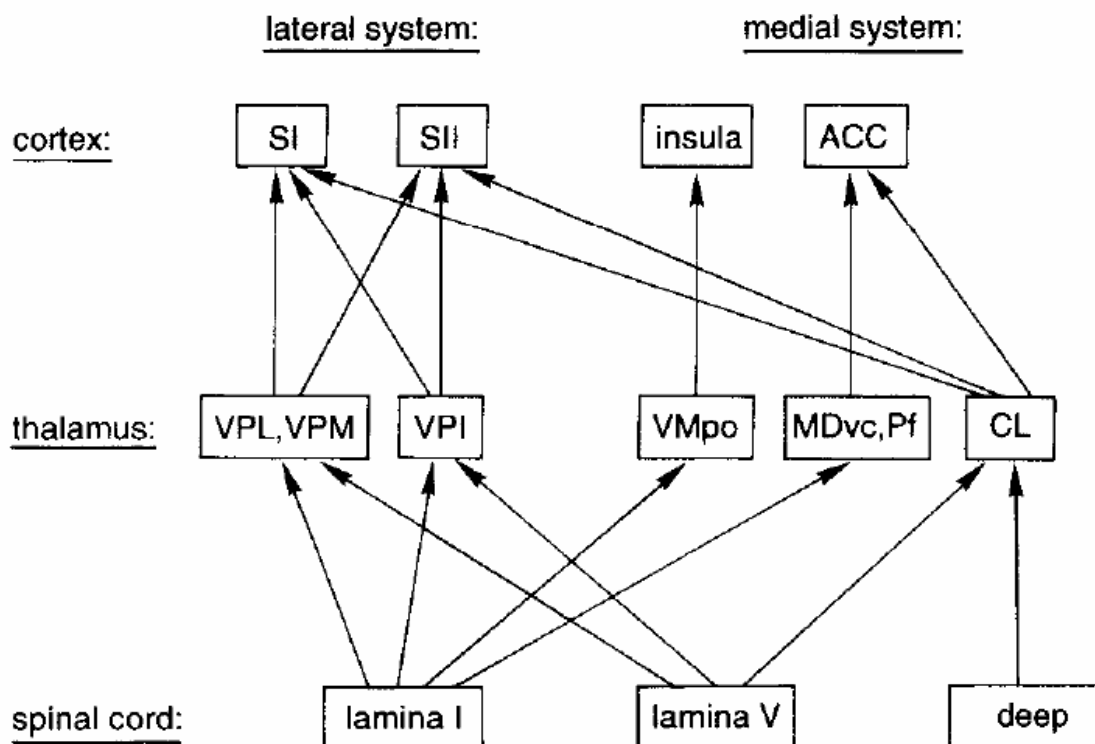


Abb. 1: Spino-thalamische Afferenzen zum Kortex: mediales und laterales System²⁶

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft konzentrieren sich nozizeptive Neuronen innerhalb des Thalamus in mindestens zwei Bereichen (Abb. 1): Zum einen innerhalb der Kerngebiete VPL, VPM, und VPI im ventro-basalen Thalamus und zum anderen innerhalb der medialen intralaminaren Kerngebiete (CL, Pf, MDvc)^{23,26}. Craig et al. postulieren die Existenz eines eigens für die Verschaltung nozizeptiver und thermischer Reize verantwortlichen Kerngebiets und bezeichnen dieses gemäß seiner Lage im posterioren Anteil des ventro-medialen Thalamus als VMpo (posterior portion of the ventral medial nucleus)²⁷. Zudem scheinen auch innerhalb des Pulvinar synaptische Verschaltungen des Tractus spinothalamicus lateralis zu existieren^{28,29}.

Die kortikale Organisation der Schmerz Wahrnehmung

Als wichtigste Kerne des lateralen Schmerzsystems projizieren die ventro-posterioren Nuclei des Thalamus zum Gyrus postcentralis. Ihre Efferenzen erreichen die primär- und die sekundär-sensiblen Areale (SI und SII) (Abb. 1). SI ist vor allem für die sensorisch-diskriminative Komponente und somit die Identifikation eines Schmerzreizes, seiner Intensität sowie seiner Lokalisation verantwortlich. Die Aktivierung von SII ermöglicht die Einschätzung der Schmerzintensität und der Schmerzdauer und sendet Effe-

renzen zum limbischen System^{26,30}. So, über direkte Afferenzen aus dem Rückenmark, aber vor allem über die neuronale Verbindung von medialen und intralaminaren Thalamuskernen zu Insula und Gyrus cingularis anterior bekommt der Schmerzreiz seine affektive Komponente und wird emotional bewertet^{22,23,26}.

Extrathalamische Wege

Ausgehend von Lamina I und IV-VI im Rückenmark ziehen Neurone im Tractus spino-mesencephalicus zum Hirnstamm und bilden dort Synapsen mit Neuronen des periaquäduktalen Grau (PAG), des Nucleus cuneiformis sowie tiefer Schichten des Colliculus superior. So wird zum einen die motorische aversive Reaktion auf einen Schmerzreiz beeinflusst, zum anderen die endogene Hemmung desselben begünstigt²².

Die nozizeptiven Afferenzen der Formatio reticularis stammen aus Kollateralen des Tractus spinothalamicus und dienen in erster Linie der autonomen Reaktion auf einen Schmerzreiz²².

Auch das limbische System erhält direkt aus dem Rückenmark nozizeptive Afferenzen in Hypothalamus, Amygdala und Insula^{22,23,26}.

Somit können Schmerzreize zum Gehirn gelangen ohne den Thalamus zu passieren und autonome, endokrine und emotionale Reizantworten hervorrufen²⁴.

Deszendierende Inhibition von Schmerzreizen

Im Jahre 1969 entdeckt Reynolds im Tierversuch, dass er Schmerzreize durch Stimulation des PAG verringern kann, ohne dabei motorische oder sensible Defizite zu kreieren³¹. Seitdem wurden zahlreiche Mechanismen erforscht, die die absteigende Hemmung schmerzhafter Reize erklären. Afferenzen aus dem Rückenmarkt stimulieren nicht nur diejenigen Neuronen, die den Schmerzreiz zum Gehirn weiterleiten und ihn in seinen Facetten dem Bewusstsein zugänglich machen, sondern auch Neuronen, die seine Weiterleitung und somit die Wahrnehmung seiner Intensität hemmen. Solche inhibitorischen Neuronen befinden sich neben der bereits beschriebenen Lokalisation im PAG auch in den Loci coeruleus und subcoeruleus, in den Raphekernen, der Formatio reticularis sowie auf höheren Ebenen des zentralen Nervensystems im Thalamus innerhalb des VPL und des VPM, im primären somatosensorischen Kortex SI und im limbischen System²². Eine anterograde Aktivierung führt also neben der Weiterleitung des aversiven Reizes zu einer retrograden Hemmung und somit autoreglativ zu einer Minderung der Missempfindung.

1.2 Neuropathische Schmerzen als Komplikation nach Schlaganfall

Der so genannte „sensible Schlaganfall“, definiert über eine im somatosensorischen System lokalisierte Läsion, bildet eine eigene Entität zerebrovaskulärer Ereignisse³². Hierbei stellt der posterio-laterale Anteil des Thalamus eine Prädilektionsstelle für vasculäre Durchblutungsstörungen dar³³⁻³⁵. Doch auch Infarkte im Hirnstamm³⁶⁻³⁹, in der Capsula interna^{40,41} und im sensorischen Kortex⁴² können zu einer vergleichbaren klinischen Symptomatik führen. Miller-Fisher beschreibt den rein sensiblen Schlaganfall 1965 als benignes Syndrom³². Was sich initial häufig durch ein einseitiges Kribbel- oder Taubheitsgefühl als scheinbar unbedeutendes sensorisches Defizit äußert, kann sich vollständig zurückbilden, persistieren oder sich im Verlauf von Wochen und Monaten²⁸ zu unerträglichen Schmerzempfindungen zentraler Genese verändern^{22,23}.

Anfang des 20. Jahrhunderts liegt der Schwerpunkt in der Erforschung neuropathischer Schmerzen als Folge von Schlaganfällen in der Suche neuroanatomischer mikroskopischer Korrelate. Schon 1891 fragt Ludwig Edinger: „Giebt es central entstehende Schmerzen?“ Er beschreibt einen Patienten, der in Folge einer Hämorrhagie in Thalamus und Pulvinar unter Hyperästhesien und furchtbaren Schmerzen auf der gegenüberliegenden Körperseite litt⁴⁴.

Im Jahre 1906 charakterisieren Dejerine und Roussy den durch eine thalamische Läsion entstehenden Schmerz als persistierend oder paroxysmal auftretend, oft unerträglich und gegenüber medikamentöser Behandlung resistent⁴⁵. Sie vermuten als Ursache die Läsion aufsteigender sensibler Bahnen innerhalb des Thalamus und bezeichnen die daraus resultierende Empfindungsstörung taktiler, thermischer und schmerzhafter Reize als „Syndrome thalamique“⁴⁵.

Head und Holmes beschreiben wenig später ein innerhalb des Thalamus dorsalis liegendes Areal, das im Falle einer Läsion sowohl spontane als auch evozierbare Schmerzen und Hyperalgesie verursache. Sie erklären, dass die verminderte Aktivität von Afferenzen des Tractus spinothalamicus zum lateralen Thalamus eine Entthemung des medialen Thalamus bewirke, woraus eine neuronale Hyperexzitabilität resultiere, die sich klinisch in Schmerzwahrnehmung manifestiere⁴⁶.

Leijon et al. zeigen, dass neuropathische Schmerzen in Folge zerebrovaskulärer Ereignisse nicht notwendigerweise mit einer Läsion des Thalamus einhergehen, sondern lokalisiert auf einem beliebigen Niveau der spino-thalamo-kortikalen Bahnen, z.B. nach Infarkt in der Medulla oblongata in Form eines Wallenberg-Syndroms^{43,47,48}, Schmerzen

verursachen können. In Abhängigkeit ihrer Läsionsausdehnung seien unterschiedliche Symptome, fast immer aber eine defiziente Temperaturwahrnehmung assoziiert^{47,49}.

Craig et al. erklären die Entstehung neuropathischer Schmerzen anhand eines Ungleichgewichts zwischen lateralen thermosensitiven und medialen nozizeptiven spinothalamischen Fasertrakten. Sie postulieren, dass eine Läsion der lateralen Bahnen eine Disinhibition der medialen Fasern des Tractus spinothalamicus verursacht und daraus eine kombinierte Veränderung der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung resultiert²⁵.

Melzack beschreibt die Existenz einer genetisch determinierten Körperwahrnehmung. In Konsequenz struktureller Veränderungen könne eine Störung thalamo-kortikaler Verbindungen verursacht werden und dann vergleichbar mit der Empfindung von Phantom-schmerzen die Wahrnehmung neuropathischer Schmerzen bedingen⁵⁰.

Um verstehen zu lernen, wann sich zentrale Läsionen klinisch in phantomartigen Schmerzen, wann in phantomhaften Parästhesien oder Hypästhesien äußern und wann sie ohne klinische Manifestation persistieren, sind vergleichende bildgebende und sensorische Untersuchungen notwendig.

1.3 Läsionslokalisation nach Schlaganfall im somatosensorischen System

In der Analyse anatomischer Veränderungen als Ursache für klinische Symptome ist die Magnetresonanztomographie von herausragender Bedeutung³⁸. Seit den 1980er Jahren und der Einführung der MRT in den medizinischen Kontext spielt sie als nicht-invasive Methode eine wesentliche Rolle in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Infarkten⁵¹⁻⁵³, als auch in der Untersuchung struktureller und funktioneller Veränderungen nach zerebrovaskulären Ereignissen⁵⁴⁻⁵⁸. Es kann gezeigt werden, dass bei Patienten mit sensiblen Hirnstamminfarkten somatosensorische Defizite ohne CPSP meist einer Beeinträchtigung des Lemniscus medialis zuzuordnen sind⁵⁹⁻⁶¹, Infarkte der lateralen Medulla oblongata hingegen häufig zu neuropathische Schmerzen führen⁴³.

Kim et al.⁶² und Montes et al.⁶³ analysieren in Fallstudien anhand digitaler Atlanten des Gehirns MRT-basiert die Lokalisation von Thalamusinfarkten bei Patienten mit CPSP^{62,63} und beschreiben die Ausdehnung der Läsionen auf die Kerngebiete VPL, VPM, VPI⁶³ und Vc⁶².

Eine vergleichende Analyse von Patienten mit und ohne CPSP nach Thalamusinfarkten präsentieren erstmals Mitglieder der diese Promotion betreuenden Forschungsgruppe und demonstrieren, dass die thalamischen Kerngebiete VPL und VPM sowohl bei Patienten mit CPSP auch als bei Patienten ohne CPSP beeinträchtigt sein können²⁸.

Sie zeigen zudem, dass Patienten mit CPSP Läsionen aufweisen, die innerhalb des Thalamus weiter posterior, inferior und lateral liegen, sich kaudal des Thalamus auf das Pulvinar ausdehnen und sich damit von der Kontrollgruppe ohne CPSP unterscheiden. Auch Sprenger et al.²⁹ stellen in einer vergleichenden Lokalisationsanalyse dar, dass Läsionen im Grenzbereich zwischen ventro-posteriorem Nucleus und Pulvinar prädisponierend für die Entstehung von CPSP seien²⁹. In posterior inferior lateralen Anteilen des thalamo-pulvinaren Grenzgebiets scheinen also verdichtete synaptische Verschaltungen des Tractus spinothalamicus zu bestehen, deren Läsion mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für CPSP einhergeht^{28,64,65}.

Auch ein Infarkt der Arteria cerebri media und eine daraus folgende Veränderung kortikaler somatosensorischer Strukturen kann zu isoliert sensiblen Defiziten^{42,66} oder neuropathischen Schmerzen führen^{46,67}, wobei hier bisher kein Atlas-basierter morphologischer Zusammenhang gezeigt werden konnte.

1.4 Sensorische Analyse sensibler Symptome

Je nach Lokalisation des Infarktareals unterscheidet sich die klinisch manifeste sensible Symptomatik. Patienten mit CPSP weisen häufig Veränderungen im Sinne nozizeptiver, thermischer und mechanischer Hyp- und Hyperästhesien auf^{8,43,47,68}. Allerdings können Patienten ohne CPSP klinisch vergleichbare sensible Defizite präsentieren^{28,66}. Andersen et al. vergleichen Patienten mit und ohne CPSP und zeigen, dass in der klinisch-neurologischen Untersuchung eine defizitäre Temperaturempfindung bei Patienten mit CPSP tendenziell häufiger auftritt als bei Patienten mit nicht-schmerzhaften Sensibilitätsstörungen nach Schlaganfall, während die Häufigkeit mechanischer Defizite vergleichbar ist⁸. Die sensiblen Symptome manifestieren sich klinisch meist kontralateral zur zentralen Läsion^{8,43,69}. Aufgrund der somatotopischen Organisation der aufsteigenden Bahnen, äußern sie sich bevorzugt in Form eines einseitigen cheiro-oralen Syndroms⁷⁰.

In einigen Arbeiten werden jedoch bilaterale sensible Veränderungen nach unilateralen zentralen Läsionen beschrieben⁷¹⁻⁷⁴. Im Jahre 1934 beschreiben Bychowsky und Eidinow „doppelseitige Sensibilitätsstörungen bei einseitigem Gehirnleiden“⁷¹. Dabei sei die Ausprägung des sensiblen Defizits auf der zur Läsion ipsilateralen Seite zwar geringer, in ihrer „Form und Verteilung“ aber entsprechend der Stelle auf der herdkreuzten Seite⁷¹. Vergleichbare Erkenntnisse erzielt Körner 1937 in ihrer Dissertation

über „Die Beeinflussbarkeit der Sensibilität an symmetrischen Hautgebieten bei einseitiger Hirnschädigung und bei Gesunden“⁷¹. Corkin beschreibt 1970 bilaterale sensible Auffälligkeiten nach unilateraler Exzision postzentraler Kortexareale zur Therapie epileptischer Foci⁷⁵. Kim berichtet von sechs Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall und zur Läsion ipsilateraler sensorischer Symptomatik, die sich im Verlauf von Monaten bis zu zwei Jahren entwickelt habe. Die Symptome werden von den Patienten wahrgenommen, können aber klinisch nicht quantifiziert werden⁷³.

Quantitative Sensorische Testung (QST)

Um sensible Symptome anhand eines standardisierten Protokolls mit alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwerten objektivieren und vergleichen zu können, hat der „Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz“ ein Protokoll zu quantitativer sensorischer Testung erstellt⁷⁶. Die quantitative sensorische Testung ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die den sensiblen Symptomkomplex bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen standardisiert charakterisieren soll⁷⁷⁻⁷⁹. Ziel des QST-Protokolls ist somit, hypo- und hypersensible Qualitäten zu objektivieren, indem sensible Nervenfasern unabhängig voneinander gereizt werden (Tab. 1). Es werden anhand von 13 Testparametern bilateral thermische und mechanische Modalitäten untersucht und ihre sensorischen und schmerzhaften Schwellenwerte gemessen. Diese werden in standardisierter Form erfasst und können mit einem Referenzkollektiv verglichen werden^{78,80}. Maier et al. präsentieren QST-Ergebnisse sensibler Symptomkomplexe bei neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese und beschreiben eine Tendenz zu Hypersensitivität bei nozizeptiven Stimuli und Hyposensitivität gegenüber nicht-nozizeptiven Stimuli⁸⁰.

Tab. 1: Definitionen sensibler Auffälligkeiten¹⁸

Hypästhesie	Verminderte Reizwahrnehmung bei physiologisch nicht-schmerzhaften Stimulation
Hyperästhesie	Gesteigerte Reizwahrnehmung bei physiologisch nicht-schmerzhafter Stimulation
Hypalgesie	Verminderte Reizwahrnehmung bei physiologisch schmerzhafter Stimulation
Hyperalgesie	Gesteigerte Reizwahrnehmung bei physiologisch schmerzhafter Stimulation
Allodynie	Schmerzempfindung als Antwort auf einen physiologisch nicht-nozizeptiven Stimulus
Wind-up-Phänomen	Gesteigerte Sensibilisierung als Antwort auf die zeitliche Summation sich wiederholender C-Faser-Reize
Paradoxe Hitzeempfindung	Hitzewahrnehmung bei Applikation eines Kältereizes

1.5 Hypothesen und Ziele

Klinische und subklinische Anzeichen einer veränderten sensiblen Wahrnehmung können bei Patienten mit und ohne chronisch neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall auftreten. Inwiefern unterscheidet sich die sensible Wahrnehmung in beiden Patientengruppen von einem gesunden Referenzkollektiv? Was charakterisiert die Präsenz zentraler Schmerzen und wie kann man sie in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung und assoziierter Symptome erklären? Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Genese eines zentral bedingten neuropathischen Schmerzes in Abgrenzung zur Entstehung eines sensiblen Defizits ohne schmerzhaften Charakter nach Schlaganfall besser zu begreifen. Zu diesem Zweck erfolgte MRT-gestützte Darstellung chronischer Läsionen sowie eine klinische und QST-basierte Analyse sensibler Auffälligkeiten bei Patienten mit und ohne CPSP nach Schlaganfall im somatosensorischen System. Dabei wurden die folgenden Hypothesen untersucht:

1. Die Lokalisation und Ausdehnung eines Infarkts innerhalb des somatosensorischen Systems ist ausschlaggebend für die Entstehung eines konsekutiven neuropathischen Schmerzsyndroms.
2. Es bestehen Unterschiede in der sensiblen Wahrnehmung bei Patienten mit und ohne neuropathische Schmerzen im chronischen Stadium nach Schlaganfall, die in der klinisch-neurologischen Untersuchung erkennbar und mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) objektivierbar sind.

2 Methodik

2.1 Studienpopulation und Studienkriterien

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der klinischen Studie „Somatosensory Stroke“ des Centrums für Schlaganfallforschung der Charité Universitätsmedizin Berlin gewonnen. Ziel der Studie ist es, klinische und bildmorphologische Prädiktoren für die Entwicklung eines zentralen Schmerzsyndroms nach Schlaganfall im somatosensorischen System zu spezifizieren. Die Analyse erfolgt zum einen bei Patienten mit akutem Schlaganfall prospektiv, als auch retrospektiv im chronischen Stadium nach Schlaganfall. Diese Arbeit beinhaltet den retrospektiven Arm der Studie.

Die Studie wurde im März 2010 von der Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt. Die untersuchten Personen waren zwischen 1999 und 2011 aufgrund eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls stationär in der Charité aufgenommen und im SAP-System erfasst worden. Anhand der dort registrierten CT- und MRT-Bilder wurde die Lokalisation der Ischämie festgestellt und auf mögliche Relevanz für die Studie geprüft. Dabei wurden nur diejenigen Infarkte weiter berücksichtigt, die Teile des zentralen somatosensorischen Systems (Hirnstamm, Thalamus, Capsula interna, kortikales Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media) betrafen. Die entsprechenden Patienten wurden schriftlich um Einverständnis zur Kontaktaufnahme gebeten und bei positiver Rückmeldung telefonisch kontaktiert. Im Rahmen des telefonischen Erstgesprächs wurden die Patienten über die Studie und den inhaltlichen Hintergrund informiert und über den Ablauf der Untersuchungen in Kenntnis gesetzt.

Einschlusskriterien waren Patientenalter zwischen 18 und 85 Jahren, Einwilligungsfähigkeit, ein solitärer Infarkt kortikal im MCA-Gebiet, im posterioren Thalamus, im Bereich der inneren Kapsel oder thalamo-kapsulär, in Medulla oblongata, Mesenzephalon oder Pons, unabhängig von der Ätiologie (arterio-arteriell, kardio-embolisch, mikroangiopathisch, hämorrhagisch) mit konsekutivem transienten oder persistierenden somatosensorischen Defizit.

Ausschlusskriterien waren Hydrozephalus, vorbestehende neurodegenerative Erkrankungen, demenzielles Syndrom, maligne Grunderkrankung, sonstige schwere Begleiterkrankung, hochgradige Hemiparese bzw. Hemiplegie sowie nicht mobilisierbarer Patient, ein Infarktareal >50% des MCA-Gebietes, multiple akute Infarkte in mehreren Stromgebieten, ältere Infarkte in sensomotorisch relevanten Hirnregionen, Multiinfarktsyndrom und/oder ausgeprägte Atrophie oder Leukenzephalopathie.

Von jedem Studienteilnehmer wurde vor Studieneinschluss eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Eine Visite dauerte 2-3 Stunden pro Patient und gliederte sich in drei Abschnitte: Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung, quantitative sensorische Testung und MRT-Untersuchung.

2.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

Jeder Patient erhielt eine detaillierte Anamnese und eine klinisch-neurologische Untersuchung. Hierbei wurden zunächst vom Schlaganfall unabhängige Erkrankungen eruiert, die selbst mit einem sensiblen Defizit einhergehen und auf der Suche nach ischämisch bedingten sensiblen Residuen als Störfaktoren fungieren können. In einem solchen Fall konnten die erhobenen Daten nicht in die Auswertung einbezogen werden. Die studienbezogene Anamnese erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der unmittelbar nach dem Schlaganfall aufgetretenen Beschwerden sowie der persistierenden Symptomatik.

Die klinisch-neurologische Untersuchung erfolgte gemäß einem zuvor festgelegten und dokumentierten Schema. Ihr Schwerpunkt lag auf der Differenzierung positiver und negativer somatosensorischer Symptome. Es wurden epikritische Sensibilität (leichte Berührung), Pallästhesie (128 Hz Stimmgabel), Thermästhesie (Teströhrchen gefüllt mit 20°C und 40°C warmem Wasser), Algesie (Pinprick) und Allodynie evaluiert. Alle Modalitäten wurden im Gesicht, an Unterarmen, Handinnenflächen und Handrücken, Unterschenkeln und an den Fußrücken getestet. Sie wurden als vermindert, normal oder verstärkt bewertet, wobei die zum Schlaganfall kontralaterale Seite als Referenz gewählt wurde. Ausnahmen stellten hier sensible Verteilungsmuster bei vier Patienten mit incompletem Wallenberg-Syndrom dar, die unter einer dissoziierten Empfindungsstörung litten. Parästhesien, Dysästhesien und spontan auftretende Schmerzen wurden anamnestisch erfragt und dokumentiert.

Als zentraler Schmerz nach Schlaganfall (CPSP) wurden spontan auftretende oder durch physiologisch nicht-schmerzhaft Reize evozierbare unangenehme Missempfindungen definiert, die innerhalb von Monaten nach dem Schlaganfall kontralateral bzw. bei Hirnstamminfarkten ipsilateral zur zentralen Läsion auftraten^{43,81}.

