

Aus der Klinik für Neurologie und dem
Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prädiktoren für die Entstehung zentraler neuropathischer
Schmerzen nach einem Schlaganfall im somatosensori-
schen System**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Maidhof

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Abstrakt (Deutsch)	VI
Abstract (Englisch)	VII
1. Einleitung	1
1.1 Nozizeptives System	2
1.2 Zentrale Schmerzen: Entwicklung von CPSP	6
1.3 Somatosensorische Symptome bei CPSP	7
1.4 Ziele und Hypothesen.....	9
2. Methoden	11
2.1 Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Datenschutz und Ethik	11
2.2 Ablauf der Studie	12
2.3 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	13
2.4 Standardisierte Assessment Scores.....	14
2.5 Quantitative Sensorische Testung.....	16
2.6 Magnetresonanztomographie	20
2.7 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	25
3.1 Patientenkollektiv.....	25
3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	29
3.3 Quantitative Sensorische Testung.....	33
3.3.1 Erste QST– vor Schmerzentwicklung.....	33
3.3.2 Letzte QST-Untersuchung – nach Schmerzentwicklung	36
3.3.3 Erste vs. letzte QST - vor vs. nach Schmerzentwicklung	39
3.3.4 Bilaterale Veränderungen auf Kontroll- und Testseite, Seitendifferenz	41
3.3.5 Sensible Muster in der QST	42
3.4 Standardisierte Assessment Scores.....	44
3.5 Magnetresonanztomographie	47
3.6 Prädiktorenanalyse.....	47
3.7 Ergebniszusammenfassung	49
4. Diskussion	50
4.1 Limitationen der Studie	64
4.2 Fazit und Ausblick	66
5. Literaturverzeichnis	67
Anhang	VIII
Eidesstattliche Versicherung	XXIX
Lebenslauf	XXX
Danksagung	XXXI

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Flow Chart Patientenkollektiv.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 2: Schmerzlokalisierung CPSP.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 3: Boxplot erste QST Test- und Kontrollseite.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 4: Prozentuale Angabe von PHS und ALL erste QST NPSS vs. CPSP.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 5: Boxplot letzte QST Test- und Kontrollseite.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 6: Prozentuale Angabe von PHS und ALL letzte QST NPSS vs. CPSP.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 7: Prozentuale Angabe GDS-30 vor und nach Schmerzentwicklung NPSS vs. CPSP.....</i>	<i>46</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Plus- und Minussymptome neuropathischer Schmerzen</i>	8
<i>Tabelle 2: Studienprotokoll Somatosensory Stroke</i>	13
<i>Tabelle 3: Untersuchungsparameter der QST</i>	18
<i>Tabelle 4: MRT-Sequenzen laut Studienprotokoll</i>	21
<i>Tabelle 5: Basisdaten der „Intention-to-treat“-Analyse</i>	27
<i>Tabelle 6: Patientenkollektiv Prädiktorenanalyse</i>	28
<i>Tabelle 7: Positiv- und Negativ-Symptome NPSS vs. CPSP</i>	32
<i>Tabelle 8: Erste QST (=vor Schmerzentwicklung) NPSS vs. CPSP</i>	35
<i>Tabelle 9: Letzte QST (=nach Schmerzentwicklung) NPSS vs. CPSP</i>	38
<i>Tabelle 10: Erste vs. letzte QST Testseite</i>	40
<i>Tabelle 11: Erste vs. letzte QST Kontrollseite</i>	41
<i>Tabelle 12: Gain und Loss of Function erste QST NPSS vs. CPSP Testseite</i>	43
<i>Tabelle 13: Gain und Loss of Function erste QST NPSS vs. CPSP Kontrollseite</i>	43
<i>Tabelle 14: Gain und Loss of Function letzte QST NPSS vs. CPSP Testseite</i>	44
<i>Tabelle 15: Gain und Loss of Function letzte QST NPSS vs. CPSP Kontrollseite</i>	44
<i>Tabelle 16: Neurologische Assessment-Scores vor und nach Schmerzentwicklung NPSS vs. CPSP</i>	45
<i>Tabelle 17: SF-12 vor und nach Schmerzentwicklung NPSS vs. CPSP</i>	46
<i>Tabelle 18: Infarktlokalisationen innerhalb des Thalamus NPSS vs. CPSP</i>	47

Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>Anteriorer cingulärer Cortex</i>
BOLD	<i>Blood oxygenation level dependent</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CL	<i>Nucleus centrolateralis</i>
CPSP	<i>Central post stroke pain</i>
DFNS	<i>Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz</i>
DSF	<i>Deutscher Schmerzfragebogen</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
KSK	<i>Körperliche Summenskala</i>
MCA	<i>Arteria cerebri media</i>
MDvc	<i>Nucleus mediodorsalis</i>
MPRAGE	<i>Magnetization prepared rapid gradient echo</i>
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NPSS	<i>Non-pain sensory stroke</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAG	<i>Periaquäduktales Grau</i>
PSK	<i>Psychische Summenskala</i>
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PWI	<i>Perfusion weighted imaging</i>
QST	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>
S1	<i>Primär somatosensorischer Cortex</i>
S2	<i>Sekundär somatosensorischer Cortex</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SES	<i>Schmerzempfindungsskala</i>
SF-12	<i>12-Item Short Form Health Survey</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
STT	<i>Spinothalamic tract</i>
ToF-MRA	<i>Time of flight MR-Angiographie</i>
VMpo	<i>Nucleus ventromedialis posterior</i>
VP	<i>Nucleus ventralis posterior</i>
VPI	<i>Nucleus ventralis posterior inferior</i>
VPL	<i>Nucleus ventralis posterolateralis</i>
VPM	<i>Nucleus posteromedialis</i>

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall (central post stroke pain, CPSP) entwickeln sich bei bis zu 12 % aller Schlaganfallpatienten und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Bislang ist unzureichend bekannt, welche Patienten einen CPSP entwickeln. Um zu untersuchen, inwiefern sich Patienten mit CPSP von schmerzfreien Patienten unterscheiden, wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Ziel war es, mögliche Prädiktoren für die Entstehung von CPSP zu erfassen. So könnten perspektivisch für Patienten mit hohem Risiko gezielt Präventionen entwickelt werden.

Methoden: Patienten mit akutem Schlaganfall im somatosensorischen System wurden longitudinal mit Hilfe von klinisch-neurologischer Untersuchung, Quantitativer Sensorischer Testung (QST) und Magnetresonanztomographie über einen Zeitraum von sechs Monaten auf die Entstehung eines CPSP untersucht. Mit Hilfe der QST wurden somatosensorische Profile auf der zur zentralen Läsion kontralateralen, sowie ipsilateralen Körperseite analysiert. Verglichen wurden Patienten, die im Verlauf einen CPSP entwickelten, mit Patienten, die keine Schmerzen entwickelten.

Ergebnisse: Von 78 Schlaganfallpatienten entwickelten 26 im Verlauf einen CPSP, während 52 Patienten keinen CPSP entwickelten. Patienten mit CPSP waren häufiger weiblich ($p=0,014$) und zeigten bereits vor Schmerzentwicklung eine schwerere neurologische Beeinträchtigung ($p=0,001$), schlechtere Schlafqualität ($p=0,037$) und körperliche Lebensqualität ($p=0,034$) als Patienten ohne CPSP. In der QST zeigten CPSP-Patienten auf der kontralateralen Seite der Läsion vor Schmerzbeginn eine signifikante Reduktion der Thermästhesie im Vergleich zu schmerzfreien Patienten. Prädiktive Faktoren für die Entstehung von CPSP waren ein weibliches Geschlecht ($p=0,025$) und eine schwerere neurologische Beeinträchtigung ($p=0,007$), während eine verstärkte Kälteschmerz ($p=0,012$) und Vibrationswahrnehmung ($p=0,015$) mit einer Risikoreduktion einen CPSP zu entwickeln einherging.

Schlussfolgerung: Die frühzeitige Identifikation von Prädiktoren für die Entstehung von CPSP im Akutstadium nach Schlaganfall, wie sie in dieser Arbeit erstmalig untersucht wurde, erleichtert die Entscheidungsfindung für die Einleitung einer prophylaktischen Behandlung erheblich und kann damit beitragen eine Chronifizierung von Schmerzen zu verhindern.

Abstract (Englisch)

Objective: Central post stroke pain (CPSP) develops in up to 12 % of all stroke patients and significantly affects the quality of life. So far, it is insufficiently known which stroke patients develop a CPSP. In order to investigate how patients who develop CPSP differ from patients who remain pain-free and whether there are predictive factors before pain development, a prospective observational study was carried out. The aim was to identify possible predictors for the development of CPSP. In perspective we intend to establish prophylactic treatment of pain to avoid pain chronification.

Methods: Patients with acute stroke in the somatosensory system were examined longitudinally over a period of six months for the development of a CPSP using clinical neurological examination, standardized Quantitative Sensory Testing (QST) and magnetic resonance imaging. Using QST, somatosensory profiles contralateral and ipsilateral to the central lesion were analyzed. Patients who developed a CPSP during the observation period were compared to patients who did not develop pain (non-pain sensory stroke, NPSS).

Results: Out of 78 patients with sensory stroke, 26 developed a CPSP, while 52 patients did not develop pain. Patients with CPSP were more often female ($p=0,014$) and showed more severe neurological impairment ($p=0,001$), poorer quality of sleep ($p=0,037$) and physical quality of life ($p=0,034$) even before pain development than patients with NPSS. Regarding QST, CPSP patients showed a significant reduction of thermesthesia on the contralateral side of the lesion compared to NPSS patients even before the onset of pain. Predictive factors for the development of CPSP were a female gender ($p=0,025$) and a more severe neurological impairment ($p=0,007$), while an improved perception of cold pain ($p=0,012$) and vibration ($p=0,015$) was associated with a reduction in the risk of developing a CPSP.

Conclusion: The early evaluation of predictors for the development of CPSP in the acute post-stroke stage, as investigated for the first time in this work, may help to better target prophylactic treatment and may thus help prevent pain from becoming chronic.

1. Einleitung

Der Schlaganfall ist die zweithäufigste Todesursache weltweit und eine der Hauptursachen für langfristig bestehende Behinderungen (1, 2). Allein in Deutschland erleiden jährlich mehr als 260 000 Menschen einen Schlaganfall (3). Aufgrund des demografischen Wandels ist mit einer weiteren Zunahme der Schlaganfallhäufigkeit in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen.

Transiente oder persistierende somatosensorische Defizite sind ein häufiges Symptom nach Schlaganfall und treten bei circa 50-80% aller Schlaganfallpatienten¹ auf (4, 5). Im Vergleich zu primär motorischen Funktionsverlusten, wie beispielsweise hochgradigen Paresen, werden sensible Einschränkungen nach einem Schlaganfall häufig nicht ausreichend priorisiert, obwohl sie maßgeblich das Langzeitergebnis beeinflussen. Schmerzen infolge eines Schlaganfalls sind ein häufiges, jedoch nicht ausreichend diagnostiziertes oder behandeltes klinisches Problem (6). Die Prävalenz von Schmerzen nach Schlaganfall wird studienabhängig auf 10-45,8% geschätzt (7, 8). Die am häufigsten beschriebenen Formen von Schmerz sind Schulter-Arm-Schmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen infolge von Spastik, das komplexe regionale Schmerzsyndrom und zentrale neuropathische Schmerzen (central post stroke pain, CPSP) (9). Bis zu 12% aller Schlaganfallpatienten entwickeln in den ersten Wochen bis Monaten nach dem Schlaganfall zentrale neuropathische Schmerzen (7, 9, 10). Diese Form neuropathischer Schmerzen neigt zu Chronifizierung, zeigt sich oftmals therapierefraktär und beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich (10). Bisläng ist unzureichend bekannt, welche Schlaganfallpatienten einen CPSP entwickeln bzw. welche Faktoren die Entstehung von CPSP begünstigen. In einer vorangehenden Studie unserer Arbeitsgruppe wurden Schlaganfallpatienten mit CPSP im chronischen Stadium mit Patienten ohne CPSP, jedoch langfristig bestehenden sensiblen Defiziten, verglichen. Beide Patientenpopulationen zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen und eine verminderte Wahrnehmung nicht-schmerzhafter Reize. Patienten mit CPSP nahmen auf der zur zentralen Läsion kontralateralen Seite thermische Reize und Vibrationen reduziert wahr. Bildgebend zeigten sich zwischen den Patientengruppen unterschiedliche Lokalisationsmuster der zentralen Läsion: Bei Patienten mit Thalamusinfarkt und CPSP konnten Läsionen beobachtet werden, die weiter posteriore, laterale und

¹ In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Sprachform verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

inferiore Anteile spezifischer Thalamusnuclei, sowie anteriore und laterale Anteile des Pulvinars betreffen als Patienten ohne CPSP (11-13). Welche weiteren Parameter Patienten mit CPSP von Patienten ohne CPSP unterscheiden und ob es bereits vor Schmerzentwicklung messbare Veränderungen gibt, die prädiktiv für die Entwicklung eines CPSP sind, ist Gegenstand dieser Arbeit. In der hier durchgeführten Studie wurden Patienten im Akutstadium nach Schlaganfall mit sensiblen Symptomen im somatosensorischen System prospektiv auf die Entstehung eines zentralen neuropathischen Schmerzes untersucht. Ziel war es, mögliche Prädiktoren für die Entstehung von CPSP zu identifizieren. So könnten in Zukunft Ansätze für eine prophylaktische Behandlung der Schmerzen gezielter angewandt werden, um eine Chronifizierung schmerzhafter sensibler Störungen zu vermeiden.

1.1 Nozizeptives System

Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz als *„ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“* (14). Schmerzen können anhand der Dauer in akute (<3 Monate) und chronische (≥3 Monate) Schmerzen unterteilt werden (15). Während akute Schmerzen zeitlich limitiert sind und dem Organismus als protektive Reaktion vor einer weiterführenden Gewebeschädigung dienen, ist eine zeitliche Limitation bei chronischen Schmerzen nicht absehbar (16). Die Schutzfunktion des Schmerzes rückt in den Hintergrund und chronische Schmerzen können ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen. Unterschieden werden zwei Formen chronischer Schmerzen: nozizeptive und neuropathische Schmerzen. Eine Unterscheidung dieser beiden Formen ist essenziell, da sie sich hinsichtlich Entstehungsmechanismen und therapeutischen Interventionsmöglichkeiten voneinander unterscheiden. Nozizeptive Schmerzen entstehen durch die Reaktion peripherer sensorischer Neurone (Nozizeptoren) auf chemische, mechanische oder thermische Stimuli infolge von Gewebeverletzungen und können weiterhin in somatische oder viszerale Schmerzen eingeteilt werden (17). Während bei nozizeptiven Schmerzen das periphere und zentrale Nervensystem intakt sind, gilt eine direkte Schädigung des somatosensorischen Systems als Voraussetzung für die Entstehung neuropathischer Schmerzen (18, 19). Im Jahr 2017 definierte die IASP zudem nozioplastische Schmerzen als eine weitere Schmerzentität, die durch veränderte Nozizeption entsteht, jedoch ohne Hinweis einer potenziellen oder bestehenden Gewebeschädigung oder Erkrankung bzw. Schädigung

des somatosensorischen Systems als Ursache der Schmerzentstehung (17). Neuropathische Schmerzen wiederum werden je nach Lokalisation der Schädigung in periphere oder zentrale neuropathische Schmerzen eingeteilt.

Periphere Schmerzwahrnehmung

Die Wahrnehmung von potenziell oder tatsächlich schädlichen Reizen erfolgt über freie Nervenendigungen von Nozizeptoren. In Abhängigkeit ihrer Sensibilität für bestimmte Reize werden Nozizeptoren in mechano-, thermosensible oder polymodale Rezeptoren eingeteilt. Die Weiterleitung der von Nozizeptoren registrierten Reize erfolgt über afferente Fasern aus langsam leitenden unmyelinisierten C-Fasern und schneller leitenden dünn-myelinisierten A δ -Fasern. Abhängig davon, welche Fasern erregt werden, kann zwischen einem primären und sekundären Schmerz mit unterschiedlicher Schmerzintensität unterschieden werden. Die Wahrnehmung eines ersten „frühen“ und „scharfen“ Schmerzes erfolgt vorrangig über schnell leitende A δ -Fasern, während ein zweiter verzögerter und länger anhaltender Schmerz hauptsächlich über polymodale C-Fasern vermittelt wird (20). A β -Fasern reagieren normalerweise nicht auf noxische Reize und werden als „schlafende Nozizeptoren“ bezeichnet, sie können jedoch in entzündetem Gewebe sensibilisiert werden und eine Spontanaktivität induzieren, die zur Chronifizierung von Schmerzen beiträgt (21). Die Zellkörper der Primärafferenzen befinden sich in den Hinterwurzelganglien, deren zentrale Fasern über die Hinterwurzel in das Hinterhorn des Rückenmarks ziehen. Die Übertragung nozizeptiver Informationen der Primärafferenzen (A δ - und C-Fasern) auf das zweite Neuron erfolgt an den synaptischen Endigungen in den Laminae I, II und V der grauen Substanz des ipsilateralen Hinterhorns. Anschließend werden die schmerzhaften Signale über das Rückenmark an supraspinale Zentren weitergeleitet (20, 21).

Zentrale Schmerzweiterleitung über aufsteigende nozizeptive Bahnen

Fasern des nozi- und thermorezeptiven zweiten Neurons kreuzen auf Segmentebene in der Commissura alba und verlaufen anschließend kontralateral in den Vorderseitenstrangbahnen des Tractus spinothalamicus lateralis (STT) direkt oder indirekt über den Tractus spinoreticularis bzw. Tractus spinomesencephalicus zum Thalamus.

Primäre Afferenzen, die Informationen zur bewussten Propriozeption und Mechanosensibilität leiten, steigen dagegen ohne Umschaltung ipsilateral im Hinterstrangsystem des Rückenmarks auf. Informationen der sakralen, lumbalen und unteren thorakalen

Segmente werden über den Fasciculus gracilis und Informationen der oberen thorakalen und zervikalen Segmente über den Fasciculus cuneatus zum Hirnstamm weitergeleitet. Erst in den Hinterstrangkernen Nucleus gracilis bzw. cuneatus der Medulla oblongata erfolgt die synaptische Umschaltung auf das zweite Neuron und anschließende Kreuzung auf die Gegenseite im Lemniscus medialis. Primär somatosensible Afferenzen des Kopfes ziehen über den Nervus trigeminus in den Hirnstamm ein und enden im Nucleus spinalis nervi trigemini. Nach synaptischer Umschaltung und Kreuzung im Pons auf die Gegenseite verlaufen nozizeptive Fasern des Gesichtsbereiches im Tractus trigeminothalamicus und legen sich dem Tractus spinothalamicus lateralis an, mit dem sie gemeinsam im Thalamus enden (20, 21).

Zerebrale sensorische Systeme

Um sensibel-sensorische Informationen bewusst wahrnehmen zu können, müssen aufsteigende Bahnen vor Projektion zum Kortex zunächst im Thalamus verschaltet werden. Spezifische Thalamuskern der ventrobasalen Kerngruppe (Nucleus ventralis posterior, VP) empfangen somato- und viszerosensible Fasern und sind zentrale Umschaltstellen sensibler Signale für Tastsinn und Tiefensensibilität (epikritische Sensibilität) des lemniskalen Systems. Während der Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) hauptsächlich spinale Afferenzen empfängt, projizieren Trigeminafferenzen vorrangig in den Nucleus posteromedialis (VPM). Von dort laufen Fasern zum primär somatosensiblen Kortex (S1) im Gyrus postcentralis, dessen somatotopische Organisation wahrscheinlich eine wichtige Voraussetzung für die bewusste Wahrnehmung der Lokalisation, Qualität und Intensität des Schmerzes (sensorisch-diskriminative Komponente) ist.

Spinothalamische Fasern des zweiten Neurons, die Informationen der protopathischen Sensibilität für das Empfinden von Schmerz, Temperatur und grobe Berührungsreize leiten, enden in verschiedenen Kerngebieten des lateralen oder medialen Thalamus. Nozizeptiv-spezifische Neurone enden in lateralen Thalamuskernen des VPL, VPM und Nucleus ventralis posterior inferior (VPI). VPL und VPM projizieren zum primären (S1) und VPI zum sekundär somatosensiblen Kortex (S2). Mediale Terminationsgebiete thermo- und nozizeptiver Afferenzen liegen im Nucleus mediodorsalis (MDvc), im ventromedialen posterioren Nucleus (VMpo) und Nucleus centrolateralis (CL). Verbindungen dieser spezifischen Kerngebiete im medialen Thalamus und unspezifische intralaminäre Thalamuskern projizieren vorrangig in das limbische System zum anterioren cingulären Kortex

(ACC) und zur Insula. Hier entsteht die affektive Bewertung des Schmerzes, der Thermo- und Viszerosensibilität (21, 22).

Deszendierende Hemmmechanismen

Deszendierende nozizeptive Bahnen können die Wahrnehmung von Schmerzen inhibieren. Vom periaquäduktalen Grau (PAG) steigen serotoninerge und noradrenerge Efferenzen zu den Raphekernen und dem Nucleus caeruleus der Formatio reticularis im Hirnstamm ab. Anschließend ziehen Fasern über den spinomesencephalen Trakt nach kaudal zum Hinterhorn des Rückenmarks. Die Hemmung der Schmerzwahrnehmung erfolgt entweder über direkte schmerzhemmende Fasern, die zu den Synapsen der Nozizeptoren ziehen und serotoninerger deren Aktivität inhibieren oder über indirekte schmerzhemmende Fasern, die zu inhibitorischen Interneuronen im Hinterhorn des Rückenmarks ziehen. Hemmende Interneurone können eine aktive endogene Schmerzhemmung bewirken, in dem sie mithilfe von Noradrenalin die Freisetzung von γ -Aminobuttersäure (GABA) und endogener Opiode (Enkephaline) bewirken. Synaptisch freigesetzte Enkephaline hemmen die glutamaterge Erregungsübertragung nozizeptiver Primärafferenzen auf ihre Zielneurone im Hinterhorn des Rückenmarks (23).

Periphere und zentrale Schmerzsensibilisierung

Eine verstärkte Schmerzwahrnehmung kann über periphere oder zentrale Mechanismen der Schmerzsensibilisierung erfolgen.

Nach Gewebeverletzung können von peripheren Nozizeptoren verschiedene Substanzen, wie Prostaglandine, Leukotriene, Histamin, Bradykinin oder Neuropeptide, wie Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Substanz P freigesetzt werden, die zu einer Senkung der Reizschwelle von Nozizeptoren führen. Gleichzeitig können noxische Stimuli zur Aktivierung „schlafender“, normalerweise nicht-nozizeptiver Neurone führen. Über eine Reduktion der Reizschwelle und Aktivierung benachbarter Nozizeptoren kommt es zu einer primären Hyperalgesie, bei der die Schmerzempfindlichkeit in diesem Areal erhöht wird (24). Zentrale Mechanismen der Schmerzsensibilisierung führen entweder zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit mit Ausbreitung des rezeptiven Feldes auf angrenzendes, gesundes Gewebe (sekundäre Hyperalgesie) oder Wahrnehmung von Schmerz als Reaktion auf normalerweise nicht-schmerzhaft Reize (Allodynie). Kumulative Depolarisation durch z.B. dauerhaft anhaltenden Schmerz, kann zur Veränderung der glutamatergen synaptischen Verbindungen zwischen C-Fasern und

nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks führen. Die dadurch vermehrte Freisetzung von Glutamat führt zu einer gesteigerten Erregbarkeit postsynaptischer nozizeptiver Neurone (Wind-up-Phänomen) und einer somit induzierten Schmerz-Überempfindlichkeit. Ein bereits geringer nozizeptiver Input kann zu einer Verstärkung des Antwortpotentials nachfolgender nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Fasern führen. Dieser Mechanismus wird als heterosynaptische Langzeitpotenzierung bezeichnet und ist ein wesentlicher Bestandteil der zentralen Sensibilisierung (25, 26).

1.2 Zentrale Schmerzen: Entwicklung von CPSP

Bei zentralen Schmerzen handelt es sich laut der IASP um „*Schmerzen, die als direkte Konsequenz einer Läsion oder einer Erkrankung im zentralen somatosensorischen System entstehen*“ (27). Neben vaskulären Ursachen, wie Hirninfarkten, Blutungen und Gefäßmalformationen, können auch entzündliche Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Abszesse, Myelitis), traumatische Ereignisse (z.B. Rückenmarksverletzungen, Schädel-Hirn-Traumata), Tumore oder Syringomyelie/Syringobulbie zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen sein.

L. Edinger berichtete 1892 erstmalig den Fall einer Patientin mit Schmerzen nach Schlaganfall und generierte die Hypothese zentral entstehender Schmerzen (28). Im Jahr 1906 beschrieben die französischen Ärzte Déjerine und Roussy eine Reihe von Schlaganfallpatienten mit kontralateraler Hemiparese, Hemihypästhesie, Hemiataxie und starken einseitigen Schmerzen infolge einer hämorrhagischen Läsion im Bereich des ventroposterolateralen Thalamus. Sie etablierten den Begriff des Thalamusschmerz bzw. „*syndrome thalamique*“, das später auch als Déjerine-Roussy-Syndrom bekannt wurde (29). Kurze Zeit später stellten Head und Holmes im Jahr 1911 die Disinhibitionstheorie vor, nach der die Verletzung sensorischer Bahnen eine kompensatorische Überaktivierung des Thalamus bewirke und demnach spontane oder evozierte Schmerzen verursache (30). Cassinari und Pagni stellten 1969 fest, dass eine Läsion nicht notwendigerweise im Thalamus bestehen muss, sondern CPSP ebenso durch eine Läsion entlang der spinothalamischen und thalamokortikalen Bahnen hervorgerufen werden kann (31). Nach heutigem Wissenstand können vaskuläre Läsionen entlang somatosensorischer Bahnen des ZNS, einschließlich Medulla oblongata, Thalamus und Großhirnrinde, zur Entstehung von CPSP führen, wobei spezifische Läsionslokalisationen mit der Entstehung von CPSP assoziiert zu sein scheinen. Die meisten Studien konzentrieren sich auf die

Läsionstopologie entlang des Tractus spinothalamicus, insbesondere die Läsionslokalisation im Thalamus mit Ausdehnung auf bestimmte Kerngebiete (32, 33).

In einer vorangehenden Studie unserer Arbeitsgruppe (13) wurden Patienten mit anhaltenden somatosensorischen Defiziten nach Thalamusinfarkt ohne Schmerzen mit CPSP-Patienten im chronischen Stadium verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit und ohne CPSP Läsionen innerhalb der thalamischen Nuclei VPL und/oder VPM aufweisen. Läsionen in den posterolateralen und inferioren Teilen des VPL und des Pulvinars zeigten jedoch eine häufigere Assoziation mit CPSP (13). Sprenger et al. zeigten ebenfalls mit Hilfe voxelbasierten Läsionsmappings, dass Infarkte von CPSP-Patienten hauptsächlich laterale und posteriore Thalamuskern betreffen, während bei Kontrollpatienten ein stärker anterior-mediales Läsionsmuster erkennbar ist (34). Eine Überlappung der Infarktlokalisation an der Grenze von VPL und Pulvinar war mit einer deutlichen Erhöhung der Odds-Ratio zugunsten der Entwicklung von CPSP assoziiert. Die Autoren postulieren die VPL-Pulvinar-Zone daher als Hochrisikobereich für die Entstehung von CPSP (34). Hirnstamminfarkte im Bereich der dorsolateralen Medulla oblongata können in einem Wallenberg-Syndrom mit ipsilateralen sensiblen und motorischen Ausfällen im Gesichtsbereich und dissoziierter Empfindungsstörung der kontralateralen Körperhälfte resultieren. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass 25-44% der Patienten mit Wallenberg-Syndrom im Verlauf einen CPSP entwickeln (35, 36). Ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle im medialen Operculum und der posterioren Inselrinde zeigen ebenfalls einen Zusammenhang mit der Entwicklung von CPSP, während Infarkte im primär sensorischen Kortex des Gyrus postcentralis nur selten mit der Entwicklung von CPSP assoziiert sind. (37, 38).

1.3 Somatosensorische Symptome bei CPSP

Neuropathische Schmerzen können sich sehr variabel präsentieren und werden von Patienten häufig als brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken oder evozierte Schmerzen durch Applikation eines äußeren Stimulus (Allodynie und/oder Hyperalgesie) beschrieben (39). Die empfundene Sensibilität kann gemindert oder erhöht sein, woraus sich die Klassifikation klinischer Symptome in Plus- und Minussymptome ergibt s. *Tabelle 1* (17).

