

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

**Veränderungen der Wahrnehmung
bei
Schmerzsyndromen und Bewegungsstörungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tina Mainka-Frey

Eingereicht: Juli 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Bedeutung der Wahrnehmung in der Pathophysiologie und Diagnostik	4
1.1.1 ... von Schmerzsyndromen.....	4
1.1.2 ... von Bewegungsstörungen.....	6
1.2 Untersuchte Erkrankungen	7
1.2.1 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS).....	7
1.2.2 Hereditäre Erythromelalgie	7
1.2.3 Gilles-de-la-Tourette-Syndrom.....	8
1.2.4 Isolierte fokale Dystonie	8
1.3 Methoden zur Quantifizierung verschiedener Aspekte der menschlichen Wahrnehmung....	9
1.3.1 Quantitative Sensorische Testung	9
1.3.2 Taktile Diskrimination.....	11
1.3.3 Libet-Paradigma.....	13
1.4 Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten	14
2 Eigene Arbeiten.....	15
2.1 Comparison of muscle and joint pressure-pain thresholds in patients with complex regional pain syndrome and upper limb pain of other origin.	15
2.2 Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile.	24
2.3 Intact organization of tactile space perception in isolated focal dystonia.	40
2.4 Skin stretch modulates tactile distance perception without central correction mechanisms.....	48
2.5 Learning volition: A longitudinal study of developing intentional awareness in Tourette syndrome.	59
3 Diskussion	68
3.1 Pathophysiologische Schmerzmechanismen beim Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom und der hereditären Erythromelalgie	68
3.2 Diskrimination taktiler Reize und kortikale Repräsentation bei der Dystonie	70
3.3 Bewusste Handlungsintention im Spektrum zwischen willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungsabläufen.....	74
4 Zusammenfassung	77
5 Literaturangaben	78
6 Danksagung.....	90
7 Erklärung	91

ABKÜRZUNGEN

CDT	Cold detection threshold, Kälteerkennungsschwelle
CPT	Cold pain threshold, Kälteschmerzschwelle
CRPS	Complex regional pain syndrome, Komplexes regionales Schmerzsyndrom
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DMA	Dynamic mechanical allodynia, dynamische mechanische Allodynie
ENG	Elektroneurographie
HPT	Heat pain threshold, Hitzeschmerzschwelle
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MDT	Mechanical detection threshold, mechanische Detektionsschwelle
MPS	Mechanical pain sensitivity, mechanische Schmerzempfindlichkeit
MPT	Mechanical pain threshold, mechanische Schmerzschwelle
NRS	Numeric rating scale, numerische Ratingskala
PHS	Paradoxical heat sensation, paradoxe Hitzeempfindung
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PPT	Pressure pain threshold, Druckschmerzschwelle
QST	Quantitative Sensorische Testung
ROC	Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve
ROI	Region of Interest, interessierender Bereich
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
TSL	Thermal sensory limen, thermische Unterschiedsschwelle
VDT	Vibration detection threshold, Vibrationsdetektionsschwelle
WDT	Warmth detection threshold, Wärmedetektionsschwelle
WUR	Wind-up ratio, "Wind-Up" Verhältnis

1 EINLEITUNG

Die differenzierte Wahrnehmung des eigenen Körpers und unserer Umgebung ist eine fundamentale Voraussetzung für das menschliche Handeln: Das Gefühl von schmerzhafter Hitze führt zu einem unmittelbaren Wegziehen der Hand vom Feuer, die Veränderung des Drucks auf den Fingerspitzen verrät, ob die Tastenanschläge erfolgreich sind und die Wahrnehmung eines zu schnell pochenden Herzschlags signalisiert, dass das Steigen der Treppenstufen wohl zu sportlich war.

Es ist dabei unschwer vorzustellen, dass eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung von Signalen aus dem eigenen Körper und der Umwelt sowie der daraus resultierenden Handlungsintentionen weitreichende Folgen für ein Individuum haben kann. Inwieweit quantitativ messbare Veränderungen verschiedener Aspekte der menschlichen Wahrnehmung Aufschluss über die Pathophysiologie von Schmerzsyndromen und Bewegungsstörungen geben oder gar als diagnostischer Marker für spezifische Erkrankungen herangezogen werden können, ist Gegenstand der folgenden Arbeit.