Anhand der Untersuchungsergebnisse wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt:
(1) Patienten mit chronisch persistierendem sensiblen Defizit ohne CPSP und
(2) Patienten mit CPSP als Folge eines Schlaganfalls im somatosensorischen System.

Assessment: Scores und Skalen

Mittels standardisierter Assessment-Skalen wurden klinische Parameter systematisch klassifiziert. Die deutsche Version des NIHSS diene der Einschätzung des Schweregrades der neurologischen Beeinträchtigung. Anhand der modified Ranking Scale (mRS), des Barthel-Index, der geriatrischen Depressionsskala (GDS-30), des SF-12-Health-Survey, der painDetect-Fragebögen und der Deutschen Schmerzfragebögen wurden Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung, Selbstständigkeit bzw. Einschränkung nach dem Schlaganfall, Bewertung alltäglicher Fähigkeiten, depressive Symptomatik, Lebensqualität und Schmerzempfindung erhoben. Die NIHSS erfasst den Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Gesichtsmuskelfunktion, Kraftgrad der Extremitäten, sensorische Funktion, Ataxie, Aphasie, Dysarthrie und Neglect. Die Punktwerteskala erstreckt sich von bestens 0 bis maximal 42 Punkte⁸². Die mRS erfasst körperliche Funktionen und Aktivität zur Beurteilung der Einschränkung des Patienten auf einer Skala von 0 (=keine Beeinträchtigung nachweisbar) bis 6 (=tot). Der Fragebogen dient der Evaluation der Selbstständigkeit in der Rehabilitationsphase nach Schlaganfall⁸³. Der Barthel-Index dient als Messinstrument zur Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen, wie Essen, Waschen oder Gehen. Der maximal erreichbare Summenwert des Barthel-Index beträgt 100 Punkte. Nahe diesem Wert lässt sich davon ausgehen, dass die Selbstpflegefähigkeit eines Patienten erhalten ist⁸⁴. Mittels der GDS-30 können anhand von 30 Fragen, die mit ja und nein zu beantworten sind, Anzeichen auf das Vorliegen einer Depression eruiert werden. Punktwerte von 0-9 werden als normal gewertet, Punktwerte von 10-19 deuten auf eine leichte, Punktwerte von 20-30 auf eine schwere Depression hin⁸⁵. Der SF-12 Fragebogen wurde als Kurzform des SF-36 konzipiert^{86,87} und umfasst 12 Punkte anhand derer krankheitsübergreifend die gesundheitsbezogene psychische und physische Lebensqualität von Patienten gemessen werden soll⁸⁸. Der Patient schätzt dabei seinen körperlichen (physical component summary=PCS) und psychischen Gesundheitszustand (mental component summary=MCS) anhand vorgegebener Fragen ein. Der DSF stellt ein Instrument zur Anamnese chronischer Schmerzen als ein komplexes multidimensionales Phänomen dar. Er umfasst Fragen zu somatischen, psychischen und sozialen Faktoren, die als wesentliche aufrechterhaltende und verstärkende Bedingungen für chronisches

Schmerzgeschehen wirken⁸⁹. Der painDetect-Fragebogen dient dem Erkennen neuropathischer Schmerzen. Der Patient beantwortet nacheinander Fragen zu Schmerzintensität (numerische Analog-Skala), Schmerzverlaufsmuster, Hauptschmerzlokalisierung, Schmerzqualitäten und -intensitäten. Ab einem Wert von >18 hat ein Patient mit einer >90%-igen Wahrscheinlichkeit neuropathische Schmerzen⁹⁰.

2.3 Magnetresonanztomographie

Die Patienten wurden vor der Untersuchung im Kernspintomograph nach den in der klinischen Radiologie üblichen Richtlinien über eventuelle Risiken und Kontraindikationen aufgeklärt, und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung. Die MRT-Untersuchung erfolgte im 3-Tesla-Kernspintomograph TIM TRIO (Fa. Siemens AG, Erlangen, Deutschland) am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin am Campus Benjamin Franklin, Charité.

Um die Lokalisation der chronisch persistenten schlaganfallbedingten Läsion und mögliche Ausschlusskriterien, wie Leukenzephalopathie oder andere Infarkte in somatosensorisch relevanten Gebieten darzustellen, wurden mittels FLAIR-Wichtung transversale Aufnahmen des gesamten Gehirns gemacht (Auflösung: $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$, TR: 1900ms, TE: 2,5ms, Flip-Winkel: 8°). Die FLAIR ist eine Inversions-Recovery-Sequenz, die über eine lange Echozeit eine T2-Wichtung erzielt, anhand derer hyperintense Läsionsareale dargestellt werden können, indem das Signal freier Flüssigkeiten gezielt unterdrückt wird⁹¹.

Alle Patienten erhielten eine MP-RAGE-Bildgebung die der Weiterbearbeitung zur vergleichenden Lokalisationsanalyse des chronischen Infarktareals dienen (Auflösung: $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$, TR: 1900ms, TE: 2,5ms, Flip-Winkel: 8°). Die MP-RAGE ermöglicht eine hochaufgelöste T1-gewichtete Aufnahme eines dreidimensionalen Datensatzes und eignet sich insofern zur Bestimmung der Infarktvolumina⁹².

MRT-Datenbearbeitung

Die nach der MRT-Aufnahme im SAP-System der Charité registrierten Datensätze wurden mit der Software eFilm Workstation 1.5.3. auf einen lokalen Server der Charité Berlin übertragen und dort pseudonymisiert als DICOM-Dateien gespeichert.

MRlcro – Bildbearbeitung

Das Programm MRlcro wurde entwickelt, um zu Forschungszwecken mit Windows- oder Linux-Computern neuro-medizinische Bilder analysieren, bearbeiten und exportieren zu könnenⁱⁱ. So wurden in MRlcro bildmorphologische Korrelate chronischer Infarkte anhand der FLAIR-Wichtung lokalisiert und anschließend in der MP-RAGE-Wichtung in allen relevanten Ebenen unter Berücksichtigung der Frontal-, Transversal- und Koronarschnitte manuell voxelweise markiert. Es handelt sich dabei um ein lauflängenkodiertes binäres Format, das ermöglicht, ein relativ dichtes Bild der ROI (Region of Interest) zu speichern⁹³.

Atlas of the human brain - Anpassung an ein „Mustergehirn“

Die dreidimensionalen MP-RAGE-Bilddateien wurden in eine intern digitalisierte Version²⁸ des anatomischen „Atlas of the human brain“ von Mai et al. integriert⁹⁴. Dabei diente die Achse zwischen Commissura anterior und Commissura posterior als Referenzstruktur zur primären Bildausrichtung der Koronarschnitte. Die Bilder wurden wenn nötig gespiegelt, sodass der Infarkt stets auf der rechten Seite lag. Anschließend erfolgte die individuelle Anpassung mittels Translation, Rotation und linearer Skalierung in die Maske eines standardisierten Gehirns. Als orientierungsbildende Strukturen dienten die Grenzen des Nucleus caudatus, der ersten Ventrikel und des Putamens^{28,92}. Es wurden Transformationsdateien gebildet, um auch die ROI-Daten an die adaptierte Ausrichtung anpassen und miteinander koregistrieren zu können.

Statistical Parametric Mapping (SPM)

Sowohl die MP-RAGE- als auch die ROI-Daten wurden im Folgenden in SPM-kompatible Dateien konvertiert, um mittels SPM8 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department for Cognitive Neurology, University College London, UK) über Matlab (V.7.3, The Math-Works, Natick, Massachusetts, USA) weiter bearbeitet zu werden. Alle ROI- und MP-RAGE-Daten wurden in MAT-Files konvertiert und in einer Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ Isovoxel in ihrer Größe aneinander angepasst. Um koregistriert werden zu können, wurden die Daten daraufhin interpoliert, wobei für die binär kodierten ROI-Daten eine nearest-neighbour Interpolation, für die dreidimensionalen anatomischen Daten hingegen eine trilineare Interpolation erfolgte. Es wurde für die MP-RAGE- und die ROI-Daten beider Patientengruppen übereinander gelagerte Bilder generiert, indem die interpolierten anatomischen Bilder elektronisch gemittelt und die ROI-Daten addiert

ⁱⁱ <http://www.mricro.com>

wurden. Die neuen Bilddaten wurden anschließend in TAT-Files rücktransformiert, um in der Maske des digitalisierten Atlas verglichen werden zu können. Da der Atlas nur für die Beurteilung thalamo-kapsulärer Läsionen geeignet ist, wurden die Bilddaten der Patienten mit infratentoriellen und kortikalen Infarkten in MRIcro verglichen. Die morphologische Lokalisationsanalyse der Infarktareale erfolgte deskriptiv.

2.4 Quantitative Sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung (QST) ermöglicht ergänzend zur klinischen Untersuchung die Ermittlung sensibler Defizite und den Vergleich der Werte mit denen eines gesunden Referenzkollektivs⁹⁵. Es werden dabei die sensiblen Qualitäten des somatosensorischen Systems im Seitenvergleich getestet⁷⁷. Die quantitative sensorische Testung wurde von examinierten Untersuchern durchgeführt, die eine Fortbildung des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) für quantitative sensorische Testung erhalten hatten. Zur Durchführung der Untersuchung liegt eine genaue Handlungsanweisung für den Untersucher vor⁷⁷.

Bestimmung thermischer Schwellen

Die thermischen Schwellen werden mit einer Thermode, dem Thermal Sensory Analyzer II (TSA II Medoc Inc., Ramat Ishai, Israel) bestimmt. Es werden sensorische Schwellenwerte für Kälte- und Wärmeempfindung, für kälte- und hitzeinduzierten Schmerz, sowie für die Detektion von Temperaturveränderungen ermittelt. Jeder Test wird dreimal durchgeführt, aus den Ergebnissen wird das arithmetische Mittel gebildet.

- Kälteerkennungsschwelle (Cold Detection Threshold; CDT): Ausgehend von 32°C kühlt sich die Thermode ab. Sobald der Patient eine Verminderung der Temperatur feststellt, soll er eine Stopp-Taste drücken.
- Wärmedetektionsschwelle (Warm Detection Threshold; WDT): Ausgehend von 32°C erwärmt sich die Thermode. Der Patient soll die Stopp-Taste drücken, sobald er eine feststellt, dass sich die Temperatur erhöht.
- Thermische Unterschiedsschwelle (Thermal Sensitivity Level; TSL): Die Thermode verändert alternierend ihre Temperatur. Der Patient soll die Stopp-Taste drücken, sobald er eine Veränderung der Temperatur bemerkt und zur Ermittlung paradoxer Hitzeempfindungen angeben, ob er den Reiz als warm oder kalt empfunden hat. Es können maximal drei paradoxe Hitzeempfindungen auftreten.

- Kälteschmerzschwelle (Cold Pain Threshold; CPT): Die Thermode kühlt sich ab. Der Patient soll diesen Vorgang beenden, sobald sich eine schmerzhaft, also brennend, stechende, bohrende oder ziehende Empfindung zum Kältereiz assoziiert.
- Hitzeschmerzschwelle (Heat Pain Threshold; HPT): Die Thermode erwärmt sich. Der Patient soll die Stopp-Taste drücken, sobald er neben der Wahrnehmung von Hitze eine schmerzhaft Empfindung verspürt.

Bestimmung mechanischer Schwellen

Mit Glasfaserfilamenten unterschiedlicher Durchmesser, den von Frey Haaren (von Frey Haare Opihair2-Set, MARSTOCK nerv test, Germany), werden taktile Detektionsschwellen gemessen, mit Nadelreizen (Pinprick und Ausstattung für Allodynie-Testung, Germany) werden mechanische Schmerzschwellen quantifiziert. Dabei ist die mechanische Schmerzschwelle erreicht, sobald der Patient eine spitze, pieksende, stechende oder brennende Empfindung wahrnimmt. Ein Schwellenwert wird durch Bildung des arithmetischen Mittels aus fünf Reizserien bestimmt.

- Taktile Detektionsschwelle (Mechanical Detection Threshold; MDT): Mit Stimulation durch von Frey Haare, die ausgehend von einer Intensität von 16mN appliziert werden, werden in einem Spektrum von 0,25mN bis 256mN der obere Grenzwert, bei dem der Patient eine Berührung eben wahrnimmt und der untere Grenzwert, bei dem der Patient keine Berührung mehr wahrnimmt, ermittelt.
- Mechanische Schmerzschwelle (Mechanical Pain Threshold; MPT): Als mechanische Schmerzschwelle wird die erstmalige Empfindung einer stechenden Qualität nach Nadelreizstimulation definiert. Die Intensitäten variieren zwischen 8mN und 512mN, wobei die Reizapplikation mit einer Kraft von 8mN begonnen wird und so lange ansteigt bis der Patient ein Stechen wahrnimmt.
- Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität (Mechanical Pain Sensitivity; MPS) und der mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen (ALL): Es werden fünf Reizserien gesetzt, wobei Nadelreize mit stumpfer Kontaktfläche à 8mN, 16mN, 32mN, 64mN, 128mN, 256mN und 512mN, und nicht-noxische Reize mit Wattebausch, Pinsel und Q-Tip in variierender Reihenfolge appliziert werden. Der Patient soll die Schmerzintensität mit Hilfe einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0-100 bewerten. Wird der Reiz als Berührung, ohne schmerzhaft Komponente wahrgenommen, soll die Empfindung mit einer 0 bewertet werden, während ein Zahlenwert von 100 als maximal vorstellbarer Schmerz definiert ist.

- Wind-up-Ratio (WUR): Hier wird die Schmerzbewertung eines einzelnen Nadelreizes mit der einer Serie von 10 Nadelreizen verglichen, um herauszufinden, inwiefern ein wiederholter Stimulus das Schmerzempfinden erhöht.
- Vibrationsschwelle (Vibration Detection Threshold; VDT): Die Prüfung der Pallästhesie erfolgt mit einer 64 Hz Stimmgabel, die vibrierend auf das Untersuchungsareal aufgesetzt. Der Patient wird angewiesen anzugeben, ab wann er die Vibrationen nicht mehr spürt. Anhand einer Skala von 0-8 kann die Vibrationsempfindung quantifiziert werden, wobei bei einem Wert von 8 keine Einschränkung, bei einem Nullwert hingegen ein maximales Defizit vorliegt. Die Messung erfolgt dreimal, das arithmetische Mittel definiert die Vibrationsschwelle.
- Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold; PPT): Zur Charakterisierung von Tiefenschmerz wird mittels eines stumpfen Druckalgometers (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) eine kontinuierliche Zunahme der Druckintensität von 0,5kg/s über einem definierten Muskel appliziert bis der Patient angibt, dass die Wahrnehmung von Druck ihre Qualität verändert und eine schmerzhaft Komponente hinzukommt. Dieses Prozedere wird drei mal wiederholt, anschließend wird aus den Schwellenwerten der arithmetische Mittelwert ermittelt⁷⁶.

Tab. 2: Untersuchungsparameter der quantitativen sensorischen Testbatterie^{96,97}

C-Fasern		Mit einer Thermode lassen sich Eigenschaften der Temperaturempfindung messen.
Wärmedetektionsschwelle		
Hitzeschmerzschwelle		
Kälteschmerzschwelle		
Aδ-Fasern		Mit einem Druckalgometer lässt sich die Empfindlichkeit gegenüber Druck bestimmen.
Kälteerkennungsschwelle		
Mechanische Schmerzschwelle		
Mechanische Schmerzsensibilität		
Aβ -Fasern		Mittels dünner Nylonfilamente, der von Frey Haare, wird die Wahrnehmungsschwelle für Berührung getestet.
Mechanische Detektionsschwelle		
Vibrationsdetektionsschwelle		
Komplexe Funktionen		Mittels Wattebausch, Q-Tip oder Pinzel erfolgt die Bestimmung der mechanischen Allodynie
Paradoxe Hitzeempfindung		
Sensibilisierung bei zeitlicher Summation		
		Mit Hilfe der Stimmgabel wird die Vibrationsschwelle ermittelt.

Messlokalisierung

Die Messung erfolgte an der Stelle des stärksten sensiblen Defizits (=Testseite), wobei alle Messungen entweder im Gesicht, am Handrücken oder am Fußrücken durchgeführt wurden. Die Kontrollseite beschreibt das korrespondierende Areal der gegenüberliegenden Körperseite. Alle Patienten wurden auf der rechten und linken Seite untersucht. Die nicht vom sensiblen Defizit betroffene Seite wurde stets zuerst untersucht.

- Im Gesicht erfolgt die sensible Innervation durch den Nervus trigeminus. Die Druckschmerzschwelle wurde über dem Musculus masseter gemessen.
- Patienten, die am Handrücken gemessen wurden, erhielten die Untersuchung im Innervationsgebiet zwischen Nervus radialis und Nervus ulnaris, die Messung der Druckschmerzschwelle erfolgte über dem Thenar.

- Patienten die am Fuß gemessen wurden, erhielten die Messung am Fußrücken im Innervationsgebiet des Nervus fibularis superficialis. Die Messung der Druckschmerzschwelle erfolgte über dem Musculus abductor hallucis.

QST-Datenbearbeitung

Die Auswertung der QST-Daten erfolgte im Vergleich zu den Richtwerten eines gesunden Referenzkollektivs^{76,78}. In einem ersten Schritt wurden die QST-Messdaten in eine von der DFNS vorgefertigte Excel-Datei übertragen, mittels derer aus wiederholten Einzelmessungen für jeden Patient ein so genannter Rohwert generiert wurde. Anschließend wurden die Rohwerte z-transformiert. Für die Werte CPT, HPT und VDT wurde eine Normalverteilung angenommen, für die Werte CDT, WDT, TSL, MDT, MPT, MPS, WUR und PPT eine logarithmierte Normalverteilung⁷⁷. Unter Annahme der Nullhypothese, nach der die Patientengruppe aus der gleichen Grundgesamtheit stammt wie das Referenzkollektiv, können die alters-, geschlechts- und messlokalisationsadjustierten Referenzwerte der DFNS für Mittelwert und Standardabweichung zur z-Transformation verwendet werden^{76,78}. Die Referenzwerte wurden manuell in eine Excel-Datei übertragen, die Rohwerte bzw. deren logarithmisierte Formen wurden gemäß der gegebenen Formel z-transformiert.

$$z = \frac{x - MW}{SD}$$

x: Rohwert, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die z-Werte wurden so angepasst, dass ein z-Wert über „0“ eine empfindlichere Bewertung des jeweiligen Reizes im Sinne einer Hyperästhesie im Vergleich zum Referenzkollektiv bedeutet, ein negativer z-Wert hingegen eine Abnahme der Reizbewertung im Sinne einer Hypästhesie suggeriert⁸⁰.

Dynamisch mechanische Allodynie und paradoxe Hitzeempfindungen treten in einem gesunden Referenzkollektiv nicht auf (SD=0)⁸⁰, sodass für diese Werte keine z-Transformation vorgenommen werden konnte und die Rohwerte angegeben wurden. Es wurden zum einen individuelle Profile zugunsten einer Darstellung aller sensiblen Charakteristika für jeden Patienten erstellt, zum anderen wurden die Durchschnittswerte der z-Werte für jeden sensiblen Parameter gebildet und im Seitenvergleich (Test-versus Kontrollseite) wie im Gruppenvergleich (Patienten mit CPSP versus Patienten ohne CPSP) dargestellt.

In der Darstellung des individuellen sensiblen Profils, wurde unter Annahme einer 95%-igen Irrtumswahrscheinlichkeit ein Konfidenzintervall von $\pm 1,96$ bei zweiseitigen bzw. $\pm 1,64$ bei einseitigen Konfidenzintervallen festgelegt. Um abweichende Werte einer Patientengruppe von den Erwartungswerten der Referenzgruppe darzustellen, wurden die Grenzwerte des Konfidenzintervalls gemäß dem Gesetz der großen Zahlen durch die Wurzel der Anzahl der Beobachtungen dividiert.

Nach Vorlage der DFNS⁸⁰ wurde eine Matrix erstellt, um relevante Kombinationen sensorischer Abweichungen darzustellen. Dazu wurden Zeichen von Hypästhesien ($z < 1,96$ bzw. $z < 1,64$) gegenüber thermischen Reizen (CDT oder WDT) als L1, gegenüber mechanischen Reizen (MDT oder VDT) als L2 bezeichnet. Hyperalgesien ($z > 1,96$) gegenüber thermischen Reizen (CPT oder HPT) wurden als G1, gegenüber mechanischen Reizen (MPT, MPS, DMA oder PPT) als G2 bezeichnet. Wenn sowohl thermische als auch mechanische Abweichungen von den Richtwerten vorlagen, wurden diese als L3 bzw. G3 bezeichnet. Normwerte wurden als L0 bzw. G0 bezeichnet.

Datensicherung

Alle Daten wurden auf einen Charité-internen Server übertragen und dort pseudonymisiert gespeichert. Die Ergebnisse der Anamnese, der klinisch-neurologischen Untersuchung und der quantitativen sensorischen Testung wurden durch pseudonymisierte Eingabe in Excel erfasst. Dabei wurden die Ergebnisse aus der klinisch-neurologischen Untersuchung binär dargestellt. Die Ergebnisse der Assessment-Scores sowie die z-transformierten QST-Daten wurden in Absolutwerten übertragen. Zur statistischen Auswertung wurden relevante Parameter ausgewählt und mittels SPSSⁱⁱⁱ analysiert.

2.5 Statistische Methoden

Zur Analyse der Daten wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen geteilt: Patienten mit CPSP nach Schlaganfall und Patienten ohne CPSP mit chronischem Infarkt im somatosensorischen System. Es handelte sich um zwei Gruppen à 25 Personen, sodass statistische Tests für kleine Grundgesamtheiten gewählt wurden.

In einem ersten Schritt wurden die Merkmalsausprägungen der klinischen Parameter dargestellt (deskriptive Statistik). Dabei wurde für metrische normalverteilte Daten der Mittelwert, für ordinalverteilte Daten der Median angegeben. Im Anschluss erfolgte die

ⁱⁱⁱ <http://hdweb.charite.de/spss.php>

Analyse der Daten im Gruppenvergleich. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% in Kauf genommen, um statistisch signifikante Unterschiede explorativ darzustellen. Zum Vergleich binär kodierter Variablen (Ergebnisse aus Anamnese und klinischer Untersuchung sowie Vergleich pathologischer QST-Wertekombinationen) wurde der exakte Fisher-Test gewählt. Es handelt sich um einen Signifikanztest auf Unabhängigkeit gemeinsam auftretender Merkmale, welcher bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Ergebnisse liefert⁹⁸. Zum Vergleich ordinaler Daten (neurologische Assessment-Scores sowie z-transformierte QST-Daten) wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test gewählt. Es wurde die Nullhypothese geprüft, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Beobachtung aus den beiden Grundgesamtheiten für jede der beiden Grundgesamtheiten gleich ist. Dabei bildete das Vorliegen von CPSP nach Schlaganfall die „1-0“-kodierte Gruppenvariable, die z-transformierten QST-Daten bildeten die abhängigen Variablen⁹⁸. Der Pearson-Korrelationstest wurde genutzt, um zu untersuchen, welche Tendenzen sensibler Auffälligkeiten mit CPSP korrelierten. Es wurde auf einen linearen Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Größen, hier zwischen dem Vorliegen von CPSP und den jeweils assoziierten sensiblen Auffälligkeiten (z-transformierte QST-Daten) getestet⁹⁸.

Die statistischen Zusammenhänge haben explorativen Charakter und müssen daher im Sinne einer statistischen Tendenz interpretiert werden.

2.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erstreckte sich von 12/2010 bis 08/2012 und erfolgte über die elektronischen medizinischen Datenbanken pubmed^{iv} und Web-of-knowledge^v unter Berücksichtigung der folgenden Stichworte: „stroke prevalence“, „stroke incidence“, „sensory stroke“, „pure sensory stroke“, „central pain“, „neuropathic pain“, „central post-stroke pain“, „thalamic stroke“, „thalamic pain“, „central pain temperature perception“, „somatosensory loss“, „somatosensory system“, „quantitative sensory testing“, „nociception“, „cortical representation of pain“, „post-stroke plasticity“, „bilateral deficit and unilateral stroke“, „bilateral sensory loss“, „mri stroke“, „mri chronic stroke“, „mri post-stroke pain“.