Tabelle 1: Plus- und Minussymptome neuropathischer Schmerzen

Plussymptome

Parästhesie: nicht-schmerzhaft, anhaltende kribbelnde Empfindung (Ameisenlaufen)

Dysästhesie: unangenehme Parästhesie

Hyperästhesie: erhöhte Empfindung nicht-schmerzhafter Reize

Thermhyperästhesie: erhöhte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes

Hyperalgesie: erhöhte Schmerzempfindung auf physiologisch schmerzhaften Reiz

Allodynie: Schmerzempfinden auf physiologisch nicht-schmerzhaften Reiz

Minussymptome

Hypästhesie: reduzierte Empfindung nicht-schmerzhafter Reize

Thermhypästhesie: reduzierte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes

Hypalgesie: reduzierte Schmerzempfindung auf physiologisch schmerzhaften Reiz

Neben Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung können apparative Verfahren die Diagnostik neuropathischer Schmerzen unterstützen. Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein formalisiertes und hoch-standardisiertes Untersuchungsverfahren zur Erweiterung der klinischen Sensibilitätsprüfung (40). Während bei konventionellen elektrophysiologischen Verfahren, wie Neurographie und somatosensibel evozierten Potentialen, überwiegend die Funktion dick bemerkter Nervenfasern objektiviert wird, lassen sich mit der QST nicht-invasiv die Funktion sowohl dicker als auch dünner Nervenfasern überprüfen, die für die Schmerzentstehung relevant sind. Bedside-Tests zur Prüfung auf Vorhandensein von Plus- und Minussymptomen erlauben bereits eine qualitative Abschätzung der Funktion im somatosensorischen System. Die QST ermöglicht eine genauere Analyse der subjektiv empfundenen Sensibilitätsdefizite und Charakterisierung sensibler Plus- und Minussymptome durch exakte Bestimmung von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen auf unterschiedlich definierte Testreize. Im Gegensatz zu konventionellen elektrophysiologischen Verfahren, bei denen die Erfassung eines Defizits im Vordergrund steht, wird mit der QST auch auf das Vorhandensein sensibler Plus-symptome getestet. Erniedrigungen oder Erhöhungen von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen können auf zugrunde liegende neurobiologische Mechanismen hinweisen (40). Nach dem Konzept der mechanismenbasierten Schmerzdiagnostik für neuropathische Schmerzen weisen Plussymptome auf eine periphere oder zentrale Sensibilisierung, und Minussymptome eher auf einen Deafferenzierungsprozess dünner oder

dicker Nervenfasern hin (41). Tierexperimentelle Daten und humane Surrogatmodelle zeigen einen Zusammenhang zwischen Hyperalgesie für spitze mechanische Reize (Pinprick-Hyperalgesie) und zentraler nozizeptiver Sensibilisierung (42). Dynamisch mechanische Allodynie als Schmerzantwort auf einen nicht-nozizeptiven Reiz weist am ehesten auf eine zentrale Sensibilisierung hin, eine Hyperalgesie auf einen thermischen oder mechanischen Reiz hingegen spricht für eine periphere Sensibilisierung (43-45).

Positive und negative sensorische Symptome können nebeneinander existieren und sind bei jedem Patienten individuell ausgeprägt. Aus der klinischen Symptomkonstellation positiv und negativ sensorischer Phänomene ergibt sich das sogenannte somatosensorische Profil. Unterschiedliche Ausprägungen der klinischen Symptomkonstellation können bei Patienten mit derselben zugrunde liegenden Erkrankung verschiedene individuelle somatosensorische Profile zeigen. Andererseits können verschiedene Krankheitsursachen ein sehr ähnliches somatosensorisches Profil ergeben. Eine differenzierte Darstellung des somatosensorischen Profils mithilfe von Anamnese, klinischer Untersuchung und QST erlaubt Rückschlüsse auf möglich zugrundeliegende Pathomechanismen und bildet damit einen Ansatz für eine individuelle, mechanismenbasierte Therapie (40, 43, 46).

1.4 Ziele und Hypothesen

Als Folge eines Schlaganfalls im somatosensorischen System können sich Schmerzen in Form eines CPSP entwickeln. Bei dieser Art von Schmerzen handelt es sich um eine Form neuropathischer Schmerzen, die zu Chronifizierung neigt, sich oftmals therapieresistent zeigt und Behandelnde und Patienten somit vor eine therapeutische Herausforderung stellen.

Eine möglichst frühzeitige Therapie könnte eine Chronifizierung vermeiden bzw. idealerweise eine Entstehung von CPSP verhindern. Bislang ist jedoch unzureichend verstanden, welche Schlaganfallpatienten einen CPSP entwickeln bzw. welche Faktoren die Entstehung zentraler neuropathischer Schmerzen begünstigen. Mögliche Prädiktoren zur Entstehung von CPSP, z.B. initiale Symptome, Muster von Sensibilitätsstörungen oder Infarktlokalisationen sind in der aktuellen Literatur kaum beschrieben und beziehen sich vorrangig auf retrospektiv erhobene Daten.

In der hier durchgeführten Studie wurden Schlaganfallpatienten mit umschriebenen Läsionen innerhalb des somatosensorischen Systems und mit sensiblem Defizit prospektiv

und longitudinal untersucht. Patienten, die im Verlauf einen CPSP entwickelten, wurden longitudinal mit Patienten verglichen, die keinen CPSP (non-pain sensory stroke, NPSS) entwickelten. Ziel der Studie war es, Prädiktoren für die Entwicklung zentraler neuropathischer Schmerzen mit Hilfe von klinisch-neurologischer Untersuchung, quantitativ sensorischer Testung und Magnetresonanztomographie zu identifizieren. Zukünftig könnten so Risikopatienten frühzeitig identifiziert und vorbeugend behandelt werden, um so die Entstehung und Chronifizierung von CPSP zu verhindern oder zu reduzieren.

Hypothesen

Patienten, die nach Schlaganfall einen CPSP entwickeln, zeigen:

- bereits in der Frühphase nach Infarktereignis ein spezifisches Muster sensibler Störungen (v.a. Hyperästhesie, Allodynie, Thermhyp- oder -hyperästhesie) in der klinisch-neurologischen und Quantitativ Sensorischen Untersuchung
- im Verlauf eine verstärkte Einschränkung von Merkmalen der Lebensqualität, Schlafstörungen oder psychische Einschränkungen wie Depressivität.

2. Methoden

2.1 Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Datenschutz und Ethik

Im Rahmen der klinischen Studie „Somatosensory Stroke“ des Centrums für Schlaganfallforschung der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden Patienten mit einem Schlaganfall im somatosensorischen System prospektiv auf die Entstehung eines zentralen neuropathischen Schmerzes untersucht. Rekrutiert wurden Patienten, die wegen eines akuten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls zwischen Januar 2010 und April 2016 stationär auf die Stroke Unit der Charité am Campus Benjamin Franklin, Campus Virchow-Klinikum oder am Charité Campus Mitte aufgenommen wurden.

Für den Studieneinschluss mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden:

- Einwilligungsfähigkeit
- Patientenalter zwischen 18 und 85 Jahren
- Transientes oder persistierendes somatosensorisches Defizit mit radiologisch nachgewiesenem akutem Schlaganfall
- Infarktlokalisierung in zentralen Anteilen des somatosensorischen Systems, d.h. Thalamus, Capsula interna, Medulla oblongata, Pons oder somatosensorischer Kortex

Ausschlusskriterien waren:

- nicht einwilligungs-, MRT-fähige oder mobilisierbare Patienten
- vorbestehende neurologische Erkrankungen, demenzielles Syndrom, maligne Grunderkrankung oder sonstige schwere Begleiterkrankung
- Infarktareale, die mehr als 50% des Stromgebietes der Arteria cerebri media (MCA) betreffen
- akute Infarkte in multiplen Stromgebieten
- ältere Infarkte in sensomotorisch relevanten Hirnregionen
- Multiinfarktsyndrom
- ausgeprägte Hirnatrophie
- Leukenzephalopathie
- hochgradige Hemiparese bzw. Hemiplegie
- Polyneuropathie, vorbestehende chronische Schmerzsyndrome oder Schmerzen anderer Genese

Als zentraler neuropathischer Schmerz nach Schlaganfall wurde ein Schmerz oder unangenehme Missempfindung definiert, der bzw. die als direkte Folge einer Verletzung des zentralen somatosensorischen Systems, in dem zur zentralen Läsion korrespondierenden Körperteil, auftrat (10, 19). Andere Schmerzursachen, wie nozizeptive oder periphere neuropathische Schmerzen sollten ausgeschlossen oder als sehr unwahrscheinlich angesehen werden (10).

Die Studienpopulation wurde retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit CPSP (=CPSP) infolge der Schädigung des akuten Schlaganfalls im somatosensorischen System
2. Patienten ohne CPSP (=NPSS) mit transientem oder persistierendem sensiblem Defizit ohne Schmerzqualität

Die Einteilung in CPSP oder NPSS basierte auf der ärztlichen Anamnese, klinisch-neurologischen Untersuchung und der Beantwortung von Schmerzfragebögen.

Datenschutz und Ethikvotum

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und den Datenschutzbedingungen der Charité Universitätsmedizin durchgeführt. Ein positives Votum der Ethikkommission (EA4/003/10) vom 04.02.2010 lag vor.

Die Patienten erhielten vor Beginn der Studie eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung. Sie wurden darauf hingewiesen, dass eine Teilnahme an der Studie freiwillig erfolge und sie jederzeit das Recht hätten, die Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden. Durch die Widerrufung entstand den Patienten kein Nachteil in der weiteren medizinischen Behandlung. Nur Patienten, die schriftlich der Studienteilnahme zustimmten, wurden in die Studie eingeschlossen. Personenbezogene Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet und elektronisch gespeichert.

2.2 Ablauf der Studie

Bei den Studienteilnehmenden wurden nach dem Auftreten erster Schlaganfallsymptome (definiert als onset) regelmäßige ambulante Follow-up Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden die Visiten (V) zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

V1= 1-3 Tage nach onset

V2= 4-10 Tage nach onset

V3= 30 Tage nach onset

V4= 90 Tage nach onset

V5= 180 Tage nach onset.

Zu jedem Visitenzeitpunkt erfolgte eine klinisch-neurologische Untersuchung mit Quantitativer Sensorischer Testung und bildmorphologischem Nachweis struktureller Veränderungen mittels Magnetresonanztomographie. Da sich ein CPSP hauptsächlich in den ersten Wochen bis Monaten nach dem Schlaganfall entwickelt (7, 9, 10), wurde der Untersuchungszeitraum auf sechs Monate nach dem Schlaganfall festgelegt. Eine telefonische Visite (V6) erfolgte ein Jahr nach dem Schlaganfall. Eine Übersicht über den Ablauf der Studie und die durchgeführten Untersuchungen an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gibt *Tabelle 2*. Im Nachfolgenden werden die Inhalte von Anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung, neurologischen Assessment Scores, Fragebögen zu Depression, Schlaf- und Lebensqualität, sowie Schmerzen, QST und MRT genauer erläutert.

Tabelle 2: Studienprotokoll Somatosensory Stroke

Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Zeitpunkt	0d	1-3d	4-10d	30d	90d	180d	1y
Ein- und Ausschlusskriterien	x						
Anamnese, Medikation, Erkrankungen	x	x	x	x	x	x	x
Scores (NIHSS, mRS, Barthel)	x (prä)	x	x	x	x	x	
Klinische Untersuchung	x	x	x	x	x	x	
Fragebögen (GDS-30, SF-12, PSQI, DSF*, PAINdetect*, SES*)		x	x	x	x	x	
QST		x	x	x	x	x	
MRT	x	x	x	x	x	x	

NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale, mRS=Modified Rankin Scale, Barthel=Barthel-Index, GDS-30=Geriatric Depression Scale, SF-12=12-Item Short Form Health Survey, PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index, DSF=Deutscher Schmerzfragebogen, SES=Schmerzempfindungsskala, QST=Quantitative Sensorische Testung, MRT=Magnetresonanztomographie, *nur bei Angabe von Schmerzen ausgefüllt, d=Tage, y=Jahr

2.3 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

Zunächst wurden in einem Patientengespräch anamnestische Informationen zu soziodemographischen Basisdaten, kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Initialsymptomatik, die mit dem Schlaganfall einhergingen, erhoben. Im Rahmen der Visiten V1-V5 wurde nach persistierenden Symptomen im Sinne sensibler und motorischer Defizite und neu aufgetretenen Schmerzen gefragt. Sensible Erscheinungen sollten mit

Angabe der betroffenen Körperseite und genauer Lokalisation von den Patienten als pelzig, taub, geschwollen, kribbeln, ziehend, brennend, drückend, reißend oder sonstiges beschrieben werden.

In einer anschließenden neurologischen Untersuchung wurden die Patienten auf gesteigerte oder verminderte Berührungs-, Temperatur-, Vibrations- und Schmerzempfindung untersucht. Fokus lag auf einer ausführlichen Sensibilitätsprüfung zur Erfassung von negativ oder positiv sensorischen Phänomenen. Getestet wurde beidseitig im Gesicht, an der Oberseite des Unterarms, am Handrücken, Thenar, Unterschenkel und Fußrücken. Die Empfindung auf der vom sensiblen Defizit betroffenen Seite erfolgte in Bezug zur gesunden Referenzseite und wurde als gleich, vermindert oder erhöht dokumentiert. Die taktile Sensibilität wurde durch leichtes Berühren der Haut mittels Wattebausch zur Diagnostik einer Hyper- bzw. Hypästhesie, sowie einer dynamisch mechanischen Allodynie überprüft. Mit Hilfe von zwei unterschiedlich warmen Gegenständen wurde die Thermästhesie, mittels einer 128 Hz Stimmgabel die Pallästhesie und mittels Spitz-Stumpf-Diskrimination und Pin Prick-Test eine Hyp- oder Hyperalgesie evaluiert. Das Auftreten von Parästhesien, Dysästhesien und Spontanschmerzen wurde anamnestisch erfragt und dokumentiert.

Bei Angabe von neuropathischen Schmerzen wurden die Patienten teilweise in die Schmerzambulanz der Charité aufgenommen, ambulant weiter betreut und i.d.R. eine medikamentöse Therapie eingeleitet.

Alle klinischen Untersuchungsdaten aus der Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung, sowie die standardisierten Assessment Scores inkl. Fragebögen wurden schriftlich in einheitlichen Case Report Forms pseudonymisiert dokumentiert und finden sich beispielhaft für Visite 1 im Anhang.

2.4 Standardisierte Assessment Scores

Neurologische Assessment Scores

Um die durch einen Schlaganfall verursachte Beeinträchtigung objektiv zu quantifizieren wurden neurologische Schlaganfallskalen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), die modifizierte Rankin-Skala (mRS) und der Barthel-Index zum Zeitpunkt der Aufnahme und den klinischen Visiten erhoben.

Die NIHSS erfasst die Parameter Bewusstseinslage (Vigilanz), Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Fazialisparese, Motorik der Arme und Beine, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und neurologischer Neglect.

Maximal können 42 Punkte erreicht werden, wobei ein Summenwert von 0 einem Normalbefund entspricht (47). Die NIHSS dient der frühen und raschen Einschätzung des Schweregrades eines Schlaganfalls und wird u.a. zur Indikationsstellung für eine Lysetherapie herangezogen. Sie dient aber auch der Verlaufsbeobachtung und ermöglicht eine gute prognostische Einschätzung (48). Die mRS beschreibt die funktionelle Beeinträchtigung und Hilfsbedürftigkeit in der Phase nach einem Schlaganfall. Die Skala reicht von 0=keine Symptome bis 6= Tod infolge des Schlaganfalls (49). Der Barthel-Index erfasst die Selbstständigkeit bei grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens. Es werden die zehn unterschiedlichen Tätigkeitsbereiche Essen, Baden, Körperpflege, An- und Auskleiden, Stuhlkontrolle, Urinkontrolle, Toilettenbenutzung, Bett- und Stuhltransfer, Mobilität und die Fähigkeit Treppen zu steigen, evaluiert. Der maximal erreichbare Punktwert beträgt 100 und entspricht einer körperlichen Pflegeunabhängigkeit (50).

Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der 12-Item Short Form Health Survey (SF-12), die Kurzform des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), verwendet. Anhand des SF-12 lässt sich eine körperliche Summenskala (KSK) und psychische Summenskala (PSK) errechnen, die Rückschlüsse auf physische und psychische Lebensqualität ziehen lässt (51, 52).

Die Schlafqualität wurde durch den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) erfasst. Es handelt sich um einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung, der die Schlafqualität und -störungen über einen retrospektiven Zeitraum von vier Wochen bewertet. Es können 0-21 Punkte erreicht werden, wobei Patienten mit einem Wert kleiner gleich fünf Punkte in „gute Schläfer“ und Patienten mit einem Wert über fünf in „schlechte Schläfer“ eingeteilt werden (53).

Hinweise auf das Vorliegen depressiver Störungen bei geriatrischen Patienten gibt die Geriatric Depression Scale (GDS). In der Somatosensory Stroke Studie wurde die lange Version der geriatrischen Depressionsskala GDS-30 verwendet, bestehend aus 30 Fragen, die von den Patienten mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Bei einem Gesamtwert von 0-9 Punkten wird von keiner Depression ausgegangen, ein Wert von 10-19 Punkten deutet auf eine milde und 20-30 Punkte auf eine schwere Depression hin (54). Alle teilnehmenden Patienten wurden unabhängig vom Alter mittels der GDS-30 evaluiert.

Schmerzfragebögen

Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall entwickelten, wurden gebeten zu den nachfolgenden Visiten Schmerzfragebögen auszufüllen. Als Screening-Instrument um die Wahrscheinlichkeit neuropathischer Schmerzen zu ermitteln dient der painDetect. Der Fragebogen enthält Aussagen zur Qualität neuropathischer Schmerzsymptome, des Schmerzverlaufmusters und der Ausstrahlung des Schmerzes (55). Der Deutsche Schmerzfragebogen (DSF) ist ein etabliertes Screeninginstrument zur Erfassung der Multidimensionalität des Schmerzes und berücksichtigt neben somatischen auch psychische und soziale Faktoren, die zum Schmerzerlebnis beitragen. Der DSF gibt u.a. Aufschluss über Schmerzbeginn, -lokalisierung, -charakteristik, -verlauf, -intensität, -dauer, -frequenz, lindernde bzw. auslösende Faktoren und subjektiv funktionelle Beeinträchtigung durch die Schmerzen (56). Die Schmerzen werden nach von Korff in vier Schweregrade eingeteilt (Schweregrad 1= geringe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung, Schweregrad 2= hohe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung, Schweregrad 3= hohe Schmerzintensität und mäßige Beeinträchtigung, Schweregrad 4= hohe Schmerzintensität und hohe Beeinträchtigung) (57). In der Schmerzempfindungsskala (SES) bewerten die Patienten, inwiefern die Eigenschaften aus einer Liste von 28 Schmerzqualitäten auf den subjektiv wahrgenommenen Schmerz zutreffen. Die Aussagen werden in vier Antwortmöglichkeiten differenziert: trifft genau-, weitgehend-, ein wenig- oder nicht zu (58).

Bei mehrfach ausgefüllten Schmerzfragebögen eines Patienten zu unterschiedlichen Visiten wurde der Fragebogen mit der größten Schmerzintensität für die Auswertung verwendet. Die Ursache liegt darin begründet, dass sich die Schmerzen oftmals erst etablieren müssen, um von Patienten konkret beschrieben werden zu können. Dies ist in einem sehr frühen Schmerzstadium von Patienten nur teilweise möglich. Gleichzeitig kann nach Einleitung einer medikamentösen Schmerztherapie eine Schmerzlinderung oder idealerweise Schmerzfreiheit erzielt werden, die ebenfalls zu einer Verzerrung des eigentlichen Schmerzbildes führen würde.

2.5 Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung ist ein hoch standardisiertes, nicht-invasives Untersuchungsverfahren, das vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt wurde und zur Beurteilung veränderter Hautsensibilität bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen dient (45). Sie erlaubt eine differenzierte

Analyse der Funktion afferenter somatosensorischer Fasersysteme dicker, dünner und unmyelinisierter Nervenfasern (40). Der DFNS implementierte ein standardisiertes QST-Protokoll und ermittelte anhand eines gesunden Probandenkollektivs QST-Referenzwerte, so dass erhobene QST-Parameter alters-, geschlechts- und lokalisationsadjustiert mit dem Referenzkollektiv verglichen werden können (44).

Über die subjektive Wahrnehmung definierter thermischer und mechanischer Teststimuli können verschiedene Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen berechnet und somit die Empfindlichkeit einer Testperson gegenüber kalibrierten Reizen erfasst werden. Durchgeführt wurde die QST im Gesicht, am Hand- oder am Fußrücken in dem vom sensiblen Defizit am stärksten betroffenen Körperareal. Die QST erfolgte im Seitenvergleich, beginnend mit der nicht betroffenen Körperseite (=Kontrollseite) gefolgt von der symptomatischen Körperseite (=Testseite). Alle QST-Messungen wurden von zwei Untersuchern vorgenommen, die vor Studienbeginn eine Fortbildung des DFNS für Quantitative Sensorische Testung erhalten hatten. Detaillierte und standardisierte Beschreibungen des Untersuchungsablaufes für jede Testung mit genauer Handlungsanweisung für den Untersucher zur Erläuterung der praktischen Testdurchführung sind zentraler Bestandteil der QST-Messung. Die Durchführung der QST-Messung für zwei Areale dauert in der Regel eine Stunde. Anhand sieben verschiedener Tests werden die 13 in *Tabelle 3* aufgeführten Parameter erhoben (45):

Tabelle 3: Untersuchungsparameter der QST

Abkürzung	Parameter	Einheit	Prüfung	Faserqualität
CDT	Kälteerkennungsschwelle (<i>Cold Detection Threshold</i>)	°C	Thermode	A δ -Fasern
WDT	Wärmedetektionsschwelle (<i>Warm Detection Threshold</i>)	°C	Thermode	C-Fasern
TSL	Thermische Unterschiedsschwelle (<i>Thermal Sensitivity Level</i>)	°C	Thermode	A δ - und C-Fasern
PHS	Paradoxe Hitzeempfindungen (<i>Paradoxal Heat Sensations</i>)	n/3	Thermode	C-Fasern
CPT	Kälteschmerzschwelle (<i>Cold Pain Threshold</i>)	°C	Thermode	A δ - und C-Fasern
HPT	Hitzeschmerzschwelle (<i>Heat Pain Threshold</i>)	°C	Thermode	A δ - und C-Fasern
MDT	Mechanische Detektionsschwelle (<i>Mechanical Detection Threshold</i>)	mN	Von-Frey-Haare	A β -Fasern
MPT	Mechanische Schmerzschwelle (<i>Mechanical Pain Threshold</i>)	mN	Pin-Prick	A δ - und C-Fasern
MPS	Mechanische Schmerzsensitivität (<i>Mechanical Pain Sensitivity</i>)	NRS	Pin-Prick	A δ - und C-Fasern
ALL	Dynamisch mechanische Allodynie	NRS	Wattebausch, Q-Tip, Pinsel	A β -Fasern
WUR	Wind-up-Ratio	NRS	Pin-Prick	C-Fasern
VDT	Vibrationsschwelle (<i>Vibration Detection Threshold</i>)	n/8	Stimmgabel	A β -Fasern
PPT	Druckschmerzschwelle (<i>Pressure Pain Threshold</i>)	kPa	Algometer	A δ - und C-Fasern

Quelle: in Anlehnung an (41, 45, 59). QST= Quantitative Sensorische Testung, NRS= numerische Rating-Skala

Thermische Empfindungsschwellen

Die thermischen Tests wurden mit der Thermode Thermal Sensory Analyzer (Model TSA II 2001, von Medoc Ltd., Israel) durchgeführt. Ausgehend von einer Basistemperatur von 32 °C wird die Thermode kontinuierlich (1 °C/s) erwärmt bzw. abgekühlt. Der Patient signalisiert per Knopfdruck, ab wann eine merkliche Temperaturänderung wahrgenommen wird (Kälte- und Wärmedetektionsschwelle) bzw. als schmerzhaft empfunden wird (Kälte- und Wärmeschmerzschwelle). Die Messungen finden in einem Temperaturbereich von 0-50 °C statt, um thermische Hautverletzungen zu vermeiden. Jede Messung wird drei Mal wiederholt und der Mittelwert gebildet.

Die thermische Unterschiedsschwelle wird mittels alternierender Kälte- und Wärmestimuli getestet. Die Patienten werden gebeten, die Stopp-Taste zu betätigen, sobald sie eine

Temperaturveränderung wahrnehmen, und sollen diese dann als „Kalt“ oder „Warm“ angeben. Daraus können sich bei fehlerhafter Zuordnung maximal drei paradoxe Hitzeempfindungen ergeben (45).

Mechanische Empfindungsschwellen

Zur Erfassung der mechanischen Detektionsschwelle werden standardisierte von-Frey-Haare (Optihair₂-Set, Marstock Nervtest, Germany) aus Glasfaserfilamenten mit unterschiedlichem Durchmesser verwendet, die auf einer kugelförmigen Kontaktfläche von 0,5 mm Durchmesser Kräfte zwischen 0,25 und 512 mN ausüben. Beginnend mit einer applizierten Kraft von 16 mN wird mit auf- und absteigenden Reizintensitäten ein oberer und unterer Grenzwert ermittelt, indem eine Berührung wahrgenommen wird. Die Testung wird fünf Mal wiederholt und anschließend das geometrische Mittel aus den gerade ober- und unterschwelligen Reizstärken ermittelt.

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle werden Nadelreizstimulatoren, sogenannte Pin-Prick-Nadeln (Pinprick, MRC Systems GmbH, Deutschland), verwendet. Ausgehend von einer ausgeübten Kraft von 8 mN werden die Nadelreize in aufsteigender Reihenfolge intensiviert bis ein stechendes Gefühl vom Patienten empfunden wird. Die maximal applizierte Nadelstärke beträgt 512 mN.

In der nachfolgenden Untersuchung werden verschiedene Stimuli mittels unterschiedlicher Nadelreizintensitäten (8 mN, 16 mN, 32 mN, 128 mN, 256 mN, 512 mN) und primär nicht-schmerzhaft, leichte Berührungsreize mittels Wattebausch, Wattestäbchen und standardisiertem Pinsel (Somedic, Schweden) in unterschiedlicher Reihenfolge auf der Haut des Patienten appliziert. Der Patient wird gebeten, eine Schmerzbewertung für jeden Stimulus auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 (kein Schmerz) –100 (stärkster vorstellbarer Schmerz) anzugeben. Jeder Reiz wird fünf Mal appliziert, so dass die Teiluntersuchung 50 Reize (35 Nadelreize und 15 leichte Berührungsreize) umfasst. Die mechanische Schmerzsensitivität berechnet sich als geometrisches Mittel aller Nadelreizstimulationen und die dynamisch mechanische Allodynie wird aus den Empfindungen aller leichten Berührungsreize gebildet.

Zur Bestimmung der Wind-up-Ratio werden zehn Nadelreize mit einer Intensität von 256 mN (128 mN im Gesicht) mit einer Frequenz von einem Hz aufgetragen und mit der Intensität eines Einzelreizes derselben Reizstärke verglichen. Der Wind-up-Quotient berechnet sich aus der Angabe der Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala (0-100) nach zeitlicher Summation geteilt durch die Schmerzintensität nach Stimulus des

Einzelreizes. Alle mechanischen Testungen werden fünf Mal wiederholt und das geometrische Mittel aller numerischen Einzelreize errechnet.

Die Vibrationsschwelle wird mit Hilfe einer 64 Hz Rydel-Seiffer Stimmgabel bestimmt. Die angeschlagene und vibrierende Stimmgabel wird auf einen knöchernen Vorsprung im getesteten Areal (Malleolus medialis, Processus styloideus ulnae, Processus zygomaticum) angesetzt. Der Patient wird gebeten, anzugeben ab wann keine Vibration mehr empfunden wird, und der Untersucher liest den entsprechenden Wert auf der 8/8-Skala der Stimmgabel ab.

Die Druckschmerzschwelle wird mit Hilfe eines Druckalgometers gemessen (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). Ein kontinuierlicher Druck von 0,5 kg/cm²/s wird über einem definierten Muskel (Thenar, Musculus abductor hallucis oder Musculus masseter) ausgeübt, bis der Patient den Druck als schmerzhaft empfindet. Die Testung zum Vibrationsempfinden und der Druckschmerzschwelle wird je drei Mal wiederholt und der Schwellenwert aus dem arithmetischen Mittel errechnet (41, 45).

Analyse erste vs. letzte QST Untersuchung

Um Prädiktionsmuster vor und nach Entstehung von CPSP zu erkennen erfolgte keine Analyse nach Visitenzeitpunkten, sondern ein Vergleich der jeweils ersten und letzten durchgeführten QST-Untersuchung. Der Untersuchungszeitpunkt der jeweils ersten und letzten durchgeführten QST unterscheidet sich zwischen den Gruppen CPSP und NPSS nicht voneinander. Verglichen wurden CPSP-Patienten vor deren Schmerzentwicklung in der ersten QST-Messung und nach Schmerzentwicklung in der letzten QST-Untersuchung mit der jeweils ersten und letzten QST von NPSS-Patienten. Patienten, die bereits zur ersten QST-Messung unter CPSP litten oder Schmerzen erst nach der letzten durchgeführten QST-Untersuchung entwickelten, wurden in der Analyse der ersten und letzten QST-Messung nicht berücksichtigt. Von CPSP-Patienten, die unter adäquater Schmerztherapie angaben, keine Schmerzen zum Zeitpunkt der letzten QST-Untersuchung zu haben, wurde ebenfalls die letzte durchgeführte QST analysiert, da sich trotz Schmerzfreiheit Auffälligkeiten in der Sensibilität ergeben können.