1.1 BEDEUTUNG DER WAHRNEHMUNG IN DER PATHOPHYSIOLOGIE UND DIAGNOSTIK

1.1.1 ... von Schmerzsyndromen

Die International Association for the Study of Pain definiert Schmerz als eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung verbunden ist oder dieser ähnelt (1). Primär entsteht Schmerz durch die Aktivierung von Nozizeptoren und ist somit an sich schon ein Teil unserer Wahrnehmung (2). Phylogenetisch betrachtet ist Schmerz unabdingbar, um unseren Körper vor möglichen Schäden zu bewahren. Wie gefährlich ein Leben ohne Schmerz für ein Individuum ist, wird bei Menschen deutlich, die aufgrund genetischer Defekte keinen Schmerz wahrnehmen können: Verbrennungen, Frakturen, Haut- und Schleimhautverletzungen sind die Regel (3). Neben dem evolutionär sinnvollen Konzept von Schmerz als Schutzmechanismus, kann Schmerz auch ohne zugrunde liegende offensichtliche Gewebeschädigung entstehen oder zeitlich weit über die Gewebeschädigung und nachfolgenden vollständigen Heilungsprozess hinausgehen (4). Der Prozess der Chronifizierung von Schmerz ist komplex: Neben zahlreichen pathophysiologischen Vorgängen im peripheren und zentralen Nervensystem spielen auch Lernprozesse und Erwartungshaltung eine Rolle (5–8). Chronische Schmerzen stellen sowohl für das einzelne Individuum, seine soziale Teilhabe und Lebensqualität, als auch für die Gemeinschaft, beispielsweise aufgrund der mit chronischen Schmerzen verbundenen hohen direkten und indirekten Kosten für das Gesundheitssystem, ein weitreichendes Problem dar (9,10). Bis heute gelingt es nicht ausreichend Patient:innen mit chronischen Schmerzen effizient zu behandeln (11). Neben einer zügigen

Diagnosestellung sollte möglichst früh mit einer gezielten Therapie begonnen werden, womit womöglich langfristige, schwere Krankheitsverläufe vermieden werden könnten (12).

Es gibt bislang keine objektivierbaren Biomarker für Schmerz (13,14), so dass man zur Diagnosestellung von Schmerzerkrankungen auf die subjektive qualitative und quantitative Beschreibung des Schmerzempfindens der betroffenen Person angewiesen ist. Eine Möglichkeit die Schmerzintensität und -qualität standardisiert zu erfassen ist die Nutzung spezifischer Schmerzfragebögen (15–17). Hierzu muss die betreffende Person wach und kognitiv dazu in der Lage sein, die gestellten oder schriftlich vorgelegten Fragen beantworten zu können. Die wahrheitsgemäße Beantwortung der Fragen wird hierbei angenommen, Zweifel an der Wahrhaftigkeit der Aussagen können bei Inkongruenz der geschilderten Symptome mit dem präsentierten Verhalten der betroffenen Person aufkommen (14). Eine Fülle an behavioralen und physiologischen Surrogatmarkern wie beispielsweise ein schmerzverzerrtes Gesicht, veränderte Herz- oder Atemfrequenz, Schweißsekretion oder Pupillenweite können dazu herangezogen werden, Schmerzen indirekt zu beurteilen (14,18). Keiner dieser Marker kann jedoch auch nur ansatzweise als vollwertiger Stellvertreter für die Objektivierung von Schmerzen dienen (14).