^{iv} <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

^v <http://apps.webofknowledge.com>

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es konnten etwa 100 Patienten über das SAP-System der Charité Berlin ausgewählt werden, die seit 1998 einen solitären Schlaganfall im somatosensorischen System erlitten hatten. Davon wurden 67 Patienten mit chronisch sensiblen Defiziten in die neurologische Hochschulambulanz der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin einbestellt. Acht Patienten mussten im Anschluss an die neurologische Untersuchung wegen einer Polyneuropathie (n=7) oder eines assoziiert bestehenden Schmerzsyndroms anderer Genese (n=1) ausgeschlossen werden. Weitere neun Patienten wurden nach Erhalt der Bildgebung wegen ausgeprägter Leukariose (n=5) oder neu sichtbaren Infarkte in mehreren Bereichen des somatosensorischen Systems (n=4) ausgeschlossen. Es konnten Untersuchungsergebnisse von 50 Patienten (16 weibliche und 34 männliche Patienten) in die Auswertung der Studie zu sensorischen Defiziten nach Schlaganfall im somatosensorischen System einbezogen werden. Aus dem Patientenkollektiv bildeten sich zwei gleichgroße Gruppen: Fünfundzwanzig Patienten litten unter neuropathischen Schmerzen, fünfundzwanzig Patienten wiesen ein nicht-schmerzhaftes sensibles Defizit auf.

Basisdaten der Studienteilnehmer

Alle Patienten erhielten eine klinisch-neurologische Untersuchung, eine QST- und, mit Ausnahme von zwei Patienten, eine MRT-Untersuchung. Der Altersmedian lag bei 65 Jahren. Die Untersuchung erfolgte im Durchschnitt 27 Monate nach dem Schlaganfall, wobei der Median bei 15 Monaten lag. Neunundzwanzig Patienten hatten einen linksseitigen Schlaganfall, 21 Patienten einen rechtsseitigen Schlaganfall im somatosensorischen System erlitten. Bei 48 Patienten bestand eine ischämische, bei zwei Patienten eine hämorrhagische Genese. Die Lokalisation des Läsionsgebietes betraf bei 76% der Patienten das thalamo-kapsuläre System im hinteren Stromgebiet. Achtzehn Prozent der Patienten hatten einen infratentoriellen Schlaganfall in Medulla oblongata und Pons erlitten, der sich bei einem Patienten mit CPSP in Form eines kompletten Wallenberg-Syndroms äußerte, bei drei Patienten in Form eines inkompletten Wallenberg-Syndroms äußerte. Sechs Prozent der Patienten hatten einen solitären kortikalen Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media erlitten. Es bestanden keine statistisch signifikanten

Unterschiede bezüglich der Verteilung von Alter, Geschlecht, Infarktlokalisierung oder vaskulären Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen (Tab. 3).

Tab. 3: Basisdaten der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25)

		Patienten mit CPSP	Patienten ohne CPSP	p-Wert
Anzahl		25	25	n.s.
Altersmedian (Spannweite)		66 (27-81)	64 (32-78)	n.s.
Geschlecht	Weiblich	9	7	n.s.
	Männlich	16	18	
Visitenzeitpunkt nach Schlaganfall in Monaten: Mittelwert/ Median		29/ 17	25/ 15	n.s.
Infarktseite	Rechts	11	10	n.s.
	Links	14	15	
Infarktlokalisierung	a) Kortikal im MCA-Gebiet	1	2	n.s.
	b) Thalamus im PCA-Gebiet	17	14	n.s.
	c) Thalamus und Capsula interna im PCA-Gebiet	3	4	n.s.
	d) Hirnstamm	4	5	n.s.
Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie	19	22	n.s.
	Diabetes mellitus	6	3	n.s.
	Nikotin	8	12	n.s.
	Hypercholesterinämie	13	15	n.s.
	Vorhofflimmern	5	2	n.s.
	Adipositas	5	5	n.s.
Assessment	NIHSS	2 (0 – 5)	0 (0 – 4)	0,002
	mRS	1, 6 (1 – 4)	0,8 (0 – 3)	<0,001
	GDS – 30	9,1 (1 – 27)	5,3 (0 – 18)	0,023
	SF12 – PCS	40 (23,4 – 57,9)	47,8 (16 – 58,1)	0,009
	SF12 – MCS	47,6 (17,1 – 66,8)	54,8 (34,6 – 63,4)	0,018

3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

Die Qualitäten der sensiblen Missempfindungen wurden für beide Patientengruppen anamnestisch erfragt. Sie wurden von Patienten ohne CPSP überwiegend als kribbelnd (n=11), taub (n=10), pelzig (n=4) und geschwollen (n=3) bezeichnet. Auch Patienten mit CPSP beschrieben derartige Symptome, wobei bei ihnen die Schmerzen als dominantes sensibles Charakteristikum wahrgenommen wurden. Es wurden dumpfe (n=10), drückende (n=15), ziehende (n=16), pochende (n=7), pulsierende (n=7), klopfende (n=6), hämmernde (n=3), durchstoßende (n=3), schneidende (n=5), stechende (n=13), reißende (n=8), glühende (n=7), heiße (n=7) und brennende (n=16) Schmerzen beschrieben. Die Beschwerden wurden schwer (n=11), quälend (n=13), grausam (n=7),

heftig (n=12), elend (n=7), schauerhaft (n=4), scheußlich (n=9), entnervend (n=15), erschöpfend (n=10), lähmend (n=9), furchtbar (n=9), marternd (n=7), unerträglich (n=11) und mörderisch (n=4) empfunden.

Achtzehn Patienten litten unter kontinuierlich präsenten neuropathischen Schmerzen mit leichten Schwankungen. Bei sechs dieser Patienten traten zudem starke Schwankungen bzw. Schmerzattacken auf. Zehn Patienten litten zusätzlich unter einer thermischen und/oder mechanischen Allodynie. Sieben Patienten präsentierten neuropathische Schmerzen ausschließlich in Form einer alltagsrelevanten mechanischen und/oder thermischen Allodynie. Darüber hinaus berichteten vier dieser Patienten über Dysästhesien. Die Verteilung der schmerzhaften Areale ist in Abb. 2 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Visite litten die Patienten mit CPSP seit mindestens einem Monat unter neuropathischen Schmerzen. Bei 56% der Patienten hatten die Schmerzen innerhalb des ersten Monats nach dem Schlaganfall begonnen, 36% der Patienten gaben an, innerhalb der ersten 6 Monate neuropathische Schmerzen entwickelt zu haben, ein Patient entwickelte die Schmerzen innerhalb des ersten Jahres und ein Patient machte keine Angaben zum Zeitpunkt des Schmerzbegins.

Auf der numerischen Analogskala zur Beurteilung der Schmerzintensität (Minimum: 0=keine Schmerzen, Maximum 10=stärkste vorstellbare Schmerzen) gaben die Patienten mit CPSP im Mittel eine durchschnittliche Schmerzintensität von 4,75 (Spannweite 2-9) an. Die mittlere Angabe der maximalen Schmerzintensität in den vorangegangenen 4 Wochen lag bei 6,38 (Spannweite: 3-10). Dreizehn Patienten gaben an, die Schmerzen z.B. durch Ablenkung, Bewegung oder Wärme günstig beeinflussen zu können. Fünfzehn Patienten konnten Schmerzauslöser bzw. verschlimmernde Faktoren wie Stress, Kälte oder Wärme nennen. Dreizehn Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits medikamentöse, sieben Patienten nicht-medikamentöse Schmerztherapien erhalten.

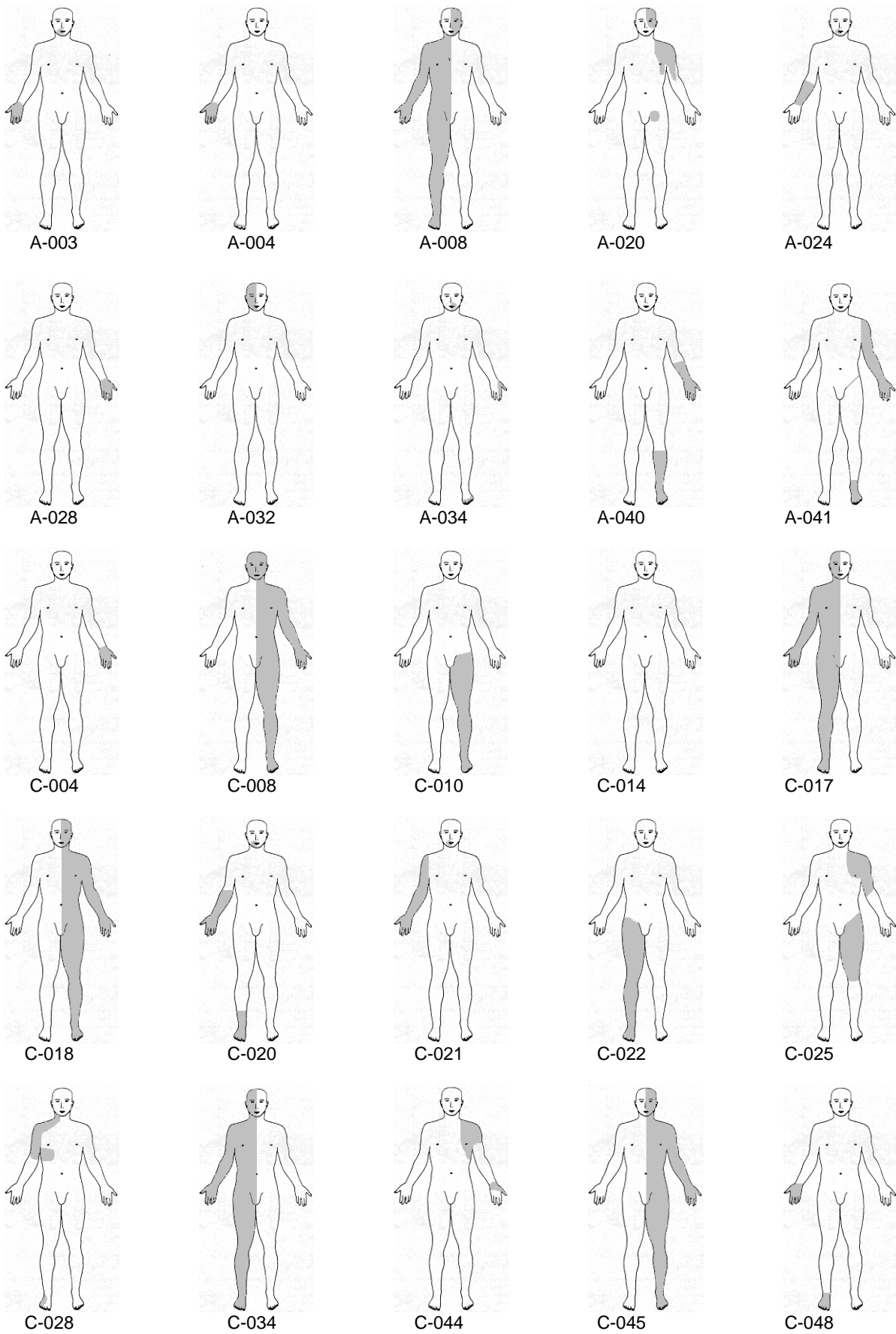


Abb. 2: Lokalisation der schmerzhaften Symptome bei Patienten mit CPSP (n=25)

Klinisch-neurologische Untersuchung

Defizite in der Temperaturwahrnehmung im Sinne thermischer Hyp- und Hyperästhesien wurden jeweils bei 68% der 50 untersuchten Patienten erfasst, wobei bei drei Patienten mit CPSP eine kombinierte Störung vorlag. Eine mechanische Hypästhesie wiesen 52% der Patienten auf, 24% eine mechanische Hyperästhesie, wobei auch hier kombinierte Störungen auftraten und zwei Patienten mit CPSP sowie fünf Patienten ohne CPSP betrafen. Achtundzwanzig Prozent der Patienten wiesen eine Allodynie auf, 18% eine Hypalgesie und 30% eine Hyperalgesie. Bei einem Patienten mit und bei einem Patienten ohne CPSP traten sowohl Hyp- als auch Hyperalgesie bei nozizeptiver Reizung auf. Patienten mit CPSP wiesen eine ausgeprägtere Überempfindlichkeit gegenüber Kältereizen ($p < 0,001$) auf. Für Wärmereize und mechanische Reize bestanden hingegen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Eine Thermhyperästhesie von Kältereizen auf der Testseite im Vergleich zum korrespondierenden gegenüberliegenden Körperareal korrelierte mit dem Vorhandensein von CPSP ($p = < 0,001$). Ein schwächerer Zusammenhang bestand zwischen CPSP und Wärmehyperästhesie ($p = 0,074$). Andere klinische Parameter wiesen keine statistisch signifikante Abhängigkeit von CPSP auf. Mechanische oder thermische Allodynie trat bei der Patientengruppe ohne CPSP per definitionem nicht auf. Mechanische Allodynie korrelierte bei Patienten mit CPSP mit einer Einschränkung der Vibrationsempfindung an der Stelle des sensiblen Defizits ($p = 0,006$).

3.3 MRT-Ergebnisse

Achtundvierzig Patienten erhielten eine MRT-Untersuchung, ein Patient konnte wegen eines Herzschrittmachers keine MRT-basierte Bildgebung erhalten, bei einem Patienten musste die Untersuchung wegen Platzangst abgebrochen werden.

Infarktvolumina

Die Ausdehnung der Infarktareale bei Patienten mit CPSP war größer als bei Patienten ohne CPSP. Das mittlere Volumen (\pm SD) bei Patienten mit CPSP lag bei $213,7\text{mm}^3$ ($\pm 195,25\text{mm}^3$), bei Patienten ohne CPSP bei $204,50\text{mm}^3$ ($\pm 508,34\text{mm}^3$; $p = 0,03$). Ein Patient mit CPSP in Form von Allodynie wies dabei ein sehr kleines Infarktvolumen auf (4mm^3). Patienten mit infratentoriellen Infarkten unterschieden sich bezüglich der Größe der Läsionsausdehnung nicht ($p = 0,46$). Bei Patienten mit CPSP nach Hirnstamminfarkt lag das mittlere Volumen bei 70mm^3 ($\pm 72,79\text{mm}^3$), bei Patienten ohne CPSP bei

34,5mm³ (\pm 55,85mm³). Patienten mit thalamo-kapsulären Infarkten unterschieden sich, wobei Patienten mit CPSP ein mittleres Läsionsvolumen von 243,06mm³ (\pm 206,13mm³), Patienten ohne CPSP ein mittleres Läsionsvolumen von 129,06mm³ (\pm 163,60mm³) zeigten ($p=0,03$). Das Infarktvolumen eines Patienten mit CPSP nach kortikalem Infarkt betrug 260mm³, das zweier Patienten ohne CPSP nach kortikalem Infarkt betrug 2492mm³ und 48mm³.

Infratentorielle Infarkte

Die Darstellung der Läsionen bei Patienten mit infratentoriellen Infarkten ($n=9$) erfolgte individuell anhand der mit MRicro erstellten Abbildungen, da der digitalisierte „Atlas of the human brain“ primär auf die Analyse supratentorieller Strukturen ausgerichtet ist. Die Infarktareale betrafen bei den Patienten ohne CPSP den pontomedianen und dorsalen Pons (Abb. 3) bei den Patienten mit CPSP die laterale Medulla oblongata (Abb. 4). In beiden Gruppen waren bei je einem Patienten zusätzlich dorsale Anteile der Medulla oblongata betroffen.

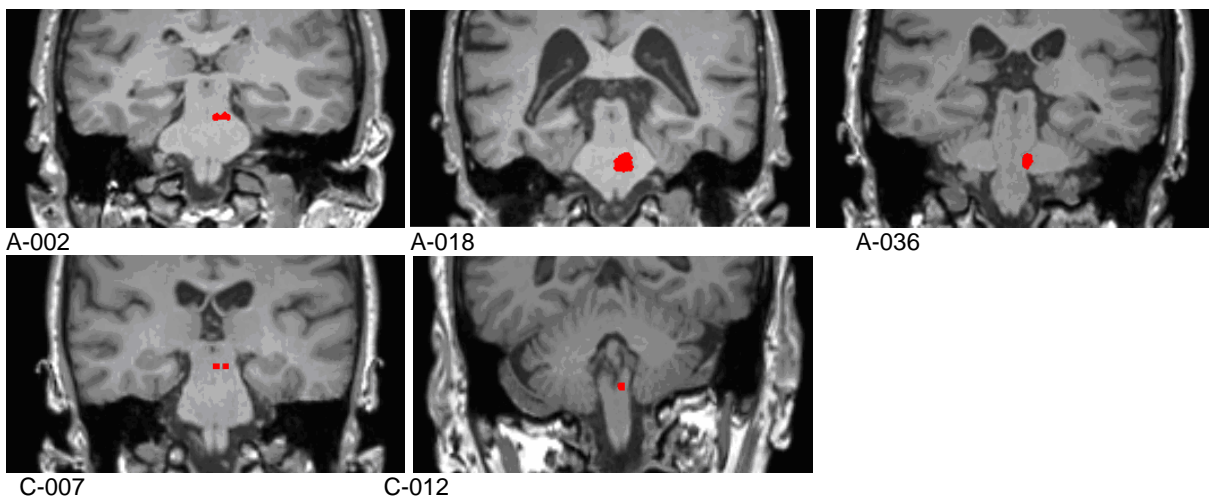


Abb. 3: Läsionsdarstellung bei Patienten ohne CPSP nach infratentoriellem Infarkt

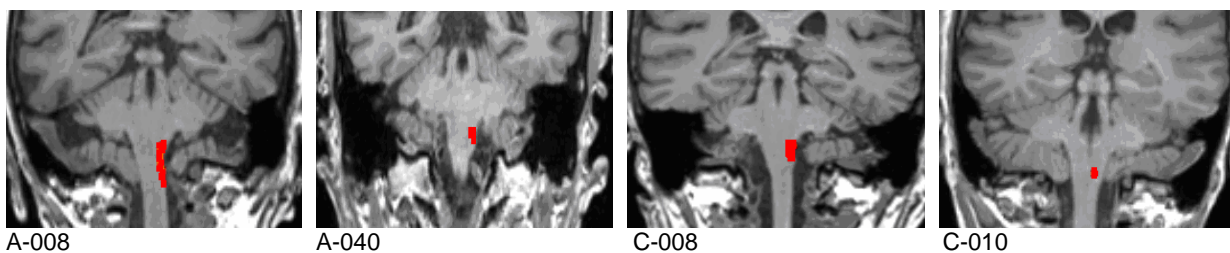


Abb. 4: Individuelle Läsionsdarstellung bei Patienten mit CPSP nach infratentoriellem Infarkt

Kortikale Infarkte

Die Darstellung von Patienten mit kortikalen Infarkten (n=3) erfolgte individuell (Abb. 5).

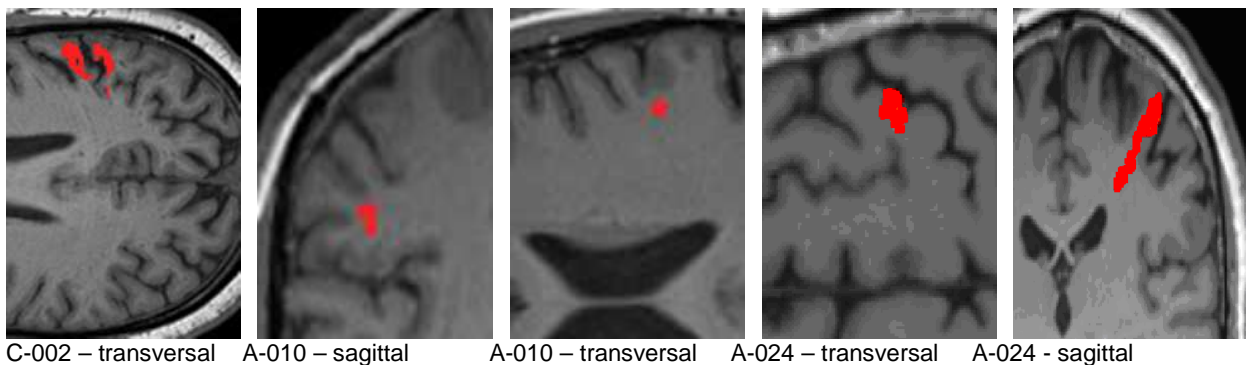


Abb. 5: Individuelle Läsionsdarstellung bei Patienten mit (A-024) und ohne CPSP (C-002, A-010) nach kortikalem Infarkt

Darstellung thalamischer Infarkte im Gruppenvergleich

Zum Vergleich der Läsionscluster zwischen den Patientengruppen mit thalamo-kapsulären Infarkten (Patienten mit CPSP versus Patienten ohne CPSP) wurden die koregistrierten ROI-Dateien in mehreren Ebenen des elektronischen Atlas²⁸ gegenübergestellt. Abb. 6 und Abb. 7 zeigen exemplarisch die Anpassung ausgewählter Bilder einer cMRT-Bildserie von frontal nach okzipital in das „Mustergehirn“ des digitalen „Atlas of the human brain“. Abb. 6 stellt die am weitesten frontal und okzipital gelegenen Schichten des Atlas dar. Abb. 7 zeigt Thalamus und Pulvinar in verschiedenen Schichten mit detaillierter Angabe der thalamischen Kerngebiete und stellt beispielhaft eine thalamische Läsion dar.

Die digital gemittelten Bilder aller thalamischen Läsionen werden in mehreren Schichten von frontal nach okzipital in Abb. 8 gezeigt. Links sind die Läsionen bei Patienten ohne CPSP und rechts die Läsionen bei Patienten mit CPSP dargestellt. Dunkle Bereiche zeigen dabei gegenüber hellen Bereichen eine relative Voxeldichtung an und entsprechen somit einem häufiger betroffenen Infarktareal.

Beide Patientengruppen wiesen in VPL, VPM, Nucleus centromedialis, Nucleus dorso-medialis, Lamina medullaris interna, Corpus geniculatum medialis und Pulvinar Läsionen auf. Dennoch erstreckten sich die Infarkte bei Patienten mit CPSP sowohl in stärkerem Maße auf posterior, lateral und inferior gelegene Teile von VPL und VPM als auch auf anteriore und laterale Anteile des Pulvinars. Der Schwerpunkt der Infarktareale lag bei Patienten ohne CPSP innerhalb des Thalamus weiter anterior, wobei sich die Läsionen bei Patienten mit CPSP insgesamt nach weiter anterior ausdehnten.