2.6 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen erfolgten an dem 3-Tesla-Magnetresonanztomograph (Magnetom TIM TRIO, Fa. Siemens AG, Erlangen, Deutschland) des Centrums für Schlaganfallforschung am Charité Campus Benjamin Franklin. Alle Patienten erhielten eine

ausführliche Aufklärung über Kontraindikationen, Ablauf und Risiken der MRT-Untersuchung und willigten der Kernspintomographie-Untersuchung schriftlich ein.

Zur strukturellen Darstellung und Zuordnung der Läsionen im somatosensorischen System wurden hoch aufgelöste dreidimensionale T1-gewichtete MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) und T2-gewichtete FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) -Sequenzen (Auflösung: 1x1x1mm³, TR: 1900ms, TE: 2,5ms, Flip-Winkel: 9°) durchgeführt. Mögliche Studienausschlusskriterien, wie beispielsweise eine Leukenzephalopathie oder ältere Infarkte in sensomotorisch relevanten Gebieten, wurden anhand dieser Sequenzen radiologisch beurteilt und die entsprechenden Patienten von der Studie ausgeschlossen. Die durchgeführten MRT-Sequenzen zum Zeitpunkt der klinischen Visiten sind in der *Tabelle 4* zusammengefasst.

Tabelle 4: MRT-Sequenzen laut Studienprotokoll

	V0	V1	V2	V3	V4	V5
	d 0	d 1-3	d 4-10	d 30	d 90	d 180
T2*	x	x	x	x	x	x
DWI	x	x	x	x	x	x
FLAIR	x	x	x	x	x	x
Perfusion	x	x				
ToF-MRA	x	x	x			
MPRage		x	x	x	x	
DTI		x	x	x	x	
BOLD		x	x	x	x	

DWI=Diffusion weighted imaging, FLAIR=Fluid attenuated inversion recovery, ToF-MRA=Time of flight MR-Angiographie, MPRage=Magnetization prepared rapid gradient echo, DTI=Diffusion tensor imaging, BOLD=Blood oxygenation level dependent, d=Tage

T2*-gewichtete Gradientenechosequenzen zeigen das Vorhandensein von Blutabbauprodukten bei intrazerebralen Blutungen aufgrund ihrer veränderten T2* Relaxationszeit an. Sie liefern insbesondere im Akutstadium einen ebenso zuverlässigen Nachweis intrakranieller Blutungen wie die Computertomographie (60, 61). Die Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion weighted imaging = DWI) misst Veränderungen des Diffusionskoeffizienten von Wassermolekülen im zytotoxisch geschädigten Hirngewebe im Falle eines Schlaganfalls und erlaubt somit einen frühzeitigen und sensitiven Nachweis des (meist irreversibel) ischämisch geschädigten Infarktkernes. Die Perfusionsgewichtete Bildgebung (perfusion weighted imaging = PWI) misst die Dynamik des Kontrastmitteldurchflusses durch das Hirngewebe und kann somit minderperfundierte Hirnareale erfassen (62,

63). Die Differenz (Mismatch) zwischen der Diffusionsläsion und der Perfusionsläsion ist ein kernspintomographisches Maß für die sogenannte Penumbra, dem ischämischen Risikogebiet, das an den Infarktkern grenzt und durch Intervention vor dem Zelluntergang bewahrt werden kann. Eine andere Form des Mismatch – zwischen der Diffusionsläsion und der Läsion in der FLAIR-Sequenz – gibt Aufschluss darüber, ob ein Patient sich noch im aktuell angewandten Zeitfenster von $\leq 4,5$ h für eine Thrombolyse befindet (64). Die Time-of-flight Sequenz der MR-Angiographie (ToF-MRA) misst frisch einströmendes Blut von Gefäßen ohne Kontrastmittelgabe und erlaubt die dreidimensionale Darstellung extra- und intrakranieller hirnersorgender Arterien und den Nachweis eventueller Gefäßverschlüsse (65). Zur Messung möglicher Veränderungen der strukturellen und funktionellen Konnektivität, wurde bei jeder Visite im MRT zusätzlich eine Diffusion-Tensor-Imaging- (DTI) und eine „Resting-state“-Untersuchung durchgeführt. Die DTI ist eine Weiterentwicklung der DWI, die durch Messung richtungsabhängiger Diffusion von Wassermolekülen eine strukturell-anatomische Visualisierung lokaler Faserverläufe der weißen Substanz ermöglicht. Die Methode der „Resting State“-fMRT misst die funktionelle Konnektivität neuronaler Netzwerke basierend auf Fluktuationen des BOLD-Ausgangssignals (blood oxygenation level dependent) während der Ruhephase (66, 67).

2.7 Statistische Auswertung

Klinische Daten

In einheitlichen Case Report Forms (s. Anhang) wurden die klinisch erhobenen Daten schriftlich in pseudonymisierter Form dokumentiert und anschließend in die Datenverarbeitungsprogramme Microsoft® Excel® 365 und IBM SPSS Statistics®, Version 25 übertragen und ausgewertet. Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Statistik (Mittelwert, Streuung, Standardabweichung (SD)) der „Intention-to-treat“-Gruppe. Danach wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen unterteilt und miteinander verglichen: Patienten mit CPSP und Patienten ohne CPSP, entsprechend Patienten, die im Beobachtungszeitraum bis V5 keinen CPSP entwickelten. Metrische Daten wurden anhand von Schiefe, Kurtosis, Histogramm und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Variablen wurden anhand von Mittelwert \pm SD, nicht normalverteilte Daten als Median und Reichweite angegeben. Für Unterschiede in den Häufigkeiten zweier kategorialer Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bei kleiner Stichprobengröße ($n=20-59$) die Kontinuitätskorrektur

verwendet. Bei einer Stichprobengröße $n < 20$ oder erwarteten Zelhäufigkeit < 5 wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich ordinaler oder quantitativ nicht normalverteilter Daten (Assessment Scores, QST-Werte) von Patienten mit und ohne CPSP verwendet. Korrelationen intervallskalierter Daten wurden mit der Korrelationsanalyse nach Pearson berechnet. Als statistisches Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen. Zur Messung der Effektstärke statistisch signifikanter Ergebnisse wurde bei nicht-parametrischen Tests folgende Formel verwendet: $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$ (z = Z-Wert nicht-parametrischen Tests, n =Patientenanzahl). Die Interpretation der Effektstärke r erfolgte nach folgender Bemessung: $0,1 \leq r < 0,3$ = schwacher Effekt; $0,3 \leq r < 0,5$ = mittlerer Effekt; $r \geq 0,5$ =starker Effekt.

Zur Prädiktorenanalyse für die Auftrittswahrscheinlichkeit der abhängigen Variable „CPSP“ wurden zunächst binär logistische Regressionen angewendet. Die Signifikanz des Regressionsmodells wurde überprüft und der Regressionskoeffizient B und die Standardabweichung angegeben. Die Modellgüte, d.h. der Anteil der Streuung mit der die abhängige Variable durch die unabhängigen Variablen (Prädiktorvariablen) erklärt wird, ist mit Hilfe von Nagelkerkes R^2 angegeben. Aus der bivariaten Regressionsanalyse wurden anschließend signifikante Variablen selektiert, deren Regressionskoeffizienten einen p-Wert $\leq 0,05$ erreichten und in einem zweiten Schritt in eine multiple logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Hieraus ergibt sich ein Modell zur Berechnung des Einflusses verschiedener unabhängiger Variablen auf die Entstehung von CPSP, das mit Hilfe der Odds Ratio (OR) dargestellt wird. Eine $OR=1$ beschreibt keine Veränderung der relativen Wahrscheinlichkeit von CPSP, während eine $OR > 1$ mit einer Zunahme und eine $OR < 1$ mit einer Abnahme der Auftretenswahrscheinlichkeit einhergeht.

QST-Datenverarbeitung

Alle erhobenen Messwerte wurden in einem vom DFNS erstellten QST-Protokoll (s. Anhang) in Microsoft® Office Excel eingetragen und mit einem gesunden Referenzkollektiv geschlechts-, alters- und arealspezifisch verglichen (44). Aus den Teiluntersuchungen erhobene einzelne Rohwerte wurden automatisiert in die o.g. Detektions- und Schmerzschwellen umgerechnet. Für die QST-Parameter CPT, WPT, VDT wurde von einer Standardnormalverteilung, für die Parameter CDT, WDT, TSL, MDT, MPT, MPS, WUR und PPT von einer logarithmischen Normalverteilung ausgegangen (45). Die Rohdaten bzw. logarithmierten Daten wurden anschließend gemäß folgender Formel z-transformiert:

$$Z - \text{Wert} = \frac{\text{Rohwert} - \text{Mittelwert}}{\text{Standardabweichung}}$$

Als Referenzwerte für Mittelwert und Standardabweichung wurden die Daten eines gesunden Referenzkollektivs der Normdatenbank des DFNS verwendet (44). Die Z-Transformation erfolgte für die Kontroll- und Testseite, sowie für die Seitendifferenz zwischen der linken und rechten Körperseite.

Die QST-Parameter PHS und ALL wurden nicht z-transformiert und als Rohwert angegeben, da paradoxe Hitzeempfindungen und positive Allodyniewerte in einem gesunden Referenzkollektiv in der Regel nicht auftreten und per se als pathologisch zu bewerten sind.

Z-Werte über „0“ zeigen einen Funktionsgewinn an, während negative Z-Werte als Funktionsverlust zu bewerten sind. Entsprechend wurde das Vorzeichen für CDT, WDT, TSL, HPT, CPT, MDT, MPT, VDT, PPT so angepasst, dass Schwellenwerterhöhungen zu einem negativen Z-Wert führen. Erhöhungen der Schwellenwerte für MPS, ALL und WUR führen zu einem positiven Z-Wert.

Die Z-Transformation erlaubt eine einfache Analyse individueller QST-Profile verglichen mit einem gesunden Referenzkollektiv, bei dem sich das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) im Bereich von $\pm 1,96$ Standardabweichungen um den Wert „0“ befindet. Z-Werte außerhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls wurden als pathologische Überempfindlichkeit „Gain of function“ oder Unterempfindlichkeit „Loss of function“ bezeichnet (44, 45).

Zur Analyse relevanter sensibler Muster wurden pathologische Z-Werte in Anlehnung einer Vorlage des DNFS (68) in Loss of function (L1-3) bzw. Gain of function (G1-3) eingeteilt. Zeichen einer Hypästhesie bzw. Hypalgesie gegenüber thermischen Reizen (Z-Werte $<-1,96$ in CDT, WDT, TSL, CPT, HPT) wurden als L1 und Zeichen einer Hypästhesie bzw. Hypalgesie gegenüber mechanischen Reizen (Z-Werte $<-1,96$ in MDT, MPT, MPS, WUR, VDT, PPT) wurden als L2 bezeichnet. Zeichen einer Hyperästhesie bzw. Hyperalgesie gegenüber thermischen Reizen (Z-Werte $>1,96$ in CDT, WDT, TSL, CPT, HPT) wurden als G1 und Zeichen einer Hyperästhesie bzw. Hyperalgesie gegenüber mechanischen Reizen (Z-Werte $>1,96$ in MDT, MPT, MPS, WUR, VDT, PPT) wurden als G2 bezeichnet. Traten sowohl pathologische Z-Werte gegenüber thermischen als auch mechanischen Reizen auf, wurden diese als L3 bzw. G3 bezeichnet (68).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von 115 primär eingeschlossenen Patienten wurden 18 sekundär aufgrund eines „Screening Failures“ (vorbestehender sensibler Infarkt kontralateral n=2, kein Infarktnachweis n=9, Multimorbidität n=1, erhebliche Leukaraiosis n=1, chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung n=1, Polyneuropathie oder assoziiert bestehendes Schmerzsyndrom anderer Genese n=2, >85 Jahre n=1, nicht MRT-fähig n=1) ausgeschlossen. In einem ersten Schritt wurden die daraus resultierenden 97 Patienten als „Intention-to-treat“-Gruppe deskriptiv statistisch analysiert. Weitere 19 Teilnehmer mussten im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden (Studienteilnahme im Verlauf abgelehnt n=17, kein Follow-up bis V5 n=2), so dass die Daten von 78 Patienten in der „per protocol“-Analyse von „CPSP“ vs. „NPSS“ berücksichtigt wurden. Sechszwanzig Patienten entwickelten nach dem Schlaganfall zentrale neuropathische Schmerzen und wurden der Gruppe „CPSP“ zugeordnet, während 52 Patienten bis zur Untersuchung V5 keine Schmerzen entwickelten und der Gruppe „NPSS“ zugeordnet wurden.

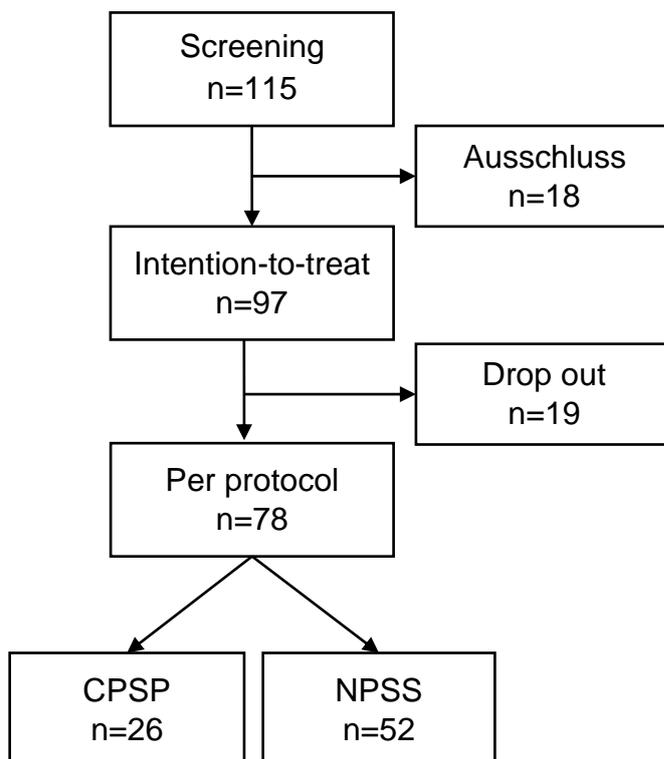


Abbildung 1: Flow Chart Patientenkollektiv

CPSP=Central post stroke pain, NPSS=Non pain sensory stroke

„Intention-to-treat“-Analyse

Das Alter in der „Intention-to-treat“-Gruppe lag zwischen 24 und 80 Jahren (MW 62,2 ± 12,1 Jahre). Ein Viertel der Patienten (n=24) erhielt im akuten Stadium nach Schlaganfall eine Lysetherapie. Die häufigste Infarktlokalisierung im somatosensorischen System betraf das Stromgebiet der Arteria cerebri posterior im Bereich des Thalamus und der Capsula interna (n=56). Siebzehn Patienten erlitten einen Hirnstamminfarkt, von denen vier ein inkomplettes und eine Patientin ein komplettes Wallenberg-Syndrom entwickelten. Patienten, die das Studiendesign per Protokoll durchführten, zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Lysetherapie, Infarktseite oder -lokalisierung gegenüber der „Intention-to-treat“-Gruppe. Die Charakteristika des Patientenkollektives sind mit Mittelwerten und Standardabweichungen in *Tabelle 5* zusammengefasst.

NPSS vs. CPSP – Analyse von Basisdaten

Das Alter der Gruppe CPSP lag zwischen 33 und 78 Jahren (MW 60,7 ± 12,4 Jahre) und in der Gruppe NPSS zwischen 24 und 80 Jahren (MW 62,4 ± 11,1 Jahre). Signifikante Unterschiede ergaben sich in Bezug auf das Geschlecht (p=0,014) mittels Chi-Quadrat-Test und auf die Assessment Schlaganfallscores NIHSS (p=0,005), mRS (p=0,010) und Barthel-Index (p=0,031) mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Hinsichtlich Alter, Lysetherapie, Infarktseite und Infarktlokalisierung bestanden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen CPSP und NPSS. (s. *Tabelle 5*).

Tabelle 5: Basisdaten der „Intention-to-treat“-Analyse

		Intention-to-treat (n=97)	NPSS (n=52)	CPSP (n=26)	p-Wert NPSS vs. CPSP
Alter (MW ± SD)		62,2 ± 12,1	62,4 ± 11,1	60,7 ± 12,4	.614
Geschlecht	Männlich	61 (62,9%)	37 (71,2%)	11 (42,3%)	.014*
	Weiblich	36 (37,1%)	15 (28,8%)	15 (57,7%)	
Lysetherapie	Ja	24 (24,7%)	9 (17,3%)	8 (30,8%)	.175
	Nein	73 (75,3%)	43 (82,7%)	18 (69,2%)	
Ätiologie	Ischämisch	93 (95,9%)	50 (96,2%)	24 (92,3%)	.597
	Hämorrhagisch	4 (4,1%)	2 (3,8%)	2 (7,7%)	
Infarktseite	Rechts	58 (59,8%)	27 (51,9%)	17 (65,4%)	.258
	Links	39 (40,2%)	25 (48,1%)	9 (34,6%)	
Infarktlokalisation	Kortikal im MCA-Gebiet	22 (22,7%)	9 (17,3%)	7 (26,9%)	.129
	Thalamus	56 (57,7%)	36 (69,2%)	13 (50%)	
	Thalamokortikale Bahnen	2 (2,1%)	2 (3,8%)	0 (0%)	
	Hirnstamm	17 (17,5%)	5 (9,6%)	6 (23,1%)	
Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie	79 (81,4%)	44 (84,6%)	18 (69,2%)	.113
	Diabetes mellitus	14 (14,4%)	7 (13,5%)	3 (11,5%)	.811
	Nikotinabusus	33 (34%)	17 (32,9%)	7 (26,9%)	.630
	Hypercholesterinämie	72 (74,2%)	36 (69,2%)	24 (92,3%)	.023*
	Vorhofflimmern	13 (13,4%)	7 (13,5%)	4 (15,4%)	.818
	Adipositas	11 (11,3%)	3 (5,8%)	4 (15,4%)	.161
	Pos. Familienanamnese	9 (9,3%)	7 (13,5%)	1 (3,8%)	.187
Assessment bei Aufnahme (MW ± SD)	NIHSS	3,0 ± 3,0	2,0 ± 2,0	4,0 ± 3,8	.005**
	mRS	1,9 ± 1,2	1,3 ± 0,9	2,3 ± 1,3	.010*
	Barthel-Index	87,4 ± 18,2	94,5 ± 11,5	81,7 ± 21,2	.031*

Prozentuale Angabe (%) in Spaltenprozent, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale, mRS=modified Rankin Scale, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, *p<.050, **p<.010

Da einige Patienten bereits mit Schlaganfallereignis bzw. vor der ersten Studienvisite einen CPSP entwickelten, konnten nicht alle Patientendaten der Gruppe CPSP (n=26) in die nachfolgende Prädiktorenanalyse eingeschlossen werden. Nur prospektive Daten aus der klinisch-neurologischen Untersuchung, QST und Fragebögen, die vor der Entwicklung von CPSP erhoben werden konnten, wurden in die Prädiktorenanalyse einbezogen. Es wurden die Daten von insgesamt 71 Patienten verglichen bestehend aus 19 CPSP-Patienten vor der Schmerzentwicklung und 52 NPSS-Patienten. Die Basisdaten des Patientenkollektivs dieser Gruppe sind in der *Tabelle 6* dargestellt.

Tabelle 6: Patientenkollektiv Prädiktorenanalyse

		Gesamt (n=71)	NPSS (n=52)	CPSP (n=19)
Alter (MW ± SD)		62,7 ± 11,3	62,4 ± 11,1	63,3 ± 11,8
Geschlecht	Männlich	46 (64,8%)	37 (71,2%)	9 (47,4%)
	Weiblich	25 (35,2%)	15 (28,8%)	10 (52,6%)
Lysetherapie	Ja	15 (21,1%)	9 (17,3%)	6 (31,6%)
	Nein	56 (78,9%)	43 (82,7%)	13 (68,4%)
Ätiologie	Ischämisch	68 (95,8%)	50 (96,2%)	18 (94,7%)
	Hämorrhagisch	3 (4,2%)	2 (3,8%)	1 (5,3%)
Infarktseite	Rechts	39 (54,9%)	27 (51,9%)	12 (63,2%)
	Links	32 (45,1%)	25 (48,1%)	7 (36,8%)
Infarktlokalisation	Kortikal im MCA-Gebiet	12 (16,9%)	9 (17,3%)	3 (15,8%)
	Thalamus	46 (64,8%)	36 (69,2%)	10 (52,6%)
	Thalamokortikale Bahnen	2 (2,8%)	2 (3,8%)	0 (0%)
	Hirnstamm	11 (15,5%)	5 (9,6%)	6 (31,6%)
Assessment bei Aufnahme (MW ± SD)	NIHSS	2,6 ± 3,0	2,0 ± 2,0	4,2 ± 4,4
	mRS	1,6 ± 1,1	1,3 ± 0,9	2,4 ± 1,3
	Barthel-Index	90,4 ± 16,6	94,5 ± 11,5	79 ± 22,6

Prozentuale Angabe (%) in Spaltenprozent, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale, mRS=modified Rankin Scale, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain

3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

CPSP: Zeitpunkt der Schmerzen und Schmerzlokalisierung

Von insgesamt 26 CPSP-Patienten gaben fünf Patienten an, direkt nach dem Schlaganfall neuropathische Schmerzen entwickelt zu haben. Weitere acht Patienten präsentierten zur Visite V3 Schmerzen, so dass 50% der CPSP-Patienten innerhalb des ersten Monats nach Schlaganfall von Schmerzen berichteten. Weitere sechs Patienten entwickelten innerhalb der ersten drei Monate, fünf innerhalb der ersten sechs Monate und zwei Patientinnen nach über einem halben Jahr nach Schlaganfallereignis spontane oder evozierbare Schmerzen. Die Schmerzlokalisierungen lagen kontralateral zur zentralen Läsion und betrafen Gesicht (n=4), periorale Gebiete (n=7), Schulter und Oberarm (n=8), Unterarm (n=11), Hand (n=20), Brust und Abdomen (n=3), Gesäß (n=4), Oberschenkel (n=4), Unterschenkel (n=7) und Fuß (n=8). Gespiegelt wurden alle unilateralen linksseitigen Infarkte mit klinischer Symptomatik in der rechten Körperhälfte. Die Schmerzlokalisierung ist in *Abbildung 2* veranschaulicht. Eine Patientin mit linksseitigem medullärem Infarkt und Wallenberg-Syndrom gab kontralaterale Schmerzen am Körper und ipsilaterale Schmerzen im Gesicht an.

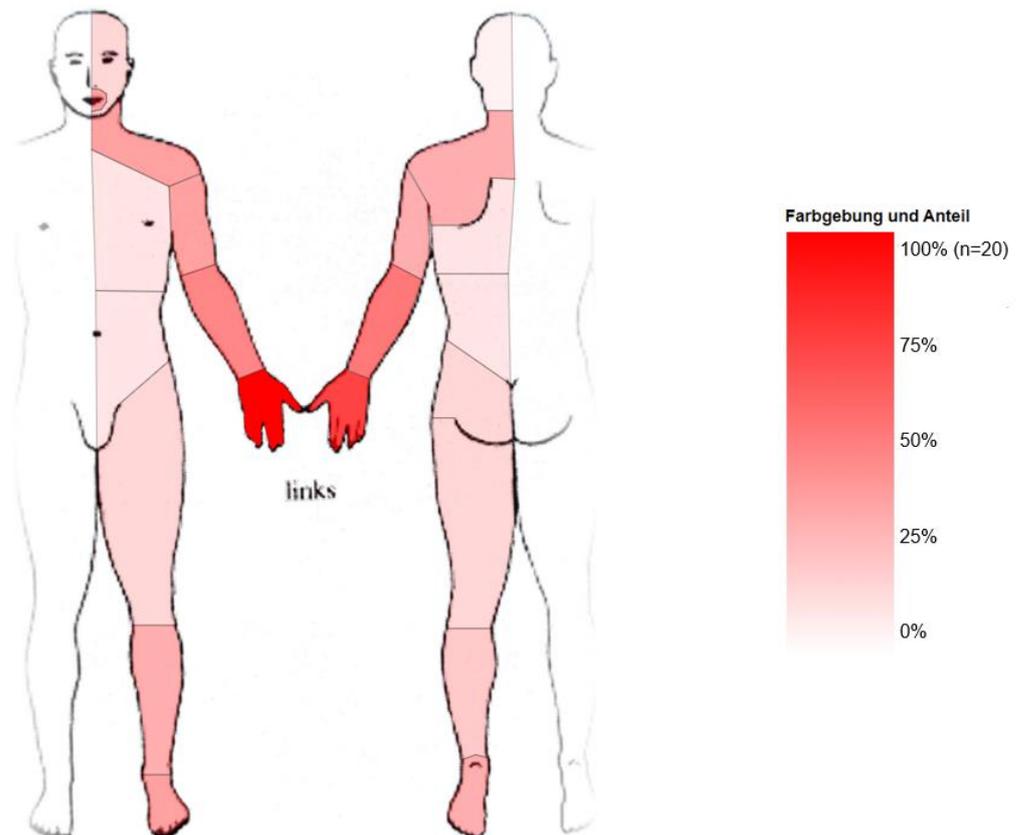


Abbildung 2: Schmerzlokalisierung CPSP

CPSP=Central post stroke pain

Auswertung der Schmerzfragebögen

Von 26 CPSP-Patienten füllten drei Patienten keine Schmerzfragebögen aus und wurden in der Analyse der Schmerzfragebögen nicht berücksichtigt. Eigenanamnestisch gaben diese Patienten an unter Schmerzen zu leiden, so dass sie der Gruppe CPSP zugeordnet wurden, obwohl sie keine Schmerzfragebögen ausfüllten. Sieben Patienten standen zum Zeitpunkt, als der Schmerzfragebogen ausgefüllt wurde (Zeitpunkt des größten Schmerzes), bereits unter medikamentöser und/oder nicht-medikamentöser Schmerztherapie. Die durchschnittlich erreichte Punktzahl im painDetect-Fragebogen lag bei zwölf Punkten ($SD \pm 6,68$) und reichte von 0 bis maximal 29 Punkte bei einer maximal erreichbaren Punktschmerzsumme von 38. Auf der numerischen Rating Skala zur Einordnung subjektiv empfundener Schmerzen (0=kein Schmerz, 10=stärkster vorstellbarer Schmerz) gaben CPSP-Patienten eine durchschnittliche Schmerzstärke von 4,1 (Spannweite 1-8, $SD \pm 1,89$) an. Die maximal empfundene Schmerzintensität reichte von drei bis zehn und lag durchschnittlich bei 6,3 ($SD \pm 2,14$). Sechs Patienten gaben an unter kontinuierlichen Dauerschmerzen, elf unter Schmerzattacken und sechs Patienten unter Dauerschmerzen mit intermittierenden Schmerzattacken zu leiden. Von 16 Patienten, die Angaben zur Schmerzdauer machten, berichteten elf Patienten über Sekunden bis Minuten anhaltende Schmerzen und fünf Patienten von Schmerzen, die über Stunden bis Tage andauern. Siebzehn Patienten erklärten, mehrfach tägliche oder andauernde Schmerzen zu haben, und drei Patienten gaben Schmerzen mit einer Frequenz von mehrfach wöchentlich an. Elf Patienten gaben an, ihre Schmerzen positiv durch Ruhe, Ablenkung, Bewegung, Wärme, Druck, Medikamente oder manuelle Therapie in Form von Ergo- oder Physiotherapie beeinflussen zu können. Schmerzauslösende oder -intensivierende Faktoren wurden von zehn Patienten beschrieben als Bewegung, Wärme, Kälte, Wetter, Stress, Berührung mit warmem oder kaltem fließendem Wasser, lageabhängige Positionen, Herz-Kreislauf-Beschwerden, Berührung oder mechanischer Druck.