Um sich möglichen pathophysiologischen Schmerzmechanismen zu nähern, können Schmerzschwellen und -intensität von verschiedenen Stimulusqualitäten (z.B. thermisch, mechanisch, chemisch) überprüft werden. Eine hierfür prädestinierte Untersuchung ist die quantitative sensorische Testung (QST), auf die später noch eingegangen wird (s. Abschnitt 1.3.1). Zwar ist dieses Assessment bei Durchführung eines standardisierten Protokolls unter Einhaltung genauer Instruktionen durchaus reliabel (19), jedoch ist man auch hier auf die subjektiven Angaben der untersuchten Personen angewiesen (20). Als Antwort auf kurze, gezielt applizierte Schmerzreize mittels Laser oder konzentrischen Elektroden können evozierte Potentiale über dem Cortex abgeleitet werden, was zumindest einen Grad an Objektivierbarkeit der wahrgenommenen schmerzhaften Stimuli bietet (20). Auch hier wird allerdings eine Reaktion auf evozierte Schmerzen und kein Korrelat spontan auftretender Schmerzen untersucht. Zwar wurden auch im Bereich der Bildgebung schon entscheidende Fortschritte gemacht, allerdings haben potentielle Biomarker für chronische Schmerzen noch keinen Einzug in die Praxis gehalten (21).

Trotz der geschilderten Einschränkungen und Schwächen bleibt die subjektive Selbsteinschätzung der Schmerzwahrnehmung im klinischen Alltag, aber auch im wissenschaftlichen Kontext weiterhin ein wichtiges Tool zu Erfassung der Schmerzcharakteristika. Darüber hinaus dienen psychophysikalische Messungen wie die QST, deren Ergebnisse ebenfalls auf der subjektiven Wahrnehmung der untersuchten Person beruhen, zum diagnostischen Repertoire, um Läsionen im somatosensorischen System zu detektieren und Einblicke in pathophysiologische Schmerzmechanismen zu erhalten (22).

1.1.2 ... von Bewegungsstörungen

Die Wahrnehmung von Berührungen erlaubt uns auf Einflüsse zu reagieren, die durch mechanischen Kontakt unseres Körpers mit unserer Umwelt entstehen. Dies ist ein phylogenetisch altes, aber konserviertes Konstrukt. Beispielsweise reagiert der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* mit seinem aus nur 302 Neuronen (23) bestehenden Nervensystem differenziert auf Berührungen: Kontakt mit der anterioren Körperseite führt zu einer Rückwärtsbewegung, Kontakt mit der posterioren Körperseite resultiert in einer Vorwärtsbewegung (24,25). Der Wurm versucht also, sich jeweils von einer Barriere oder einer drohenden Gefahr wegzubewegen.

Zielgerichtete Bewegungen beim Menschen sind ebenfalls abhängig von sensorischem Input. Neben visuellen Informationen, die allerdings verzichtbar sind, wenn man bedenkt, dass auch von Geburt an blinde Personen oder sehende Personen in absoluter Dunkelheit durchaus zielgerichtete Bewegungsabläufe vollführen können, sind vor allem die Propriozeption und Wahrnehmung von Berührungen wichtig für die Planung und Ausführung von Bewegungen (26). Propriozeptive Signale aus unseren Gelenken und Muskelspindeln geben Aufschluss über die Position des Körpers, insbesondere der Extremitäten (27,28). In Kombination mit einem impliziten Wissen über die Größe und Form verschiedener Körpersegmente kann auch die absolute Position des Körpers im Raum bestimmt werden (29). Der Verlust der taktilen Wahrnehmung führt zu deutlichen Einschränkungen in der Präzision ausgeführter Bewegungen. Feinmotorische Tätigkeiten werden nahezu unmöglich, ballistische Bewegungen überwiegen (30,31). Der Ausfall von taktilen Feedback-Mechanismen im Ablauf des motorischen Programms scheint sich demnach ungünstig auf die motorische Kontrolle auszuwirken (32).