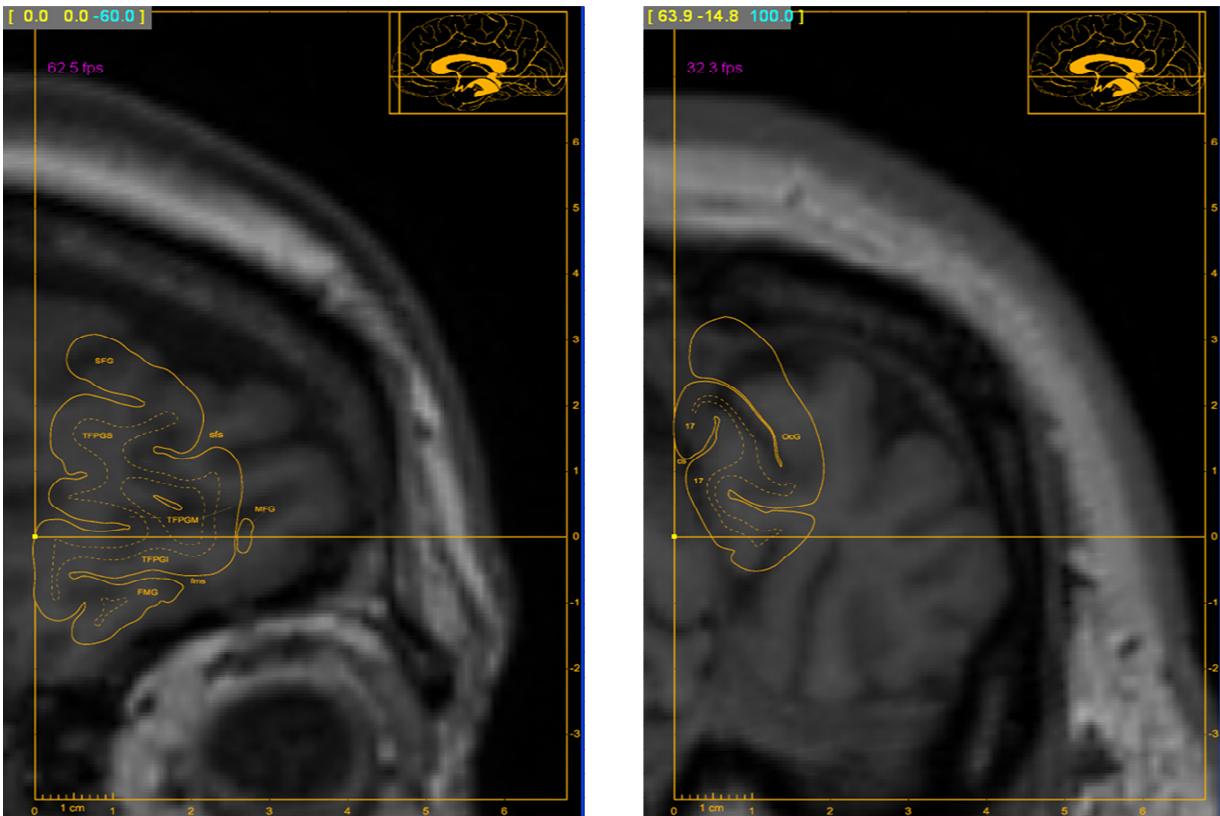


Abb. 6: Digitaler „Atlas of the human brain“; Kortikale Koronarschnitte frontal und okzipital

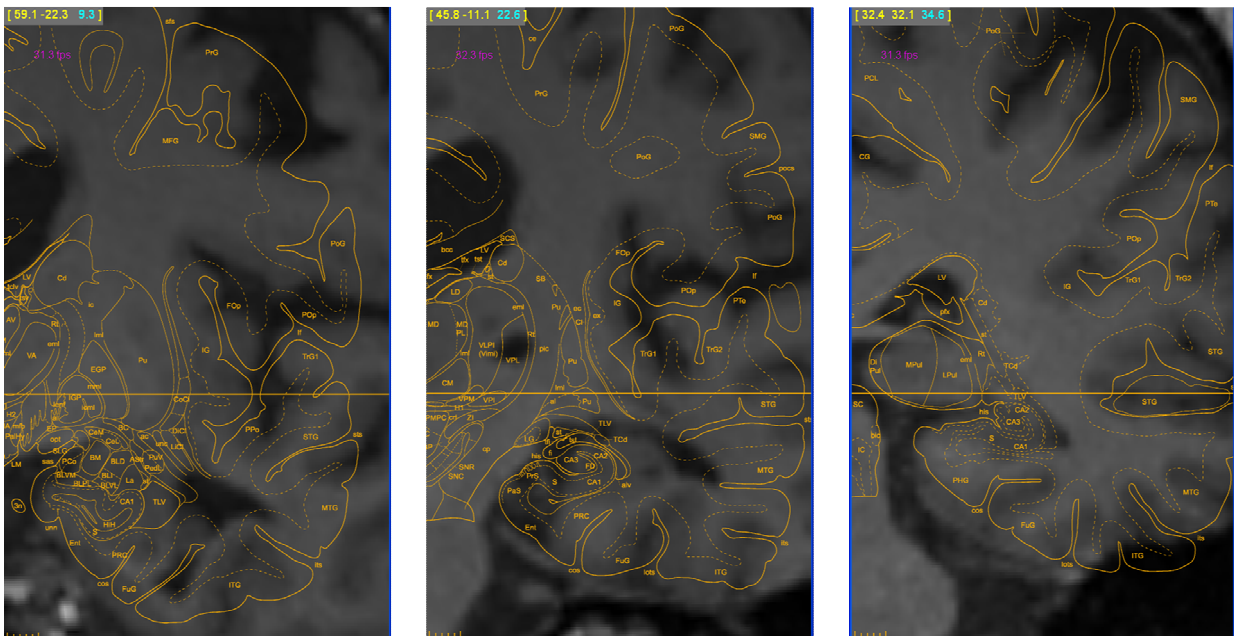


Abb. 7: Digitaler „Atlas of the human brain“; Koronarschnitte von Thalamus und Pulvinar

Patienten ohne CPSP

Patienten mit CPSP

Patienten ohne CPSP

Patienten mit CPSP

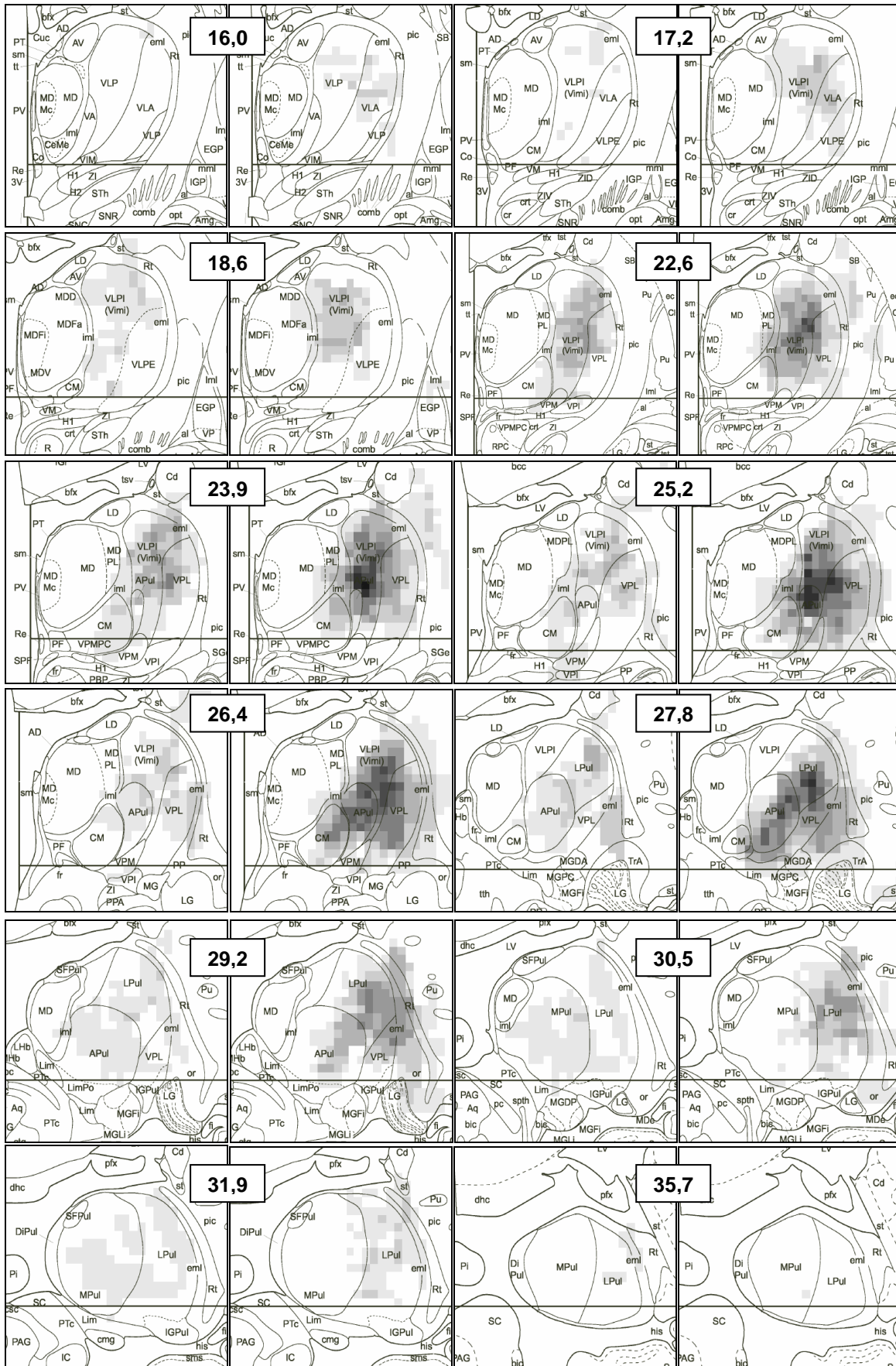


Abb. 8: Atlas-basierte Darstellung der Läsionsareale bei Patienten mit (n=20) und ohne (n=18) CPSP im Vergleich

3.4 QST-Ergebnisse

Alle 50 Patienten erhielten eine quantitative sensorische Testung, die gemäß den QST-Instruktionen nach den Regeln des DFNS durchgeführt wurde. In beiden Patientengruppen wurden nozizeptive Parameter (CPT, HPT, MPT, MPS, WUR) tendenziell früher als schmerzhaft bewertet als im Referenzkollektiv und deuten auf eine Hyperalgesie hin, während die nicht-nozizeptiven Parameter (CDT, WDT, TSL, MDT, VDT) vermindert wahrgenommen wurden und eine Hypästhesie suggerieren. Die Druckschmerzschwelle hingegen war in beiden Patientengruppen im Sinne einer verminderten Empfindlichkeit erhöht. Pathologische Seitendifferenzen zwischen Test- und Kontrollseite traten bei Patienten ohne CPSP seltener auf als bei Patienten mit CPSP. Dies zeigt der folgende Abschnitt, der die Resultate einer voneinander unabhängigen Betrachtung beider Patientengruppen im Vergleich zum Referenzkollektiv⁷⁸ darstellt.

Vergleich der Patientengruppen mit dem Referenzkollektiv

Die QST- Ergebnisse auf Test- und Kontrollseite bei Patienten ohne CPSP (n=25) und bei Patienten mit CPSP (n=25) wurden jeweils mit dem gesunden Referenzkollektiv verglichen (Abb. 9; Abb. 10; Tab. 5;). Werte oberhalb des Konfidenzintervalls ($z > 0,39$) stellen eine intensivere Reizbewertung, Werte unterhalb des Konfidenzintervalls ($z < -0,39$) eine verminderte Reizbewertung der Patientengruppen im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv dar.

Eine pathologische Seitendifferenz oberhalb des Konfidenzintervalls zeigt, dass die betreffenden QST-Ergebnisse der Testseite relativ zur Kontrollseite signifikant von den Referenzwerten abweichen. Unterhalb des Konfidenzintervalls liegen die Werte, die auf der Kontrollseite relativ zur Testseite in stärkerem Maße von den Referenzwerten abweichen (Abb. 11; Abb. 12; Tab. 6; Tab. 7).

QST bei Patienten ohne CPSP

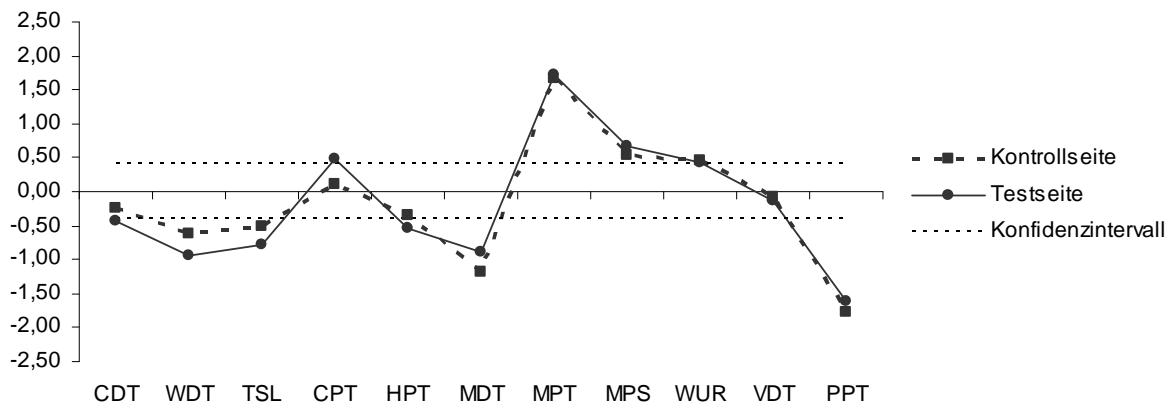


Abb. 9: Patienten ohne CPSP (n=25): QST auf Test- und Kontrollseite
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 4: QST-Ergebnisse der Patienten ohne CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv⁷⁸

Patienten ohne CPSP		CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT
z-Wert	Testseite	-0,42	-0,93	-0,79	0,53	-0,48	-0,89	1,73	0,67	0,42	-0,14	-1,62
	Kontrollseite	-0,24	-0,62	-0,52	0,11	-0,35	-1,12	1,66	0,54	0,46	-0,07	-1,76
p-Wert	Testseite	0,036	<0,001	<0,001	0,008	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	0,036	n.s.	<0,001
	Kontrollseite	n.s.	0,002	0,009	n.s.	n.s.	<0,001	<0,001	0,007	0,021	n.s.	<0,001

QST bei Patienten mit CPSP

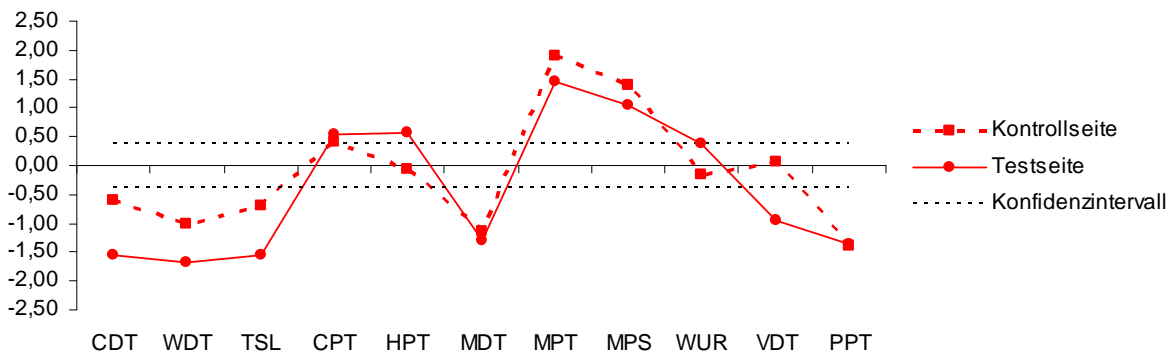


Abb. 10: Patienten mit CPSP (n=25): QST auf Test- und Kontrollseite
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 5: QST-Ergebnisse der Patienten mit CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv

Patienten mit CPSP		CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT
z-Wert	Testseite	-1,55	-1,69	-1,56	0,54	0,57	-1,3	1,46	1,03	0,37	-0,95	-1,36
	Kontrollseite	-0,6	-1,02	-0,7	0,4	-0,08	-1,15	1,9	1,39	-0,16	0,08	-1,4
p-Wert	Testseite	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	n.s.	<0,001	<0,001
	Kontrollseite	0,003	<0,001	<0,001	0,046	n.s.	<0,001	<0,001	<0,001	n.s.	n.s.	<0,001

QST bei Patienten ohne CPSP: Seitendifferenz

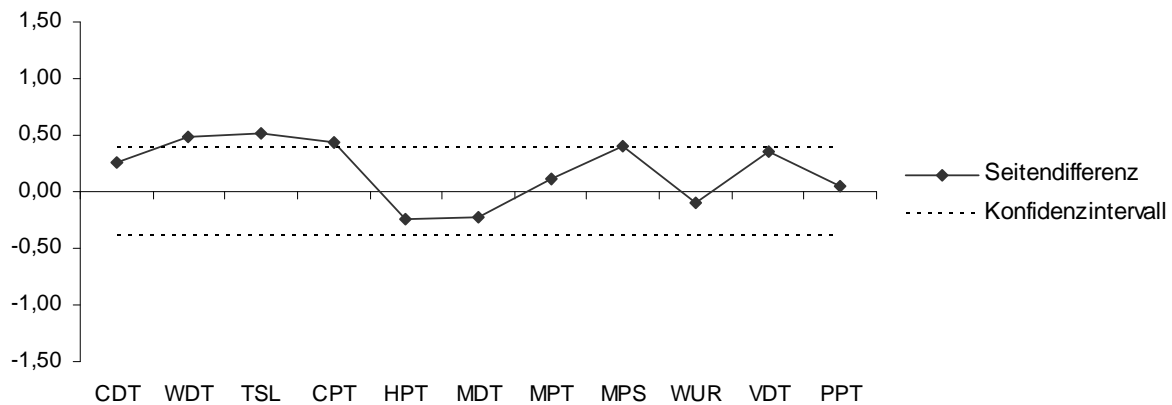


Abb. 11: Patienten ohne CPSP (n=25): QST der Seitendifferenz Kontroll- versus Testseite
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 6: QST-Ergebnisse der Patienten ohne CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv: Seitendifferenz⁷⁸

Patienten ohne CPSP	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT	
Seitendifferenz	z-Wert	0,25	0,48	0,51	0,43	-0,23	-0,22	0,11	0,4	-0,1	0,36	0,06
	p-Wert	n.s.	0,016	0,011	0,032	n.s.	n.s.	n.s.	0,046	n.s.	0,036	n.s.

QST bei Patienten mit CPSP: Seitendifferenz

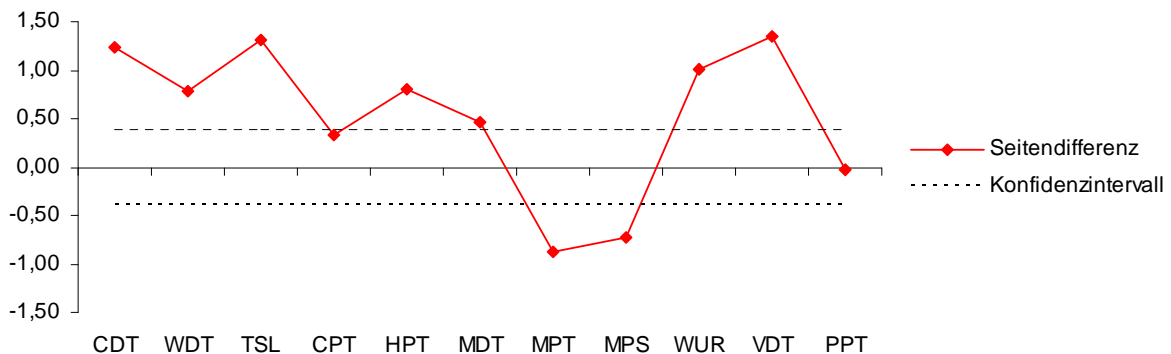


Abb. 12: Patienten mit CPSP (n=25): QST der Seitendifferenz Kontroll- versus Testseite
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 7: QST-Ergebnisse der Patienten mit CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv: Seitendifferenz⁷⁸

Patienten mit CPSP	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT	
Seiten- differenz	z-Wert	1,23	0,79	1,3	0,32	0,8	0,46	-0,88	-0,73	1,01	1,34	-0,03
	p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	n.s.	<0,001	0,021	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	n.s.

Vergleich der QST-Ergebnisse von Patienten mit und ohne CPSP

Im Folgenden werden die Ergebnisse der QST beider Patientengruppen miteinander vergleichend dargestellt (Abb. 13; Abb. 14; Abb. 15; Tab. 8; Tab. 9; Tab. 10). Die z-transformierten QST-Werte wichen auf der Testseite von Patienten mit und ohne CPSP in unterschiedlichem Maß vom 95%-igen Konfidenzintervall der Referenzwerte ab.

Vergleich der Mittelwerte: Testseite

Patienten mit CPSP zeigten im Mittel stärkere Tendenz zu thermischer und mechanischer Hypästhesie, Pallhypästhesie und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Hitze-schmerz und mechanischen Schmerzreizen. Patienten ohne CPSP bewerteten mechanische Reize etwas früher als schmerzhaft. Im Vergleich der beiden Gruppen findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der z-transformierten QST-Werte (Abb. 13; Tab. 8). Paradoxe Hitzeempfindungen und dynamisch mechanische Allodynie-Werte hingegen traten bei Patienten mit CPSP häufiger auf als bei Patienten ohne CPSP.

In der Patientengruppe ohne CPSP wiesen drei Patienten auf der Testseite positive Allodynie-Werte auf, wobei die Werte eines Patienten nicht berücksichtigt werden konnten. Von den Patienten mit CPSP präsentierten neun Patienten auf der Testseite Allodynie-Werte >0 . Damit ergab sich nach dem exakten Fisher-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Häufigkeit der Angabe von Allodynie-Werten >0 ($p=0,098$), die Patienten mit CPSP wiesen aber auf der Testseite signifikant höhere Allodynie-Werte auf ($p=0,026$).

Insgesamt 22,8% aller Patienten präsentierten paradoxe Hitzeempfindungen auf der Testseite, wodurch sich nach dem Mann-Whitney-U-Test auf der Testseite ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,032$) ergibt.

QST im Gruppenvergleich: Testseite

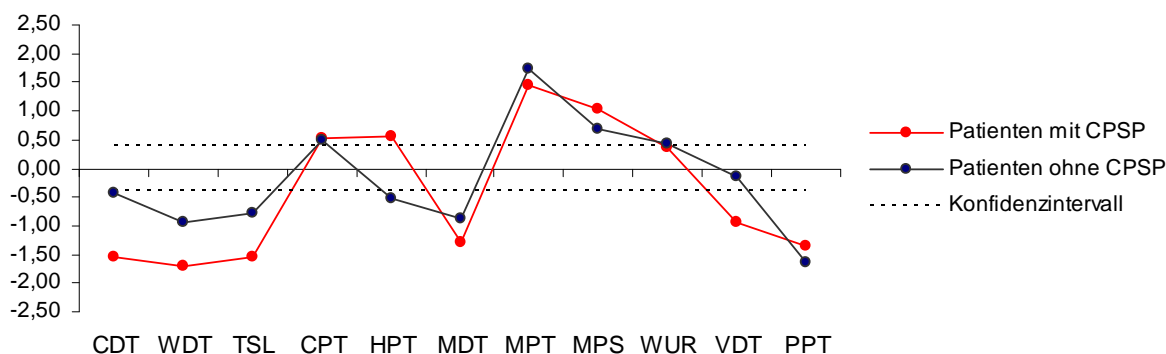


Abb. 13: QST-Werte der Patientengruppen mit (n=25) und ohne (n=25) CPSP im Vergleich: Testseite
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 8: QST-Ergebnisse der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Testseite

Testseite	Patienten mit CPSP	Patienten ohne CPSP	Mann-Whitney-U-Test
QST-Parameter	z-Wert	z-Wert	p-Wert
CDT (°C)	-1,55	-0,42	n.s.
WDT (°C)	-1,69	-0,93	n.s.
TSL (°C)	-1,56	-0,79	n.s.
CPT (°C)	0,54	0,53	n.s.
HPT (°C)	0,57	-0,48	n.s.
MDT (mN):	-1,30	-0,89	n.s.
MPT (mN)	1,46	1,73	n.s.
MPS (NRS)	1,03	0,67	n.s.
WUR (NRS)	0,37	0,42	n.s.
VDT (x/8)	-0,95	-0,14	n.s.
PPT (mN)	-1,36	-1,62	n.s.
Nozizeptive Parameter	Rohwert	Rohwert	p-Wert
PHS (0-3)	0,720	0,160	0,032
ALL (NRS)	2,320	0,008	0,026

Vergleich der Mittelwerte: Kontrollseite

Auch auf der Kontrollseite zeigten sich in beiden Patientengruppen Abweichungen vom Referenzkollektiv. Abb. 14 stellt dar, dass die Ausprägung bei Patienten mit CPSP tendenziell stärker ist als bei Patienten ohne CPSP. Dennoch kann die Nullhypothese, dass Patienten mit und ohne CPSP keine differenten Werte aufweisen, unter Annahme einer 5%igen Irrtumswahrscheinlichkeit bei keinem der QST-Parameter abgelehnt werden (Abb. 14; Tab. 9).

In der Patientengruppe ohne CPSP wiesen drei Patienten sowohl auf der Test- als auch auf der Kontrollseite Allodynie-Werte über 0 auf, von den Patienten mit CPSP präsentierten acht Patienten auf der Kontrollseite Allodynie-Werte über 0 ($p=0,098$).

QST im Gruppenvergleich: Kontrollseite

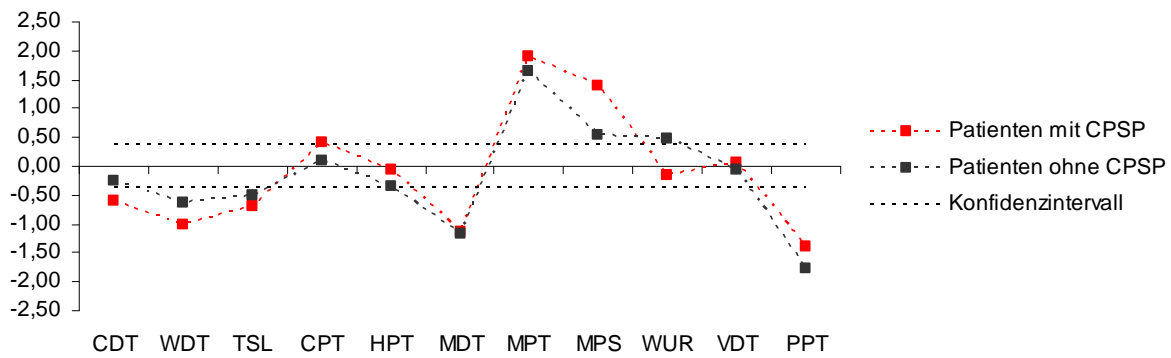


Abb. 14: QST-Werte der Patientengruppen mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Kontrollseite
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 9: QST-Ergebnisse der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Kontrollseite

Testseite	Patienten mit CPSP	Patienten ohne CPSP	Mann-Whitney-U-Test
QST-Parameter	z-Wert	z-Wert	p-Wert
CDT (°C)	-0,60	-0,24	n.s.
WDT (°C)	-1,02	-0,62	n.s.
TSL (°C)	-0,70	-0,52	n.s.
CPT (°C)	0,40	0,11	n.s.
HPT (°C)	-0,08	-0,35	n.s.
MDT (mN):	-1,15	-1,12	n.s.
MPT (mN)	1,90	1,66	n.s.
MPS (NRS)	1,39	0,54	n.s.
WUR (NRS)	-0,16	0,46	n.s.
VDT (x/8)	0,08	-0,07	n.s.
PPT (mN)	-1,40	-1,76	n.s.
Nozizeptive Parameter	Rohwert	Rohwert	p-Wert
PHS (0-3)	0,36	0,12	n.s.
ALL (NRS)	1,14	0,09	n.s.