Dem DSF-Fragebogen entsprechend wurden 14 Patienten (63,6%) dem Schweregrad 1 zugeteilt, fünf Patienten (22,7%) dem Schweregrad 2, ein Patient und eine Patientin (9,1%) dem Schweregrad 3 und ein Patient (4,5%) dem höchsten Schweregrad 4 der Schmerzen nach v. Korff zugeteilt (57). Von 16 Patienten, die die Schmerzempfindungsskala SES ausfüllten, beschrieben die meisten Patienten die empfundenen Schmerzen als brennend (n=12), ziehend (n=12), entnervend (n=9), pulsierend (n=8), pochend (n=8), quälend (n=8), drückend (n=8), stechend (n=8) und schwer (n=8). Weitere Beschreibungen der Schmerzqualität waren klopfend (n=7), erschöpfend (n=7), unerträglich (n=7),

dumpf (n=6), lähmend (n=6), reißend (n=6), heiß (n=5), scheußlich (n=5), marternd (n=5), grausam (n=4), hämmernd (n=4), furchtbar (n=3), schneidend (n=3), glühend (n=4), elend (n=2), schauerhaft (n=1) und durchstoßend (n=1).

Positive- und negative sensorische Phänomene in der klinisch-neurologischen Untersuchung im Verlauf

Sensible Defizite präsentierten sich bei den Patienten einseitig kontralateral zur Infarkt-läsion mit Ausnahme von einem Patienten und zwei Patientinnen mit Medulla oblongata-Infarkt, bei denen sich die Sensibilitätsstörungen beidseitig manifestierten. In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sowohl NPSS-, als auch CPSP-Patienten häufig mindestens ein positives oder negatives sensorisches Phänomen. Häufig existierten gleichzeitig mehrere Positiv- oder Negativ-Symptome oder eine Kombination beider Symptomkomplexe.

In den Visiten V1-V3 konnten in der klinisch neurologischen Untersuchung zwischen den Patientengruppen CPSP und NPSS, bis auf häufigere Negativ-Symptome von CPSP in V2 ($p=0,032$), keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit mindestens eines Positiv- oder mindestens eines Negativ-Symptoms beobachtet werden. In späteren Visiten litten Patienten, die im Verlauf CPSP entwickelten, im Vergleich zu Patienten mit NPSS, klinisch häufiger unter mindestens einem positiven sensorischen Symptom ($p_{V4}=0,016$, $p_{V5}=0,05$). CPSP-Patienten zeigten in der Einzelbetrachtung der negativen sensorischen Symptome zu allen Visitenzeitpunkten signifikant häufiger eine Thermhypästhesie (V1 $p=0,009$, V2 $p=0,008$, V3 $p=0,005$, V4 $p=0,025$, V5 $p=0,007$). Eine mechanische Allodynie trat bei sieben und thermische Allodynie bei zehn CPSP-Patienten auf. Mit Hilfe der Pinprick-Testung konnte für CPSP-Patienten eine signifikante häufigere Hypalgesie in den Visiten V1 ($p=0,049$) und V4 ($p=0,008$) nachgewiesen werden.

In der *Tabelle 7* finden sich detaillierte Informationen zur Häufigkeit verschiedener positiver und negativer sensorischer Phänomene in der NPSS- und CPSP-Gruppe.

Tabelle 7: Positiv- und Negativ-Symptome NPSS vs. CPSP

		V1			V2			V3		
		NPSS n=22 (%)	CPSP n=11 (%)	p-Wert	NPSS n=28 (%)	CPSP n=17 (%)	p-Wert	NPSS n=42 (%)	CPSP n=17 (%)	p-Wert
Positiv-Symptome		13 (59,1%)	8 (72,7%)	.721	17 (61%)	14 (82,4%)	.228	23 (54,8%)	13 (76,5%)	.122
	Parästhesie	12 (54,5%)	5 (45,5%)	.622	16 (57,1%)	10 (58,8%)	.912	19 (45,2%)	9 (52,9%)	.592
	Hyperästhesie	0 (0%)	1 (9,1%)	.333	2 (7,1%)	2 (11,8%)	.626	3 (7,1%)	5 (29,4%)	.037*
	Thermhyperästhesie	0 (0%)	3 (27,3%)	.030*	3 (10,7%)	5 (29,4%)	.226	8 (19%)	6 (35,3%)	.197
	Hyperalgesie	1 (4,5%)	2 (18,2%)	.252	2 (7,1%)	3 (17,6%)	.350	3 (7,1%)	5 (29,4%)	.037*
Negativ-Symptome		18 (81,8%)	11 (100%)	.273	21 (75%)	17 (100%)	.032*	26 (61,9%)	12 (70,6%)	.528
	Hypästhesie	18 (81,8%)	10 (90,9%)	.643	18 (64,3%)	14 (82,4%)	.311	23 (54,8%)	8 (47,1%)	.592
	Thermhypästhesie	5 (22,7%)	8 (72,7%)	.009**	7 (25%)	11 (64,7%)	.008**	9 (21,4%)	10 (58,8%)	.005**
	Hypalgesie	8 (36,4%)	8 (72,7%)	.049*	8 (28,6%)	8 (47,1%)	.209	7 (16,7%)	3 (17,6%)	1.000

		V4			V5		
		NPSS n=43 (%)	CPSP n=22 (%)	p-Wert	NPSS n=51 (%)	CPSP n=22 (%)	p-Wert
Positiv-Symptome		22 (51,2%)	18 (81,8%)	.016*	27 (52,9%)	20 (90,9%)	.005*
	Parästhesie	21 (48,8%)	13 (59,1%)	.434	20 (39,2%)	14 (63,6%)	.055
	Hyperästhesie	5 (11,6%)	8 (36,4%)	.025*	8 (15,7%)	6 (27,3%)	.332
	Thermhyperästhesie	6 (14%)	6 (27,3%)	.310	13 (25,5%)	10 (45,5%)	.092
	Hyperalgesie	4 (9,3%)	6 (27,3%)	.076	7 (13,7%)	6 (27,3%)	.192
Negativ-Symptome		24 (55,8%)	19 (86,4%)	.014*	28 (54,9%)	16 (72,7%)	.153
	Hypästhesie	22 (51,2%)	16 (72,7%)	.095	26 (51%)	14 (63,6%)	.319
	Thermhypästhesie	13 (30,2%)	13 (59,1%)	.025*	8 (15,7%)	10 (45,5%)	.007**
	Hypalgesie	8 (18,6%)	11 (50%)	.008**	9 (17,6%)	8 (36,4%)	.083

Prozentuale Angabe (%) in Spaltenprozent, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, Statistischer Test: Chi-Quadrat-Test oder exakter Test nach Fisher (wenn >20% der Zellen erwartete Häufigkeit <5 haben), *p<.050, **p<.010

3.3 Quantitative Sensorische Testung

Im Folgenden werden, die jeweils erste und letzte QST von CPSP-Patienten, d.h. vor und nach Schmerzentwicklung, mit der jeweils ersten und letzten QST von NPSS-Patienten verglichen. Sechs CPSP-Patienten, die bereits zur ersten QST-Messung unter neuropathischen Schmerzen litten und eine CPSP-Patientin, die erst nach der letzten QST-Untersuchung Schmerzen angab, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Daraus ergibt sich ein Vergleich von 19 CPSP-Patienten vor deren Schmerzentwicklung in der ersten QST- und nach Schmerzentwicklung in der letzten QST-Untersuchung mit 52 NPSS-Patienten, die im Rahmen der Studie keine neuropathischen Schmerzen entwickelten. Ein CPSP-Patient und eine CPSP-Patientin gaben an unter medikamentöser Schmerztherapie zur letzten QST-Untersuchung schmerzfrei zu sein.

3.3.1 Erste QST– vor Schmerzentwicklung

Allgemeine QST-Parameter

Nahezu alle thermischen QST-Parameter der symptomatischen Körperseite unterschieden sich zwischen der CPSP- und NPSS-Gruppe. Patienten mit CPSP zeigten in der Phase vor Schmerzentwicklung in der Kälte- und Wärmedetektionsschwelle, der thermischen Unterschiedsschwelle und Kälteschmerzschwelle niedrigere Z-Werte im Sinne eines Temperaturwahrnehmungsdefizits als NPSS-Patienten (CDT $p=0,030$; WDT $p=0,011$; TSL $p=0,024$; CPT $p=0,012$). Patienten ohne CPSP nahmen auf der Testseite mechanische Reize früher wahr als CPSP-Patienten und zeigten im Vergleich zu CPSP-Patienten höhere Z-Werte im Sinne einer mechanischen Hyperalgesie (MPT $p=0,015$). Patienten mit CPSP zeigten auf der Testseite im Vergleich zu NPSS-Patienten eine Hypalgesie (PPT $p=0,007$). CPSP-Patienten nahmen Vibrationen auf der Kontrollseite gegenüber NPSS-Patienten vermindert wahr (VDT $p=0,047$). Auf der Testseite zeigte sich ein Trend hinsichtlich einer reduzierten Vibrationswahrnehmung, das Signifikanzniveau wurde jedoch knapp verfehlt (VDT $p=0,062$). Bei der Kontrollseite lag der Median aller Z-Werte der QST bei CPSP-Patienten ohne Schmerzen im Bereich von ± 1 um den Null-Wert. Statistisch signifikant voneinander unterschieden sich auf der Kontrollseite, neben der Vibrationsschwelle, die Wind-up-Ratio (WUR $p=0,048$; VDT $p=0,047$) zwischen den Gruppen CPSP und NPSS (s. *Tabelle 8*).

Die genaue Verteilung und Streuung der Z-Werte einzelner QST-Parameter wird in der grafischen Darstellung mit Hilfe von Boxplots für die Testseite und Kontrollseite in *Abbildung 3* dargestellt.

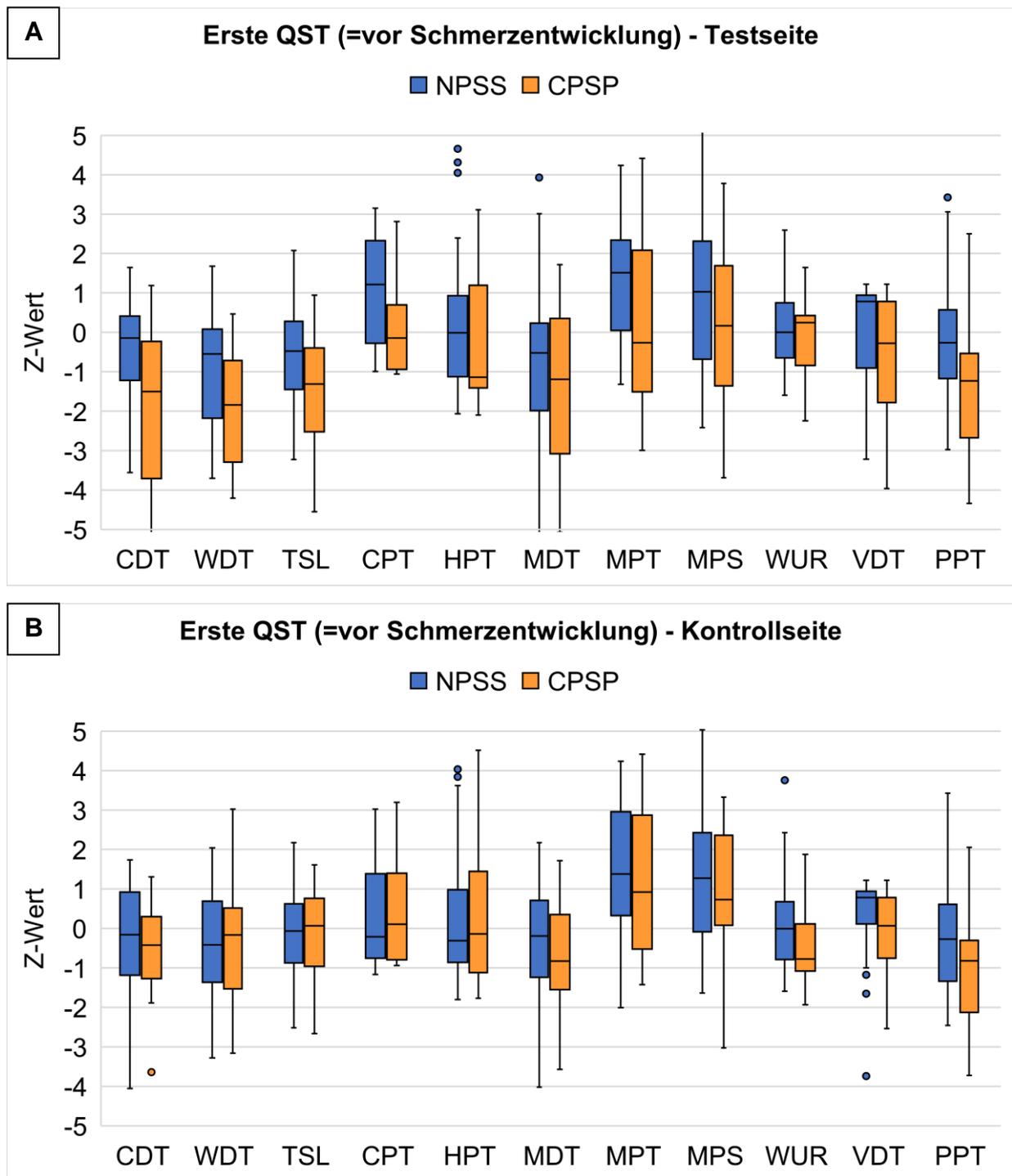


Abbildung 3: Boxplot erste QST Test- und Kontrollseite

A=Boxplot erste QST Testseite, **B**=Boxplot erste QST Kontrollseite

Die Ausdehnung der farbigen Box entspricht dem Interquartilbereich (50% der Daten). Der schwarze Strich in der Mitte der Boxplots repräsentiert den Median. Farbige Kreise ober- und unterhalb der Whisker liegen außerhalb des 1,5-fachen Interquartilbereichs und spiegeln Ausreißerwerte wider. Abkürzungen: QST=Quantitative Sensorische Testung, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, CDT=Cold detection threshold, WDT=Warm detection threshold, TSL=Thermal sensitivity level, CPT=Cold pain threshold, HPT=Heat pain sensation, MDT=Mechanical pain threshold, MPT=Mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, WUR=Wind-up-ratio, VDT=Vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold

Tabelle 8: Erste QST (=vor Schmerzentwicklung) NPSS vs. CPSP

Testseite (n=71)	Median (Spannweite)		p-Wert	Kontrollseite (n=71)	Median (Spannweite)		p-Wert
	NPSS (n=52)	CPSP (n=19)			NPSS (n=52)	CPSP (n=19)	
CDT	-0,15 (10,76)	-1,50 (6,73)	.003**	CDT	-0,16 (17,19)	-0,42 (4,95)	.288
WDT	-0,55 (5,38)	-1,84 (4,67)	.011*	WDT	-0,42 (5,32)	-0,17 (6,18)	.766
TSL	-0,48 (5,30)	-1,31 (5,50)	.024*	TSL	-0,06 (4,70)	0,07 (4,27)	.984
CPT	1,22 (4,14)	-0,15 (3,87)	.012*	CPT	-0,21 (4,19)	0,11 (4,14)	.787
HPT	-0,01 (6,73)	-1,14 (5,21)	.127	HPT	-0,31 (5,84)	-0,14 (6,28)	.854
MDT	-0,53 (9,10)	-1,19 (29,68)	.330	MDT	-0,19 (6,20)	-0,83 (31,32)	.171
MPT	1,52 (5,55)	-0,26 (7,41)	.015*	MPT	1,38 (6,24)	0,92 (5,84)	.505
MPS	1,03 (7,57)	0,17 (7,47)	.063	MPS	1,28 (6,67)	0,73 (6,38)	.800
WUR	0,00 (4,19)	0,24 (3,89)	.837	WUR	-0,01 (5,34)	-0,77 (3,81)	.048*
VDT	0,78 (4,44)	-0,28 (8,52)	.062	VDT	0,78 (6,67)	0,07 (3,76)	.047*
PPT	-0,26 (6,40)	-1,23 (11,76)	.007**	PPT	-0,27 (5,88)	-0,82 (11,62)	.086
PHS	0,00 (3,00)	0,00 (2,00)	.838	PHS	0,00 (2,00)	0,00 (1,00)	.726
ALL	0,00 (5,00)	0,00 (10,00)	.552	ALL	0,00 (5,00)	0,00 (17,83)	.883

QST=Quantitative Sensorische Testung, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, Angabe von Median und Spannweite als Z-Wert, CDT=Cold detection threshold, WDT=Warm detection threshold, TSL=Thermal sensitivity level, CPT=Cold pain threshold, HPT=Heat pain sensation, MDT=Mechanical pain threshold, MPT=Mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, WUR=Wind-up-ratio, VDT=Vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold, Statistischer Test: Mann-Whitney-U-Test, *p<.050, **p<.010

Paradoxe Hitzeempfindungen und mechanische Allodynie

Paradoxe Hitzeempfindungen traten zum ersten Untersuchungszeitpunkt in beiden Gruppen auf der Testseite häufiger als auf der Kontrollseite auf. Positive Allodynie-Werte konnten auf der Testseite bei 21 von 52 NPSS- und bei neun von 19 CPSP-Patienten gemessen werden. Auf der Kontrollseite wiesen 22 NPSS-Patienten und sieben Patienten mit CPSP vor Schmerzentwicklung positive Allodynie-Werte auf. *Abbildung 4* zeigt die prozentuale Angabe paradoxer Hitzeempfindungen und positiver Allodynie-Werte auf der Test- und Kontrollseite innerhalb der jeweiligen Gruppe NPSS und CPSP. Hinsichtlich der Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen und dem Auftreten positiver Allodynie-Werte bestanden zum ersten Untersuchungszeitpunkt, d.h. vor Schmerzentwicklung, keine

signifikanten Unterschiede zwischen CPSP- und NPSS-Patienten weder auf der Kontroll- noch auf der Testseite.

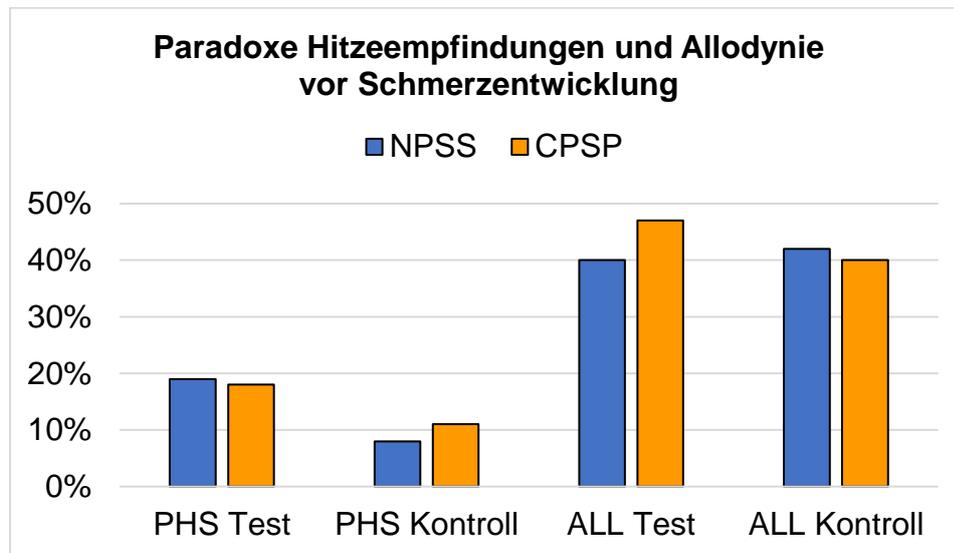


Abbildung 4: Prozentuale Angabe von PHS und ALL erste QST NPSS vs. CPSP

NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, PHS=Paradoxe Hitzeempfindung, ALL=Dynamisch mechanische Allodynie, QST=Quantitative Sensorische Testung

3.3.2 Letzte QST-Untersuchung – nach Schmerzentwicklung

Allgemeine QST-Parameter

Alle CPSP-Patienten gaben zum Zeitpunkt der letzten QST-Untersuchung an, aktuell unter Schmerzen zu leiden mit Ausnahme eines Patienten und einer Patientin, die unter medikamentöser Schmerztherapie angaben, schmerzfrei zu sein. Auf der Testseite zeigten CPSP-Patienten vermehrt Thermhypästhesie und Thermhupalgesie in allen thermischen QST-Parametern CDT ($p=0,006$), WDT ($p=0,002$), TSL ($p=0,015$), CPT ($p=0,003$) und HPT ($p=0,028$). Die Gruppe NPSS reagierte auf der Testseite im QST-Parameter MDT empfindlicher auf mechanischen Druck ($p=0,002$). Die Schmerzempfindung und zeitliche Summation mechanischer Reize wurde von beiden Gruppen annähernd gleich bewertet. CPSP-Patienten zeigten nach Schmerzentwicklung auf der Testseite niedrigere Z-Werte für die Vibrations- und Druckschmerzschwelle (VDT $p=0,010$; PPT $p=0,007$). Nach Schmerzetablierung zeigten CPSP-Patienten auch auf der Kontrollseite gegenüber Patienten ohne Schmerzen eine Thermhypästhesie und Thermhupalgesie mit signifikanten Funktionsverlusten in den QST-Parametern CDT ($p=0,023$), WDT ($p=0,017$) und HPT ($p<0,001$) der letzten QST-Untersuchung. Wie auch auf der Testseite zeigten CPSP-Patienten auf der Kontrollseite eine verminderte Wahrnehmung von Vibrationen und Druckschmerz (VDT $p=0,026$; PPT $p=0,033$) s. *Abbildung 5, Tabelle 9*.

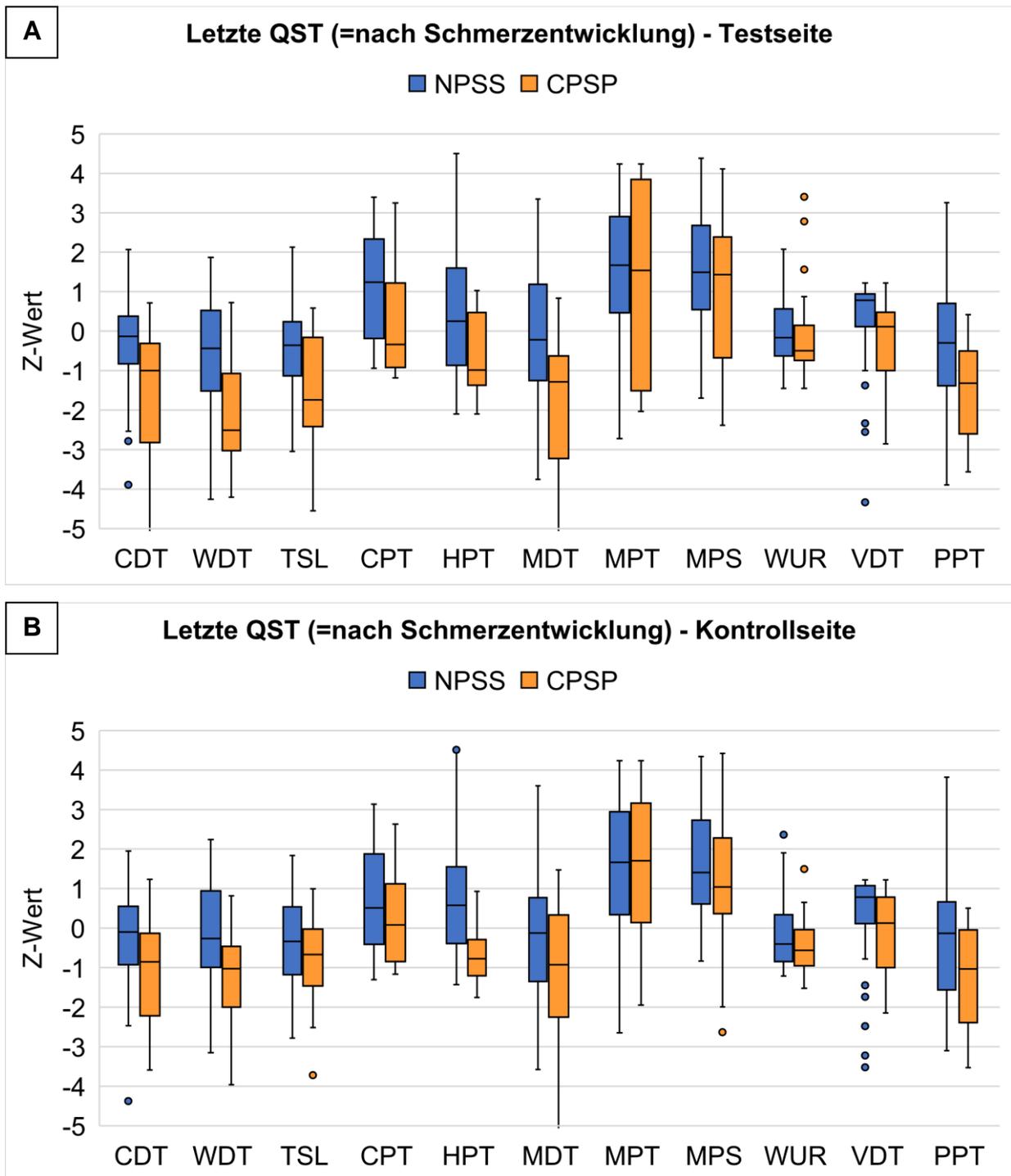


Abbildung 5: Boxplot letzte QST Test- und Kontrollseite

A=Boxplot letzte QST Testseite, **B**=Boxplot letzte QST Kontrollseite

Die Ausdehnung der farbigen Box entspricht dem Interquartilbereich (50% der Daten). Der schwarze Strich in der Mitte der Boxplots repräsentiert den Median. Farbige Kreise ober- und unterhalb der Whisker liegen außerhalb des 1,5-fachen Interquartilbereichs und spiegeln Ausreißerwerte wider. Abkürzungen: QST=Quantitative Sensorische Testung, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, CDT=Cold detection threshold, WDT=Warm detection threshold, TSL=Thermal sensitivity level, CPT=Cold pain threshold, HPT=Heat pain sensation, MDT=Mechanical pain threshold, MPT=Mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, WUR=Wind-up-ratio, VDT=Vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold

Tabelle 9: Letzte QST (=nach Schmerzentwicklung) NPSS vs. CPSP

Test- seite (n=71)	Median (Spannweite)		p-Wert	Kontroll- seite (n=71)	Median (Spannweite)		p-Wert
	NPSS (n=52)	CPSP (n=19)			NPSS (n=52)	CPSP (n=19)	
CDT	-0,13 (5,96)	-1,00 (6,23)	.006*	CDT	-0,10 (6,32)	-0,85 (4,82)	.023*
WDT	-0,44 (6,13)	-2,51 (4,93)	.002**	WDT	-0,27 (5,39)	-1,03 (4,78)	.017*
TSL	-0,36 (5,18)	-1,74 (5,14)	.015*	TSL	-0,34 (4,62)	-0,67 (4,71)	.165
CPT	1,24 (4,33)	-0,34 (4,43)	.003*	CPT	0,51 (4,44)	0,08 (3,80)	.119
HPT	0,25 (6,60)	-0,99 (13,54)	.028*	HPT	0,58 (8,11)	-0,78 (2,69)	<.001***
MDT	-0,22 (7,10)	-1,28 (28,80)	.002*	MDT	-0,13 (7,18)	-0,93 (31,07)	.083
MPT	1,67 (6,96)	1,54 (6,27)	.785	MPT	1,66 (6,89)	1,70 (6,18)	.959
MPS	1,49 (6,08)	1,43 (6,49)	.198	MPS	1,41 (5,18)	1,04 (7,05)	.205
WUR	-0,17 (3,53)	-0,50 (4,86)	.639	WUR	-0,41 (3,57)	-0,56 (3,02)	.341
VDT	0,78 (10,00)	0,11 (4,07)	.010*	VDT	0,78 (4,74)	0,13 (3,37)	.026*
PPT	-0,30 (7,15)	-1,32 (9,68)	.007**	PPT	-0,13 (6,92)	-1,03 (10,07)	.033*
PHS	0,00 (3,00)	0,00 (3,00)	.198	PHS	0,00 (2,00)	0,00 (3,00)	.456
ALL	0,00 (1,00)	0,00 (16,55)	.370	ALL	0,00 (1,53)	0,00 (11,68)	.821

QST=Quantitative Sensorische Testung, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, Angabe von Median und Spannweite als Z-Wert, CDT=Cold detection threshold, WDT=Warm detection threshold, TSL=Thermal sensitivity level, CPT=Cold pain threshold, HPT=Heat pain sensation, MDT=Mechanical pain threshold, MPT=Mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, WUR=Wind-up-ratio, VDT=Vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold, Statistischer Test: Mann-Whitney-U-Test, *p<.050, **p<.010, ***p<.001

Paradoxe Hitzeempfindungen und mechanische Allodynie

Auf der Testseite zeigten mehr CPSP- und NPSS-Patienten paradoxe Hitzeempfindungen bei der letzten QST als auf der Kontrollseite. Das statistische Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Positive mechanische Allodynie-Werte traten bei 47% der CPSP-Patienten auf Test- und Kontrollseite auf und bei 40% der NPSS-Patienten auf der Test-, bzw. 50% auf der Kontrollseite auf s. *Abbildung 6*. Es ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede in der Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen und positiver mechanischer Allodynie-Werte zwischen Schmerz- und Nichtschmerz-Patienten auf der Kontroll- und Testseite.