Bewegungsstörungen wurden früher als Erkrankungen des motorischen Systems, insbesondere der Basalganglien und ihrer Schaltkreise, eingeordnet (33). Doch viele klassische Bewegungsstörungen zeigen bereits klinisch einen bemerkenswerten Einfluss sensorischer Prozesse auf die motorischen Abläufe: Bei manchen Syndromen helfen sensorische Reize gestörte Bewegungsabläufe zu initiieren (z.B. Durchbrechung von Freezing mittels visueller Stimuli beim Parkinsonsyndrom) oder unwillkürliche Bewegungen zu korrigieren (z.B. Berührung im Gesicht zur Korrektur einer Drehbewegung des Kopfes bei der Dystonie) (34). Hierdurch wird deutlich, dass Bewegungsabläufe durch sensorische Stimuli moduliert werden können. Die abnorme Wahrnehmung, Verarbeitung oder Integration sensorischer Reize könnte demnach zur Entstehung von pathologischen Bewegungsmustern beitragen (35). Die Aufklärung dieser pathophysiologischen Zusammenhänge könnte nicht nur zu einem besseren mechanistischen Verständnis der Erkrankungen führen, sondern womöglich auch therapeutische Ansätze aufzeigen (34).

1.2 UNTERSUCHTE ERKRANKUNGEN

1.2.1 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS)

Andauernde Schmerzen, typischerweise in der Tiefe der Extremität, sind das diagnostische Leitsymptom des Komplexen Regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) (36–38). Die Schmerzen treten meist nach einem Trauma auf, sind demgegenüber in ihrer Intensität aber unverhältnismäßig (36,37). So können beispielsweise prolongierte, überproportionale Schmerzen der Extremität nach einer Fraktur oder Bänderverletzung auf ein CRPS hindeuten (36). Neben Schmerzen gehört das Vorliegen von sensorischen (z.B. Allodynie), vasomotorischen (z.B. Seitendifferenz der Hauttemperatur), sudomotorischen (z.B. Seitendifferenz der Schweißsekretion), motorischen (z.B. eingeschränkter Bewegungsumfang) und trophischen (z.B. Veränderung des Haar- und Nagelwachstums) Symptomen und Zeichen zu den diagnostischen Kriterien des CRPS (37,38). Die Pathophysiologie des CRPS konnte bislang noch nicht komplett aufgeklärt werden. Mögliche Teilkomponenten umfassen entsprechend den vielfältigen klinischen Zeichen unter anderem neurogene Inflammation, mikrovaskuläre Auffälligkeiten, sowie eine Dysregulation im autonomen und sympathischen Nervensystem (39). Das nicht immer uniforme Bild des Syndroms kann die Diagnosestellung und damit Einleitung einer adäquaten Therapie erheblich verzögern, eine schlechtere Prognose ist oftmals die Folge (40). Apparative Zusatzdiagnostik, wie beispielsweise die 3-Phasen-Skelettszintigraphie, kann dazu beitragen, Umbauprozesse im betroffenen, aber schwer zugänglichen tiefen somatischen Gewebe sichtbar zu machen (41). Auch eine Druckhyperalgesie über der Muskulatur ist typisch für ein CRPS, jedoch nicht spezifisch und kann somit keinen Beitrag zur Sicherung der Diagnose leisten (42). Die Etablierung weiterer diagnostischer Marker wäre hilfreich, um die bislang rein klinischen Diagnosekriterien des CRPS ergänzen zu können.

1.2.2 Hereditäre Erythromelalgie

Bei einem weiteren seltenen Schmerzsyndrom, der hereditären Erythromelalgie (aus dem Griechischen: „erythros“, rot, „melos“, Gliedmaße und „algos“, Schmerz) treten intermittierende, attackenartige Schmerzen an den distalen Extremitäten zusammen mit einer Rötung und Überwärmung auf (43). Vor ungefähr 20 Jahren konnte die molekulargenetische Ursache dieser familiären Erkrankung, eine autosomal-dominante „gain of function“-Mutation im *SCN9A* Gen, erstmals entschlüsselt werden (44,45). Dieses Gen codiert für einen spannungsabhängigen Natriumionenkanal, $Na_v1.7$, der in weiten Teilen des (peripheren) Nervensystems, in somatosensorischen Spinalganglien und olfaktorischen Nervenzellen, wie auch in sympathischen Ganglien exprimiert wird (46) und somit unmittelbar an der Entstehung somatosensorischer und autonomer, insbesondere vasomotorischer Symptome bei diesem Syndrom beteiligt ist. Aufgrund der eindeutig definierten Ätiologie gilt die hereditäre Erythromelalgie als Modellerkrankung zur