Vergleich der Mittelwerte: Seitendifferenz

Abb. 15 stellt das mittlere Ausmaß pathologischer Seitendifferenzen beider Patientengruppen dar. Patienten mit CPSP zeigten sowohl im Vergleich zum Referenzkollektiv als auch im Vergleich zu Patienten ohne CPSP ausgeprägtere Unterschiede der QST-Ergebnisse im Seitenvergleich. Nimmt man eine 5%-ige Fehlerwahrscheinlichkeit in Kauf, so kann die Nullhypothese nach der sich die Seitendifferenz bei den beiden Patientengruppen nicht unterscheidet, allerdings nur bezüglich des Wind-up-Phänomens abgelehnt werden (Abb. 15; Tab. 10).

QST im Gruppenvergleich: Seitendifferenz

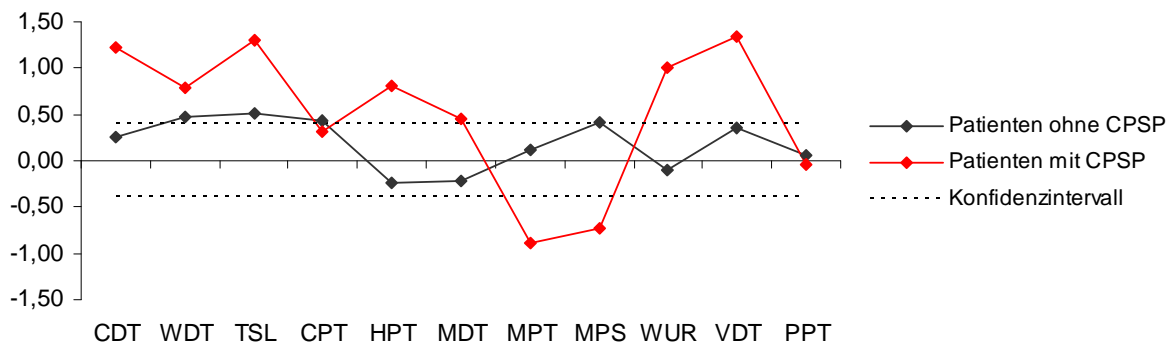


Abb. 15: QST-Werte der Patientengruppen mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Seitendifferenz
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Tab. 10: QST-Ergebnisse der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Seitendifferenz

Seitendifferenz	Patienten mit CPSP	Patienten ohne CPSP	Mann-Whitney-U-Test
QST-Parameter	z-Wert	z-Wert	p-Wert
CDT (°C)	1,23	0,25	n.s.
WDT (°C)	0,79	0,48	n.s.
TSL (°C)	1,30	0,51	n.s.
CPT (°C)	0,32	0,43	n.s.
HPT (°C)	0,80	-0,23	n.s.
MDT (mN):	0,46	0,22	n.s.
MPT (mN)	-0,88	0,11	n.s.
MPS (NRS)	-0,73	0,40	n.s.
WUR (NRS)	1,01	-0,10	0,029
VDT (x/8)	1,34	0,36	n.s.
PPT (mN)	-0,03	0,06	n.s.

Korrelation zwischen Gruppenzugehörigkeit und QST-Ergebnissen

Im Folgenden werden Ergebnisse des Pearson-Korrelations-Tests dargestellt, die den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen von CPSP und sensiblen Defiziten darstellen (Tab. 11). Ein negativer Korrelationskoeffizient bedeutet, dass niedrige Werte ($z < 0$) der jeweiligen sensiblen Qualität mit CPSP korrelierten, ein positiver Korrelationskoeffizient bedeutet, dass hohe Werte ($z > 0$) der jeweiligen sensiblen Qualität mit CPSP korrelierten. Ein zunehmendes Maß an Kältehypästhesie, Hitzeschmerzempfindlichkeit, paradoxen Hitzeempfindungen und mechanischer Allodynie auf der Testseite sowie eine pathologische Seitendifferenz im Wind-up-Phänomen im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit auf der Testseite im Vergleich zur Kontrollseite korrelieren bei einer 5%-igen Irrtumswahrscheinlichkeit mit dem Bestehen von CPSP.

Tab. 11: Korrelation zwischen CPSP und QST-Parametern

Korrelation mit CPSP	Testseite		Kontrollseite		Seitendifferenz	
	KOR	p-Wert	KOR	p-Wert	KOR	p-Wert
QST-Parameter						
CDT (°C)	-0,320	0,023	-0,124	n.s.	0,246	n.s.
WDT (°C)	-0,220	n.s.	-0,146	n.s.	0,094	n.s.
TSL (°C)	-0,249	n.s.	-0,071	n.s.	0,234	n.s.
CPT (°C)	0,021	n.s.	0,127	n.s.	-0,030	n.s.
HPT (°C)	0,322	0,023	0,103	n.s.	0,264	n.s.
MDT (mN):	-0,117	n.s.	-0,012	n.s.	0,044	n.s.
MPT (mN)	-0,063	n.s.	0,074	n.s.	-0,187	n.s.
MPS (NRS)	0,092	n.s.	0,215	n.s.	-0,206	n.s.
WUR (NRS)	-0,021	n.s.	-0,266	n.s.	0,289*	0,044
VDT (x/8)	-0,237	n.s.	0,058	n.s.	0,204	n.s.
PPT (mN)	0,091	n.s.	0,128	n.s.	-0,038	n.s.
PHS (NRS)	0,297	0,036	0,204	n.s.	k.A.	k.A.
ALL (NRS)	0,305	0,033	0,258	n.s.	k.A.	k.A.

Gibt es häufige Kombinationen sensibler Auffälligkeiten?

Um häufige Kombinationen sensibler Störungen festzustellen und diese mit den Untersuchungen des DFNS zu Symptomkomplexen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen im Allgemeinen vergleichbar zu machen⁸⁰, wurden die Ergebnisse kombinierter sensorischer Auffälligkeiten berechnet. In beiden Patientengruppen bestand eine größere Tendenz zu Hyperalgesie (G: "gain of function") als zu Hypästhesien (L: "loss of function"). Beide Gruppen bewerteten auch auf der Kontrollseite mechanische Schmerzreize (G2) überwiegend empfindlicher als das gesunde Referenzkollektiv, zum Teil mit (L1 oder L2), zum Teil ohne (L0) assoziierte Hypästhesie. Bei Patienten ohne CPSP dominierten auf der Testseite wie auf der Kontrollseite eine Kombination aus mechanischer Hyperalgesie ohne Empfindungsverminderung (G2 L0) oder assoziiert mit mechanischer und thermischer Hypästhesie (G2 L3). Patienten mit CPSP wiesen auf der Testseite ein diffuseres Muster an Wertekombinationen auf als Patienten ohne CPSP.

Abweichende Wertekombinationen bei Patienten mit und ohne CPSP im Vergleich

Patienten mit CPSP nahmen thermische und vibrierende Reize auf der Testseite häufiger reduziert wahr als Patienten ohne CPSP, die hingegen öfter eine verminderte mechanische Reizantwort präsentierten (Abb. 16). Mehr Patienten mit CPSP zeigten eine erniedrigte Schmerzschwelle bei thermischer nozizeptiver Reizung als Patienten ohne CPSP. Die mechanische Schmerzschwelle war hingegen bei Patienten ohne CPSP häufiger reduziert (Abb. 17).

Eine Reduktion der Kälteempfindungsschwelle (CDT) trat bei Patienten mit CPSP signifikant öfter auf als bei Patienten ohne CPSP ($p=0,018$), wohingegen die Nullhypothese, dass Wärmeempfindungsschwelle (WDT), kombinierte Temperaturdetektionsstörungen (L1) und mechanische Empfindungsdefizite (MDT, VDT, L2) in beiden Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit auftraten, nicht abgelehnt werden konnte. Auch die Anzahl vom Referenzkollektiv abweichender nozizeptiver Werte ergab keine signifikante Differenz. Auf der Kontrollseite bestanden in beiden Patientengruppen seltener sensible Auffälligkeiten als auf der Testseite. Obwohl Patienten mit CPSP etwas mehr Defizite zeigten, ergaben sich keine Unterschiede in der Häufigkeit abweichender Werte oder Wertekombinationen (Abb. 17).

Testseite: Hypästhesie - "Loss of Function"

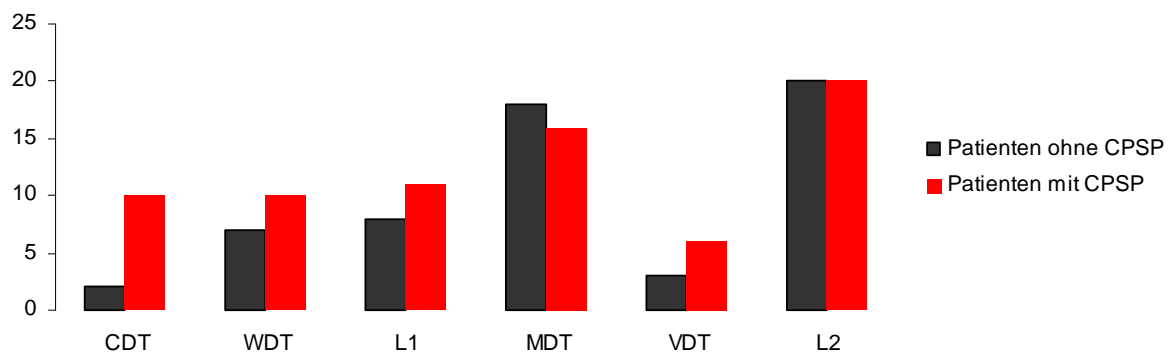


Abb. 16: Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: „Loss of function“ – Testseite
y-Achse: Anzahl der Personen, x-Achse: QST-Parameter mit verminderter Wahrnehmung; L1=CDT- oder WDT-Defizit, L2=MDT- oder VDT-Defizit

Testseite: Hyperalgesie - "Gain of Function"

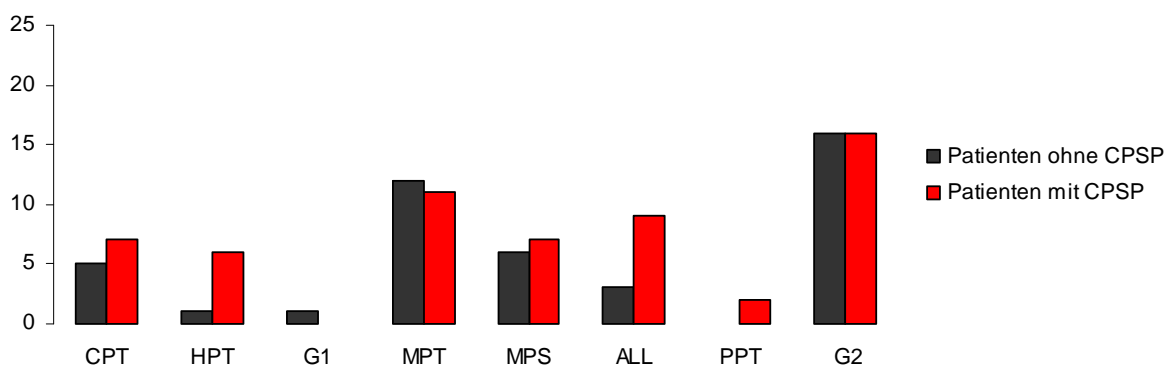


Abb. 17: Patienten mit (n=25) und ohne (n=25) CPSP im Vergleich: „Gain of function“ – Testseite
x-Achse: QST-Parameter mit gesteigerter Wahrnehmung; G1= erhöhte CPT- oder HPT-Empfindlichkeit, G2= erhöhte MPT-, MPS-, ALL-, oder PPT-Empfindlichkeit; y-Achse: Anzahl der Personen

QST-Ergebnisse bei Patienten mit infratentoriellem Infarkt (n=9)

Im Folgenden werden parallel zur vorherigen Analyse Unterschiede der Patientengruppen mit infratentoriellen Infarkten in Bezug auf die QST-Parameter dargestellt. Es wird exemplarisch das individuelle QST-Profil eines Patienten mit CPSP im Vergleich zum Referenzkollektiv der alters- und geschlechtsadjustierten Datenbank des DFNS^{76,78} gezeigt (Abb. 18).

Alle Patienten mit infratentoriellen Infarkten und CPSP (n=4) zeigten in der QST thermischer Sensibilität Abweichungen vom Referenzkollektiv. Sie präsentierten auf der Testseite ein kombiniertes Defizit von Kälte- und Wärmeschwelle, Temperaturunterschiedsdetektion und paradoxe Hitzeempfindungen. Ein Patient zeigte zudem eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nozizeptiver Kalt- und Warmreizung, ein Patient eine beidseits erniedrigte mechanische Schmerzschwelle. Abweichungen vom Referenzkollektiv auf Test-, Kontrollseite und im Seitenvergleich werden durch den Kurvenverlauf ober- bzw. unterhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls ($\pm 1,96$) gezeigt.

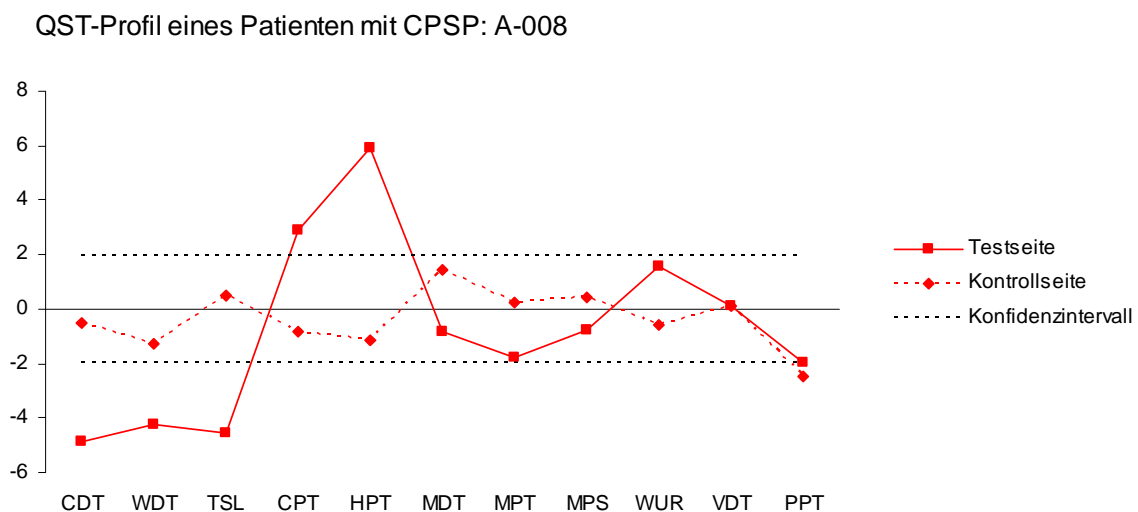


Abb. 18: Individuelles QST-Profil: Patient A-008 mit CPSP nach infratentoriellem Infarkt
x-Achse: QST-Parameter; y-Achse: z-Wert

Alle Patienten nach infratentoriellem Infarkt ohne CPSP (n=5) präsentierten auf der Testseite insbesondere mechanische Abweichungen, wobei die Verteilung hier variabel war. Bei zwei Patienten war zudem je ein thermischer Wert abweichend, paradoxe Hitzeempfindungen traten nicht auf.

Patienten mit CPSP nach Hirnstamminfarkt unterschieden sich bei einer 5%-igen Irrtumswahrscheinlichkeit in Qualitäten der Temperaturempfindung auf der Testseite und

bezüglich pathologischer Seitendifferenzen zusätzlich im Wind-up-Phänomen von Patienten ohne CPSP (Tab. 12). Eine defizitäre Temperaturwahrnehmung (CDT, WDT, TSL, PHS) auf der Testseite als auch im Seitenvergleich korrelierte bei Patienten mit chronischen Infarkten im Hirnstamm mit CPSP. Paradoxe Hitzeempfindungen traten bei Patienten nach infratentoriellem Infarkt nur bei Patienten mit CPSP auf der Testseite auf.

Tab. 12: QST-Ergebnisse bei Patienten mit infratentoriellen Infarkten mit (n=4) und ohne (n=5) CPSP im Vergleich

Mann-Whitney-U	QST-Parameter	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT
Kontrollseite	p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Testseite	p-Wert	0,014	0,027	0,014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Seitendifferenz	p-Wert	0,014	0,014	0,014	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	0,05	n.s.	n.s.

Tab. 13: Korrelation zwischen CPSP und QST-Parametern bei Patienten mit infratentoriellen Infarkten (n=9)

Pearson-Korrelation	QST-Parameter	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	WUR	VDT	PPT
Kontrollseite	KOR	-0,05	-0,1	-0,05	-0,3	-0,16	0,43	0,35	-0,31	-0,52	0,26	0,62
	p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Testseite	KOR	-0,88	-0,75	-0,83	-0,16	0,27	0,24	-0,33	-0,5	0,07	0,2	0,58
	p-Wert	0,002	0,02	0,006	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Seitendifferenz	KOR	0,9	0,84	0,88	0,2	-0,66	0,07	-0,23	0,72	0,18	0,29	-0,31
	p-Wert	<0,001	0,005	0,002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.

QST-Ergebnisse bei Patienten mit thalamo-kapsulären Infarkten (n=38)

Bei Patienten mit thalamo-kapsulären Infarkten unterschieden sich nach dem Mann-Whitney-U-Test die Werte für Wind-up-ratio (p=0,016), Vibrationsschwelle (p=0,047) und mechanische Allodynie (p=0,05) beider beiden Gruppen signifikant. Dieses Ergebnis wird durch den Test auf signifikante Pearson-Korrelationskoeffizienten bestätigt: Die Korrelation zwischen CPSP und der Wind-up-ratio (p=0,015) sowie zwischen CPSP und der Vibrationsschwelle (p=0,034) waren auf dem 5%-Signifikanzniveau statistisch signifikant.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei Patienten mit CPSP nach Hirnstamminfarkt lag das Läsionsareal weiter lateral als bei Patienten ohne CPSP. Bei Patienten mit thalamo-kapsulären Infarkten bezogen die Läsionen weiter posterior, lateral und inferior gelegene Teile von VPL und VPM sowie anteriore und laterale Anteile des Pulvinars in stärkerem Ausmaß ein. Der Schwerpunkt

der Infarkte bei Patienten ohne CPSP hingegen lag innerhalb des Thalamus weiter anterior.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit CPSP und der Patientengruppe ohne CPSP bezüglich der Basisdaten und der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Auswertung der medizinischen Assessment-Skalen hingegen zeigte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich NIHSS, mRS, GDS-30 und SF-12 im Sinne schwererer Beeinträchtigungen von Patienten mit CPSP. In der klinischen Untersuchung zeigten Patienten mit CPSP vermehrt Kältehyperästhesien als Patienten ohne CPSP.

Die QST-Analyse zeigt, dass beide Patientengruppen im Vergleich mit dem Referenzkollektiv nozizeptive Parameter tendenziell verstärkt wahrnahmen, während nicht-nozizeptive Parameter tendenziell vermindert wahrgenommen wurden. Nutzt man die QST-Analyse, um beide Patientengruppen direkt zu vergleichen, so ergaben sich keine Unterschiede der Mittelwerte auf Test- wie Kontrollseite. Die Seitendifferenz unterschied sich zwischen beiden Patientengruppen nur bezüglich der Vibrationsschwellen.

Untersucht man auf Korrelation zwischen Gruppenzugehörigkeit und den QST-Parametern, so findet man auf der Testseite signifikante Unterschiede in der Kältehyperästhesie und in der Hitzeschmerzempfindlichkeit, in der Intensität mechanischer Allodynie sowie bei der Seitendifferenz bezüglich des Wind-up-Phänomens.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit präsentiert Untersuchungsergebnisse von 50 Schlaganfallpatienten mit sensiblem Defizit bei chronischem Infarkt mit Beteiligung der spino-thalamokortikalen Bahnen. Mittels cMRT-Bildgebung kann gezeigt werden, dass der Infarktlokalisierung mutmaßlich eine entscheidende Rolle in der Schmerzentstehung zukommt. Im Rahmen der klinischen Untersuchung und der quantitativen sensorischen Testung (QST) können sensible Auffälligkeiten zur Abgrenzung der Symptomkomplexe neuropathischer Schmerzen charakterisiert werden.

Wie bereits in anderen Studien dokumentiert^{47,49,70,99}, weisen Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall im somatosensorischen System leiden, zusätzlich sensible Veränderungen auf, die anhand quantitativer sensorischer Testung darstellbar sind. Ähnliche Unterschiede präsentierten in der vorliegenden Studie aber auch Patienten ohne CPSP mit chronischen Infarkten im somatosensorischen System. Trotz subjektiver Empfindung der Patienten und klinisch-neurologischer Einschätzung eines nur einseitig bestehenden sensiblen Defizits – meist kontralateral zur zentralen Läsion – ließen sich mittels QST bilateral Veränderungen im Vergleich zu einem Referenzkollektiv⁷⁸ messen. Die in der klinischen Untersuchung als Referenzseite gewählte Seite ist meist zwar in relativ geringerem Ausmaß betroffen, darf aber dennoch nicht als per se unbeeinträchtigt interpretiert werden.

4.1 Patientenpopulation und ihre klinisch-manifeste Symptomatik

Charakteristika sensibler Symptome

In Folge eines chronischen Infarkts, der Strukturen somatosensorischer Afferenzen einbezieht, können rein-sensible, nicht-schmerzhaft Symptome persistieren^{33,69} und/oder neuropathische Schmerzen (CPSP)^{47,81} entstehen. In dieser Studie wiesen alle 50 Patienten in Folge ihres Schlaganfalls sensible Auffälligkeiten auf, wobei 25 Patienten zudem unter zentralen neuropathischen Schmerzen litten.

Die Definition von CPSP umfasst Schmerzen, die als direkte Folge einer zentralen Läsion im somatosensorischen System entstehen^{43,100}, die kontinuierlich, paroxysmal, spontan oder evoziert auftreten^{43,101,102} und die meist mit anderen sensiblen Defiziten assoziiert sind⁶⁸. Dabei wird Allodynie zum Teil als eigene Entität⁴³, zum Teil als fakultativ assoziiertes Symptom^{9,103,104} zentraler neuropathischer Schmerzen beschrieben. In dieser Studie wurde CPSP diagnostiziert, wenn der neuropathische Schmerz in direkter Folge einer zentralen Läsion im somatosensorischen System entstanden und die

Symptomatik mit der Lokalisation des Infarkts im somatosensorischen System vereinbar war, sowie andere Ätiologien ausgeschlossen worden waren und er das dominante sensible Symptom in Form von kontinuierlichen oder paroxysmal auftretenden Schmerzen (n=18) oder alltagsrelevanter Allodynie (n=7) darstellte⁴³.

Patientenpopulation

Es konnten 16 weibliche und 34 männliche Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall im somatosensorischen System in die Studie eingeschlossen werden, so dass die generell erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen bei Männern in der Selektion repräsentiert werden konnte¹⁰⁵. Durchschnittlich sind Schlaganfallpatienten etwas über 70 Jahre alt¹⁰⁶, wobei Patienten mit isolierten Schlaganfällen im somatosensorischen System tendenziell jünger sind^{33,81} und der Altersmedian auch in dieser Studie bei 65 Jahren lag. Alter, Geschlecht sowie die kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen waren bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen (n=25) und Patienten mit nicht-schmerzhaften sensiblen Defiziten (n=25) vergleichbar verteilt und schienen daher primär nicht relevant für die Herausbildung von CPSP zu sein.

Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

In der Anamnese, gestützt durch standardisierte Fragebögen, wurden allgemeine und krankheitsspezifische Beschwerden unter besonderer Berücksichtigung der sensiblen Symptomatik erfragt⁹⁶, um einen ganzheitlichen Eindruck über das Befinden des jeweiligen Patienten zu erhalten. Sensible Symptome wurden überwiegend als „taub“ oder „kribbelnd“ beschrieben, von Patienten mit neuropathischen Schmerzen darüber hinaus als „brennend“ und „ziehend“. Neuropathische Schmerzen stellen eine schwerwiegende Komplikation nach Schlaganfällen im somatosensorischen System dar, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen kann^{28,43,81,99} und als „quälend“, „heftig“ und „entnervend“ empfunden wurde. Dies spiegelte sich in den Ergebnissen der Fragebögen zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes, SF-12, und der geriatrischen Depressionsskala, GDS-30, im Vergleich der beiden Patientengruppen insofern wider, als dass das psychische Befinden von Patienten mit CPSP im Vergleich zu Patienten ohne CPSP deutlich schwerer beeinträchtigt war. Der Zusammenhang zwischen neuropathischen Schmerzen und Depression nach Schlaganfall könnte in gemeinsamen psychopathologischen Mechanismen monoaminerger Neurotransmission begründet sein, da man vermutet, dass Serotonin und Noradrenalin sowohl die psychische Befindlichkeit als auch die deszendierende Schmerz-inhibition beeinflussen^{15,107} und veränderte

Transmitterkonzentrationen insofern neben der psychischen auch die physische Integrität der Körperwahrnehmung beeinträchtigen könnten¹⁰⁸. Der reziproke Zusammenhang von Schmerzen und Depression¹⁰⁷ tritt nach Schlaganfall insofern besonders zu Tage, da beide Symptome bekanntermaßen Komplikationen der zerebrovaskulären Läsion darstellen und sich darüber hinaus gegenseitig verstärken können^{13,43,48,81}. Gleichzeitig sprechen beide Erkrankungen nach aktueller pharmakologischer Evidenz auf eine Therapie mit serotonergen und noradrenergen Reuptake-Inhibitoren an^{9,68,109} und können somit in ihrer medikamentösen Behandlung gegenseitig positiv beeinflusst werden. Auch die residuelle Behinderung nach Schlaganfall (NIHSS, mRS) war bei Patienten mit CPSP schlechter als bei Patienten ohne CPSP, was darauf hindeuten könnte, dass im Falle physischer Einschränkung ein höheres Risiko für Schmerzentwicklung besteht. In der klinisch-neurologischen Untersuchung unterschieden sich die beiden Patientengruppen nur bezüglich der Empfindung von Kaltreizen. Dabei wiesen Patienten mit CPSP häufiger Hyperästhesien bei überschwelligem Kaltreizen auf. Dies unterstützt die These, dass die Entstehung von CPSP mit einer Läsion des Tractus spinothalamicus einhergeht, über den sowohl thermische als auch nozizeptive Reize übermittelt werden. Auffallend ist, dass in der Pinprick-Untersuchung kein Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erfassen war, was die Unabhängigkeit zwischen peripherer nozizeptiver Reizapplikation und zentral bedingter Schmerzempfindung aufzeigen könnte.

„Pelzige“ Parästhesien oder „stechender“ Schmerz

Melzack et al. postulieren, dass wegfallende somatosensorische Afferenzen zentrale Reorganisationen bedingen und dem Bewusstsein dadurch eine Art Phantom-Schmerz vermittelt wird⁵⁰. Melzack versteht das Schmerzempfinden als multidimensionale Erfahrung, die durch diverse Muster von Nervenimpulsen – von ihm als „Neurosignatur“ bezeichnet – innerhalb der körpereigenen „Neuromatrix“ generiert wird. Die Neuromatrix sei genetisch determiniert, aber reizabhängig modifizierbar und vermittele dem Bewusstsein über neuronale Verbindungen zwischen Thalamus, Kortex und limbischen System ein ganzheitliches Körpergefühl. Die Neurosignatur entstehe innerhalb der Neuromatrix durch synaptische Verbindungen, sie könne durch sensorische Reize getriggert werden, vermittele Reizintensitäten und bilde Reizqualitäten. So seien auch Schmerzempfindung und -empfinden in einem neuronalen Muster determiniert, dessen Aktivität durch exogene und endogene Faktoren beeinflusst werde. Im Falle einer zentralen neuronalen Läsion könne diese Form insofern ihre Struktur verlieren, als dass daraus eine zentral generierte Schmerzempfindung entstünde^{11,50,108}. So könnte es innerhalb der „Neuro-

matrix“ vulnerable Areale geben, deren Verletzung in einem permanent präsenten Schmerzbewusstsein resultierte, während der Ausfall anderer Strukturen zu phantomartigen Parästhesien führte.

4.2 Infarktlokalisationen – entscheidende Millimeter?

Um einen Zusammenhang zwischen Läsionsort und sensibler Symptomatik feststellen zu können, wurden nur Patienten mit unilateralen und singulären Läsionen in die Studie eingeschlossen. Die Lokalisation der Läsion innerhalb des Tractus spinothalamicus oder seiner kortikalen Projektionen ist eine notwendige^{43,49,99}, aber keine hinreichende Bedingung für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen nach Schlaganfall^{8,70,121}. Dabei kann CPSP durch eine Läsion auf den verschiedenen Ebenen im Verlauf somatosensorischer spino-thalamo-kortikaler Afferenzen entstehen⁴⁷. Auch in dieser Studie wiesen die Patienten mit neuropathischen Schmerzen Läsionen innerhalb der spino-thalamo-kortikalen Afferenzen auf. Eine Ausnahme stellte ein Patient (A-024) dar, der nach einem Infarkt mit überwiegender Lokalisation im Gyrus praecentralis typisch neuropathische Schmerzsymptome entwickelte. Obwohl hier kein anatomisch sicherer Bezug zu seiner sensiblen Symptomatik hergestellt werden konnte, wurde der Patient in die Studie eingeschlossen, da sich seine neuropathischen Beschwerden klinisch und zeitlich nur durch den Schlaganfall erklären ließen und die Infarktlokalisation thalamo-kortikale Projektionen zum Gyrus postcentralis einbeziehen könnte.

Rolle des Tractus spinothalamicus

Ein Schlaganfall im Hirnstamm kann durch rein sensible Symptomatik manifest werden^{37,59,60}, wobei im Verlauf darüber hinaus neuropathische Schmerzen entstehen können. Im Rahmen eines Wallenberg-Syndroms präsentieren Patienten zudem dissoziierte sensible Symptome im Sinne einer zur Läsion ipsilateral pathologischen epikritischen Sensibilität einerseits und einer kontralateral beeinträchtigten thermischen und nozizeptiven Wahrnehmung andererseits.

Von den untersuchten Patienten mit infratentoriellen Infarkten litten vier Personen nach Schlaganfall in der lateralen Medulla oblongata unter neuropathischen Schmerzen, fünf Personen wiesen sensible Defizite ohne schmerzhaften Aspekt auf. Bei ihnen lag das Infarktareal im paramedianen oder dorsalen Pons bzw. bei einem Patienten in der dorso-medialen Medulla oblongata.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten die CPSP-Patienten nach Hirnstamminfarkt eine im Seitenvergleich verminderte Wärmeempfindlichkeit an der Stelle

des schmerzhaften Defizits und unterschieden sich damit von Patienten mit Hirnstamm-Infarkt ohne CPSP. Auch eine verminderte Kälteempfindlichkeit trat gehäuft bei Patienten mit CPSP auf.

In der QST wiesen die untersuchten Patienten mit CPSP kombinierte Hypästhesien in allen nicht-nozizeptiven thermischen Untersuchungen (CDT, WDT und TSL) auf und unterscheiden sich damit von Patienten mit infratentoriellem Infarkt ohne CPSP. Ebenfalls charakteristisch für die Patienten mit CPSP nach Hirnstamm-Infarkt war die pathologische Seitendifferenz in diesen Qualitäten: Sie wiesen an der schmerzhaften Körperpartie höhere Schwellenwerte auf als an der korrespondierenden gegenüberliegenden Seite, wohingegen Patienten ohne CPSP keine pathologischen Seitendifferenzen in der Wahrnehmung thermischer Schwellenreize präsentierten. Auch paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) traten nur bei Patienten mit CPSP auf.

Es zeigte sich also eine Assoziation zwischen CPSP und einer mittels QST messbaren pathologischen Temperaturempfindung bei Patienten mit Infarkten im lateralen Hirnstamm. Thermische und nozizeptive Afferenzen verlaufen im Tractus spinothalamicus lateralis vom Rückenmark zum Thalamus⁶⁵. Eine Läsion des STT kann damit die Temperatur- und Schmerzempfindung sowohl durch den Verlust der unmittelbar betroffenen Neuronen, als auch durch deren sekundär veränderte funktionelle Verbindung mit anderen Nervenzellen beeinträchtigen. Somit könnte der lokale Ausfall neben Hypästhesien durch Deafferenzierung auch Aktivitätsveränderungen neben- und nachgeschalteter Strukturen verursachen.

Eine Schädigung des lateralen Tractus spinothalamicus und der dort verlaufenden thermosensitiven und nozizeptiven Fasern könnte somit zum einen deren hemmende Funktion auf die medialen Anteile des Tractus beeinträchtigen^{43,122}, sodass dadurch eine neuronale Überaktivität ohne adäquaten Reiz entstehen und in Schmerzwahrnehmung resultieren könnte.

Craig und Bushnell stellen zum anderen die Hypothese auf, dass Kälte-aktivierte A δ -Fasern normalerweise C-Faser-vermittelte Schmerzreize inhibieren¹²³, sodass eine Unterbrechung der thermosensitiven Bahnen in Disinhibition der C-Fasern und dadurch bedingter Schmerzwahrnehmung resultieren könnte⁶⁶.

Läsionen von Afferenzen innerhalb des lateralen Tractus spinothalamicus beeinträchtigen außerdem die Informationsweiterleitung zu postero-lateralen Anteilen des Thalamus. Damit könnte über eine sekundär verminderte Aktivität des lateralen Thalamus dessen hemmende Wirkung auf den medialen Thalamus reduziert werden und dem

Bewusstsein in Folge der Disinhibition ein kontinuierlicher Schmerz vermittelt werden^{43,46}.

Die thermische Disinhibitionstheorie besagt zudem, dass eine Läsion innerhalb der lateralen spino-thalamischen Bahnen bei einer Schädigung afferenter Projektionen zu thermorezeptiven Arealen der Insula in einer Enthemmung des medialen limbischen Systems resultiert und so die Kombination aus Thermhypästhesie und CPSP bedingen könne⁴³.

Bei einem der Patienten mit Hirnstamminfarkt äußerte sich der neuropathische Schmerz in Form von isolierter thermischer Allodynie. Dies ließe sich damit erklären, dass durch Unterbrechung thermischer Afferenzen eine Thermhypästhesie vorliegt und in Folge neuroplastischer Prozesse bei einer thermischen Reizapplikation nozizeptive Afferenzen als alternative Wege genutzt würden, sodass dann statt der adäquaten Temperaturempfindung Schmerzwahrnehmung resultierte.

Die häufige Assoziation aus neuropathischen Schmerzen und Temperaturempfindungsdefiziten^{49,99} ließe sich somit durch den anatomischen Verlauf der thermosensitiven und nozizeptiven Afferenzen im Tractus spinothalamicus in Teilen erklären. Zwar konnte eine leichte Beeinträchtigung des Tractus spinothalamicus lateralis auch bei Patienten ohne CPSP nicht ausgeschlossen werden, zumal geringe Abweichungen in der Thermästhesie sowohl in der klinischen Untersuchung, als auch in der quantitativen Testung auch in dieser Patientengruppe auftraten. Diese waren aber deutlich geringer ausgeprägt als bei Patienten mit CPSP, sodass der Grad der Schädigung des Tractus spinothalamicus für die Entstehung von CPSP nach Hirnstamminfarkt ausschlaggebend sein könnte. Eine durch einen Hirnstamminfarkt bedingte Läsion, die in einem gleichzeitigen Verlust von Wärme- und Kältesensibilität sowie einer Beeinträchtigung der thermischen Unterscheidungskapazität resultiert, beeinträchtigt den Tractus spinothalamicus also in einem Ausmaß, das mit neuropathischen Schmerzen assoziiert sein könnte.

Die Entstehung nicht-schmerzhafter sensibler Parästhesien ließe sich durch eine Affektion des Lemniscus medialis erklären. Im Lemniscus medialis verlaufen epikritische Afferenzen^{61,63} zu postero-lateralen Kerngebieten des Thalamus²⁴. Hier kann sich eine Läsion somit durch Deafferenzierung in mechanischer Hypästhesie und Pallhypästhesie äußern und durch reaktive neuroplastische Prozesse in mechanischer Hyperästhesie manifestieren. Ektope Spontan- oder Daueraktivität innerhalb lemniscaler Strukturen könnte kontinuierliche und fluktuierende Parästhesien erklären.

In der über den Lemniscus medialis fortgeleiteten mechanischen Sensibilität und Vibrationsempfindung gab es keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den

Schwellenwerten bei Patienten mit CPSP nach Hirnstamminfarkt und Patienten mit nicht-schmerzhaftem Defizit. Auch Hyperästhesien traten in der Messung aller nozizeptiver Parameter vereinzelt in beiden Patientengruppen auf, wobei Patienten mit und ohne CPSP untereinander keine Unterschiede aufwiesen. Dennoch unterschied sich die gesamte Patientengruppe auch in diesen Parametern vom gesunden Referenzkollektiv. Obwohl es sich um eine kleine Patientengruppe handelt und die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen, scheint der Verlauf thermischer Afferenzen im Hirnstamm ein Areal zu betreffen, dessen Schädigung die Integrität des Schmerzsinns beeinträchtigt, während die Unterbrechung mechanischer Fasern keine kausale Verbindung zur Entstehung neuropathischer Schmerzen zu haben scheint.

Affektion thalamo-kapsulärer Bahnen

Lemniscus medialis und Tractus spinothalamicus werden in den thalamischen Kernen VPM, VPI und VPL synaptisch verschaltet^{23,24,65}. Eine spezifische Abgrenzung der Afferenzen beider Fasertrakte innerhalb des Thalamus ist umstritten. Dennoch ist im postero-lateralen Anteil des Thalamus ein prädisponierendes Areal für die Entstehung von CPSP lokalisiert⁴³. Es beinhaltet Anteile des ventralen postero-lateralen Kerns (VPL) und des ventro-medialen Kerns (VPM), wobei unklar bleibt, ob der VPL oder der posteriore Anteil des ventro-medialen Kerns (VMpo) den ausschlaggebenden Bereich darstellt^{24,124}. In unserer Studie lag bei 38 Patienten ein thalamo-kapsuläres Infarktareal vor, wobei 20 Patienten unter CPSP litten und 18 Patienten ein sensorisches Defizit ohne schmerzhaften Charakter präsentierten. Obwohl die Lokalisation der Infarkte bei Patienten mit und ohne CPSP nach Schlaganfall in weiten Bereichen übereinstimmte, unterschieden sich die Grenzen ihrer Läsionsareale. Bei Patienten mit CPSP erstreckten sich die Infarktbereiche tendenziell nach weiter posterior, inferior und lateral als bei Patienten mit nicht-schmerzhaftem Defizit und umfassten neben VPL und VPM in stärkerem Maß Anteile des Pulvinar. Somit könnte das Infarktareal hier gebündelte Afferenzen des Tractus spinothalamicus einbeziehen und damit die Entstehung von CPSP begünstigen²⁸; eine anatomische Beschaffenheit, die bereits bei nicht-menschlichen Primaten demonstriert werden konnte⁶⁴ und sich in der vergleichenden Analyse von Patienten mit und ohne CPSP nach Thalamusinfarkt bei Krause et al. und Sprenger et al. findet^{28,29}. Vom anterioren Pulvinar ausgehend werden Efferenzen zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex und somit zu Bereichen des diskriminativen und affektiven Schmerzsystems beschrieben^{28,125}. Eine Läsion pulvinarer Strukturen könnte insofern die Integrität des Schmerzsystems stören und sich in CPSP manifestie-

ren. Vergleichbar ließe sich die Entstehung von Parästhesien erklären, wobei Strukturen funktioneller Überaktivität hier nicht-nozizeptive Neuronenpopulationen beträfe. Eine solche Spontanaktivität könnte also im Sinne eines Lernprozesses chronifizieren¹²⁶ und entweder zu dauerhaften Schmerzempfindungen oder zu Parästhesien führen. Auch in der klinisch-neurologischen Untersuchung und in der QST zeigten die Patienten sensible Auffälligkeiten. Da thermische, nozizeptive und epikritische Afferenzen innerhalb des VPM und VPL nicht klar voneinander abzugrenzen sind^{24,127}, lässt sich erklären, dass Patienten mit CPSP nach thalamo-kapsulären Infarkten ein deutlich diffuseres Verteilungsmuster in den schmerzassoziierten Hypästhesien aufweisen als Patienten mit CPSP nach lateralem Hirnstamminfarkt. In früheren Studien wird postuliert, dass mit CPSP zwangsläufig ein partieller Sensibilitätsverlust assoziiert sei^{45,49}. Diese Ergebnisse können nicht bestätigt werden, da in unserer Studie sechs Patienten, die unter CPSP keine messbaren assoziierten Hypästhesien aufweisen. Zum anderen gibt es Patienten, die im Vergleich zum Referenzkollektiv Hypästhesien aufweisen und nicht unter CPSP leiden. Die vom chronischen Infarktareal betroffenen Neuronen sind also für die Integrität der peripheren Reizschwellen nicht per se notwendig.

Es zeigt sich bei Patienten mit thalamo-kapsulären Infarkten eine Korrelation zwischen einer niedrigen Hitzeschmerzschwelle und dem Vorhandensein neuropathischer Schmerzen. Auch erniedrigte Kälteschmerzschwellen und paradoxe Hitzeempfindungen treten bei Patienten mit CPSP nach thalamo-kapsulären Infarkten häufiger auf als bei Patienten ohne CPSP, es kann aber kein statistisch-relevanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen in den QST-Ergebnissen gezeigt werden. Damit spiegeln die Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testung den pathophysiologischen Zusammenhang einer beeinträchtigten Thermästhesie und zentral bedingter neuropathischer Schmerzen eingeschränkt wieder.

In Qualitäten mechanischer Nozizeption unterscheiden sich die beiden Patientengruppen in Bezug auf die Seitendifferenz im Wind-up-Phänomen. In der individuellen Betrachtung der QST-Profile ist insofern eine vergleichende Analyse von Test- und Kontrollseite von besonderer Bedeutung. Die zeitlich summierte Stimulation des sensiblen oder schmerzhaften Areals könnte Mechanismen neuropathischer Schmerzen wie oben beschrieben im Sinne einer zentralen Sensitivierung¹¹⁹ gezielt reproduzieren. Auch die Intensität mechanischer Allodynie wird bei Patienten mit CPSP auf der Testseite höher bewertet, was allerdings in der Definition von CPSP mitbegründet ist, nach der Allodynie eine eigene Entität neuropathischer Schmerzformen darstellt. Dabei scheint eine thalamische Läsion, die in einer Disinhibition des ventro-caudalen Nucleus medialis

dorsalis (Vc) oder seiner Efferenzen resultiert, prädisponierend für die Entstehung von Allodynie zu sein. Da der Vc zudem Afferenzen des Tractus spinothalamicus enthält, könnten in Abhängigkeit des Schädigungsgrades eine isolierte Allodynie oder assoziierte neuropathische Dauerschmerzen entstehen.

In Übereinstimmung mit der sensiblen Symptomatik, die sich in der Assoziation von Defiziten in der Thermästhesie und CPSP äußert, kann vermutet werden, dass das Ausmaß der Beeinträchtigung spino-thalamischer Afferenzen oder ihrer synaptischen Verbindungen ausschlaggebend für die Entstehung von CPSP ist und diese – im thalamopulvinaren Grenzbereich gruppiert – ein vulnerables Areal bilden.

CPSP nach isoliertem kortikalem Infarkt

Drei Patienten wiesen nach einem Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media sensible Defizite auf, ein Phänomen, das erstmals von C. Derouesne¹²⁸ beschrieben wurde. Einer dieser Patienten litt zudem unter ziehenden Schmerzen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Infarkt aufgetreten seien. Allerdings waren bei ihm überwiegend präzentrale Kortexareale betroffen und nur ein kleiner Bereich innerhalb des Infarktareals könnte sensible Afferenzen zum somatosensorischen Kortex enthalten. Andere Infarkte oder periphere Ursachen für neuropathische Schmerzen zeigten sich cMRT-bildgebend und klinisch nicht, sodass eine Affektion des somatosensorischen Systems angenommen und eine Beeinträchtigung zentraler Projektionen spino-thalamischer Afferenzen vermutet wird. In der quantitativen sensorischen Testung wurden Abweichungen der Thermästhesie manifest. Die beiden anderen Patienten berichteten über nicht schmerzhaft sensible Defizite und wiesen im Vergleich zur ipsilateralen Körperhälfte lediglich Hypästhesien auf, sodass sich die klinische Symptomatik hier läSIONsbedingt durch verminderte Wahrnehmung peripher applizierter Reize im Sinne eines zentralen Deafferenzierungsprozesses erklären lässt. Die Efferenzen der ventroposterioren Nuclei des Thalamus projizieren zum Gyrus postcentralis und erreichen die primär-sensiblen Kortexareale SI und die sekundär-sensiblen Areale SII. SI ist primär für die sensorisch-diskriminative Komponente der Reizwahrnehmung zuständig, SII vermittelt neben der Einschätzung der Schmerzintensität die Wahrnehmung der Schmerzdauer und sendet Efferenzen zur Amygdala, Insula und zum anterioren Cingulum^{26,30}, wodurch der Schmerz der emotionalen Bewertung zugänglich wird. So kann ein Schlaganfall im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media zum einen die Wahrnehmung peripher applizierter Reize beeinträchtigen und dem Bewusstsein zum ande-

ren über periläsionale reaktive neuroplastische Prozesse Schmerzen und Missempfindungen vermitteln.

4.3 Sensible Veränderungen in der quantitativen sensorischen Testung

Neben zentral generierten Empfindungen permanenter Schmerzen oder Parästhesien, besteht auch eine veränderte Reizverarbeitung nach peripherer Stimulation, die sich mittels quantitativer sensorischer Testung objektivieren lässt. Maier et al. zeigen, dass bei 92% der Patienten mit neuropathischen Schmerzen mindestens einer der QST-Werte abnorm ist, in einem gesunden Kontrollkollektiv hingegen nur bei 41% mindestens ein Parameter von der Grundgesamtheit abweicht⁸⁰. In dieser Studie präsentierten alle untersuchten Patienten im Vergleich zum alters- und geschlechtsadjustierten Referenzkollektiv⁷⁶ einen oder mehrere QST-Parameter außerhalb der Referenzwerte im Bereich des klinisch dominanten sensiblen Defizits („Testseite“). Sechszwanzig Prozent der Patienten wiesen außerdem an der korrespondierenden gegenüberliegenden Körperstelle, der „Kontrollseite“, mindestens einen pathologischen Wert auf, sodass bilaterale Unterschiede zur gesunden Vergleichsgruppe quantifiziert werden konnten. In Übereinstimmung mit anderen Studien zu neuropathischen Schmerzen variabler Genese^{79,80,110} wurden nozizeptive Reize auch in dieser Studien gesteigert, nicht-nozizeptive Stimulation hingegen vermindert wahrgenommen oder bewertet.

Hypästhesien in der quantitativen sensorischen Testung

Hypästhesien stellen das klinische Korrelat für den Ausfall einer spezifischen Neuronengruppe dar⁴⁴. Somit können bestimmte Reizqualitäten nur noch eingeschränkt wahrgenommen werden. In der quantitativen sensorischen Testung traten verminderte Werte an der Stelle des sensiblen Defizits sowohl in der von A δ -Fasern über den Tractus spinothalamicus fortgeleiteten Temperaturempfindung (CDT 24%, WDT 34%, TSL 33%) als auch in der über A β -Fasern zum Lemniscus medialis fortgeleiteten mechanischen Sensibilität (MDT 32%, VDT 16%) auf. Nur insgesamt 4,5% der nozizeptiven Reize CPT, HPT, MPT und MPS wurden vermindert wahrgenommen, eine Tendenz, die sich auch bei Maier et al. findet⁸⁰.

Hyperästhesien in der quantitativen sensorischen Testung

Hyperästhesien bilden das klinische Korrelat einer zentralen Disinhibition oder Hyperexzitabilität bestimmter Neuronengruppen in Folge eines Infarkts im somatosensorischen System⁴⁴. In der quantitativen sensorischen Testung zeigten die Schmerzpa-

tienten vor allem gegenüber nozizeptiven Reizen eine erhöhte Empfindlichkeit. Es bestanden verstärkte Hitze- (14%) und Kälteschmerzempfindlichkeit (26%), erniedrigte mechanische Schmerzschwellen (42%) und erhöhte Schmerzempfindlichkeit gegenüber mechanischen Reizen (27%). Eine erhöhte Empfindlichkeit auf zeitliche Summation mechanischer Reize (WUR) trat bei 10%, paradoxe Hitzeempfindungen traten bei 20% und dynamisch mechanische Allodynie bei 22% der Patienten auf. Paradoxe Hitzeempfindungen und Allodynie kommen im gesunden Referenzkollektiv nicht vor. Während paradoxe Hitzeempfindungen pathophysiologische Folge eines Deafferenzierungsprozesses darstellen könnten, entstehen erhöhte Allodynie-Werte nicht zwangsläufig als direkte Folge der zentralen Läsion. Hier bewerteten die Patienten auf einer Skala von 0-100 die Qualität eines Reizes, wobei Werte über 0 eine unangenehme oder schmerzhaft Komponente der Berührung anzeigen sollen. Da der Bereich sehr weit gefasst ist, kann eine allgemein erhöhte Empfindlichkeit mit Bewertungen über 0 einhergehen, ohne zwangsläufig ein Symptom des neuropathischen Schmerzsyndroms darzustellen.