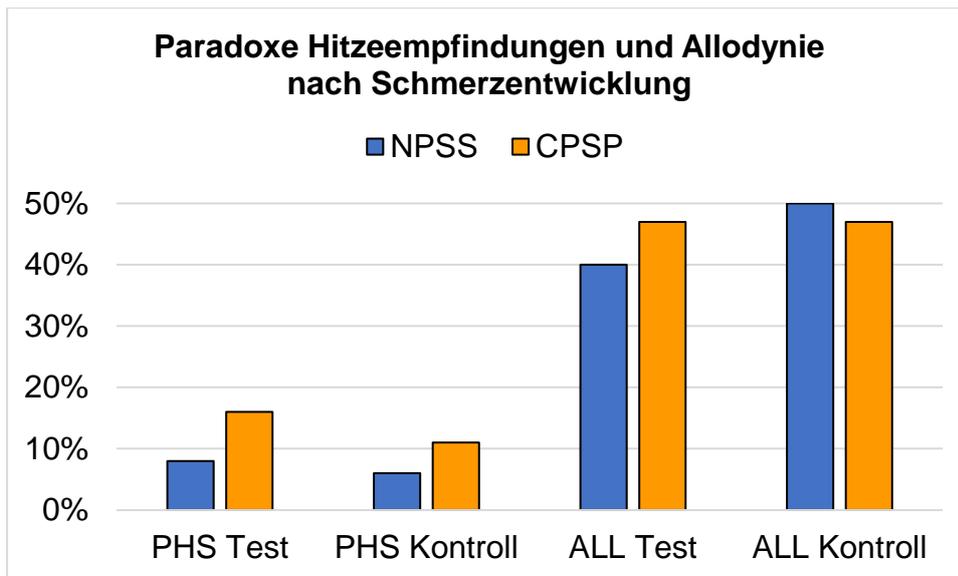


Abbildung 6: Prozentuale Angabe von PHS und ALL letzte QST NPSS vs. CPSP

NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, PHS=Paradoxe Hitzeempfindung, ALL=Dynamisch mechanische Allodynie, QST=Quantitative Sensorische Testung

3.3.3 Erste vs. letzte QST - vor vs. nach Schmerzentwicklung

Im Folgenden werden die Veränderungen der QST-Parameter von der ersten bis zur letzten QST dargestellt. Der *Tabelle 10* und *Tabelle 11* können Medianveränderungen aller QST-Parameter von der ersten zur letzten QST-Untersuchung auf der Test- und Kontrollseite für die jeweiligen Gruppen NPSS und CPSP entnommen werden, sowie deren Tendenz im Sinne einer Steigerung bzw. Verminderung der Z-Werte.

Patienten mit CPSP entwickelten im Verlauf eine stärkere Thermhypoalgesie für Wärme (HPT $p=0,049$) auf der Kontrollseite. Auf der Testseite konnten nach Entwicklung der Schmerzen keine signifikanten Veränderungen der QST-Parameter gemessen werden. NPSS-Patienten zeigten zur letzten QST-Messung eine Steigerung der Z-Werte nahezu aller Parameter. Als statistisch relevant erwiesen sich eine höhere Empfindlichkeit auf der Testseite gegenüber mechanischen Reizen (MDT $p=0,035$; MPS= $0,016$), während die anderen Parameter keine statistische Signifikanz erreichten. Auf der Kontrollseite konnten für NPSS-Patienten signifikante Funktionsgewinne in den Temperaturschmerzschwellen (CPT $p=0,023$; HPT $p=0,035$) und der mechanischen Schmerzschwelle (MPS $p=0,042$), sowie ein signifikanter Funktionsverlust in der Wind-up-Ratio (WUR $p=0,019$) nachgewiesen werden.

Tabelle 10: Erste vs. letzte QST Testseite

NPSS (n=52)	Median (Spannweite)		p-Wert	CPSP (n=19)	Median (Spannweite)		p-Wert
	Erste QST	Letzte QST			Erste QST	Letzte QST	
CDT	-0,15 (10,76)	-0,13 (5,96)	.858	CDT	-1,50 (6,73)	-1,00 (6,23)	.256
WDT	-0,55 (5,38)	-0,44 (6,13)	.101	WDT	-1,84 (4,67)	-2,51 (4,93)	.877
TSL	-0,48 (5,30)	-0,36 (5,18)	.216	TSL	-1,31 (5,50)	-1,74 (5,14)	.717
CPT	1,22 (4,14)	1,24 (4,33)	.472	CPT	-0,15 (3,87)	-0,34 (4,43)	.820
HPT	-0,01 (6,73)	0,25 (6,60)	.485	HPT	-1,14 (5,21)	-0,99 (13,54)	.875
MDT	-0,53 (9,10)	-0,22 (7,10)	.035*	MDT	-1,19 (29,68)	-1,28 (28,80)	.673
MPT	1,52 (5,55)	1,67 (6,96)	.415	MPT	-0,26 (7,41)	1,54 (6,27)	.078
MPS	1,03 (7,57)	1,49 (6,08)	.016*	MPS	0,17 (7,47)	1,43 (6,49)	.227
WUR	0,00 (4,19)	-0,17 (3,53)	.440	WUR	0,24 (3,89)	-0,50 (4,86)	.605
VDT	0,78 (4,44)	0,78 (10,00)	.461	VDT	-0,28 (8,52)	0,11 (4,07)	.301
PPT	-0,26 (6,40)	-0,30 (7,15)	.711	PPT	-1,23 (11,76)	-1,32 (9,68)	.841
PHS	0,00 (3,00)	0,00 (3,00)	.060	PHS	0,00 (2,00)	0,00 (3,00)	.480
ALL	0,00 (5,00)	0,00 (1,00)	.859	ALL	0,00 (10,00)	0,00 (16,55)	.889

QST=Quantitative Sensorische Testung, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, Angabe von Median und Spannweite als Z-Wert, CDT=Cold detection threshold, WDT=Warm detection threshold, TSL=Thermal sensitivity level, CPT=Cold pain threshold, HPT=Heat pain sensation, MDT=Mechanical pain threshold, MPT=Mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, WUR=Wind-up-ratio, VDT=Vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold, Statistischer Test: Wilcoxon-Test, *p<.050

Tabelle 11: Erste vs. letzte QST Kontrollseite

NPSS (n=52)	Median (Spannweite)		p-Wert	CPSP (n=19)	Median (Spannweite)		p-Wert
	Erste QST	Letzte QST			Erste QST	Letzte QST	
CDT	-0,16 (17,19)	-0,10 (6,32)	.689	CDT	-0,42 (4,95)	-0,85 (4,82)	.145
WDT	-0,42 (5,32)	-0,27 (5,39)	.935	WDT	-0,17 (6,18)	-1,03 (4,78)	.085
TSL	-0,06 (4,70)	-0,34 (4,62)	.457	TSL	0,07 (4,27)	-0,67 (4,71)	.122
CPT	-0,21 (4,19)	0,51 (4,44)	.023*	CPT	0,11 (4,14)	0,08 (3,80)	.446
HPT	-0,31 (5,84)	0,58 (8,11)	.035*	HPT	-0,14 (6,28)	-0,78 (2,69)	.049*
MDT	-0,19 (6,20)	-0,13 (7,18)	.882	MDT	-0,83 (31,32)	-0,93 (31,07)	.557
MPT	1,38 (6,24)	1,66 (6,89)	.294	MPT	0,92 (5,84)	1,70 (6,18)	.629
MPS	1,28 (6,67)	1,41 (5,18)	.042*	MPS	0,73 (6,38)	1,04 (7,05)	.968
WUR	-0,01 (5,34)	-0,41 (3,57)	.019*	WUR	-0,77 (3,81)	-0,56 (3,02)	.711
VDT	0,78 (6,67)	0,78 (4,74)	.979	VDT	0,07 (3,76)	0,13 (3,37)	.691
PPT	-0,27 (5,88)	-0,13 (6,92)	.627	PPT	-0,82 (11,62)	-1,03 (10,07)	.243
PHS	0,00 (2,00)	0,00 (2,00)	.931	PHS	0,00 (1,00)	0,00 (3,00)	.705
ALL	0,00 (5,00)	0,00 (1,53)	.777	ALL	0,00 (17,83)	0,00 (11,68)	.753

QST=Quantitative Sensorische Testung, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, Angabe von Median und Spannweite als Z-Wert, CDT=Cold detection threshold, WDT=Warm detection threshold, TSL=Thermal sensitivity level, CPT=Cold pain threshold, HPT=Heat pain sensation, MDT=Mechanical pain threshold, MPT=Mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, WUR=Wind-up-ratio, VDT=Vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold, Statistischer Test: Wilcoxon-Test, *p<.050

3.3.4 Bilaterale Veränderungen auf Kontroll- und Testseite, Seitendifferenz

Sowohl CPSP- als auch NPSS-Patienten zeigten in der ersten QST deutliche Unterschiede zwischen der vom sensiblen Defizit betroffenen Testseite und der gesunden Kontrollseite. In der Gruppe der Patienten mit CPSP wurden in der ersten QST auf der Testseite niedrigere Z-Werte aller QST-Parameter gegenüber der nicht betroffenen Kontrollseite beobachtet (s. *Tabelle 8*). Ein statistisch signifikanter Funktionsverlust ergab sich in den thermischen Detektionsparametern CDT (p=0,030), WDT (p=0,004), TSL (p=0,016), der Schmerzempfindlichkeit (MPS p=0,049) und Wind-up-Ratio (WUR p=0,027), sowie der Vibrationsempfindung (VDT p=0,021). Die größten Seitendifferenzen konnten in der Wärmedetektionsschwelle und thermischen Unterschiedsschwelle beobachtet werden. In der Gruppe von NPSS-Patienten ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede beider Untersuchungsseiten. Die größte Seitendifferenz konnte in der

Kälteschmerzschwelle nachgewiesen werden, wobei sich eine Thermhyperalgesie der Test- gegenüber der Kontrollseite ergab. Z-Werte auf der Testseite zeigten teilweise höhere, teilweise niedrigere Werte, so dass sich keine gerichtete Tendenz, wie bspw. ein Funktionsgewinn der Testseite ergibt. Unter Anwendung des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests ergaben sich für NPSS-Patienten signifikante Seitenunterschiede in den thermischen Parametern WDT ($p=0,011$), TSL ($p=0,006$), PHS ($p=0,026$), CPT ($p<0,001$), in der mechanischen Sensitivität (MDT $p=0,011$; MPS $p=0,021$) und Vibrationsempfindung (VDT $p=0,031$). In der letzten QST-Messung zeigten CPSP-Patienten einen thermischen und mechanischen Funktionsverlust der Test- gegenüber der Kontrollseite. Ein signifikanter Unterschied nach dem Wilcoxon-Test konnte für die Parameter der Wärmedetektion (WDT $p=0,025$) und Wind-up-Ratio (WUR $p=0,007$) nachgewiesen werden. Bei NPSS-Patienten konnte bei der letzten QST-Messung ein signifikanter Verlust für Wärmempfindung (WDT $p=0,049$), eine Thermhyperalgesie für Kälte (CPT $p=0,008$) und zeitliche Schmerzsummation (WUR $p=0,026$) beobachtet werden.

3.3.5 Sensible Muster in der QST

In den folgenden Tabellen werden pathologische QST-Werte außerhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls ($Z<-1,96$ oder $Z>1,96$) in Bezug auf einen rein thermischen, mechanischen oder kombiniert thermisch-mechanischen Funktionsverlust (Loss of Function) bzw. Funktionsgewinn (Gain of Function) dargestellt. G0 bzw. L0 spiegeln Z-Werte für alle thermischen und mechanischen QST-Parameter innerhalb des Konfidenzintervalls wider.

Fünfundneunzig Prozent der Patienten, die noch keine Schmerzen haben, aber im Verlauf einen CPSP entwickelten, zeigten in der am frühesten durchgeführten QST einen pathologischen Funktionsverlust auf der kontralateralen Seite zur Läsion. Dieser stellt sich häufig als rein mechanisch (42,1%) oder kombiniert thermisch-mechanisch (47,4%) dar. Ein Funktionsverlust auf der Testseite zeigte sich bei 58% der NPSS-Patienten. Ein CPSP- und vier NPSS-Patienten zeigten ein im Vergleich zum Normkollektiv gesunder Probanden der DFNS-Datenbank (44) unauffälliges somatosensorisches Profil ohne gesteigerten Funktionsgewinn oder -verlust auf der vom sensiblen Defizit betroffenen Körperseite (s. *Tabelle 12*). Auf der Kontrollseite präsentierten 44,2% der NPSS-Patienten einen pathologischen Funktionsverlust und 84,6% einen Funktionsgewinn. Demgegenüber zeigten 57,9% der Patienten mit Schmerzen im Verlauf auf der Kontrollseite einen Funktionsverlust und 73,7% einen Funktionsgewinn (s. *Tabelle 13*).

Tabelle 12: Gain und Loss of Function erste QST NPSS vs. CPSP Testseite

NPSS	G0	G1	G2	G3	Gesamt	CPSP	G0	G1	G2	G3	Gesamt
L0	7,7	0	17,3	17,3	42,3	L0	5,3	0	0	0	5,3
L1	1,9	0	7,7	5,8	15,4	L1	9	0	5,3	0	5,3
L2	7,7	1,9	5,8	15,4	30,8	L2	5,3	10,5	15,8	10,5	42,1
L3	3,8	1,9	1,9	3,8	11,5	L3	15,8	5,3	21,1	5,3	47,4
Gesamt	21,2	3,8	32,7	42,3	100%	Gesamt	26,3	15,8	42,1	15,8	100%

Angaben in Prozent, QST=Quantitative Sensorische Testung, n NPSS=52, n CPSP=19, L0=kein Loss of Function, L1=nur thermisches Loss, L2=nur mechanisches Loss, L3=kombiniert thermisch und mechanisches Loss of Function, analog für G=Gain of Function

Tabelle 13: Gain und Loss of Function erste QST NPSS vs. CPSP Kontrollseite

NPSS	G0	G1	G2	G3	Gesamt	CPSP	G0	G1	G2	G3	Gesamt
L0	3,8	5,8	28,3	17,3	55,8	L0	10,5	5,3	15,8	10,5	42,1
L1	3,8	1,9	13,5	3,8	23,1	L1	0	5,3	5,3	5,3	15,8
L2	7,7	1,9	5,8	3,8	19,2	L2	10,5	10,5	10,5	5,3	36,8
L3	0	1,9	0	0	1,9	L3	5,3	0	0	0	5,3
Gesamt	15,4	11,5	48,1	25	100%	Gesamt	26,3	21,1	31,6	21,1	100%

Angaben in Prozent, QST=Quantitative Sensorische Testung, n NPSS=52, n CPSP=19, L0=kein Loss of Function, L1=nur thermisches Loss, L2=nur mechanisches Loss, L3=kombiniert thermisch und mechanisches Loss of Function, analog für G=Gain of Function

In der letzten QST zeigten Schmerzpatienten auf der Testseite häufiger (68,4%) einen pathologischen Funktionsverlust als Patienten ohne Schmerzen (51,9%), insgesamt jedoch weniger häufig als in der ersten QST-Untersuchung. Auf der Kontrollseite zeigten 38,5% der NPSS-Patienten und 68,4% der CPSP-Patienten einen Funktionsverlust. 90,4% der Patienten ohne Schmerzen zeigten sowohl auf der Test- als auch der Kontrollseite einen Funktionsgewinn. Demgegenüber zeigten 68,4% der Patienten mit Schmerzen eine pathologisch gesteigerte Wahrnehmung auf der Kontroll- und Testseite s. *Tabelle 14* und *Tabelle 15*.

Tabelle 14: Gain und Loss of Function letzte QST NPSS vs. CPSP Testseite

NPSS	G0	G1	G2	G3	Gesamt	CPSP	G0	G1	G2	G3	Gesamt
L0	5,8	5,8	21,2	15,4	48,1	L0	5,3	0	10,5	0	15,8
L1	0	1,9	3,8	9,6	15,4	L1	15,8	0	10,5	5,3	31,6
L2	3,8	1,9	9,6	15,4	30,8	L2	10,5	0	15,8	0	26,3
L3	0	0	5,8	0	5,8	L3	0	0	10,5	15,8	26,3
Gesamt	9,6	9,6	40,4	40,4	100%	Gesamt	31,6	0	47,4	21,1	100%

Angaben in Prozent, QST=Quantitative Sensorische Testung, n NPSS=52, n CPSP=19, L0=kein Loss of Function, L1=nur thermisches Loss, L2=nur mechanisches Loss, L3=kombiniert thermisch und mechanisches Loss of Function, analog für G=Gain of Function

Tabelle 15: Gain und Loss of Function letzte QST NPSS vs. CPSP Kontrollseite

NPSS	G0	G1	G2	G3	Gesamt	CPSP	G0	G1	G2	G3	Gesamt
L0	3,8	1,9	26,9	28,8	61,5	L0	5,3	0	26,3	0	31,6
L1	0	0	7,7	5,8	13,5	L1	0	0	0	10,5	10,5
L2	3,8	0	9,6	1,9	15,4	L2	10,5	0	15,8	10,5	36,8
L3	1,9	0	5,8	1,9	9,6	L3	15,8	0	5,3	0	21,1
Gesamt	9,6	1,9	50	38,5	100%	Gesamt	31,6	0	47,4	21,1	100%

Angaben in Prozent, QST=Quantitative Sensorische Testung, n NPSS=52, n CPSP=19, L0=kein Loss of Function, L1=nur thermisches Loss, L2=nur mechanisches Loss, L3=kombiniert thermisch und mechanisches Loss of Function, analog für G=Gain of Function

3.4 Standardisierte Assessment Scores

Neurologische Assessment Scores

Analog der Auswertung der QST-Daten wurden die jeweils ersten und letzten Messungen der neurologischen Assessment Scores NIHSS, mRS und Barthel-Index von 52 NPSS-Patienten mit 19 CPSP-Patienten entsprechend vor und nach Schmerzentwicklung analysiert. Patienten mit CPSP schienen bereits vor Schmerzentwicklung neurologisch schwerer beeinträchtigt zu sein und zeigten deutliche Unterschiede hinsichtlich NIHSS ($p=0,007$), mRS ($p=0,001$) und Barthel-Index ($p=0,002$) s. *Tabelle 16*. Auch in der letzten Erhebung von NIHSS und mRS blieben signifikante Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen bestehen. Patienten mit CPSP zeigten im Verlauf eine Verbesserung der Pflegebedürftigkeit, so dass sich kein relevanter Unterschied des Barthel-Index zwischen CPSP und NPSS mehr ergab ($p=0,442$) s. *Tabelle 16*.

Tabelle 16: Neurologische Assessment-Scores vor und nach Schmerzentwicklung NPSS vs. CPSP

	NIHSS vor Schmerz	NIHSS nach Schmerz	mRS vor Schmerz	mRS nach Schmerz	Barthel-Index vor Schmerz	Barthel-Index nach Schmerz
NPSS (MW ± SD)	2,0 ± 2,0	0,6 ± 0,7	1,3 ± 0,9	0,9 ± 0,5	94,5 ± 11,5	99,3 ± 2,2
CPSP (MW ± SD)	4,2 ± 4,4	1,5 ± 0,8	2,4 ± 1,3	1,4 ± 0,7	79 ± 22,6	98,7 ± 3,3
Signifikanz	p=0,007**	p<0,001***	p=0,001**	p=0,001**	p=0,002**	p=0,442

NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, mRS= Modified Rankin Scale, *p<.050, **p<.010, ***p<.001

Lebensqualität

Zur Erhebung der subjektiven Schlafqualität wurden die Gesamtscores des PSQI erhoben und 52 NPSS-Patienten mit 19 CPSP-Patienten vor und nach Schmerzentwicklung verglichen. Der Mittelwert des PSQI der Gruppe NPSS zur ersten Untersuchung liegt bei $4,8 \pm SD 3,0$ und der Patientengruppe mit CPSP bei $5,8 \pm SD 3,0$ ($p=0,111$). Zum letzten Erhebungszeitpunkt liegen die Mittelwerte für die Patientengruppe NPSS bei $4,5 \pm SD 2,5$ und für CPSP bei $6,1 \pm SD 3,3$ ($p=0,081$). Bei einem Cut-off Wert von >5 sind 31% der NPSS-Patienten zu Beginn der Studie als „schlechte Schläfer“ einzuordnen. Bereits vor Schmerzentwicklung sind 58% der Patienten mit CPSP den „schlechten Schläfern“ zuzuordnen. Der Unterschied erweist sich im Chi-Quadrat Test als signifikant ($p=0,037$). Der prozentuale Anteil „schlechter Schläfer“ der NPSS-Patienten erhöhte sich im Verlauf auf 37% zum letzten Untersuchungszeitpunkt, während der Anteil „schlechter Schläfer“ der CPSP-Patienten nach Schmerzentwicklung bei 53% lag. Der Unterschied in der Häufigkeit „guter“ und „schlechter Schläfer“ erwies sich zwischen den Patientengruppen zum letzten Untersuchungszeitpunkt als nicht signifikant ($p=0,222$).

Hinsichtlich Depressivität ergeben sich in der GDS-30 keine relevanten Unterschiede in den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zwischen den beiden Patientengruppen. Der Mittelwert der Gruppe NPSS zur ersten Untersuchung liegt bei $4,9 \pm SD 4,8$ und bei Patienten mit CPSP bei $4,9 \pm SD 3,7$ ($p=0,629$). Zum letzten Erhebungszeitpunkt liegen die Mittelwerte für die Patientengruppe NPSS bei $5,0 \pm SD 5,1$ und für CPSP bei $4,1 \pm SD 3,6$ ($p=0,734$). In *Abbildung 7* wird die Häufigkeitsverteilung mit Einteilung der Depressivität in keine, milde und schwere Depression grafisch dargestellt.

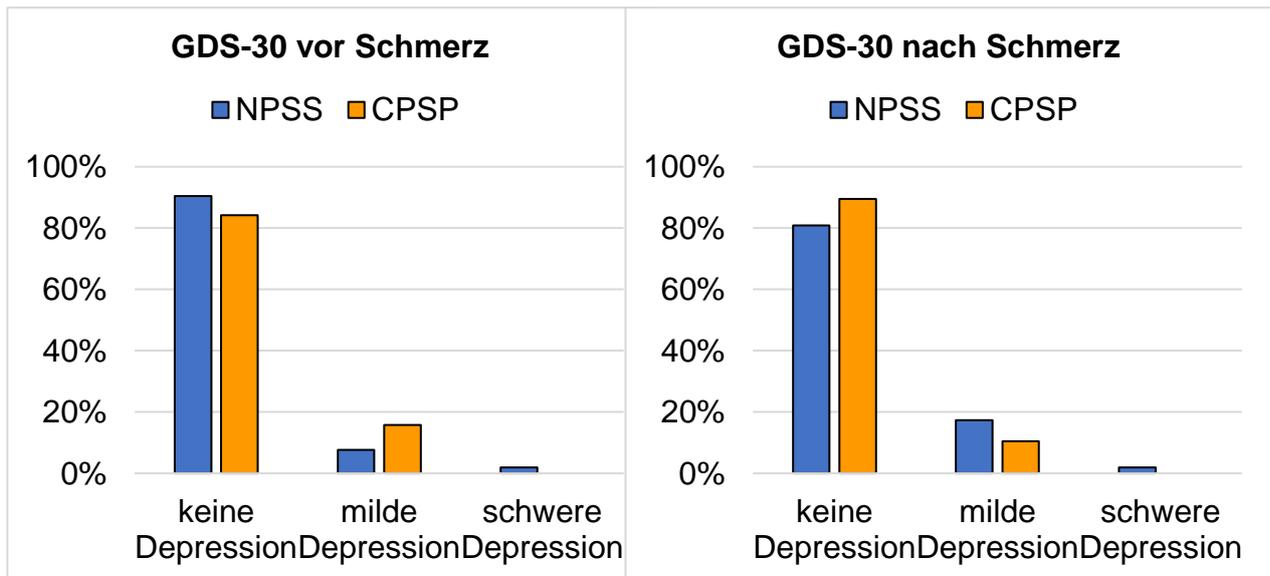


Abbildung 7: Prozentuale Angabe GDS-30 vor und nach Schmerzentwicklung NPSS vs. CPSP

GDS-30=Geriatric Depression Scale, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain

Zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden die körperliche und psychische Summenskala des SF-12 der Patientengruppen miteinander verglichen. Patienten, die im Verlauf einen CPSP entwickelten, zeigten vor Schmerzentwicklung eine signifikant stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Lebensqualität (KSK MW 45,5 ± SD 9,4) im Vergleich zu NPSS- Patienten (KSK MW 50,1 ± SD 5,8) im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,034$). Dieser Unterschied erwies sich in der letzten Untersuchung, entsprechend nach Schmerzentwicklung der CPSP-Patienten, als nicht signifikant ($p=0,201$). Hinsichtlich psychischer Lebensqualität ergaben sich zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede zum ersten oder letzten Untersuchungszeitpunkt (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: SF-12 vor und nach Schmerzentwicklung NPSS vs. CPSP

	KSK vor Schmerz	KSK nach Schmerz	PSK vor Schmerz	PSK nach Schmerz
NPSS (MW ± SD)	50,1 ± 5,8	50,5 ± 7,7	53,2 ± 8,4	53,4 ± 8,2
CPSP (MW ± SD)	45,5 ± 9,4	48,0 ± 8,3	55,2 ± 7,4	56,5 ± 4,7
Signifikanz	$p=0,034^*$	$P=0,201$	$p=0,320$	$p=0,162$

NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, KSK=Körperliche Summenskala, PSK=Psychische Summenskala, $*p<.050$

3.5 Magnetresonanztomographie

Hinsichtlich der Infarktlokalisierung konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen NPSS und CPSP gefunden werden ($p=0,353$). In beiden Gruppen traten am häufigsten Thalamusinfarkte auf (NPSS $n=36$, CPSP $n=13$), unterschieden sich hinsichtlich dessen Häufigkeit jedoch nicht voneinander ($p=0,170$). Fünf Patienten mit NPSS und sechs Patienten mit CPSP erlitten einen akuten Schlaganfall innerhalb des Hirnstamms im Bereich der Medulla oblongata (NPSS $n=2$, CPSP $n=5$) oder dem Pons (NPSS $n=3$, CPSP $n=1$). Ein Patient und eine Patientin mit NPSS zeigten Infarktlokalisationen innerhalb der Corona radiata, in der afferente Projektionsbahnen vom Thalamus zum somatosensorischen Kortex verlaufen. Läsionen innerhalb des Thalamus betrafen am häufigsten medio-laterale und laterale Areale. Nachfolgende *Tabelle 18* gibt eine Übersicht über thalamische Verteilungsmuster.

Tabelle 18: Infarktlokalisationen innerhalb des Thalamus NPSS vs. CPSP

Thalamusinfarktlokalisierung ($n=49$)	NPSS ($n=36$)	CPSP ($n=13$)
Medial	1 (2,8%)	0 (0%)
Lateral	18 (50%)	9 (69,2%)
Medio-lateral	10 (27,8%)	3 (23,1%)
Medio-posterio-lateral	1 (2,8%)	1 (7,7%)
Zentral	6 (16,7%)	0 (0%)

Prozentuale Angabe (%) in Spaltenprozent, NPSS=Non pain sensory stroke, CPSP=Central post stroke pain

3.6 Prädiktorenanalyse

Mit Hilfe bivariat logistischer Regression wurde geprüft, ob das Geschlecht, das Alter, die Infarktlokalisierung, neurologische Beeinträchtigungen, die Schlaf- und Lebensqualität, eine Depression, eine Thermhypästhesie und QST-Parameter auf der Testseite vor Schmerzentwicklung einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit haben, CPSP zu entwickeln. Folgende unabhängige Variablen zeigten in der Einzelprüfung mit Hilfe von binär logistischer Regression einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von CPSP: NIHSS ($B=0,28$, $SD=0,13$, $p=0,007$), mRS ($B=0,95$, $SD=0,28$, $p<0,001$), Barthel-Index ($B=-0,05$, $SD=0,02$, $p=0,001$), Schlafqualität ($B=1,13$, $SD=0,55$, $p=0,039$), körperliche Lebensqualität ($B=-0,09$, $SD=0,04$, $p=0,020$), Thermhypästhesie ($B=1,42$, $SD=0,56$, $p=0,011$), sowie die QST-Parameter CDT ($B=-0,59$, $SD=0,19$, $p=0,001$), TSL ($B=-0,57$, $SD=0,23$, $p=0,009$), CPT ($B=-0,60$, $SD=0,25$, $p=0,008$), MPT ($B=-0,44$, $SD=0,18$, $p=0,010$), VDT ($B=-0,37$, $SD=0,17$, $p=0,023$) und PPT ($B=-0,53$, $SD=0,21$, $p=0,002$).