Erforschung von Schmerz. Darüber hinaus sind „loss of function“-Mutationen im *SCN9A* Gen ebenso interessant, da solche Veränderungen zu einer angeborenen Unempfindlichkeit für Schmerzen führen („congenital insensitivity to pain“) (3,47). Dies ist ein vielversprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer analgetischer Substanzen (47). Die genaue phänotypische Charakterisierung von Patient:innen mit solchen ätiologisch klar definierten Syndromen ist die Basis zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Konsequenzen aus der genetisch determinierten Fehlfunktion des Na_v1.7.

1.2.3 Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, kurz Tourette-Syndrom, ist ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom, das sich bereits im Kindes- und Jugendalter manifestiert (48). Das Kernsymptom dieser primären Tic-Störung sind einfache und/ oder komplexe motorische und vokale Tics, wobei für die Diagnosestellung mindestens zwei motorische und ein vokaler Tic für mindestens ein Jahr bestehen müssen (48). Phänomenologisch unterscheidet sich ein einzelner motorischer oder vokaler Tic nicht von einer physiologischen Willkürhandlung. Im Gegensatz dazu treten Tics jedoch repetitiv und ohne ersichtlichen Bezug zur aktuellen Situation auf (49). Weiterhin erleben Patient:innen mit Tourette-Syndrom klassischerweise ein unangenehmes, drängendes Vorgefühl („premonitory urge“), das mit der Ausführung des Tics verschwindet, sich bei willentlicher Unterdrückung der Tics jedoch verstärkt (50). Über die hyperkinetische Bewegungsstörung hinaus leidet die Mehrzahl der Patient:innen mit Tourette-Syndrom an einem oder mehreren psychiatrischen Begleiterscheinungen, wie dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Zwangsstörungen, affektiven Störungen oder Zeichen aus dem Autismus-Spektrum, was die Komplexität dieses Syndroms, auch hinsichtlich der pathophysiologischen Grundlagen, unterstreicht (51,52). Diesbezüglich scheinen veränderten kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen, abnormen Lernprozessen, einer veränderten Interozeption, sowie Abweichungen in der Wahrnehmung eigener Handlungen eine besondere Bedeutung zuzukommen (53–55).

1.2.4 Isolierte fokale Dystonie

Die Dystonie ist eine weitere hyperkinetische Bewegungsstörung. Sie ist gekennzeichnet durch kontinuierliche oder intermittierende Muskelkontraktionen, die abnorme, oftmals repetitive Bewegungen und/ oder Haltungen verursachen (56). Es gibt generalisierte und fokale Formen der Dystonie, wobei bei fokalen Formen jeweils nur eine Körperregion betroffen ist (56). Hierzu zählen beispielsweise die cervikale Dystonie mit einer Beteiligung der Hals- und Nackenmuskulatur, die oftmals zu einer rotatorischen cervikalen Fehlstellung führt („Torticollis“) (57) und der Blepharospasmus, bei dem die dystone Aktivierung des M. orbicularis oculi und der lidnahen