Thermische Sensibilität in der QST - „Das ist nicht kalt, sondern ein schmerzhaftes Ziehen“ oder „Das ist kein Schmerz, sondern ein permanenter Kältewind“

Zweiundneunzig Prozent der Patienten mit CPSP wiesen im Vergleich zur Referenzbevölkerung mindestens einen abweichenden Wert in der Detektion thermischer Schwellen oder der Bewertung thermischer Schmerzreize auf. Durchschnittlich war die Testseite in der Wahrnehmung thermischer Qualitäten stärker beeinträchtigt als die Kontrollseite, wobei sich oftmals bilaterale Veränderungen fanden. Pathologische Seitendifferenzen zugunsten einer geringfügiger betroffenen Kontrollseite traten bei 42% der thermischen Parameter auf. Eine Beeinträchtigung der thermischen Sensibilität kontralateral zur Läsion bei Patienten mit CPSP ist in zahlreichen klinischen Studien beschrieben^{49,62,103} und wird mit der anatomischen Nähe thermischer und nozizeptiver Afferenzen in ihrem Verlauf im Tractus spinothalamicus und deren synaptischer Verschaltung im Thalamus erklärt^{43,111}. Im Besonderen tritt die Verflechtung von Temperatur- und Schmerzempfindung in der Wahrnehmung paradoxer Hitzeempfindungen hervor. In dieser Studie empfanden 32% der Patienten mit CPSP Kaltreize auf der Testseite, 16% auf der Kontrollseite paradoxer Weise als heiß. Paradoxe Hitzeempfindungen deuten auf eine Dysfunktion der A δ -Fasern oder ihrer Efferenzen hin. A δ -Fasern leiten physiologisch Kaltreize weiter und hemmen C-Faser-vermittelte nozizeptive Reize⁷⁶. Bei einer Schädigung, wird somit zum einen die Fortleitung von Kaltreizen unterbrochen, zum anderen die zentral inhibitorische Funktion der A δ -Fasern aufgehoben⁸⁰, sodass

aus alternierender Warm- und Kaltreizapplikation paradoxe Hitzeempfindungen resultieren können¹¹². Die kortikale Integration thermischer Reize erfolgt nach Craig et al. im kontralateralen insulären Kortex¹¹³. Ploner et al. zeigen darüber hinaus, dass die Bewertung, ob ein Stimulus schmerzhaft ist, bilateral in der Insula erfolgt¹¹⁴. Somit könnten paradoxe Hitzeempfindungen auf beiden Körperseiten infolge einer einseitigen zentralen Läsion das klinische Korrelat einer beeinträchtigten Interpretation thermischer und nozizeptiver Reize darstellen, zumal Temperatur- und Schmerzwahrnehmung funktionell und anatomisch assoziiert und somit Teil der Integrität der Körperwahrnehmung sind¹¹³. Ein Ausfall spino-thalamischer Strukturen könnte also durch Deafferenzierung in thermischen Hypästhesien resultieren^{113,115} und gleichzeitig in Abhängigkeit des Schädigungsmaßes durch sekundäre Hyperexzitabilität¹¹⁶ – sei es in benachbarten Strukturen oder auf kortikaler Ebene – zu paradoxen Hitzeempfindungen, zu thermischer Hyperalgesie, zu Dauerschmerzen^{43,115} oder zu permanenter Temperaturempfindung im Sinne eines von einem Patienten als „Kältewind“ beschriebenen Gefühls führen.

Nur zwei Patienten ohne CPSP wiesen im Vergleich zum Referenzkollektiv eine erhöhte Kälteempfindungsschwelle auf der Testseite auf, auf der Kontrollseite lagen alle Werte innerhalb der als physiologisch angenommenen Grenzen, pathologische Seitendifferenzen lagen nicht vor. Die Wärmedetektionsschwelle hingegen war durchschnittlich bilateral erniedrigt, wobei die Testseite stärker betroffen war als die Kontrollseite. Kälte- und Hitzeschmerzempfindlichkeit waren auf der Testseite erhöht, auf der Kontrollseite hingegen den physiologischen Erwartungswerten entsprechend. Je 8% der Patienten ohne CPSP gaben auf Test- und Kontrollseite paradoxe Hitzeempfindungen an.

Ein beeinträchtigtes Temperaturempfinden wird häufig bei Patienten mit CPSP beschrieben^{49,62,103}. Obwohl in dieser Studie gezeigt wird, dass auch Patienten ohne CPSP Temperaturempfindungsdefizite aufwiesen, gab es Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen. Bei Patienten mit CPSP traten auf der Testseite eine erhöhte Kälteempfindungsschwelle sowie paradoxe Hitzeempfindungen häufiger auf als bei Patienten ohne CPSP. Ein beeinträchtigtes Temperaturempfinden wird häufig bei Patienten mit CPSP beschrieben^{49,62,103}. Obwohl in dieser Studie gezeigt wird, dass auch Patienten ohne CPSP Temperaturempfindungsdefizite aufwiesen, gab es Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen. Bei Patienten mit CPSP traten auf der Testseite eine erhöhte Kälteempfindungsschwelle sowie paradoxe Hitzeempfindungen häufiger auf als bei Patienten ohne CPSP. Zudem korrelierten Häufigkeit und Ausmaß einer beeinträchtigten Kälteempfindungsschwelle, einer gesteigerten

Hitzeschmerzempfindlichkeit und paradoxer Hitzeempfindungen bei Kaltreizen mit der Auftrittswahrscheinlichkeit von CPSP. Es finden sich also Hinweise darauf, dass eine Affektion des Tractus spinothalamicus bzw. seiner Efferenzen zwar nicht per se mit CPSP einhergehen muss, das Ausmaß seiner Beeinträchtigung aber einen wichtigen Aspekt in der Entstehung neuropathischer Schmerzen darstellt^{43,111}.

Mechanische Sensibilität in der QST

Interessanterweise wichen bei den untersuchten Patienten mit CPSP mechanische Schmerzschwelle und Schmerzempfindlichkeit auf der Kontrollseite durchschnittlich mehr von den Referenzwerten ab als auf der Testseite. Dabei ist zu beachten, dass die mechanische Schmerzempfindlichkeit auf der Testseite interindividuell deutlich stärker variierte als auf der Kontrollseite und sowohl Hyp- als auch Hyperalgesie zu vermerken waren. Die Patienten bewerteten peripher applizierte mechanische Schmerzreize also entweder als Reaktion auf einen möglichen Deafferenzierungsprozess vermindert¹¹⁵ oder präsentierten im Rahmen einer zentralen Sensitivierung eine Überempfindlichkeit gegenüber mechanischen Schmerzreizen^{42,55}, sodass das defizitäre Ausmaß bei Betrachtung des Mittelwerts nicht erkannt würde. Generell überwog eine relative Hypalgesie auf mechanische Reize an der Stelle des schmerzhaften Defizits im Vergleich zur Kontrollseite bei einer absoluten Überempfindlichkeit im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv. Bei den untersuchten Patienten ohne CPSP war die mechanische Detektionsschwelle durchschnittlich bilateral erniedrigt. Während Abweichungen vom Referenzkollektiv auf der Testseite auch hier sowohl in Richtung von Hyperästhesien als auch im Sinne von Hypästhesien vorlagen, zeigten sich auf der Kontrollseite nur Ausprägungen verminderter Sensibilität, wodurch die vermeintlich ausgeprägtere Symptomatik der Kontrollseite erklärt werden kann. Schmerzschwelle und Schmerzsensitivität hingegen wurden bilateral empfindlicher bewertet als im gesunden Referenzkollektiv. Hier wurde ein überschwelliger Reiz appliziert, sodass die affektive Komponente in der Interpretation der Reizbewertung berücksichtigt werden muss.

In der Untersuchung des Wind-up-Phänomens präsentierten Patienten mit CPSP auf der Testseite empfindlichere Werte, die sich vor allem in Relation zur nicht betroffenen Kontrollseite manifestierten. Durch wiederholte Applikation eines gleichen mechanischen Reizes wurde dieser in zunehmender Intensität wahrgenommen. Funktionelle Grundlage dieses Phänomens ist eine zeitlich summierte C-Faser-Stimulation, die in postsynaptischer Hyperexzitabilität resultiert^{68,117,118}. Ein gesteigertes Wind-up-Phänomen könnte bei Patienten mit CPSP besonders die vom sensiblen Defizit beein-

trächtigte Seite betreffen, da hier eine periphere Reizung erfolgt, die Mechanismen zentraler Sensitivierung gezielt auslöst¹²¹ und somit die zentrale Schmerzentstehung im Moment der Untersuchung durch lokalisierte Stimulation beeinträchtigter Bahnen reproduziert. Die Patienten ohne CPSP zeigten im Vergleich zum Referenzkollektiv durchschnittlich zwar leicht erhöhte Werte in der Testung des Wind-up-Phänomens, wobei die Seitendifferenz zwischen Test- und Kontrollareal im Mittel nicht pathologisch war. Drei Patienten wiesen auf der Testseite, vier Patienten auf der Kontrollseite erhöhte Werte auf, sodass kein eindeutiges Muster verzeichnet werden kann und die Abweichungen am ehesten durch eine individuell erhöhte Empfindlichkeit gegenüber zeitlich summierter Reizapplikation im Rahmen eines gesteigerten Schmerzempfindens erklärt werden können. Hier unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit einer pathologischen Seitendifferenz im Wind-up-Phänomen. So könnte die gezielt ausgelöste zentrale Sensitivierung¹¹⁹ in der Untersuchung des Wind-up-Phänomens bereits in frühen Stadien nach Schlaganfall auf ein erhöhtes Risiko, neuropathische Schmerzen zu entwickeln, hinweisen.

Auffallend in unseren Untersuchungen ist, dass die Druckschmerzschwelle in beiden Patientengruppen an der Stelle des sensiblen Defizits sowie auf der Kontrollseite erhöht war, also relativ zur Referenzbevölkerung spät Schmerzen angegeben wurden. Pathologische Werte für Druckschmerz werden mit einer veränderten Reizempfindlichkeit tiefer Gewebe wie Muskeln oder Sehnenansatzpunkte verbunden¹²⁰. Eine vermeintliche Hypalgesie auf Druckapplikation könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass es für den Untersucher schwierig ist, die Kraftzunahme in dieser Messung genau zu regulieren und die Schmerzschwelle vom Patienten insofern verspätet angegeben würde. Eine verminderte Reizantwort könnte aber auch zentral generiert sein, wenn eine stumpfe Reizapplikation weniger bedrohlich empfunden und daher unempfindlicher bewertet würde.

Vierundzwanzig Prozent der Patienten mit CPSP wiesen auf der Testseite eine eingeschränkte Vibrationsempfindung im Vergleich zur Referenzgruppe auf, 32% im Vergleich zur Kontrollseite. Generell wird eine Störung der Vibrationsempfindung bei CPSP allgemein im Vergleich zu anderen sensiblen Defiziten als relativ seltenes Symptom beschrieben^{43,49,103}. Vibrationsreize werden über A β -Fasern detektiert, die gleichzeitig die mechanische Reizweiterleitung vermitteln und im Falle einer peripheren oder zentralen Läsion bei mechanischer Reizung eine Allodynie vermitteln können⁹⁶. Ihre nachgeschalteten neuronalen Fasern im Thalamus oder der Capsula interna könnten insofern in Teilen ein Areal betreffen, das für die Entstehung von CPSP in Form von Allodynie

prädispositioniert ist. Auch bei Patienten, die in der klinisch-neurologischen Untersuchung keine mechanische Allodynie präsentierten, manifestierten sich diesbezüglich Abweichungen vom Referenzkollektiv in der quantitativen sensorischen Testung. Erhöhte Werte traten in beiden Patientengruppen sowohl auf der Test- als auch auf der Kontrollseite auf. Die Ausprägung war auf der Kontrollseite geringer, was darauf hindeutet, dass zum einen eine seitenunabhängige erhöhte Empfindlichkeit gegenüber externen Stimuli vorliegt, die sich in einer gesteigerten Reizbewertung äußert, zum anderen – den erhöhten Werten auf der Testseite entsprechend – Allodynie als klinisches Korrelat intrathalamischer Disinhibition und zentraler Deafferenzierung¹⁰³ auftritt. Patienten mit CPSP präsentierten allerdings höhere Allodynie-Werte auf der Testseite. Dies ist zum einen in der Definition von CPSP begründet, nach der eine alltagsrelevante Allodynie als dominantes sensibles Symptom eine eigene Entität neuropathischer Schmerzen darstellt. Auch auf der Kontrollseite sind die Werte bei Patienten mit CPSP höher als bei Patienten ohne CPSP, wobei hier die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen besteht, nicht abgelehnt werden kann. Dennoch deutet die beidseitig empfindlichere Bewertung physiologisch nicht-nozizeptiver Stimulation darauf hin, dass eine Allodynie suggeriert wird, ohne dass diese tatsächlich klinisch manifest ist.

4.4 Bilaterale sensible Symptome

Prädisposition oder zentrale Reaktion?

Trotz subjektiver Empfindung eines nur einseitig bestehenden sensiblen Defizits – kontralateral zur zentralen Läsion – wiesen die untersuchten Patienten in der quantitativen sensorischen Testung im Vergleich zur gesunden Referenzbevölkerung beiderseits abweichende QST-Werte auf. Bilaterale sensible Veränderungen nach Schlaganfall werden in einigen Arbeiten beschrieben^{71–74}. Der Ursprung dieser sensiblen Auffälligkeiten lässt sich sowohl durch periphere als auch durch zentrale präexistente oder reaktive Phänomene erklären.

Patienten, deren vaskuläre Pathologie durch einen Schlaganfall manifest wird, weisen meist prädisponierende Faktoren auf, die auch das periphere Gefäßsystem betreffen und beeinträchtigen können^{13,129,130}. So könnten polyneuropathische Veränderungen durch arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus subklinisch existieren und erst durch die Messung von Schwellenwerten in der quantitativen sensorischen Testung erfasst werden. Daher könnten Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko eine andere Verteilung in der Empfindung sensorischer Qualitäten aufweisen, sodass abwei-

chende Werte vom gesunden Referenzkollektiv nicht Folgen der zentralen Läsion, sondern bereits vorher bestehenden Auffälligkeiten entsprechen. Insofern ist es sinnvoll, einen Schwerpunkt der Analyse zentral bedingter Sensibilitätsdefizite auf die Betrachtung pathologischer Seitendifferenzen zu legen.

Doch auch zentrale Mechanismen können bilaterale sensible Defizite erklären. Verändert sich durch ein Infarktareal die Struktur der somatosensorischen Afferenz, so verändert sich auch ihre kortikale Repräsentation und daraus resultierend die Wahrnehmung eines peripheren Reizes. Bilaterale sensible Defizite in Folge eines Schlaganfalls könnten somit anhand folgender zentraler Mechanismen erklärt werden:

- Durch die direkte Schädigung bilateral aufsteigender Fasersysteme, die für die Integrität sensibler Wahrnehmung notwendig sind
- Durch bilaterale neuroplastische Prozesse in Folge der Läsion und damit einhergehende, veränderte kortikale Aktivität
- Durch eine sekundär veränderte emotionale und kognitive Bewertung externer Stimuli

Eine unmittelbar durch die Läsion bedingte Deafferenzierung, die in bilateralen sensiblen Defiziten resultierte, wäre dann denkbar, wenn neben dem Großteil der gekreuzten Axone ein kleinerer Teil ungekreuzter Axone von peripher nach zentral verlief⁷³ und von der zentralen Läsion Fasern betroffen wären, die sensible Informationen beider Körperhälften vermittelten. Auch eine Schädigung inhibitorischer Neuronen, deren wegfallende absteigende Hemmung bilaterale Fasersysteme beträfe, könnte in unmittelbarer Folge der Läsion sensible Symptome beider Körperhälften erklären; dies sind Phänomene, die aber selten beschrieben sind⁷³. Es werden jedoch thalamo-kortikale Afferenzen beschrieben, die in kleinen Teilen bilateral verlaufen¹²⁶. Auf diesem Weg könnten Reize durch die Läsion bilateral vermindert wahrgenommen werden, auf der ipsilateralen Seite aber in geringerer Ausprägung.

Neuroplastische Prozesse, die ausgehend von der Läsion zu Umorganisation neuronaler Afferenzen im Sinne einer kontralateralen Repräsentation führen, scheinen sich eher bei größeren Infarkten herauszubilden¹²⁰, wohingegen ein Infarkt, der sich in isolierten sensiblen Defiziten manifestiert, meist kleine Areale betrifft. Insofern ist es wahrscheinlicher, dass kortikale Bereiche, die bereits physiologisch in bilaterale Prozesse integriert

sind, auf veränderte afferente Informationen so reagieren, dass daraus bilaterale sensible Auffälligkeiten resultieren.

Während die Verarbeitung somatosensorischer Reize von peripher nach zentral über den Thalamus zum primären somatosensorischen Kortex (SI) zumindest überwiegend unilateral erfolgt, können im sekundären somatosensorischen Kortex (SII) bei einseitiger Stimulation, bilaterale Aktivitätsveränderungen gemessen werden^{92,131,132}. Taskin et al. zeigen, dass Patienten mit unilateralem Thalamusinfarkt eine zur Läsion ipsilaterale Aktivitätsminderung in SI aufweisen, in SII aber bilaterale Funktionalität, unabhängig der peripher sensibel stimulierten Seite, fortbesteht. Sie diskutieren die Möglichkeit zeitabhängiger plastischer Veränderungen in SII als Reaktion auf den veränderten Input thalamo-kortikaler Afferenzen oder intrakortikaler Afferenzen von SI⁹². Während in SI eher sensorisch-diskriminative Aspekte der Reizbewertung erfolgen, scheint in SII die emotional-motivationale Komponente der sensorischen Empfindung verarbeitet zu werden^{30,131,133}. Insofern könnte eine sekundäre Aktivitätszunahme in SII die bilateral veränderte Bewertung sensorischer Reize erklären, zumal sowohl schmerzhafte als auch neutrale Stimuli eine bilaterale Aktivierung von SII bewirken¹³³.

Auch die Projektionen von SII zu Insula und limbischen Strukturen des Lobus temporalis erfolgen bilateral³⁰. Die hier generierte affektive Schmerzkomponente¹³⁴ könnte eine allgemein erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nozizeptiven Reizen nach Schlaganfall im somatosensorischen System im Sinne eines Spiegeleffekts⁷³ zugunsten einer weniger stark beeinträchtigten Körperwahrnehmung erklären.

In der QST werden zum einen Schwellenwerte für Schmerzreize gemessen, also Intensitäten, die gerade eben als unangenehm empfunden werden und insofern bei einer erhöhten emotionalen Empfindlichkeit unabhängig von der Läsion früher als schmerzhaft bewertet werden könnten. Zum anderen sollen Schmerzintensitäten anhand einer Skala von 0-100 bewertet werden. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchung könnten auf eine veränderte affektive Komponente der Reizbewertung hinweisen, da gesunde Kontrollpersonen die gleichen Stimuli tendenziell weniger schmerzhaft bewerten, die Angabe der Intensität aber durch die definierten Grenzen in einem individuellen Bewertungssystem erfolgt.

Eng verwoben mit der emotionalen Komponente ist die Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzreizen. Ploner et al. postulieren, dass die Insula und ihre Verbindungen zum periaquäduktalen Grau in der Bewertung von Schmerzreizen bilateral eine entscheidende Rolle in der Bewertung von Schmerzreizen spielen¹¹⁴. Die Patienten, die sich im

Rahmen der Studie bereit erklärt haben, eine quantitative sensorische Testung zur Untersuchung sensibler Qualitäten durchführen zu lassen, sind in Folge ihres Schlaganfalls einem persistierenden sensiblen Defizit ausgesetzt. Insofern könnte gegenüber dem gesunden Vergleichskollektiv eine erhöhte Empfindlichkeit und Aufmerksamkeit gegenüber externen nozizeptiven und somit potenziell bedrohlichen Stimuli bestehen. Die Patienten sind während der Untersuchung subtiler Qualitäten auf vermeintlich bestehende sensible Defizite fokussiert. Im Sinne einer dadurch bestehenden Erwartung potentieller Residuen ihres Schlaganfalls könnte so im Rahmen einer exakten Untersuchung eine gesteigerte Bewertung schmerzhafter Reize erfolgen als bei gesunden Probanden, deren Messergebnisse als physiologische Referenz dienen sollen^{114,125}.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl Patienten mit neuropathischen Schmerzen, als auch Patienten mit nicht-schmerzhaften sensiblen Symptomen nach Schlaganfall im somatosensorischen System von einem gesunden Referenzkollektiv abweichende Profile in der quantitativen sensorischen Testung aufweisen. Dabei betreffen die Auffälligkeiten sowohl Test- als auch Kontrollseite. In beiden Gruppen werden nozizeptive Reize im Sinne zentraler Sensitivierungsprozesse sensibler bewertet, primär neutrale Reize hingegen als Korrelat zu zentralen Deafferenzierungsprozessen unempfindlicher bewertet. Unterschiede zwischen Patienten mit CPSP und Patienten ohne CPSP finden sich zum einen in der Thermästhesie, wodurch ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen einer Affektion des Tractus spinothalamicus und seiner kortikalen Projektionen und der Entstehung von CPSP unterstützt werden kann. Außerdem sind pathologische Seitendifferenzen im Wind-up-Phänomen bei Patienten mit CPSP stärker ausgeprägt als bei Patienten ohne CPSP. Dies könnte den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen zentraler Hyperexzitabilität als funktionelles Korrelat neuropathischer Schmerzen und der gezielten Reproduktion einer solchen neuronalen Überaktivität durch zeitlich summierte Stimulation des schmerzhaften Areal widerspiegeln. Mechanische Allodynie ist per definitionem bei Patienten mit CPSP ausgeprägter, wobei auch Patienten ohne CPSP und somit ohne klinisch manifeste Allodynie erhöhte Werte in der quantitativen sensorischen Testung angeben.

4.5 Limitationen der Studie

Die meisten Schlaganfallpatienten haben multiple und nicht konfluierende Läsionen, sodass es schwierig ist, sensible Defizite lokalisationsbezogen zu interpretieren^{66,99}. Diese Problematik verstärkt sich durch die mögliche Präsenz subklinischer Sensibili-

tätsveränderungen als Folge so genannter stiller Schlaganfälle⁶⁶. In diese Studie wurden nur Patienten mit singulären zentralen Läsionen eingeschlossen, die der klinisch-manifesten sensiblen Auffälligkeit eindeutig zugeordnet werden konnten. Insofern bedingt die Selektion– relativ zum gesamten Patientenkollektiv – eine Auswahl geringgradig betroffener Schlaganfall-Patienten und eine relativ kleine Fallzahl, insbesondere bei der Betrachtung der Patienten mit Hirnstamminfarkt.

Die Lokalisationsanalyse der Infarktareale erfolgte anhand eines digitalisierten Atlas, der als standardisiertes Mustergehirn verwendet wurde. Bei der Anpassung der individuellen Bilder sind Fehler im Millimeter-Bereich nicht auszuschließen. Patienten mit CPSP wiesen in dieser Studie größere Infarktvolumina auf als Patienten ohne CPSP. Die Areale dehnten sich bei den untersuchten Patienten mit CPSP nach Thalamusinfarkten vereinzelt nach weiter anterior aus, also in Bereiche, die nicht für die Entstehung von CPSP ausschlaggebend zu sein scheinen²⁸. Vorherige Studien zeigen, dass die Volumina von Infarkten nicht per se entscheidend für die Entwicklung von CPSP nach Schlaganfall im somatosensorischen System sind^{28,101}, sondern dass viel mehr ihre Ausdehnung auf bestimmte Areale ausschlaggebend für die Entstehung zentraler Schmerzen zu sein scheint^{28,29,101}.

Die quantitative sensorische Testung wurde von verschiedenen Untersuchern durchgeführt, sodass untersucherabhängige Differenzen auftreten können. Allerdings ermöglicht das DFNS-Protokoll dank vorgegebener Formulierungen eine gute Reliabilität der Testung⁹⁵.