Keinen signifikanten Einfluss in der binär logistischen Regression auf die Entstehung von CPSP schienen Geschlecht ($B=1,01$, $SD=0,55$, $p=0,067$), Alter ($B=0,01$, $SD=0,03$, $p=0,777$), Infarktlokalisierung ($B=-0,18$, $SD=0,76$, $p=0,129$), Depression ($B=0,57$, $SD=0,79$, $p=0,480$) und psychische Lebensqualität ($B=0,04$, $SD=0,04$, $p=0,323$) zu haben.

In der multiplen logistischen Regression wurden die aus der bivariat logistischen Regression signifikanten Parameter, sowie Alter und Geschlecht, in die Berechnung des Vorhersagemodells CPSP einbezogen. Um eine gegenseitige Beeinflussung der Parameter auszuschließen, wurde bei verschiedenen Parametern mit ähnlichem Informationsgewinn eine Variable selektiert (z.B. Ausschluss des Barthel-Index und Verwendung der mRS zur Einschätzung der Beeinträchtigung und Hilfsbedürftigkeit). Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass das Geschlecht ($B=1,91$, $SD=0,85$, $p=0,025$), das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung und Hilfsbedürftigkeit im Akutstadium des Schlaganfalls ($B=1,12$, $SD=0,41$, $p=0,007$), sowie die Kälteschmerz- ($B=-0,91$, $SD=0,34$, $p=0,012$) und Vibrationswahrnehmung ($B=-0,56$, $SD=0,23$, $p=0,015$) in der QST auf der Testseite einen prädiktiven Einfluss auf die Entstehung von CPSP hatten ($p<0,001$). Der einflussreichste Prädiktor für die Entstehung von CPSP war das Geschlecht. Frauen hatten gegenüber Männern ein 6,8-fach höheres Risiko ($=OR$) einen CPSP zu entwickeln. Mit Erhöhung des initial erhobenen mRS um einen Punkt, entsprechend einer stärkeren funktionellen Beeinträchtigung eines Patienten und resultierender höherer Hilfsbedürftigkeit, stieg die Wahrscheinlichkeit einen CPSP zu entwickeln um 205%. Eine Verbesserung der Kälteschmerz- und Vibrationswahrnehmung auf der Testseite resultierte in einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit CPSP zu entwickeln und zeigt somit einen protektiven Einfluss: Stiegen die Z-Werte auf der Testseite in den Parametern CPT und VDT um jeweils eins, verringerte sich das Risiko CPSP zu entwickeln um 60% (CPT) bzw. 43% (VDT). Nagelkerkes R^2 entsprechend werden 48,5% der Streuung von CPSP durch die unabhängigen Variablen Geschlecht, mRS, CPT und VDT erklärt, womit eine gute Anpassung des Modells dargestellt wird.

3.7 Ergebniszusammenfassung

Von 78 Patienten, die über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten untersucht wurden, entwickelten 26 Patienten neuropathische Schmerzen (CPSP), während 52 Patienten keine Schmerzen (NPSS) entwickelten. Neben Anamnese, klinischer Untersuchung sensibler Defizite, QST- und MRT-Messung wurden zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schlafqualität und Depressivität vor und nach Schmerzentwicklung erfasst.

Patienten, die einen CPSP entwickelten, waren häufiger weiblich und bereits bei Aufnahme stärker neurologisch beeinträchtigt. CPSP-Patienten zeigten vor Schmerzentwicklung eine stärkere Beeinträchtigung der Schlaf- und körperlichen Lebensqualität als Patienten ohne Schmerzen. Hinsichtlich Alter, Lysetherapie, Infarktlokalisierung, Depressivität und psychischer Lebensqualität konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden. Fünfzig Prozent der CPSP-Patienten entwickelten Schmerzen innerhalb des ersten Monats nach Schlaganfall. Die Latenzzeiten bis zum Beginn des CPSP reichten vom Auftreten mit Schlaganfallereignis bis zu über sechs Monate nach onset. Spontane oder evozierte Schmerzen traten kontralateral zur Infarktlokalisierung, am häufigsten perioral, am Fuß, sowie entlang des Arms, insbesondere an der Hand auf. In der klinisch neurologischen Untersuchung zeigten Patienten mit CPSP zu allen Visitenzeitpunkten signifikant häufiger eine Thermhypästhesie. Diese verminderte Temperaturwahrnehmung konnte in der QST-Untersuchung durch signifikant niedrige Z-Werte in allen thermischen Parametern der Testseite sowohl vor- als auch nach Schmerzentwicklung bestätigt und spezifiziert werden. Im Verlauf zeigten CPSP-Patienten nach Schmerzentwicklung einen stärkeren Funktionsverlust der Temperaturempfindung nicht nur auf der Test-, sondern auch auf der Kontrollseite im Vergleich zu Patienten, die keine Schmerzen entwickelten. Vibrationen und mechanischer Druckschmerz wurden von CPSP-Patienten bilateral vermindert wahrgenommen. Aus der multiplen logistischen Regression ergeben sich das Geschlecht, das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung und Hilfsbedürftigkeit im Akutstadium des Schlaganfalls, sowie die Kälteschmerz- und Vibrationswahrnehmung in der QST auf der Testseite als prädiktive Faktoren für die Entstehung von CPSP ($p < 0,001$).

4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten im Akutstadium nach Schlaganfall im somatosensorischen System und sensiblen Defiziten prospektiv auf die Entstehung zentraler neuropathischer Schmerzen und möglicher assoziierter klinischer, Quantitativ Sensorischer und bildgebender Faktoren untersucht. Ziel war es, mögliche Prädiktoren für die Entstehung und Chronifizierung zentraler neuropathischer Schmerzen zu erfassen, um Risikopatienten zukünftig früher identifizieren und ggf. vorbeugend behandeln zu können.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig, dass Patienten mit akutem Schlaganfall im somatosensorischen System, die im Verlauf einen CPSP entwickelten, gegenüber Patienten ohne Schmerzentwicklung, bereits in der Frühphase nach Schlaganfall und somit vor Schmerzentwicklung, eine verminderte Temperaturwahrnehmung aufweisen. Diese Thermhypästhesie ließ sich sowohl in der klinisch-neurologischen Untersuchung als auch in der QST nachweisen. Erstmals konnte im longitudinalen Verlauf gezeigt werden, dass diese dominierende Thermästhesiestörung bestehen blieb und sich gleichzeitig ipsilateral pathologische Veränderungen auf der klinisch subjektiv nicht betroffenen Seite entwickeln. Im Vergleich zu Patienten ohne Schmerzentwicklung konnte in der Patientengruppe mit CPSP bereits vor Schmerzentwicklung eine schwerwiegendere neurologische Beeinträchtigung, eine Einschränkung der körperlichen Lebensqualität und schlechtere Schlafqualität beobachtet werden. Prädiktive Faktoren für die Entwicklung von CPSP waren weibliches Geschlecht, das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung nach Schlaganfall und eine verminderte Wahrnehmung von Kälteschmerz und Vibrationen in der QST. Als stärkster Prädiktor für die Entwicklung von CPSP ergab sich das weibliche Geschlecht: Frauen zeigten gegenüber Männern ein 6,8-fach höheres Risiko CPSP zu entwickeln. Ein höherer Grad der Beeinträchtigung und Hilfsbedürftigkeit nach Schlaganfall ging mit einer erhöhten OR von 3,1 einher, Schmerzen zu entwickeln. Eine Erhöhung der Empfindlichkeit für Kälteschmerz und Vibrationen in der QST auf der Testseite vor Schmerzentwicklung ging mit einer Erniedrigung der OR einher und zeigte einen protektiven Effekt.

Patientenpopulation

Das durchschnittliche Schlaganfallpatientenalter der vorliegenden Studie lag bei circa 62 Jahren und zeigte damit im Vergleich zu anderen Studien ein relativ junges Patientenkollektiv von Schlaganfallpatienten. Der ASTRAL-Studie zufolge liegt das Durchschnittsalter

der allgemeinen Schlaganfallpopulation bei circa 72 Jahren (69), während Patienten mit isoliertem Schlaganfall im somatosensorischen System in anderen Studien mit durchschnittlich 65-68 Jahren etwas jünger zu sein scheinen (9, 70). Leijon et al. berichteten von einem jungen Schlaganfallalter der CPSP-Patienten von durchschnittlich 62 Jahren (71). Im Vergleich zur allgemeinen Schlaganfallpopulation konnten Andersen et al. in ihrer Studie keine Altersunterschiede zu CPSP-Patienten finden (72). Auch in der vorliegenden Arbeit bestand kein Altersunterschied zwischen Schlaganfallpatienten mit somatosensorischem Defizit, die CPSP entwickelten und Patienten mit somatosensorischem Defizit, die keinen CPSP entwickelten. In der binär logistischen Regression und multiplen Regression hatte das Patientenalter keinen prädiktiven Einfluss auf die Entstehung von CPSP.

Jönsson et al. stellten fest, dass ein jüngeres Patientenalter, weibliches Geschlecht und höherer NIHSS-Score Prädiktoren für die Entstehung von Schmerzen nach Schlaganfall sind (73). In der hier betrachteten Studienpopulation konnte ein prozentual höherer Anteil an Frauen in der Gruppe von Patienten mit CPSP beobachtet werden. Das weibliche Geschlecht ergab sich in dieser Studie als der stärkste Prädiktor für die Entwicklung von CPSP und Frauen zeigten gegenüber Männern ein 6,8-fach höheres Risiko CPSP zu entwickeln. Hansen et al. zeigten ebenfalls einen Zusammenhang von weiblichem Geschlecht und dem Auftreten von CPSP (7). Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft konnte in anderen vorangehenden Studien nicht gezeigt werden (9, 13, 72). Epidemiologische Studien zur geschlechterspezifischen Prävalenz von chronischen Schmerzen zeigen eine Prädominanz von Frauen (74, 75). Welchen Einfluss das Geschlecht auf die Entstehung und Chronifizierung von CPSP hat, bleibt weiterhin zu untersuchen. Zu beachten ist, dass die sensible Wahrnehmungsfähigkeit von Frauen im Vergleich zu Männern erhöht sein könnte (76-78). Die Ergebnisse der QST-Messung werden jedoch alters-, geschlechts- und messlokalisationsadjustierten Referenzdaten zugewiesen, um eine solche Beeinflussung der Ergebnisse zu vermeiden. Allerdings könnte das Geschlecht die Ergebnisse der klinischen Sensibilitätsuntersuchung im Sinne einer verstärkten Wahrnehmung von Reizen bei Frauen und somit Überrepräsentation in der CPSP-Gruppe beeinflussen (77).

Sackley et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei Patienten mit schwer beeinträchtigenden Schlaganfällen, die Rate von Komplikationen, wie Kontrakturen, Schulterschmerzen und anderen Schmerzen, von starker funktioneller Beeinträchtigung in der Selbstständigkeit abhängig ist, d.h. mit einem niedrigeren Barthel-Index korrelieren (79). Vorbestehende

somatische und psychische Komorbiditäten könnten das Risiko für die Entstehung neuropathischer Schmerzen deutlich erhöhen. In dieser Studie zeigten Patienten mit CPSP bereits vor Schmerzentwicklung bzw. in der Akutphase des Schlaganfalls eine schwerwiegendere neurologische Beeinträchtigung (NIHSS, mRS, Barthel-Index) als Patienten, die keine Schmerzen entwickelten. Es zeigte sich der multiplen Regressionsanalyse, dass ein höherer Score in der mRS in der Akutphase des Schlaganfalls, d.h. eine stärkere neurologische Beeinträchtigung und größere Hilfsbedürftigkeit, mit einem höheren Risiko für das Auftreten von CPSP verbunden ist. Im Verlauf der Studie blieb ein signifikanter Unterschied in der Funktionalität und Pflegebedürftigkeit zwischen den beiden Patientengruppen bestehen. Die in dieser Studie erhobenen durchschnittlichen Werte in der NIHSS, mRS und im Barthel-Index sprechen für eine eher gering ausgeprägte Symptomatik bzw. milde neurologische Beeinträchtigung durch den Schlaganfall. Höhere Schlaganfall-Scores, die mit einer schwereren körperlichen Beeinträchtigung verbunden sind, könnten auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko hindeuten und möglicherweise mit einem deutlich höheren Risiko für die Entwicklung von CPSP einhergehen.

Studienteilnahme und Zusammenhang zur Entstehung von Schmerzen

Im Rahmen dieser Studie konnte eine im Vergleich zu anderen Studienergebnissen (7, 9, 10) höhere CPSP-Prävalenz von 33% der Patienten mit sensiblem Schlaganfall in der per-Protokoll-Gruppe erhoben werden. Dieser hohe Anteil könnte einerseits darauf hinweisen, dass die Häufigkeit von CPSP bislang unterschätzt bzw. das Schmerzsyndrom nicht ausreichend diagnostiziert wird. Andererseits könnte die hohe Prävalenz auch dadurch zustande kommen, dass Patienten mit Schmerzen ein höheres Interesse an der Beteiligung und Abschluss der Studie hatten (z.B. durch Aufnahme in die Schmerzambulanz, persönliches Interesse der Studienergebnisse) als Patienten ohne Schmerzen mit nur leichten sensiblen Defiziten. Demnach könnten Drop-out-Patienten der „Intention-to-treat“-Gruppe hauptsächlich aus Patienten bestehen, die keine Schmerzen entwickelten und eine weitere Studienteilnahme aufgrund zeitaufwendiger Visiten bei nur subjektiv geringem sensiblem Defizit ablehnten. Unbekannt ist, ob und wie viele der Drop-out-Patienten im Verlauf CPSP entwickelten. Ginge man davon aus, dass keiner der Drop-out-Patienten CPSP entwickelte, läge die Prävalenz von CPSP bei Patienten mit Schlaganfall unter Beteiligung des somatosensorischen Systems in unserer Studie bei 27%. Weiterhin ist es möglich, dass das wiederholte Nachfragen neu aufgetretener Schmerzen in regelmäßigen Abständen entsprechend des Studienprotokolls eine

Schmerzerwartungshaltung bei den Studienteilnehmenden erzeugt. Infolge des wiederholten Fragens nach Schmerzen könnte es zu einem Fokussieren und zu einer gesteigerten Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzempfindungen kommen, die zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung und Veränderung in dessen Bewertung führt. Auch die Erwartungshaltung eines Schmerzes könnte in einer verstärkten Schmerzwahrnehmung resultieren, so dass bei objektiv niedrigschwellig nozizeptiven Reizen bereits eine subjektiv beeinträchtigende Schmerzempfindung beim Studienteilnehmenden entstehen könnte. Daraus könnten sich bereits frühzeitig Veränderungen des Schmerzgedächtnisses ergeben, die an der neuronalen Plastizität des nozizeptiven System beteiligt sein könnten. So könnte man davon ausgehen, dass bereits ein Einschluss in diese prospektive Schmerzstudie zu einer gesteigerten Wahrnehmung von Schmerzen bzw. von CPSP führt.

Definitionen von Schmerz

Laut Definition der IASP stellen Schmerzen „*ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlerlebnis*“ dar, „*das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird*“ (14). Die Wahrnehmung von Schmerzen ist stark subjektiv und variiert zwischen Individuen. Dysästhesien, die nach der deutschen Gesellschaft für Neurologie als unangenehme Missempfindung definiert sind (17), führen bei einigen Patienten zu einem subjektiven Leidensdruck. Es ergeben sich Unterschiede in der Wahrnehmung bzw. Bewertung von sensiblen Defiziten und der Interpretation von Schmerzen, so dass einige Patienten sensible Defizite als eine unangenehme Missempfindung (Dysästhesie) beschreiben, diese aber per se nicht als schmerzhaft empfinden. Weiterhin ergibt sich in der vorliegenden prospektiv durchgeführten Studie eine Schwierigkeit in der genauen Erfassung der Latenzzeit von CPSP. Während brennende, stechende oder einschießende Schmerzen typische Charakteristika neuropathischer Schmerzen im chronischen Stadium sind (17), können frühe Symptome im Anfangsstadium der Schmerzentwicklung oftmals nur vage beschrieben und somit schwer erfasst werden (80). Insbesondere, wenn sich Schmerzen über einen langfristigen Zeitraum entwickeln, ist es für Patienten schwierig konkrete zeitliche Angaben zum Beginn des Schmerzes zu machen. Leijon et al. stellten fest, dass ein Großteil der CPSP-Patienten (74%) eher von allmählich zunehmenden Schmerzen als von einem plötzlichen Beginn berichteten (71). Auch in der hier durchgeführten Studie berichteten Betroffene überwiegend über allmählich entstehende Schmerzen, so dass eine taggenaue Erfassung des Schmerzbeginns nicht zu eruieren war.

Klit et. al definieren CPSP als Schmerz, der als direkte Konsequenz infolge einer zerebrovaskulären Läsion im somatosensorischen System des ZNS entsteht (10). Basierend auf den von ihnen vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien wurde CPSP in dieser Studie diagnostiziert, wenn neuropathische Schmerzen nach einem Schlaganfall in einem Körperareal auftraten, das mit der zentralen Infarktlokalisierung neuroanatomisch korrelierte und andere Ursachen für die Schmerzentstehung oder möglich auftretende Schmerzsyndrome nach Schlaganfall ausgeschlossen wurden (10). Diese Definition wird häufig angewendet, eine einheitliche und offizielle Definition von CPSP existiert jedoch noch nicht, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien durch einen fehlenden Goldstandard in der Definition und Diagnostik von CPSP erschwert wird.

Somatosensorische Phänomene

Ein Verlust der Wärme- und Schmerzempfindlichkeit in der klinisch-neurologischen Untersuchung bei Patienten mit CPSP konnte in vorangehenden Studien gezeigt werden (72, 81-84). Beobachtungen, dass Patienten mit CPSP am häufigsten eine Beeinträchtigung der Algesie und Thermästhesie aufweisen, führten zur Hypothese, dass eine Läsion des Tractus spinothalamicus Voraussetzung für die Entwicklung von CPSP sei (85). Krause et. al verglichen die Läsionslokalisierung innerhalb des Thalamus bei Patienten mit und ohne CPSP nach einem Thalamusinfarkt und persistierenden sensiblen Defiziten (13). Sie zeigten, dass Infarktlokalisationen von CPSP-Patienten häufiger posterolaterale und inferiore Regionen spezifischer Thalamuskern betrafen, die Zielpunkte der Afferenzen des STT sind und schlussfolgerten, dass eine Beteiligung dieser Regionen eine entscheidende Rolle an der Entwicklung von CPSP spiele. Entsprechend der Beteiligung des STT konnte bei Patienten mit CPSP eine Veränderung der über den STT vermittelten Algesie und Thermästhesie gefunden werden (13). Auch in dieser Studie zeigten alle Patienten mit CPSP eine pathologische Schmerz- und Temperaturempfindlichkeit in der klinisch-neurologischen Untersuchung. Die Hypothese eines spinothalamischen Funktionsverlusts als notwendige Voraussetzung für die Entstehung zentraler Schmerzen wird durch die hohe Inzidenz negativ sensorischer Symptome bei CPSP-Patienten der vorliegenden Studie unterstützt. Allerdings zeigten auch Schlaganfallpatienten ohne Schmerzentwicklung, Schmerz- und Temperaturempfindungsdefizite in der klinischen Untersuchung, so dass eine geringe Beeinträchtigung des STT auch bei NPSS-Patienten nicht auszuschließen ist bzw. vorhanden sein kann.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten CPSP-Patienten häufiger eine Reduktion der Thermästhesie im Vergleich zu NPSS-Patienten. Eine verminderte Wahrnehmung dieser Modalitäten deutet auf eine Läsion nicht-myelinisierter C-Fasern oder dünnmyelinisierter A δ -Fasern hin, die über den spinothalamischen Trakt Informationen der Temperaturempfindung zum Thalamus projizieren. Haroutounian et al. vermuteten, dass die Entstehung von CPSP nicht auf eine spontane autonome Aktivierung der geschädigten Neurone innerhalb des ZNS, sondern vielmehr auf eine Fehlinterpretation des peripheren sensorischen Input durch sensibilisierte Neurone im ZNS zurückzuführen sei (86). Dies wurde gestützt durch die Beobachtung, dass durch eine periphere Blockade sensorischer Afferenzen innerhalb des schmerzhaften Körperareals eine Reduktion der Überempfindlichkeit und Schmerzintensität bei Patienten mit CPSP erzielt werden konnte (86). Der durch Nervenläsion entstehende, teilweise oder vollständige Verlust somatischer Afferenzen führt bei neuropathischen Schmerzen zu einem sensorischen Funktionsverlust mit negativ sensorischen Symptomen. Insbesondere der Nachweis negativer Symptome sei, Finnerup et al. zufolge, für den diagnostischen Algorithmus neuropathischer Schmerzen erforderlich (18). Jensen und Mitarbeiter beschreiben, dass der Verlust afferenter Nervenbahnen Ausgangspunkt für Regeneration und Disinhibition sei, aus der sich sekundär eine gesteigerte Sensibilität mit positiven sensiblen Symptomen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen entwickle (87). Positive sensible Symptome, wie eine Schmerzüberempfindlichkeit, werden als charakteristische Beschwerden neuropathischer Schmerzen angesehen (83, 87) und traten in der hier vorliegenden Studie bei Patienten mit CPSP in der klinisch-neurologischen Untersuchung deutlich häufiger auf. Die Kombination von sensorischem Funktionsgewinn und -verlust im Sinne gleichzeitig vorhandener positiver und negativer sensorischer Zeichen war ein häufiges Phänomen und konnte bereits in vorangegangenen Studien bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und CPSP gezeigt werden (68, 88). Jensen und Baron beschreiben die Kombination von Hypo- und Hypersensibilität im entsprechenden Schmerzbereich als einen zentralen Bestandteil, der bei fast allen neuropathischen Schmerzerkrankungen zu finden sei (87). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte in der klinisch-neurologischen Untersuchung eine häufige Koexistenz positiver und negativer Symptome bei Patienten mit CPSP beobachtet und somit die Aussage von Jensen und Baron bestätigt werden (87). Ähnlich häufig konnten jedoch bei Patienten, die keine Schmerzen entwickelten, kombiniert positive und negative sensorische Zeichen im Testareal des sensiblen Defizits beobachtet werden, so

dass eine Kombination aus sensorischem Funktionsgewinn und -verlust nicht zwangsläufig als Charakteristikum für neuropathische Schmerzen bzw. CPSP zu bewerten ist.

Quantitativ Sensorische Testung

Durch einfache Untersuchungsverfahren können unkompliziert sensible Auffälligkeiten detektiert werden. Diese klinisch-neurologische Untersuchung unterliegt jedoch einer Untersucherabhängigkeit und ist wenig objektiv. Mit Hilfe der QST können detaillierte somatosensorische Profile und genaue Detektions- und Schmerzschwellen bestimmt werden. Diese Untersuchungsmethode ist auf die Mithilfe des Patienten angewiesen, durch standardisierte Abläufe jedoch relativ untersucherunabhängig und ermöglicht so die Ergebnisse von Patienten verschiedenen Geschlechts, Alters und mit unterschiedlichen Messlokalisationen miteinander vergleichen zu können. Subklinische Defizite können durch eine langsame Steigerung der nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Reize in der QST frühzeitig detektiert werden, während diese bei der klinisch-neurologischen Untersuchung durch Anwendung überschwelliger Reize möglicherweise nicht oder im Verlauf diagnostiziert werden. Die Erstellung somatosensorischer Profile spielt eine wichtige Rolle in der Prädiktion chronischer Schmerzen (89).

Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Veränderung sensorischer Reizschwellen im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv der DFNS-Datenbank. Dies betraf Patienten mit und ohne CPSP im Akutstadium direkt nach Schlaganfall als auch nach sechs Monaten. Patienten, die einen CPSP entwickelten, unterschieden sich von NPSS-Patienten durch messbare Veränderungen in der Sensibilität der QST und zeigten bereits vor Schmerzentwicklung Unterschiede, die darauf hindeuten, dass ein Patient Schmerzen entwickeln wird.

In der vorliegenden Studie zeigten unmittelbar nach Schlaganfall 95% der CPSP-Patienten und 92% der NPSS-Patienten vom gesunden Referenzkollektiv abweichende Werte in dem vom sensiblen Defizit am stärksten betroffenen Körperareal (=Testseite). Diese bereits vor Schmerzentwicklung abweichenden QST-Parameter, im Sinne pathologischer Funktionsgewinne und -verluste, bleiben bei allen Patienten auch nach Entwicklung neuropathischer Schmerzen bestehen. Vierundneunzig Prozent der NPSS-Patienten zeigten in der letzten QST-Untersuchung im Vergleich zum alters- und geschlechtsadjustierten Referenzkollektiv mindestens einen abnormen QST-Parameter auf der vom sensiblen Defizit betroffenen Seite. Maier et al. untersuchten in einer Studie mit Hilfe von QST über 1200 Patienten mit peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzsyndromen

unterschiedlicher Genese und zeigten, dass bei 92% mindestens ein QST-Parameter im pathologischen Wertebereich liegt. Demgegenüber zeigten nur 59% eines gesunden Kontrollkollektivs einen oder mehr abnorme QST-Werte (68). Bei nur 11% der CPSP und 4% der NPSS-Patienten aus der vorliegenden Studie schien die dem sensiblen Defizit gegenüberliegende „gesunde“ Kontrollseite unbeeinträchtigt zu sein und zeigte keine pathologischen QST-Parameter. Bilateral pathologische Veränderungen persistierten bei beiden Patientengruppen in der QST über den Beobachtungszeitraum dieser Studie (zur Interpretation dieser Befunde s. unten).

Maier et al. untersuchten in ihrer Studie mit neuropathischen Schmerzpatienten u.a. eine Subgruppe von 51 Patienten mit nicht näher bezeichneten zentralen Schmerzen. In dieser Gruppe fand sich eine hohe Inzidenz beeinträchtigter Temperaturerkennung und mechanischer Schmerzschwellen (68). In Übereinstimmung mit der Studie von Maier et al. konnte in der hier durchgeführten Studie ein besonders großes Defizit in der Erkennung und Schmerzwahrnehmung von Temperatur bei CPSP-Patienten gefunden werden. Bereits einige Tage nach Schlaganfall und noch vor Schmerzentwicklung zeigten CPSP-Patienten auf der Testseite höhere Empfindungs- und Schmerzschwellen, insbesondere gegenüber Hitze und Kälte als Patienten ohne Schmerzentwicklung. Erhöhte Temperaturempfindungs- und -Schmerzschwellen (CDT, WDT, TSL, CPT, HPT) auf der kontralateral zur zentralen Läsion gelegenen Seite korrelierten mit dem Vorhandensein neuropathischer Schmerzen, so dass eine Beeinträchtigung dieser QST-Parameter auf eine mögliche CPSP-Entwicklung hinweisen könnte. Zwar zeigten auch Patienten ohne CPSP in der Quantitativ Sensorischen Testung häufig eine Beeinträchtigung spinothalamischer Funktionen, jedoch in deutlich geringerer Ausprägung als Patienten mit CPSP, so dass das Ausmaß der Beeinträchtigung thermischer Afferenzen wesentlich mit der Entstehung von CPSP assoziiert und somit frühzeitiger Parameter für die Identifikation von CPSP-Patienten sein könnte.

Minuszeichen, die mit klinisch-neurologischer Untersuchung oder QST erfasst werden, spiegeln einen verminderten peripheren oder zentralen afferenten Input nicht-nozizeptiver oder nozizeptiver Neurone wider. Eine Deafferenzierung nach Nervenverletzung kann zu einem verminderten afferenten Input führen und wird als pathognomonisch für neuropathische Schmerzen angesehen (40). Patienten mit CPSP zeigten bereits frühzeitig häufiger einen pathologischen Funktionsverlust auf der betroffenen Testseite (95%) im Vergleich zu 58% der NPSS-Patienten. Der Anteil an Patienten mit CPSP und

pathologischem Funktionsverlust verblieb im Vergleich zu NPSS-Patienten im Verlauf höher, wenn auch weniger ausgeprägt als in der Akutphase nach Schlaganfall. Auch Maier et al. zeigten, dass bei Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen das dominierende Symptom ein sensorischer Funktionsverlust sei (68).

Das Profil in der QST für CPSP-Patienten der vorliegenden Studie zeigte besonders deutlich eine Deafferenzierung für thermische Reize. Patienten mit CPSP wiesen auf der vom sensiblen Defizit betroffenen Seite deutlichere Hypästhesien in allen nicht-nozizeptiven thermischen QST-Parametern (CDT, WDT, TSL) auf als NPSS-Patienten. Eine reduzierte Wahrnehmung dieser Reizqualitäten spricht für eine Beeinträchtigung der Temperaturempfindung, die über kleinkalibrige A δ - und C-Fasern über den Tractus spinothalamicus fortgeleitet werden. Darüber hinaus konnten bei Patienten mit CPSP mechanische Hypästhesien der Testseite nicht-nozizeptiver Reize im Vergleich zu schmerzfreien Patienten festgestellt werden. Erhöhte mechanische Detektionsschwellen von Patienten mit CPSP in der QST reflektieren eine Beeinträchtigung mechanischer Sensibilität, die über A β -Fasern entlang des Lemniscus medialis fortgeleitet wird.

Auch nozizeptive Reize (CPT, HPT und PPT) wurden von CPSP-Patienten im Vergleich zu schmerzfreien Patienten mit sensiblen Defizit auf der Testseite vermindert wahrgenommen. Patienten mit CPSP im chronischen Stadium zeigten in einer früheren Studie eher eine gesteigerte Wahrnehmung nozizeptiver Reize (11, 12). Möglicherweise stehen eine zentrale Disinhibition und die daraus resultierende Hyperexzitabilität spezifischer Neuronengruppen (28) infolge einer zentralen Läsion im somatosensorischen System in zeitlichem Zusammenhang mit dem Chronifizierungsprozess. So wäre zu erklären, dass Patienten mit CPSP im Akutstadium erhöhte, im chronischen Stadium jedoch verminderte Schmerzempfindungsschwellen aufweisen.

Maier et al. zeigten in der QST-Analyse, in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen, hohe Raten negativer und niedrige Raten positiver sensorischer Zeichen bei Patienten mit zentral bedingten Schmerzen (68). Über welchen Zeitraum die neuropathischen Schmerzen bei diesen Patienten bestanden, war nicht bekannt. Nach bisherigem Kenntnisstand existieren keine Daten von Patienten in einer prospektiven Studie, die zentrale neuropathische Schmerzen entwickeln und bereits vor oder kurz nach der Schmerzentwicklung eine Quantitativ Sensorische Testung erhielten, so dass die hier erhobenen Daten nur bedingt mit Ergebnissen anderer Studien vergleichbar sind.

Eine empfindlichere Wahrnehmung von Kälteschmerz im Akutstadium nach Schlaganfall war ein günstiger prädiktiver Faktor, d.h. dies ging mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen späteren CPSP einher, während bei Patienten mit späterem CPSP vor Schmerzentwicklung häufiger eine Thermhypoalgesie gegenüber Kälte beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse bestätigen vorangehende Hypothesen, dass eine Schädigung des STT maßgeblich an der Entstehung von CPSP beteiligt zu sein scheint. Interessanterweise war auch eine erhöhte Empfindlichkeit der Vibrationswahrnehmung ein günstiger prädiktiver Faktor bzgl. der späteren Entstehung von CPSP. Neben einer Beteiligung des STT bei Patienten mit CPSP könnte es zu einer übergreifenden Läsionsausweitung mit Affektion lemniskaler Bahnen kommen, die z.B. durch eine enge neuroanatomische Nähe lemniskaler und spinothalamischer Afferenzen im VPL des Thalamus erklärbar wäre.

Paradoxe Hitzeempfindungen und dynamisch mechanische Allodynie treten in einem gesunden Referenzkollektiv nicht auf (44). In der vorliegenden Studie bewerteten im akuten Stadium knapp 20% aller Patienten alternierend applizierte Warm- und Kaltreize auf der Testseite fälschlicherweise als warm oder kalt. In der letzten QST traten paradoxe Hitzeempfindungen bei Patienten mit CPSP tendenziell etwas häufiger (16%) auf als bei NPSS-Patienten (8%), jedoch ohne signifikante Unterschiede. Paradoxe Hitzeempfindungen traten bei beiden Patientengruppen in geringem Maße auch auf der Kontrollseite auf. Das Vorhandensein paradoxer Hitzeempfindungen kann auf eine beeinträchtigte zentrale Inhibition infolge von Deafferenzierung kälteinformations-vermittelnder A δ -Fasern hinweisen (44, 90).

In der Quantitativ Sensorischen Testung bewerteten 40% der NPSS- und 47% der CPSP-Patienten auf der Testseite physiologisch nicht-schmerzhaft Reize als schmerzhaft und zeigten somit vom gesunden Referenzkollektiv stark abweichende Werte in der dynamisch mechanischen Allodynie. Auch auf der Kontrollseite zeigten beide Patientengruppen (37% CPSP, 42% NPSS) häufig positive Allodynie-Werte. In klinischen Untersuchungen der Sensibilität zeigen Patienten mit CPSP signifikant häufiger eine Allodynie als Patienten ohne Schmerzen (11, 72, 80). Wider Erwarten zeigten sich in der hier durchgeführten QST keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Allodynie zwischen den Patientengruppen. Dies könnte in der Untersuchungsmethode der dynamisch mechanischen Allodynie in der Quantitativ Sensorischen Testung begründet sein. Während in der klinisch-neurologischen Untersuchung eine Allodynie durch brennende, stechende

Schmerzen nach leichten Berührungsreizen (z.B. Pinsel, Watteträger) festgestellt wird, wird in der QST der Patient gebeten, eine Schmerzbewertung für jeden Stimulus auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 (kein Schmerz) –100 (stärkster vorstellbarer Schmerz) anzugeben. Derartige Spannweiten können dazu führen, dass Patienten leichte Berührungsreize nicht als vollkommen schmerzlos, d.h. auf der numerischen Bewertungsskala mit >0 bewerten, dieselben Berührungsreize in der klinischen Untersuchung jedoch nicht als brennenden, stechenden Schmerz empfinden. Somit entstünde aus einer erhöhten Empfindlichkeit folglich eine Überrepräsentation dynamisch mechanischer Allodynie in der QST, ohne dass diese ein typisch klinisches Symptom neuropathischer Schmerzen darstelle. Es resultiert eine Diskrepanz in der Häufigkeitsdarstellung dynamisch mechanischer Allodynie zwischen der klinischen Untersuchung und Quantitativ Sensorischen Testung. Demgegenüber erlaubt die QST eine qualitative Differenzierung in der Ausprägung der Allodynie. Im Gegensatz zu publizierten Ergebnissen (12) wiesen in der hier vorgelegten Studie Patienten mit CPSP im Vergleich zu schmerzfreien Patienten keine signifikanten Unterschiede in der metrischen Merkmalsausprägung dynamisch mechanischer Allodynie auf.

Auf dem korrespondierenden gegenüberliegenden Kontrollareal zeigten sich zwischen den Patientengruppen erwartungsgemäß nur geringfügige Unterschiede in der ersten QST-Untersuchung. Überraschenderweise entwickelten Patienten mit CPSP im Verlauf zusätzlich Funktionsverluste der thermischen Sensibilität auf der zur Läsion ipsilateralen Körperseite, so dass sich in der letzten QST-Messung signifikante Unterschiede in den thermischen QST-Parametern auf der Kontrollseite zwischen den Patientengruppen ergaben. Patienten mit CPSP zeigten auf der Kontrollseite im Vergleich zur Eingangsunter-suchung in den mechanischen Schmerzparametern tendenziell eine höhere, jedoch nicht signifikante, in allen anderen QST-Parametern eine tendenziell niedrigere, ebenfalls nicht signifikante Schmerzsensitivität. Eine stärkere Thermhypalgesie für Wärme auf der Kontrollseite erwies sich als statistisch signifikant. Patienten, die keine neuropathischen Schmerzen entwickelten, zeigten eine statistisch signifikante thermische und mechanische Hyperalgesie auf der Kontrollseite.

Bilateral sensible Symptome in der QST wurden zuvor bei Patienten mit Schlaganfall im somatosensorischen System und sensiblen Defiziten oder CPSP im chronischen Stadium beobachtet (12). Obwohl sensorische Symptome von Patienten subjektiv nur auf Körperarealen kontralateral zur zentralen Läsion wahrgenommen werden, konnten in

anderen vorangehenden Studien bei Schlaganfallpatienten mit unilateraler zerebraler Läsion zusätzlich ipsilaterale sensorische Veränderungen beobachtet werden (85, 91-94). Vom gesunden Referenzkollektiv der DFNS-Datenbank (44) abweichende Werte von Schlaganfallpatienten, die ebenfalls auf der ipsilateralen Seite messbar sind, könnten Korrelat subtiler Sensibilitätsveränderungen darstellen, die in Zusammenhang mit für den Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren stehen. Risikofaktoren für Schlaganfälle, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas begünstigen ebenfalls die Entstehung polyneuropathischer Veränderungen (95). Es ist daher möglich, dass bereits vor dem ersten Schlaganfall subklinische Schädigungen der peripheren Nerven existieren, die jedoch klinisch nicht in Erscheinung treten und erst durch eine genaue Messung von Schwellenwerten in der QST erfasst werden.

Zur zentralen Läsion ipsilaterale Veränderungen in der QST, die sich im Verlauf entwickeln, sprechen für einen durch den Infarkt ausgelösten zentralen Entstehungsprozess. Verschiedene Mechanismen könnten an der Entstehung bilateral somatosensorischer Phänomene beteiligt sein, auf die im Folgenden eingegangen wird:

Kim (94) beschrieb ein verzögertes Auftreten ipsilateraler sensorischer Symptome bei Patienten mit initial einseitig bestehenden Schmerzen, die auf die kontralaterale Seite zur zerebralen Infarktlokalisierung beschränkt waren. Er beobachtete in einer Reihe von Patienten, dass bilateral sensorische Symptome infolge einer Verschlechterung von CPSP auftraten und vermutete, dass ipsilateral sensorische Phänomene möglicherweise durch eine zunehmende Hemmung deszendierender inhibitorischer Fasern ausgelöst werden (94).

Magnetresonanztomographische Daten zur kortikalen Plastizität zeigten bei Patienten mit CPSP im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten eine bilateral verbreiterte kortikale Atrophie der grauen Substanz im somatosensorischen Kortex, in der Insula und im Präfrontalen Kortex (96). Die hier betroffenen Bereiche umfassen die sensorisch-diskriminativen, sowie emotional-affektiven Aspekte der Schmerzwahrnehmung (21, 22, 97), so dass durch eine strukturelle Plastizität mit bilateral kortikaler Atrophie beidseitige sensorische Phänomene erklärbar sein können.

Eine Änderung der funktionellen Konnektivität innerhalb kortikaler und subkortikaler Strukturen der Schmerzverarbeitung wurde bereits bei peripher neuropathischen Schmerzsyndromen beschrieben (98, 99) und könnte ebenfalls zu einer bilateralen Veränderung der sensorischen Wahrnehmung beitragen. Nach aktuellem Wissensstand wurde dies bei Patienten mit CPSP noch nicht beschrieben.

Lokalisation

Die Weiterentwicklung der Disinhibitionstheorie führte zur Annahme, dass CPSP aus einer Imbalance zweier Pfade des STT entsteht, die aus der Lamina I des spinalen Hinterhorns aufsteigen (100). Demnach enthält der laterale STT einen vorgeschlagenen Kältesignalweg, der durch den VMpo im Thalamus zur Insula projiziert. Eine Läsion dieses Kältesignalwegs führt zu einer Enthemmung des medialen Schmerzsignalweges des STT, der über den medialen dorsalen Kern zum ACC projiziert. Dieser Hypothese zufolge entsteht eine Imbalance durch Läsionen lateraler Bahnen, die zu einer Kältehypästhesie führen und eine Enthemmung des ACC bewirken, aus der brennende Schmerzen resultieren (100). Eine genaue Identifizierung der Thalamusläsionen ist Voraussetzung, um die Beteiligung bestimmter spezifischer Thalamuskern an der Pathogenese von CPSP besser verstehen zu können.

In einer vorangehenden Studie von Krause et al. mit Thalamusinfarktpatienten und sensiblen Defiziten konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die ein CPSP entwickeln, der Schlaganfall weiter posterior, lateral und inferior gelegene Bereiche des Thalamus betrifft als bei Patienten, die keine Schmerzen entwickeln (13). Dieser Bereich des Thalamus erhält afferenten Input des STT mit Informationen über die Temperatur- und Schmerzwahrnehmung. Auch Sprenger et al. verglichen in ihrer Studie spezifische Thalamusläsionen von Patienten mit CPSP mit denen von Kontrollpatienten ohne Schmerzen (34). Sie bestätigten die Beobachtung, dass bei Patienten mit Schmerzen hauptsächlich laterale und posteriore Thalamuskern betroffen waren, während die schmerzfreie Kontrollgruppe ein stärker anterior-mediales Läsionsmuster präsentierte. Des Weiteren stellten sie fest, dass sich die Läsion bei 9 von 10 Patienten mit CPSP an der Grenze von VPL und Pulvinar überlappte, so dass sie der VPL-Pulvinar-Grenzregion eine besondere Bedeutung an der Pathogenese von Thalamusschmerzen zusprachen und diese als mögliche Risikoläsion mit prädiktivem Wert für die Entwicklung von CPSP bezeichneten (34).

Die Läsionsauswertung zur Beteiligung des STT ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe.

Einfluss von Depressivität, Lebensqualität, Schlafqualität

In dieser Studie wurde ein relativ niedriger Index von Depressivität in der GDS-Skala, sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf erhoben. Erwartungsgemäß würden Patienten nach Entwicklung von CPSP häufiger unter einer milden oder schweren

Depression leiden als Patienten, die keine Schmerzen entwickelten. Gegebenenfalls wären Unterschiede in der Depressivität im Sinne schwererer Beeinträchtigung von CPSP-Patienten sogar vor Schmerzentwicklung zu finden, die eine Erwartungshaltung von Schmerzen suggerieren könnten. In der hier durchgeführten Studie konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Depressivität zwischen CPSP- und NPSS-Patienten beobachtet werden. Dies könnte durch einen zeitlichen Zusammenhang von CPSP erklärt werden, bei dem es mit zunehmender Dauer der Schmerzen/Erkrankung zu einer gehäuften Inzidenz von Depressionen kommt, so dass Unterschiede in der Depressivität zwischen den Patientengruppen, wie in einer vorangehenden Studie, erst in einem chronifizierten Schmerzstadium ersichtlich sind (12). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass das Auftreten von Depressionen durch die analgetische Therapie, u.a. mit Antidepressiva und SSRI, maskiert werden könnte.

Patienten mit CPSP zeigten bereits vor der Schmerzentwicklung eine schlechtere Schlafqualität als Patienten, die keine Schmerzen entwickelten. In Bezug auf die Lebensqualität waren Patienten mit CPSP sowohl vor- als auch nach Schmerzentwicklung in ihrer körperlichen Lebensqualität deutlich eingeschränkter als Patienten, die keine Schmerzen entwickelten. Unklar ist, ob eine schlechtere Lebensqualität oder Funktionalität Voraussetzung oder Resultat neuropathischer Schmerzen ist. Führen bestehende Schmerzen im Verlauf zu einer Einschränkung der Lebensqualität oder prädisponiert eine schlechtere Lebensqualität nicht eher die Entstehung von Schmerzen und ist damit maßgeblich an der Induktion von CPSP beteiligt?

Rolle psychischer Befindlichkeit am Schmerzgeschehen

Die Entstehung und Chronifizierung von Schmerzen wird anhand des biopsychosozialen Modells als ein multifaktorielles Geschehen erklärt, bei der neben somatischen Störungen eine Reihe von psychosozialen Faktoren empirisch nachgewiesen eine wichtige Rolle spielen (101-103). Der Einfluss psychosozialer Faktoren am Schmerzverlauf und Chronifizierungsprozess wurde häufig in Studien zu postoperativen Schmerzen untersucht. Erhöhte postoperative Angst- und Depressivitätswerte prädisponieren ein erhöhtes postoperatives Schmerzempfinden und einen höheren Analgetikaverbrauch (104-106). Darüber hinaus ist das Schmerzerleben von habituellen Persönlichkeitsmerkmalen, z.B. dem Umgang mit Stresssituationen oder der Ausprägung von Eigenschaftsangst abhängig. Personen mit einer hohen Ausprägung von Eigenschaftsangst bspw. neigen dazu, in Stresssituationen mit vermehrter Ängstlichkeit zu reagieren (107). Das Auftreten eines

Schlaganfalls bringt neben dem Verlust körperlicher Funktionen eine psychische Belastungssituation mit Ungewissheit über Langzeitfolgen mit sich. Ein solches Ereignis führt bei Personen mit ausgeprägter Disposition zu schlechter Stressreagibilität und Stressbewältigung und damit zu einer verstärkten emotionalen Erregung. Infolgedessen können starke emotionale Reaktionen zu körperlichen Symptomen, wie beispielsweise Schlafstörungen oder Schmerzen führen. Schön et al. zeigten in einer Studie über den Einfluss negativer Stressverarbeitung auf postoperatives Schmerzerleben, dass bei Patienten mit hoher negativer Stressverarbeitung die affektive und sensorische Schmerzqualität stärker ausgeprägt sei (108). Duchow et al. beobachteten, dass ebendiese Patienten von einer ausgeprägteren postoperativen Schmerzempfindlichkeit berichten (109). Es bleibt zu untersuchen, inwiefern verschiedene affektive Persönlichkeitsmerkmale an der Entwicklung, Intensivierung oder Aufrechterhaltung akuter und chronischer Schmerzzustände nach Schlaganfall eine Rolle spielen.

4.1 Limitationen der Studie

Oben aufgeführte Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen schließen einen möglichen Selektionsbias in dieser Studie nicht aus und könnten somit die interne Validität beeinträchtigen. Bedingt durch eine fehlende Verblindung des untersuchenden Studienpersonals über die Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer ist ein Detektionsbias nicht auszuschließen. Insbesondere nachdem Patienten CPSP entwickelten, kann es zu einer Verzerrung durch erwartete Beobachtungen, z.B. in der klinischen Untersuchung, gekommen sein, die infolgedessen zu einer Über- oder Unterschätzung bestimmter Untersuchungsparameter führen. Es ist davon auszugehen, dass dieser Verzerrungseffekt vor CPSP-Entwicklung nicht oder nur in geringem Maß ausgeprägt ist. Des Weiteren kann die Kenntnis der auszuwertenden Person in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten einen Einfluss auf die Endpunktbeurteilung haben.

Durch die relativ strikten Ein- und Ausschlusskriterien konnte nur eine vergleichsweise kleine Anzahl von Patienten in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingeschlossen werden. Dies hatte zur Folge, dass möglicherweise bestehende Unterschiede zwischen den Patientengruppen CPSP und NPSS aufgrund zu geringer statistischer Aussagekraft nicht detektiert werden konnten. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie handelt, wurde auf eine multiple Korrekturtestung verzichtet. Im Rahmen einer

konfirmativen Studie dieser Studienergebnisse sollte eine mögliche α -Fehler-Kumulierung, z.B. mit einer Bonferroni-Korrektur, ausgeschlossen werden.

Der Beobachtungszeitraum dieser Studie inklusive klinischer und bildgebender Untersuchungen belief sich auf sechs Monate nach Schlaganfall. Zwar tritt CPSP am häufigsten innerhalb der ersten Monate nach Schlaganfall auf (7, 9, 110), jedoch ist aus vorhergehenden Studien bekannt, dass der Schmerzbeginn mit einer Latenzzeit von bis zu sechs Jahren nach initialem Schlaganfall auftreten kann (111). Hauptziel der vorliegenden Studie war es, Prädiktoren für die Entstehung von CPSP möglichst frühzeitig zu identifizieren, so dass der Fokus hier auf der Akutphase nach Schlaganfall lag und die Erfassung klinisch-bildgebender Daten bewusst auf einen Beobachtungszeitraum von sechs Monate nach Schlaganfall begrenzt wurde. Die Entwicklung eines CPSP nach o.g. Beobachtungszeitraum wurde in dieser Studie nicht erfasst und eine Beurteilung des chronischen Schmerzverlaufes war dementsprechend nicht möglich.

Die QST-Messung wurde nach standardisiertem Protokoll der DFNS (44) mit genauer Handlungsanweisung für den Untersucher zur Erläuterung des praktischen Ablaufs durchgeführt. Das Studienkollektiv wurde von zwei zertifizierten Untersuchern quantitativ-sensorisch getestet, so dass eine interindividuelle Untersucherabhängigkeit minimiert wurde, jedoch Unterschiede in der Messung nicht auszuschließen sind. Als subjektives psychophysisches Verfahren ist die QST auf die Kooperation der zu untersuchenden Person angewiesen (40). QST-Daten der vorliegenden Arbeit wurden mit alters-, geschlechts- und messlokationsadjustierten QST-Referenzdaten der DFNS eines gesunden Referenzkollektivs verglichen (44, 112). Ob sich Schlaganfallpatienten, insbesondere Patienten mit Schlaganfall im somatosensorischen System, generell vom Referenzkollektiv der DFNS unterscheiden und ein abweichendes sensorisches Profil in der QST zeigen, ist bislang unbekannt. Ein entsprechendes validiertes QST-Register von Schlaganfallpatienten, das als Referenzkollektiv genutzt werden könnte, existiert bis dato nicht. Eine Verweigerung der Behandlung neuropathischer Schmerzen wäre aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen, so dass Patienten nach Diagnosestellung von CPSP u.a. in die Schmerzambulanz der Charité aufgenommen wurden und eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde. Eine medikamentöse Therapie zur Reduktion neuropathischer Schmerzen kann die Ergebnisse beeinflussen und ist bei der Interpretation des klinischen Outcomes zu berücksichtigen.

4.2 Fazit und Ausblick

Zentrale neuropathische Schmerzen sind eine der häufigsten Schmerzsyndrome nach Schlaganfall. Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen sind bislang nicht ausreichend verstanden. Zukünftige Untersuchungen sind entscheidend für die Entwicklung einer universellen Definition von CPSP mit klaren diagnostischen Kriterien, die eine Differenzierung von neuropathischen Schmerzen und Schmerzen anderer Art ermöglichen.

In Zusammenschau der Ergebnisse und der vorhandenen Literatur scheint die QST eine empfehlenswerte Methode zur Erhebung eines genauen somatosensorischen Profils bei Patienten mit Sensibilitätsdefiziten und neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall zu sein. Nach aktuellem Wissensstand untersuchte die vorliegende Arbeit erstmalig Patienten mit Schlaganfall im somatosensorischen System prospektiv auf die Entstehung von CPSP umfassend mit Hilfe klinischer, apparativer (QST) und bildgebender Verfahren. Zusammenfassend können Funktionsverluste der Thermästhesie und -algesie im Sinne einer Affektion des Tractus spinothalamicus, eine schwerwiegendere neurologische Beeinträchtigung, schlechtere Lebens- und Schlafqualität in der Akutphase nach Schlaganfall bereits Hinweise auf eine mögliche Entwicklung neuropathischer Schmerzen geben. Insbesondere Frauen und Patienten mit einer hohen neurologischen Beeinträchtigung zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von CPSP. So sollte bereits in der Akutphase nach Schlaganfall ein besonderes Augenmerk auf für CPSP prädiktive Faktoren gelegt werden, um gefährdete Patienten frühzeitig identifizieren und eine adäquate Schmerztherapie oder idealerweise eine Prävention einleiten zu können.

5. Literaturverzeichnis

1. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208-11.
2. Group GNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology.* 2017;16(11):877-97.
3. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol.* 2010;36:333-40.
4. Carey LM. Somatosensory Loss after Stroke. *Eur J Phys Rehabil Med.* 1995;7(1):51-91.
5. Kessner SS, Bingel U, Thomalla G. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(2):136-46.
6. Delpont B, Blanc C, Osseby GV, Hervieu-Begue M, Giroud M, Bejot Y. Pain after stroke: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(10):671-4.
7. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *European journal of pain (London, England).* 2012;16(8):1128-36.
8. Kalita J, Kumar B, Misra UK, Pradhan PK. Central post stroke pain: clinical, MRI, and SPECT correlation. *Pain Med.* 2011;12(2):282-8.
9. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain.* 2011;152(4):818-24.
10. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *The Lancet Neurology.* 2009;8(9):857-68.
11. Asseyer S. Sensible Symptome und neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall im somatosensorischen System 2014. Thesis, Charité - Universitätsmedizin Berlin.
12. Krause T, Asseyer S, Geisler F, Fiebach JB, Oeltjenbruns J, Kopf A, Villringer K, Villringer A, Jungehulsing GJ. Chronic sensory stroke with and without central pain is associated with bilaterally distributed sensory abnormalities as detected by quantitative sensory testing. *Pain.* 2016;157(1):194-202.
13. Krause T, Brunecker P, Pittl S, Taskin B, Laubisch D, Winter B, Lentza ME, Malzahn U, Villringer K, Villringer A, Jungehulsing GJ. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):776-84.

14. Merskey H, Albe Fessard D, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FWL, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW, Noordenbos W, Pagni CA, Renner MJ, Sternbach RA, Sunderland S. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.
15. Becker A, Becker M, Engeser P, Herrmann M. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM): Chronischer Schmerz. 2013.
16. Gierthmühlen J, Baron R. Vom Schmerzsyndrom zur Schmerztherapie. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1-16.
17. Leitlinien K, Neurologie dDGf. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. 2019
https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2019/PDFs_Download/030114_LL_Neuropathische_Schmerzen_2019.pdf. Accessed September 20, 2020.
18. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
19. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
20. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203-10.
21. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Brenner B, Georg Thieme Verlag KG. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
22. Treede RD. Spinothalamic and thalamocortical nociceptive pathways. *J Pain*. 2002;3(2):109-12;discussion 13-4.
23. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. *Physiologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2017.

24. Cesare P, McNaughton P. Peripheral pain mechanisms. *Curr Opin Neurobiol.* 1997;7(4):493-9.
25. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2-15.
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288(5472):1765-9.
27. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giamberardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Nurmikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, Barke A, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):53-9.
28. Edinger L. Giebt es central entstehende Schmerzen? *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.* 1892;Bd. I, Heft 3 u. 4.
29. Déjerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Revue Neurologique.* 1906;12:521-32.
30. Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *The Lancet.* 1912;179(4612):144-52.
31. Cassinari V, Pagni CA. Central pain: A neurological Survey. Cambridge, Mass: Harvard University Press. 1969.
32. Hunter JP. Practical Management of Pain by Honorio Benzon, James P. Rathmell, Christopher L. Wu, Dennis C. Turk, Charles E. Argoff, Robert W. Hurley. *Physiother Can.* 2016;68(2):208.
33. Wilson R, Raghavan P. Stroke Rehabilitation. Elsevier Health Sciences; 2018.
34. Sprenger T, Seifert CL, Valet M, Andreou AP, Foerschler A, Zimmer C, Collins DL, Goadsby PJ, Tolle TR, Chakravarty MM. Assessing the risk of central post-stroke pain of thalamic origin by lesion mapping. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2536-45.
35. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, Mohr JP. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology.* 1997;49(1):120-5.
36. Nakazato Y, Yoshimaru K, Ohkuma A, Araki N, Tamura N, Shimazu K. Central post-stroke pain in Wallenberg syndrome. *No To Shinkei.* 2004;56(5):385-8.
37. Kim JS. Patterns of sensory abnormality in cortical stroke: evidence for a dichotomized sensory system. *Neurology.* 2007;68(3):174-80.

38. Garcia-Larrea L. The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiol Clin.* 2012;42(5):299-313.
39. Baron R. Neuropathische Schmerzen: Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie. *Der Anaesthesist.* 2000;49(5):373-86.
40. Rolke R. „Diagnostischer „Work-up“ neuropathischer Schmerzen in der klinischen Praxis: Quantitative sensorische Testung als komplementäres Verfahren zur konventionellen Elektrophysiologie“. *Klin Neurophysiol.* 2009;40(03):177-82.
41. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede R-D, Rolke R. Quantitative sensorische Testung. *Der Schmerz.* 2014;28(6):635-48.
42. Treede RD, Magerl W. Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. *Progress in brain research.* 2000;129:331-41.
43. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet (London, England).* 1999;353(9168):1959-64.
44. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherrens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006;123(3):231-43.
45. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European journal of pain (London, England).* 2006;10(1):77-88.
46. Freynhagen R, Wirz S, Rolke R. Diagnosis of neuropathic pain. *Ther Umsch.* 2011;68(9):495-500.
47. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-70.
48. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke.* 1996;27(10):1817-20.
49. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology.* 2006;5(7):603-12.
50. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal.* 1965;14:56-61.

51. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996;34(3):220-33.
52. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83.
53. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
54. Montorio I, Izal M. The Geriatric Depression Scale: a review of its development and utility. *International psychogeriatrics*. 1996;8(1):103-12.
55. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*. 2006;22(10):1911-20.
56. Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M. Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2002;16(4):263-70.
57. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992;50(2):133-49.
58. Geissner E. The Pain Perception Scale - a differentiated and change-sensitive scale for assessing chronic and acute pain. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1995;34(4).
59. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. 2007;129(3):256-9.
60. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004;35(2):502-6.
61. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(4):765-8.
62. Gass A, Röther J, Gaa J. Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie - Teil 2: Klinische Einsatzmöglichkeiten. *Akt Neurol*. 1999;26(07):309-17.