Sensible Auffälligkeiten in der quantitativen sensorischen Testung entsprechen nicht immer den Ergebnissen der klinisch-neurologischen Untersuchung. Dies lässt sich darin begründen, dass mittels QST Schwellenwerte geprüft werden, in der klinisch-neurologischen Untersuchung hingegen überschwellig gereizt wird. Somit werden über QST subklinische Defizite detektiert und als Hypästhesien und Hyperästhesien interpretiert, die sich aber nicht zwangsläufig mit dem klinischen Bild decken. Außerdem folgt die quantitative sensorische Testung einem festgelegten Schema, nach dem die Kontrollseite stets zuerst untersucht wird und die Reihenfolge der sensiblen Reizapplikation einheitlich ist⁷⁶. So könnten Differenzen zu Ergebnissen der klinisch-neurologischen Untersuchung auch darin begründet sein, dass sich Reizantworten in der QST gegenseitig bedingen¹³⁵.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, sodass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine prospektive übergreifende Analyse bildgebender, klinischer und quantitativer sensorischer Auffälligkeiten ist somit zur Interpretation von Symptomen und ihren Entstehungsmechanismen in Folge eines Schlaganfalls im somatosensorischen System notwendig.

5 Literaturverzeichnis

1. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt. Neurologie*. 2010;36:333–340.
2. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurology*. 2009;8(4):345–354.
3. Jungehülsing GJ, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, et al. Prevalence of Stroke and Stroke Symptoms: A Population-Based Survey of 28,090 Participants. *Neuroepidemiology*. 2008;30:51–57.
4. Sullivan JE, Hedman LD. Sensory Dysfunction Following Stroke: Incidence, Significance, Examination, and Intervention. *Physical Therapy*. 2008;15(3):200–217.
5. Arboix A, García-plata C, García-erolas L, et al. Clinical study of 99 patients with pure sensory stroke. *Journal of Neurology*. 2005;252:156–162.
6. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, et al. Pain following stroke: A prospective study. *European journal of pain*. 2012;16(8):1128–1136.
7. Klit H, Finnerup NB, Overvad K, Andersen G, Jensen TS. Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PloS one*. 2011;6(11):e27607.
8. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61(2):187–193.
9. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesthesia and analgesia*. 2009;108(5):1645–1657.
10. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Quality of life Research*. 1994;3(1):69–76.
11. Melzack R. Evolution of the Neuromatrix Theory of Pain. *Pain Practice*. 2005;4(2):85–94.
12. Nolte CH, Rossnagel K, Reich A, et al. Zwei einfache Fragen zur Diagnose der Post – Schlaganfall Depression. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 2006;75:251–256.
13. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):105–118.
14. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical Complications After Stroke: A Multicenter Study. *Stroke*. 2000;31(6):1223–1229.
15. Gormsen L, Rosenberg R, Bach FW, Jensen TS. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2010;14(2):127.e1–127.e8.

16. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in neurobiology*. 2002;66(6):355–474.
17. Meßlinger K. *Physiologie - Schmerzformen und Schmerzhemmung*. 5. Auflage. (Klinke R, Pape H, Silbernagl S, et al., eds.). Stuttgart: Thieme; 2005:637–641.
18. Loeser JD, Treede R. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology q. *Pain*. 2008;137:473–477.
19. Merskey H. Nociception in Kyoto. *Pain*. 2009;143(1-2):159.
20. Devor M. Nociception in Kyoto. *Pain*. 2008;140(3):519–522.
21. William D., J. W. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Research Reviews*. 2007;55:297–313.
22. William D, Willis J, Westlund KN. *The Human Nervous System: Pain System*. 2. ed. (Paxinos G, Mai JK, eds.). San Diego: Elsevier Inc. 2004:1125–1170.
23. Treede R. Spinothalamic and Thalamocortical Nociceptive Pathways. *Journal of Neuroscience*. 2002;3(2):109–112.
24. Willis WD, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ. A Critical Review of the Role of the Proposed VMpo Nucleus in Pain. *The journal of pain*. 2002;3(2):79–94.
25. Blomqvist A, Zhang E, Craig ADB. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain*. 2000;123:601–619.
26. Treede R, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999;79:105–111.
27. Craig AD, Bushnell MC, Zhang E-T, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*. 1994;372(5608):770–773.
28. Krause T, Brunecker P, Pittl S, et al. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012;83(8):776–784.
29. Sprenger T, Seifert CL, Valet M, et al. Assessing the risk of central post-stroke pain of thalamic origin by lesion mapping. *Brain*. 2012;135(8):2536–2545.
30. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of clinical neurophysiology*. 2000;17(6):592–603.
31. Reynolds D. Surgery in the Rat during Electrical Analgesia Induced by Focal Brain Stimulation. *Science*. 1968;164:444–445.
32. Fisher CM. Pure sensory stroke involving face, arm and leg. *Neurology*. 1965;15:76–80.

33. Kim JS. Pure sensory stroke. Clinical-radiological correlates of 21 cases. *Stroke*. 1992;23(7):983–987.
34. Jeremy D, Schmahmann MD. Vascular Syndromes of the Thalamus. *Stroke*. 2003;34(9):2264–2278.
35. Lee IH, Kim YN, Son CS, et al. Clinical Aspects of Screening Test Tools for Central Neuropathic Pain in Patients with Thalamic Stroke. *Journal of Physical Therapy Science*. 2011;23:749–752.
36. Alvarez-Sabin J, Montalbán J, Tintoré M, Codina A. Pure sensory stroke due to midbrain hemorrhage. *Journal of Neurology*. 1991;54(9):843.
37. Tuttle PV, Reinmuth OM. Midbrain Hemorrhage Producing Pure Sensory Stroke. *Archives of Neurology*. 1984;41:794–795.
38. Kim JS, Kim J. Pure midbrain infarction Clinical, radiologic, and pathophysiologic findings. *Neurology*. 2005;64:1227–1232.
39. Tsivgoulis G, Spengos K, Vassilopoulou S, Zakopoulos N, Zis V. Isolates Dorsal Midbrain Infarct: An Uncommon Cause of Pure Sensory Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2006;21:139–140.
40. Kim JS. Lenticulocapsular Hemorrhages Presenting as Pure Sensory Stroke. *European Neurology*. 1999;600:128–131.
41. Groothuis DR, Duncan GW, Fisher CM. The human thalamocortical sensory path in the internal capsule: evidence from a small capsular hemorrhage causing a pure sensory stroke. *Annals of neurology*. 1977;2(4):328–331.
42. Derouesne C, Mas JL, Bolgert F, Castaigne P. Pure sensory stroke caused by a small cortical infarct in the middle cerebral artery territory. *Stroke*. 1984;15:660–662.
43. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet neurology*. 2009;8(9):857–868.
44. Edinger L. Gibt es central entstehende Schmerzen? *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1891;1(3):262–282.
45. Déjerine J. Le syndrome thalamique. *Revue neurologique*. 1906;14:521–532.
46. Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*. 1911;34(2-3):102–254.
47. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain - neurological symptoms and pain characteristics. *Radiology*. 1989;36:13–25.
48. Misra UK, Kalita J, Kumar B. A study of clinical, magnetic resonance imaging, and somatosensory-evoked potential in central post-stroke pain. *The journal of pain*. 2008;9(12):1116–1122.

49. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain - a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Neurology*. 1989;37:173–185.
50. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Science*. 1990;13(3):88–92.
51. Schellinger PD, Jansen O, Fiebich JB, Hacke W, Sartor K. A Standardized MRI Stroke Protocol: Comparison with CT in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 1999;30:765–768.
52. Baird AE, Warach S. Magnetic Resonance Imaging of Acute Stroke. *Journal of cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1998;18:583–609.
53. Adams HP, Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guideline Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:1655–1711.
54. Kertesz A, Black SE, Nicholson L, Carr T. The sensitivity and specificity of MRI in stroke. *Neurology*. 1987;37:1580–1585.
55. Neil J, Miller J, Mukherjee P, Hüppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):543–552.
56. Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron J-C. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *The Lancet Neurology*. 2003;2:493–502.
57. Heiss W-D. Ischemic Penumbra: Evidence From Functional Imaging in Man. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000;20:1276–1293.
58. Pascual-leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The Plastic Human Brain Cortex. *Annual review of Neuroscience*. 2005;28:377–401.
59. Kim JS, Jo KD. Pure Lemniscal Sensory Deficit Caused by Pontine Hemorrhage. *Stroke*. 1992;23(2):1986–1987.
60. Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Pure sensory stroke caused by a cerebral hemorrhage: clinical-radiologic correlations in seven patients. *American journal of neuroradiology*. 2000;21(3):515–520.
61. Shintani S. Clinical-radiologic correlations in pure sensory stroke. *Neurology*. 1998;51(1):297–302.
62. Kim JH, Greenspan JD, Coghill RC, Ohara S, Lenz FA. Lesions limited to the human thalamic principal somatosensory nucleus (ventral caudal) are associated with loss of cold sensations and central pain. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(18):4995–5004.
63. Montes C, Magnin M, Maarrawi J, et al. Thalamic thermo-algesic transmission: ventral posterior (VP) complex versus VMpo in the light of a thalamic infarct with central pain. *Pain*. 2005;113(1-2):223–232.

64. Apkarian AV, Hodge CJ. Primate Spinothalamic Pathways: III. Thalamic terminations of the Dorsolateral and ventral spinothalamic Pathways. *The Journal of comparative neurology*. 1989;288(3):493–511.
65. Boivie J. An anatomical reinvestigation of the termination of the spinothalamic tract in the monkey. *The Journal of comparative neurology*. 1979;186(3):343–369.
66. Bowsher D, Leijon G, Thoumas K-A. Central poststroke pain Correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology*. 1998;51(5):1352–1358.
67. Kim JS. Patterns of sensory abnormality in cortical stroke: evidence for a dichotomized sensory system. *Neurology*. 2007;68(3):174–180.
68. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):807–819.
69. Caplan LR, Dewitt LD, Passein MS, Gorelick PB, Adelman LS. Lateral Thalamic Infarcts. *Archives of Neurology*. 1988;45(9):959–964.
70. Schott GD. From thalamic syndrome to central poststroke pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995;61:560–564.
71. Körner SC. Die Beeinflussbarkeit der Sensibilität an symmetrischen Hautgebieten bei einseitiger Hirnschädigung und bei Gesunden. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1936;145:116–130.
72. Kim JS. Bilateral perioral sensory symptom after unilateral stroke: does it have a localizing value? *Journal of the neurological sciences*. 1996;140(1-2):123–128.
73. Kim J. Delayed-Onset Ipsilateral Sensory Symptoms in Patients with Central Poststroke Pain. *European Neurology*. 1998;600:201–206.
74. Desk R, Williams L, Health K. Light touch thresholds in normal persons and cerebral vascular disease patients: bilateral deficit after unilateral lesion. *Stroke*. 1980;11:528–533.
75. Corkin S, Milner B, Rasmussen T. Somatosensory Thresholds Contrasting Effects of Postcentral-Gyrus and Posterior Parietal-Lobe Excisions. *Archives of Neurology*. 1970;23(1):41–58.
76. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231–243.
77. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European journal of pain*. 2006;10(1):77–88.
78. Magerl W, Krumova EK, Baron R, et al. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598–605.

79. van Wilgen CP, Konopka KH, Keizer D, Zwerver J, Dekker R. Do patients with chronic patellar tendinopathy have an altered somatosensory profile? A Quantitative Sensory Testing (QST) study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2011;23(2):149–155.
80. Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150(3):439–50.
81. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain*. 2011;152(4):818–24.
82. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870.
83. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology*. 2006;5(7):603–612.
84. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*. 1965;14:56–61.
85. Montorio I, Izal M. The Geriatric Depression Scale: A Review of Its Development and Utility. *International Psychogeriatrics*. 1996;8(1):103–112.
86. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2000;43(3):190–197.
87. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). *Medical Care*. 1992;30(6):473–483.
88. Pickard AS, Johnson JA, Penn A, Lau F, Noseworthy T. Replicability of SF-36 Summary Scores by the SF-12 in Stroke Patients. *Stroke*. 2012;30(6):1213–1217.
89. Anon. Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie: Deutscher Schmerz-Fragebogen. <http://www.dgss.org/deutscher-schmerzfragebogen>. 2012;(April).
90. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(10):1911–1920.
91. Hajnal JV, Bryant JD, Kasuboski L, et al. Use of Fluid Attenuates Inversion Recovery (FLAIR) Pulse Sequences in MRI of the Brain. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1992;16(6):841–844.
92. Taskin B, Jungehulsing GJ, Ruben J, et al. Preserved responsiveness of secondary somatosensory cortex in patients with thalamic stroke. *Cerebral Cortex*. 2006;16(10):1431–1439.
93. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural neurology*. 2000;12(4):191–200.

94. Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain*. 2. ed. (Mai JK, Assheuer J, Paxinos G, eds.). San Diego; 1997:328 p.
95. Geber C, Klein T, Azad S, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*. 2011;152(3):548–56.
96. Baron R, Treede R-D. Diagnostik neuropathischer Schmerzen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132:2139–2144.
97. Baron R, Tölle TR. Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz - Pathophysiologie, Prävention und Therapie. http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/presse/pressespiegel.html_2008. 2008.
98. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3. ed. (Wright DB, ed.). London: SAGE Publications; 2009.
99. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen, Margrethe Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Magnetic Resonance Imaging*. 1995;61:177–186.
100. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–1635.
101. Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence. *Journal of the neurological sciences*. 2009;284(1-2):10–17.
102. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, et al. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2011;152(5):1018–1023.
103. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain*. 2004;109:357–366.
104. Landerholm ÅH, Hansson PT. Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2011;15(5):498–503.
105. Katsiki N, Ntaios G, Vemmos K. Stroke, obesity and gender: a review of the literature. *Maturitas*. 2011;69(3):239–243.
106. Michel P, Odier C, Rutgers M, et al. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL). *Stroke*. 2010;41(11):2491–2498.
107. Review AL. Depression and Pain Comorbidity. *Bibliothek*. 2012.
108. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;6(1):121–126.
109. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*. 2010;17(9):1113–1123.

110. Konopka K-H, Harbers M, Houghton A, et al. Bilateral Sensory Abnormalities in Patients with Unilateral Neuropathic Pain; A Quantitative Sensory Testing (QST) Study. *PloS one*. 2012;7(5):e37524.
111. Craig JC, Rollman GB. Somesthesia. *Annual review of Psychology*. 1999;50:305–331.
112. Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic Pain: Is Quantitative Sensory Testing Helpful? *Current diabetes reports*. 2012;12(4):393–402.
113. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular. *Nature*. 2000;3(2):184–190.
114. Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(1):355–260.
115. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Brain*. 2003;102:1–8.
116. Jensen TS, Lenz FA. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Brain*. 1995;61:161–164.
117. Mendell LM, Wall PD. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature*. 1965;206:97–99.
118. Price D, Hu J, Dubner R, Gracely R. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*. 1977;3:57–68.
119. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999;79(1):75–82.
120. Treede R-D, Rolke R, Andrews K, Magerl W. Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain*. 2002;98(3):235–240.
121. Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*. 2002;96(1-2):141–151.
122. Cesaro P, Mann MW, Moretti JL, et al. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain*. 1991;47(3):329–336.
123. Bushnell MC, Craig AD. The Thermal Grill Illusion: Unmasking the Burn of Cold. *Science*. 1994;148(1991):252–255.
124. Craig AD, Blomqvist A. Is There a Specific Lamina I Spinothalamocortical Pathway for Pain and Temperature Sensations in Primates? *Pain*. 2002;3(2):95–101.
125. Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in cognitive sciences*. 2008;12(8):306–13.

126. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Neuroscience*. 2009;10(12):861–872.
127. Willis WD, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ. Projections from the marginal zone and deep dorsal horn to the ventrobasal nuclei of the primate thalamus. *Pain*. 2001;92:267–276.
128. Derouesne C. Pure Sensory Stroke Caused by a Small Cortical Infarct in the Middle Cerebral Artery Territory. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi. Japanese Journal Of Geriatrics*. 1984;15(4):660–662.
129. Paoloni M, Volpe B, Mangone M, Ioppolo F, Santilli V. Peripheral Nerve Conduction Abnormalities in Nonparetic Side of Ischemic Stroke Patients. *Journal of clinical neurophysiology*. 2010;27(1):48–51.
130. Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, et al. Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. *Stroke*. 2006;37(4):946–950.
131. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *Journal of neurophysiology*. 2000;83(3):1770–1776.
132. Wiech K, Lin C, Brodersen KH, et al. Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(48):16324–16331.
133. Rolls ET, O’Doherty J, Kringelbach ML, et al. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral cortex*. 2003;13(3):308–317.
134. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*. 2005;9(4):463–484.
135. Gröne E, Crispin A, Fleckenstein J, et al. Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. *The journal of pain*. 2012;13(1):73–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208803>. Accessed January 13, 2012.

Abkürzungsverzeichnis

CDT	Cold Detection Threshold / Kälteerkennungsschwelle
CL	Nucleus centrolateralis
CPSP	Central Post Stroke Pain / Zentraler Schmerz nach Schlaganfall
CPT	Cold Pain Threshold / Kälteschmerzschwelle
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GDS	Geriatric Depression Scale/ Geriatrische Depressionsskala
HPT	Heat Pain Threshold / Hitzeschmerzschwelle
KOR	Korrelationskoeffizient
MCA	Medial Cerebral Artery / Arteria cerebri media
MCS	Mental Component Summary / Dimension der psychischen Gesundheit
MDT	Mechanical Detection Threshold / Mechanische Detektionsschwelle
MDvc	Nucleus medialis dorsalis, Pars ventrocaudalis
mN	Millinewton
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MPS	Mechanical Pain Sensitivity / Mechanische Schmerzempfindlichkeit
MPT	Mechanical Pain Threshold / Mechanische Schmerzschwelle
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NRS	Numeric Rating Scale / Numerische Bewertungsskala
n.s.	nicht signifikant
PAG	Periaquäduktales Grau
PCS	Physical Component Summary / Dimension der physischen Gesundheit
Pf	Nucleus parafascicularis
PHS	Paradoxal Heat Sensation / Paradoxe Hitzeempfindung
PPT	Druckschmerzschwelle
PUL	Pulvinar
QST	Quantitative Sensorische Testung
ROI	Region of Interest
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
SF-12	Short Form Health Survey à 12 Fragen
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Product and Service Solution
STT	Tractus spinothalamicus
T1	Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxationszeit)
T2	Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxationszeit)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TSL	Thermal Sensory Limen/ thermische Sensibilitätsschwelle
VDT	Vibrationsdetektionsschwelle
VPI	Nucleus ventralis posterior inferior
VPL	Nucleus ventralis posteriolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteriomedialis
VMpo	posteriorer Anteil des ventro-medialen Thalamus
WDT	Wärmedetektionsschwelle
WUR	Wind-up-ratio

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Spino-thalamische Afferenzen zum Kortex: mediales und laterales System	9
Abb. 2: Lokalisation der schmerzhaften Symptome bei Patienten mit CPSP (n=25)	31
Abb. 3: Läsionsdarstellung bei Patienten ohne CPSP nach infratentoriellem Infarkt....	33
Abb. 4: Individuelle Läsionsdarstellung bei Patienten mit CPSP nach infratentoriellem Infarkt.....	33
Abb. 5: Individuelle Läsionsdarstellung bei Patienten mit (A-024) und ohne CPSP (C-002, A-010) nach kortikalem Infarkt	34
Abb. 6: Digitaler „Atlas of the human brain“; Kortikale Koronarschnitte frontal und okzipital.....	35
Abb. 7: Digitaler „Atlas of the human brain“; Koronarschnitte von Thalamus und Pulvinar	35
Abb. 8: Atlas-basierte Darstellung der Läsionsareale bei Patienten mit (n=20) und ohne (n=18) CPSP im Vergleich.....	36
Abb. 9: Patienten ohne CPSP (n=25): QST auf Test- und Kontrollseite	38
Abb. 10: Patienten mit CPSP (n=25): QST auf Test- und Kontrollseite	38
Abb. 11: Patienten ohne CPSP (n=25): QST der Seitendifferenz Kontroll- versus Testseite	39
Abb. 12: Patienten mit CPSP (n=25): QST der Seitendifferenz Kontroll- versus Testseite	39
Abb. 13: QST-Werte der Patientengruppen mit (n=25) und ohne (n=25) CPSP im Vergleich: Testseite	41
Abb. 14: QST-Werte der Patientengruppen mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Kontrollseite	42
Abb. 15: QST-Werte der Patientengruppen mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Seitendifferenz.....	43
Abb. 16: Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: „Loss of function“ – Testseite	45
Abb. 17: Patienten mit (n=25) und ohne (n=25) CPSP im Vergleich: „Gain of function“ – Testseite.....	45
Abb. 18: Individuelles QST-Profil: Patient A-008 mit CPSP nach infratentoriellem Infarkt	46

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definitionen sensibler Auffälligkeiten	14
Tab. 2: Untersuchungsparameter der quantitativen sensorischen Testbatterie	24
Tab. 3: Basisdaten der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25)	29
Tab. 4: QST-Ergebnisse der Patienten ohne CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv	38
Tab. 5: QST-Ergebnisse der Patienten mit CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv	38
Tab. 6: QST-Ergebnisse der Patienten ohne CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv: Seitendifferenz.....	39
Tab. 7: QST-Ergebnisse der Patienten mit CPSP (n=25) im Vergleich zum Referenzkollektiv: Seitendifferenz.....	39
Tab. 8: QST-Ergebnisse der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Testseite	41
Tab. 9: QST-Ergebnisse der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Kontrollseite	42
Tab. 10: QST-Ergebnisse der Patienten mit (n=25) und ohne CPSP (n=25) im Vergleich: Seitendifferenz.....	43
Tab. 11: Korrelation zwischen CPSP und QST-Parametern.....	44
Tab. 12: QST-Ergebnisse bei Patienten mit infratentoriellen Infarkten mit (n=4) und ohne (n=5) CPSP im Vergleich.....	47
Tab. 13: Korrelation zwischen CPSP und QST-Parametern bei Patienten mit infratentoriellen Infarkten (n=9).....	47

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Susanna Asseyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sensible Symptome und neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall im somatosensorischen System – eine vergleichende Analyse klinischer, bildgebender und quantitativ sensorischer Untersuchungen“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Eva Susanna Asseyer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Krause T, Brunecker P, Pittl S, et al. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 2012

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten

Publikation 2: T. Krause; S. Asseyer, B. Taskin et al. The signature of structural cortical plasticity in central post-stroke pain: Gray matter decreases in prefrontal, secondary somatosensory and temporal cortex. Cerebral Cortex, 2014.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten, Analyse und Auswertung klinischer Daten.

Platform-Präsentation: European Stroke Conference 2013: T. Krause; S. Asseyer, B. Taskin et al. The signature of structural cortical plasticity in central post-stroke pain: Gray matter decreases in prefrontal, secondary somatosensory and temporal cortex.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten, Analyse und Auswertung klinischer Daten.

Poster-Präsentation bei der European Stroke Conference 2013: S. Asseyer, T. Krause; B. Taskin et al. Bilateral sensory deficits after unilateral stroke – Quantitative Sensory Testing in patients with and without central post-stroke pain. Paper in Arbeit.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten, Analyse und Auswertung klinischer Daten, cMRT-Bildanalyse und Auswertung, QST-Daten-Auswertung.

Unterschrift der Doktorandin

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei all denjenigen, die mich auf dem Weg zur Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Herr PD Dr. Gerhard Jan Jungehülsing und Herr Dr. Thomas Krause, die mich für das Thema der Arbeit begeistert haben und mir eine interessante und besondere Zeit in der Zusammenarbeit an der „Sensory-Stroke“-Studie geschenkt haben. Vielen Dank für die ausführliche Einarbeitung, die motivierenden und offenen Gespräche und die intensive und enthusiastische Unterstützung. Ich danke Euch sehr herzlich dafür, dass ihr euch die Zeit genommen habt, die Entwürfe der Arbeit zu lesen und kritisch mit mir zu diskutieren. Einen besonderen Dank auch für alle darüber hinausgehenden ausführlichen Beratungen und bereichernden Diskussionen!

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. Kersten Villringer, die mir bei Fragen zur cerebralen Bildgebung immer ausführlich behilflich war. Für anregende und bereichernde Gespräche und Diskussionen danke ich Herr Dr. Birol Taskin. Ich bedanke mich herzlich bei Herr Dr. Peter Brunecker für die hilfreiche Klärung technischer und methodischer Fragen.

Herzlichen Dank an alle Studienassistentinnen und die Medizinisch-Technischen Assistentinnen für die zuverlässige und schöne Zusammenarbeit.

Bei Andreas bedanke ich mich für seine stete Unterstützung, für sein Zuhören und Teilhaben zu jeder Zeit.

Meinen Eltern danke ich für die hilfreiche, liebevolle Zuversicht, die Dissertation heute abzuschließen. Euch möchte ich diese Arbeit widmen.