63. Röther J, Gass A, Busch E. Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie - Teil 1: Tierexperimentelle Ergebnisse. *Akt Neurol.* 1999;26(07):300-8.
64. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krutzelmann A, Fiehler J, Gerloff C. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Annals of neurology.* 2009;65(6):724-32.
65. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *The Lancet Neurology.* 2006;5(9):755-68.
66. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine.* 1995;34(4):537-41.
67. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology.* 2003;45(8):532-5.
68. Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. 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.
69. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, Wintermark M, Maghraoui A, Faouzi M, Croquelois A, Ntaios G. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke.* 2010;41(11):2491-8.
70. Kessner SS, Schlemm E, Cheng B, Bingel U, Fiehler J, Gerloff C, Thomalla G. Somatosensory Deficits After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(5):1116-23.
71. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain - neurological symptoms and pain characteristics. *Pain.* 1989;36(1):13-25.
72. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain.* 1995;61(2):187-93.
73. Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):590-5.

74. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132 Suppl 1(Suppl 1):S26-45.
75. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005;2(3):137-45.
76. Lue YJ, Wang HH, Cheng KI, Chen CH, Lu YM. Thermal pain tolerance and pain rating in normal subjects: Gender and age effects. *European journal of pain (London, England)*. 2018;22(6):1035-42.
77. Torgen M, Swerup C. Individual factors and physical work load in relation to sensory thresholds in a middle-aged general population sample. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86(5):418-27.
78. Riley JL, 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998;74(2-3):181-7.
79. Sackley C, Brittle N, Patel S, Ellins J, Scott M, Wright C, Dewey ME. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke*. 2008;39(12):3329-34.
80. Bowsher D. Central post-stroke ('thalamic syndrome') and other central pains. *Am J Hosp Palliat Care*. 1999;16(4):593-7.
81. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989;37(2):173-85.
82. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier Health Sciences; 2013.
83. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61(2):177-86.
84. 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(3):357-66.

85. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain - a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989;37(2):173-85.
86. Haroutounian S, Ford AL, Frey K, Nikolajsen L, Finnerup NB, Neiner A, Kharasch ED, Karlsson P, Bottros MM. How central is central poststroke pain? The role of afferent input in poststroke neuropathic pain: a prospective, open-label pilot study. *Pain*. 2018;159(7):1317-24.
87. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*. 2003;102(1-2):1-8.
88. Baumgartner 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):141-51.
89. Treede RD. The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain*. 2019;160 Suppl 1:S66-S9.
90. Hansen C, Hopf HC, Treede RD. Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation. *Brain*. 1996;119 (Pt 5):1729-36.
91. Körner SC. Die Beeinflussbarkeit der Sensibilität an symmetrischen Hautgebieten bei einseitiger Hirnschädigung und bei Gesunden. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1937;145(1):116-30.
92. Essing JP, Gersten JW, Yarnell P. Light touch thresholds in normal persons and cerebral vascular disease patient: bilateral deficit after unilateral lesion. *Stroke*. 1980;11(5):528-33.
93. Kim JS. Bilateral perioral sensory symptom after unilateral stroke: does it have a localizing value? *J Neurol Sci*. 1996;140(1-2):123-8.
94. Kim JS. Delayed-onset ipsilateral sensory symptoms in patients with central poststroke pain. *Eur Neurol*. 1998;40(4):201-6.
95. Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):5-20.
96. Krause T, Asseyer S, Taskin B, Floel A, Witte AV, Mueller K, Fiebach JB, Villringer K, Villringer A, Jungehulsing GJ. The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb Cortex*. 2016;26(1):80-8.

97. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol.* 2000;83(3):1770-6.
98. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One.* 2014;9(9):e106133.
99. Cauda F, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Cocito D, Paolasso I, Isoardo G, Geminiani G. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(7):806-11.
100. Craig AD. The functional anatomy of lamina I and its role in post-stroke central pain. *Progress in brain research.* 2000;129:137-51.
101. Weiner H, Mayer E. *Der Organismus in Gesundheit und Krankheit: Auf dem Weg zu einem integrierten biomedizinischen Modell: Folgerungen für die Theorie der psychosomatischen Medizin. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie.* 1990;40(3-4):81-101.
102. Bertalanffy Lv. *General System Theory. BiologiaGeneralis.* 1949.
103. Engel GL. *Psychisches Verhalten in Gesundheit und Krankheit: ein Lehrbuch für Ärzte, Psychologen und Studenten.* Huber; 1976.
104. Adachi Y, Kimura H, Sato N, Nagashima W, Nakamura K, Aleksic B, Yoshida K, Fujimoto Y, Nakashima T, Ozaki N. Preoperative level of depression is a predictor of postoperative levels of depression in patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(4):311-7.
105. Ocalan R, Akin C, Disli ZK, Kilinc T, Ozlugedik S. Preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing septoplasty. *B-ent.* 2015;11(1):19-23.
106. O'Connell C, Azad TD, Mittal V, Vail D, Johnson E, Desai A, Sun E, Ratliff JK, Veeravagu A. Preoperative depression, lumbar fusion, and opioid use: an assessment of postoperative prescription, quality, and economic outcomes. *Neurosurg Focus.* 2018;44(1):E5.
107. Laux LG, P., Schaffner P, Spielberger CD. *Das State-trait-Angstinventar (STAI).* Hogrefe, Göttingen. 1981.
108. Schön J, Gerlach K, Hüppe M. Einfluss negativer Stressverarbeitung auf postoperatives Schmerzerleben und -verhalten. *Schmerz (Berlin, Germany).* 2007;21(2):146-53.

109. Duchow J, Schlöricke E, Hüppe M. Selbstbeurteilte Schmerzempfindlichkeit und postoperativer Schmerz. *Schmerz* (Berlin, Germany). 2013;27(4):371-9.
110. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1645-57.
111. Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(1):62-9.
112. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. 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.

Anhang

CSB - Centrum für Schlaganfallforschung

Case Report Form

„Funktionell-kernspintomographische, elektrophysiologische und klinisch-psychophysikalische (Längsschnitt-) Untersuchung bei Patienten mit Hirninfarkten innerhalb des sensorimotorischen Systems im Akut- und chronischen Stadium“

Visite 1

Somatosensory-Stroke Projekt										
Patientenpseudonym										
Datum der Visite:										

Verantwortliche Leiter der Studie:

Dr. med Jan Jungehülsing

Centrum für Schlaganfallforschung (CSB), Charité Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

Tel: +49 - (0)30 - 8445 4080

Fax: +49 - (0)30 - 8445 4099

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym																				
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table>																				

CRF akute Patienten Visite 1

1) Übersicht

Datum	
Prüferarzt	
Alter und Geschlecht	

Schlaganfall V1			
Akut	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Chronisch Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Symptombeginn			
Symptome/Anamnese			
Lyse	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Datum und Uhrzeit

Sensibles Defizit V1			Schmerzen V1		
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Betroffene Seite	Links <input type="checkbox"/>	Rechts <input type="checkbox"/>	Betroffene Seite	Links <input type="checkbox"/>	Rechts <input type="checkbox"/>

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym										
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>										

2) Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ja	Nein
Alter 18 – 75 J	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Somatosensorisches Defizit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lokalisation des Infarktes		
<i>a. solitärer kortikaler Hirninfarkt im MCA-Gebiet oder</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>b. solitärer Hirninfarkt im posterioren Thalamus (PCA- Gebiet) oder</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>c. solitärer Hirninfarkt im Bereich der inneren Kapsel oder</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>d. Kombination aus b. + c.</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>e. Hirnstamminfarkt</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausschlusskriterien	Ja	Nein
MRT-Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine Einwilligungsfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall ≤ 24 h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarktareal > 50% des MCA-Gebiet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hochgradige Hemiparese bzw. Hemiplegie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Multiple akute Infarkte in mehreren Stromgebieten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ältere Infarkte in sensorimotorisch relevanten Hirnregionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demenzielles Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Multiinfarktsyndrom und/oder ausgeprägte Atrophie oder Leukenzephalopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorbestehende neurodegenerative Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht mobilisierbarer Patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maligne Grunderkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige schwere Begleiterkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym
V1	Datum	Prüferkürzel	<input type="text"/>

Einwilligung in	Ja	Nein
„Ruhemessung und QST“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„fMRT“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„EEG“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2a) Allgemeine klinisch-neurologische Untersuchung V1

Motorik/ Bewegung	Ja	Nein	Kraftgrade und Seite/ Bemerkung
Paresen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fazial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Koordination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tremor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ataxie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Bemerkungen:

Sensible Erscheinungen im Bereich des Defizits

	Gesicht	OE	UE	Seit wann	Genaue Lok.
Pelzig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Taub	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Geschwollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Kribbeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
ziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Drücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Reißen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sonstiges:	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym												
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table>												

Beschreibung der aktuellen sensiblen Erscheinungen durch den Pat.

Für wie schmerzempfindlich halten Sie sich auf einer Skala von 1-10 selbst?										
<table border="1"> <tr> <td>1 <input type="checkbox"/></td> <td>2 <input type="checkbox"/></td> <td>3 <input type="checkbox"/></td> <td>4 <input type="checkbox"/></td> <td>5 <input type="checkbox"/></td> <td>6 <input type="checkbox"/></td> <td>7 <input type="checkbox"/></td> <td>8 <input type="checkbox"/></td> <td>9 <input type="checkbox"/></td> <td>10 <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	
Bemerkungen:										

1: komplett schmerzempfindlich, 10: maximal schmerzempfindlich

Hatten Sie bisher stark schmerzhafte Ereignisse (Unfälle, OPs, Geburten...)?

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym
V1	Datum	Prüferkürzel	<input type="text"/>

2b) klin. Sensibilitätsprüfung V1

Betroffenste chene Körperseite (kontralateral zur Läsion)	Links <input type="checkbox"/>	Rechts <input type="checkbox"/>
---	--------------------------------	---------------------------------

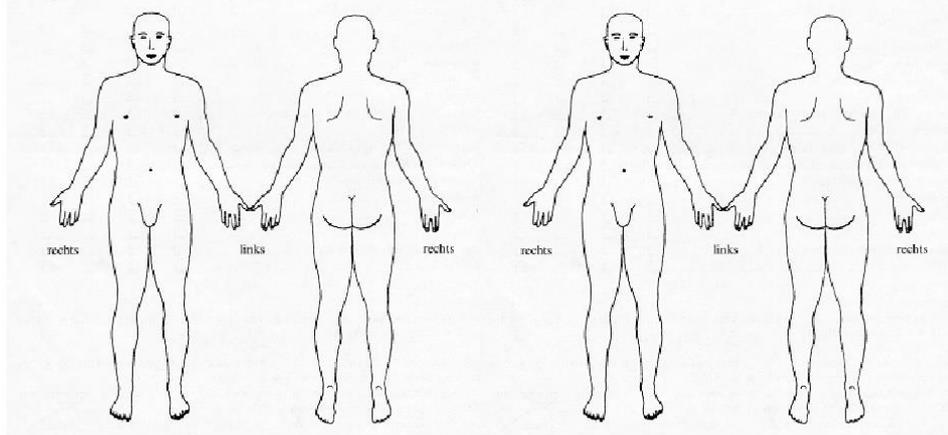
Werte nur für die betroffene Seite (im Vgl. zur gesunden) eintragen

Berührung (Wattebausch)	Normal	Vermindert	Erhöht	Anmerkung
Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
UA (Oberseite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Handrücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thenar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Unterschenkel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fußrücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Temperatur	Normal	Vermindert	Erhöht	Anmerkung
Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
UA (Oberseite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Handrücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thenar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Unterschenkel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fußrücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pinprick (Frey Haare)	Normal	Vermindert	Erhöht	Anmerkung
Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
UA (Oberseite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Handrücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thenar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Unterschenkel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fußrücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym										
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>										

Positive und Negative sensorische Phänomene - Lokalisation



Pos. Phänomene	Neg. Phänomene

3) QST Messung V1

Durchgeführt	Ja <input type="checkbox"/>	Datum:	Nein <input type="checkbox"/>
--------------	-----------------------------	--------	-------------------------------

MRT-Untersuchung V 1

Durchgeführt	Ja <input type="checkbox"/>	Datum:	Nein <input type="checkbox"/>
--------------	-----------------------------	--------	-------------------------------

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym
V1	Datum	Prüferkürzel	<input type="text"/>

4) Übersicht klinische und quantitative Sensibilitätsprüfung V1

Werte nur für die betroffene Seite (im Vgl. zur gesunden) eintragen

Betroffene Körperseite	Rechts <input type="checkbox"/>	Links <input type="checkbox"/>	
	Normal	Vermindert	Erhöht
Berührung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temperatur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spitz-Stumpf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	Anmerkung
Allodynie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dysästhesie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Parästhesie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Negative sensorische Phänomene			Lokalisation
Hypästhesie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Hypalgesie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Thermhypästhesie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Pallhypästhesie (<6/8)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Graphästhesie	Nicht intakt <input type="checkbox"/>	Intakt <input type="checkbox"/>	
Stereognosie	Nicht intakt <input type="checkbox"/>	Intakt <input type="checkbox"/>	
Geschmack	Nicht intakt <input type="checkbox"/>	Intakt <input type="checkbox"/>	
Lageempfinden	Nicht intakt <input type="checkbox"/>	Intakt <input type="checkbox"/>	
Bewegungsempfinden	Nicht intakt <input type="checkbox"/>	Intakt <input type="checkbox"/>	
Bemerkungen			
Positive sensorische Phänomene			Lokalisation
Parästhesien	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Dysästhesien	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Hyperästhesien	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Hyperalgesie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym										
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>										

Thermhyperästhesie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Spontanschmerzen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Allodynie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Mechan. Reiz			
Dynamisch (Watte)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Statisch (Druck)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Temperaturreiz			
Kalt	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Warm	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Chem. Reiz	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Punktförmig	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Zeitl. Summation	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Bemerkungen			

5) Krankengeschichte

Risikofaktoren	Ja	Nein	Kommentar	
aHTN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Nikotin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypercholesterinämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
VHF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adipositas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Erkrankungen	Ja	Nein	Kommentar	Seit wann
Chronisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Kardiovaskulär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym																					
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table>																					

Gastroenterologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Rheumatologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Immunologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hämatologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Orthopädisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sonstige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Neurologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
PNP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
M. Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Bandscheibenvorfall/Nervenkompress. syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Weiteres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Psychiatrisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Unfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Operationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Version 3.0

Somatosensory-Stroke Projekt			Patientenpseudonym										
V1	Datum	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										

6) Medikation

nur als Studien-relevant erachtete Medikation eintragen

Wirkstoff und/ oder Präparatename	Dosis und Applikation	Appl.schema	Indikation	Seit wann
<i>Akute Schmerzmedikation</i>				
<i>Chronische Schmerzmedikation</i>				
<i>Sonstige Medikation</i>				

Version 3.0

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym													
Datum	V1	Prüferkürzel	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>													

PUNKTWERTEBOGEN FÜR DEN NIHSS			
1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) Wach , unmittelbar antwortend (1) Benommen , aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) Somnolent , bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) (3) Koma , antwortet nur mit motorischen o. vegetativen Reflexen o. reagiert gar nicht, ist schlaff u. ohne Reflexe	
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter Beantwortet beide Fragen richtig (1) Beantwortet eine Frage richtig (2) Beantwortet keine Frage richtig <i>Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet</i>	
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen führt beide Aufgaben richtig aus (1) führt eine Aufgabe richtig aus (2) führt keine Aufgabe richtig aus	
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal (1) „ Partielle Blickparese “ Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese) <i>(Anmerkung: auch bei unzureichender Kooperation = 1)</i> (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese , die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann	
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung (1) partielle Hemianopsie (e. g. Quadrantenanopsie) (2) komplette Hemianopsie bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikaler Blindheit) <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit = 0</i>	
4	Fazialisparese	(0) normale symmetrische Bewegungen (1) geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) (2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) (3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (Fehlende Bewegungen oberer und unterer Teil des Gesichts)	
5	Motorik Arme	(0) kein Absinken , (die Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten) (1) Absinken , (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sek. ab; das Bett (oder eine andere Unterlage) wird nicht berührt) (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich ; (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft , Extremität fällt (4) Keine Bewegung <i>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Null Punkte!</i>	Linker Arm Rechter Arm
6	Motorik Beine	(0) kein Absinken , (Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position) (1) Absinken , (Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht) (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft ; (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden) (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft , Bein fällt sofort auf das Bett (4) Keine Bewegung <i>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Null Punkte!</i>	Linkes Bein Rechtes Bein
7	Extremitäten-ataxie	(0) fehlend <i>Anmerkung: Wird bei Verständnisschwierigkeiten oder Plegie als fehlend gewertet!</i> (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden Welche Extremität? <i>Re Arm</i> <input type="checkbox"/> <i>Li Arm</i> <input type="checkbox"/> <i>Re Bein</i> <input type="checkbox"/> <i>Li Bein</i> <input type="checkbox"/>	
8	Sensibilität	(0) Normal ; kein Sensibilitätsverlust (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.	
9	Sprache	(0) Keine Aphasie; normal (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen. (2) Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt: Der Zuhörer muß das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen. (3) Stumm, globale Aphasie ; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis (auch bei Koma)	
10	Dysarthrie	(0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden (2) Schwer , die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch <i>Bitte Intubation oder andere mechanische Behinderungen angeben! Sie werden mit Null Punkten bewertet!</i>	
11	Auslöschung u. Nichtbeachtung (Neglect)	(0) Keine Abnormalität (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität . Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit = 0</i>	
Gesamtpunktwert			SUMME

Nach Brott et al. (1989) und Berger K. et al. (1999). Weitere Anmerkungen durch M. Klein, C. Nolte, G.J. Jungehülsing, A. Villringer im August 2000

Version 3.0

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

Rankin Scale – deutsche Version	
<i>zutreffende Aussage bitte ankreuzen!</i>	
0	Ich leide unter keinerlei Symptomen
1	Trotz leichter Symptome leide ich unter „keinerlei“ wesentlichen Funktionseinschränkungen und kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten.
2	Ich leide unter „geringgradigen“ Funktionseinschränkungen und bin unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten. Ich bin aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen.
3	Ich leide unter „mäßiggradigen“ Funktionseinschränkungen und bedarf einiger Unterstützung. Ich bin aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen.
4	Ich leide unter „mittelschweren“ Funktionseinschränkungen und bin unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, und unfähig ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5.	Ich leide unter „schweren“ Funktionseinschränkungen. Ich bin bettlägerig, inkontinent und bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Die befragte Person ist verstorben.

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

Barthel-Index Fragebogen

1. Essen	
Ich bin beim Essen vollständig unabhängig und benutze Geschirr und Besteck.	10
Ich brauche beim Essen Hilfe z.B. beim Schneiden.	5
Ich bin völlig hilfsbedürftig	0

2. Transfer vom Bett-Stuhl Transfer	
Der Transfer vom Bett zum Stuhl gelingt mir völlig unabhängig hin und zurück.	15
Für den Transfer vom Bett zum Stuhl und zurück benötige ich minimale Assistenz oder Aufsicht.	10
Das Aufsetzen im Bett ist mir möglich, für den Transfer benötige ich Hilfe.	5
Ich bin bettlägerig. Ein Aufsetzen ist mir alleine nicht möglich.	0

3. Waschen	
Ich bin in der Lage, mir selbstständig das Gesicht zu waschen, mir beispielsweise die Haare zu kämmen, mich zu rasieren oder mich zu schminken.	5
Zum Waschen benötige ich Hilfe.	0

4. Toilettengang	
Ich bin in der Lage unabhängig auf die Toilette zu gehen (incl. Analreinigung).	10
Ich benötige Hilfe beim Toilettengang, z.B. beim An- oder Auskleiden und/oder bei der Reinigung.	5
Ich kann die Toilette und/oder einen Nachtstuhl nicht benutzen.	0

5. Baden	
Ich bin in der Lage ohne jede Hilfe zu baden oder zu duschen.	5
Zum Baden oder Duschen brauche ich Hilfe.	0

Version 3.0

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

6. Gehen in Ebene oder Rollstuhlfahren	
Ich bin in der Lage 50 Meter unabhängig (evtl. mit Gehhilfe) zu gehen.	15
Ich bin in der Lage 50 Meter mit personeller Hilfe zu gehen.	10
Ich bin in der Lage selbstständige 50 Meter mit dem Rollstuhl zu fahren.	5
Ich bin nicht in der Lage mich 50 Meter mit dem Rollstuhl fortzubewegen.	0

7. Treppensteigen	
Ich bin in der Lage unabhängig (ggf. mit Gehhilfe) Treppen zu steigen.	10
Zum Treppensteigen brauche ich Hilfe oder Unterstützung.	5
Ich bin nicht in der Lage Treppen zu steigen.	0

8. Ankleiden	
Ich bin in der Lage mich unabhängig incl. Schuhe anzuziehen.	10
Beim Ankleiden bin ich hilfsbedürftig. Kann mich aber teilweise selbst ankleiden.	5
Beim Ankleiden bin ich völlig hilfsbedürftig.	0

9. Kontrolle des Stuhlgang	
Ich bin voll kontinent für Stuhlgang.	10
Ich bin teilweise inkontinent für Stuhlgang mit Inkontinenz maximal 1x pro Woche.	5
Ich bin häufiger als 1x pro Woche inkontinent für Stuhlgang.	0

10. Urinkontrolle	
Ich bin voll kontinent für Wasserlassen.	10
Ich bin teilweise inkontinent für Wasserlassen mit Inkontinenz maximal 1x in 24 Stunden.	5
Ich bin häufiger als 1x in 24 Stunden inkontinent für Wasserlassen Kontinent Teilweise inkontinent.	0

Summe:

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

2) GDS-30 (pre-stroke Version)			
Auskunft gibt: Patient <input type="checkbox"/> Angehöriger <input type="checkbox"/> , nämlich:			
		Ja	Nein
1	Waren Sie vor dem Schlaganfall im Wesentlichen zufrieden mit Ihrem Leben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Haben Sie vor dem Schlaganfall viele Ihrer Interessen/ Aktivitäten aufgegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Leben leer war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Waren Sie oft gelangweilt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Haben Sie zuversichtlich in die Zukunft geschaut?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Haben Ihnen Gedanken zu schaffen gemacht, die Ihnen nicht aus dem Kopf wollten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Hatten Sie meistens gute Laune?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Waren Sie besorgt darüber, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen könnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Haben Sie sich die meiste Zeit glücklich gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Haben Sie sich oft hilflos gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Waren Sie oft unruhig und nervös?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Haben Sie es vorgezogen zu Hause zu bleiben, anstatt auszugehen und sich mit etwas Neuem zu beschäftigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Haben Sie sich oft Sorgen um die Zukunft gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hatten Sie den Eindruck, in letzter Zeit mit dem Gedächtnis mehr Probleme als sonst gehabt zu haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Haben Sie es schön gefunden jetzt in dieser Zeit zu leben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Haben Sie sich oft niedergeschlagen und bedrückt gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Haben Sie sich, so wie Sie vor ein paar Wochen waren, wertlos gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Haben Sie sich viele Gedanken über die Vergangenheit gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Haben Sie das Leben sehr aufregend gefunden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Hat es Ihnen Mühe bereitet neue Aufgaben zu beginnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Haben Sie sich voller Energie gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Situation hoffnungslos sei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Hatten Sie den Eindruck, dass es den meisten Menschen besser geht als Ihnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Haben Sie sich oft über Kleinigkeiten aufgeregt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	War Ihnen oft nach Weinen zumute?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Hatten Sie Schwierigkeiten sich zu konzentrieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Haben Sie sich darauf gefreut morgens aufzustehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Haben Sie gesellige Zusammenkünfte vermieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	War es für Sie einfach Entscheidungen zu treffen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Konnten Sie in der letzten Woche vor dem Schlaganfall klare Gedanken fassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Version 3.0

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

3) Lebensqualität (SF12) (L)

Bei diesen Fragen geht es um die **Beurteilung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes**. Ihre Antworten ermöglichen, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

L-1. Wie würden Sie Ihren **Gesundheitszustand im Allgemeinen** beschreiben?
 ausgezeichnet sehr gut gut weniger gut schlecht

Im Folgenden sind einigen Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie **durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt**? Wenn ja, wie stark?

L-2. Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staub saugen, kegeln, Tennis spielen
 ja, stark eingeschränkt ja, etwas eingeschränkt nein, überhaupt nicht eingeschränkt

L-3. Mehrere Treppenabsätze steigen
 ja, stark eingeschränkt ja, etwas eingeschränkt nein, überhaupt nicht eingeschränkt

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen **aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

L-4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte. ja nein
 L-5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun. ja nein

Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen **aufgrund seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

L-6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte. ja nein
 L-7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten. ja nein

L-8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen **bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zuhause und im Beruf behindert**?
 überhaupt nicht ein bisschen mäßig ziemlich sehr

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den **vergangenen 4 Wochen** gegangen ist (bitte kreuzen Sie in jeder Zeile den Begriff an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).
 Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen** ...

L-9. ruhig und gelassen...
 immer meistens ziemlich manchmal selten nie
 L-10. voller Energie...
 immer meistens ziemlich manchmal selten nie
 L-11. entmutigt und traurig...
 immer meistens ziemlich manchmal selten nie

L-12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre **Kontakte zu anderen Menschen** (Besuche bei Freunden, Bekannten, usw.) beeinträchtigt ?
 immer meistens manchmal selten nie

Version 3.0

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

4) Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen? übliche Uhrzeit:
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind? in Minuten:
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden? übliche Uhrzeit:
4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.) Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- c) ... weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Version 3.0

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

e) ... weil Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

Somatosensory Stroke Projekt			Patientenpseudonym
Datum	V1	Prüferkürzel	<input type="text"/>

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wach zubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner/Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

QST-Befundbogen			Name:		
Initialen / ID:			Diagnose:		
Geschlecht:			Betroffene Region:		
Untersuchungsdatum:			Schmerzstärke /100:		
Geburtsdatum:			Kontroll-Areal:		
Alter (Jahre):			Test-Areal:		
Test	Nr.	Modalität	Kontroll-Areal:		Test-Areal:
A.		Thermische Testung		z	z
	1.	CDT: Kaltschwelle (Differenz von Basistemperatur 32 °C)	°C		°C
	2.	WDT: Warmschwelle (Differenz von Basistemperatur 32 °C)	°C		°C
	3.	TSL: Thermische Unterschiedsschwelle	°C		°C
	4.	PHS: Paradoxe Hitzeempfindungen	/3		/3
	5.	CPT: Kälteschmerzschwelle	°C		°C
	6.	HPT: Hitzeschmerzschwelle	°C		°C
B.	7.	MDT: Mechanische Detektionsschwelle	mN		mN
C.	8.	MPT: Mechanische Schmerzschwelle	mN		mN
D.		Reiz-/Antwort-Funktionen			
	9.	MPS: Schmerzsensitivität für Nadelreize (mittlere Empfindungsstärke)			
	10.	ALL: Dynamisch mechanische Allodynie (mittlere Empfindungsstärke)			
E.	11.	WUR: Windup Quotient (Empfindungsstärke der Reizserie 1 Hz/Einzelreiz)			
F.	12.	VDT: Vibrationsschwelle	/8		/8
G.	13.	PPT: Druckschmerzschwelle über Muskel	kPa		kPa

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Maidhof, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktoren für die Entstehung zentraler neuropathischer Schmerzen nach einem Schlaganfall im somatosensorischen System / Predictors of central post stroke pain after stroke in the somatosensory system“ selbstständig und ohne nicht offengelegte 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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 dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. Gerhard Jan Jungehülsing, Prof. Dr. Arno Villringer und Dr. Thomas Krause für die Überlassung des Themas, der hervorragenden Betreuung und wertvollen Anregungen über die gesamte Zeit der Erstellung der Arbeit. Eure klinische und wissenschaftliche Erfahrung schaffte für mich eine inspirierende und konstruktive Atmosphäre in der Arbeitsgruppe. Durch die freundliche Zusammenarbeit fühlte ich mich nicht nur gut begleitet, sondern schnell als Teil des Teams.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich Frau Dr. Eva Susanna Asseyer, die mit ihrer Erfahrung im Bereich der Daten von chronischen Schmerzpatienten einen wesentlichen Teil zur Auswertung und Interpretation der Ergebnisse beigetragen hat. Ich danke dir für die liebevolle Zusammenarbeit, die anregenden Diskussionen und konstruktive Kritik zu meiner Arbeit.

Vielen Dank auch an Frau Dr. Kersten Villringer, die Fragen bezüglich der bildgebenden Daten stets schnell, zuverlässig und ausführlich beantwortete.

Ich bedanke mich bei Max, der mir mit seiner fachlichen Expertise in der Informatik zur Seite stand und bei der Erstellung von Grafiken eine große Hilfe war.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während meiner gesamten Studienzeit und darüber hinaus immer tatkräftig unterstützt und stets ein offenes Ohr für mich hatte. Insbesondere bei meinem Bruder möchte ich mich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Zuletzt möchte ich mich beim Team des Centrums für Schlaganfallforschung der Charité und allen Teilnehmenden bedanken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.