Muskulatur einen vermehrten oder krampfhaften Augenschluss bedingt (58). Liegt ebenfalls eine oromandibuläre Dystonie vor, spricht man von einem Meige-Syndrom (59). Anders als die hier zunächst beschriebenen, eher persistierenden Formen der isolierten fokalen Dystonie, gibt es auch fokale Aufgaben-spezifische Dystonien, wie beispielsweise den Schreibkrampf. Hier kommt es nur bei der Ausübung spezieller feinmotorischer Programme zu einer dystonen Fehlinnervation der Hand, während andere feinmotorische Tätigkeiten problemlos ausgeführt werden können. Die fokalen Dystonien beginnen oft schleichend im höheren Erwachsenenalter, Aufgaben-spezifische Formen häufig früher, und sind bei isolierten Formen nicht von anderen fokal-neurologischen Defiziten begleitet. Eine spezifische Ursache kann meist nicht gefunden werden (56). Klinisch kann bei vielen Patient:innen eine „Geste antagonist“ beobachtet werden. Durch eine Berührung nahe dem betroffenen Areal können die dystonen motorischen Phänomene kurzzeitig unterdrückt oder zumindest gelindert werden (60). Diese Verknüpfung deutet bereits auf eine Beteiligung des somatosensorischen Systems in der Pathophysiologie der Dystonie hin, wobei bereits Hinweise auf eine gestörte temporale Verarbeitung somatosensibler Reize gefunden wurden. Hingegen ist die Rolle der räumlichen Verarbeitung somatosensibler Reize bislang nicht eindeutig geklärt (61,62).

1.3 METHODEN ZUR QUANTIFIZIERUNG VERSCHIEDENER ASPEKTE DER MENSCHLICHEN WAHRNEHMUNG

1.3.1 Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist eine Möglichkeit die Wahrnehmung von exterozeptiven Reizen in einem „sensorischen Profil“ zu erfassen (20). Bei diesem psychophysikalischen Verfahren werden thermische und mechanische Reize auf das zu untersuchende Hautareal aufgebracht. Nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) werden insgesamt 13 Parameter untersucht (s. *Abbildung 1*) (63). Für die Bestimmung der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen, sowie der paradoxen Hitzeempfindungen wird eine Thermode benutzt, die Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle erfolgt mit von-Frey-Haaren, die der Vibrationsdetektionsschwelle mit einer Rydel-Seiffer-Stimmgabel (63,64). Pinprick-Stimuli werden für die Evaluation der mechanischen Schmerzschwelle und Schmerzsensitivität genutzt, ein Druckalgometer zur Untersuchung der Druckschmerzschwelle über Muskeln. Pinsel, Wattestäbchen und Wattebausch werden zur Beurteilung einer Allodynie eingesetzt (63,64). Die sensorische Funktion in den einzelnen Domänen hängt unter anderem vom getesteten Körperareal, Alter und Geschlecht der untersuchten Person ab. Die einzelnen Parameter werden daher durch den Vergleich mit publizierten Normdaten z-transformiert und so für das sensorische Profil normiert (65–67).

Durch die QST wird die Funktion der verschiedenen Fasersysteme differenziert überprüft, beispielsweise werden Kälte- und Wärmereize über die dünn- und nicht-myelinisierten A δ - und C-

Fasern geleitet, während taktile Reize über die großkalibrigen A β -Fasern erfasst werden (68,69). Die zentrale Weiterleitung der Signale erfolgt dann, je nach Reizmodalität, über den Tractus spinothalamicus oder den Hinterstrang (70,71). Das sensorische Profil erlaubt eine Zuordnung von Minus- („loss of function“) und Pluszeichen („gain of function“) zu pathophysiologischen Mechanismen (72). Während das sensorische Profil gekennzeichnet durch die schwarzen Punkte in *Abbildung 1* einen physiologischen Befund darstellt, zeigt das sensorische Profil gekennzeichnet durch die weißen Dreiecke eine Kombination aus Minus- und Pluszeichen. Hier bestehen eine Hypästhesie für thermische und Pinprick-Reize, sowie paradoxe Hitzeempfindungen, was auf eine Schädigung der kleinkalibrigen Nervenfasern und zentrale Disinhibitionsprozesse hindeutet (68,72). Solch ein Befund wäre vereinbar mit einer Small-Fiber-Neuropathie. Das sensorische Profil gekennzeichnet durch die weißen Quadrate zeigt hingegen nur Pluszeichen in Form einer Hyperalgesie für thermische und mechanische Reize sowie einer Allodynie, was eine Kombination aus peripheren und zentralen Sensitivierungsprozessen anzeigt (72). Die genauere Stratifizierung pathophysiologischer Mechanismen mittels QST könnte zu einem effizienteren Design klinischer Studien und ultimativ zu einer individuell maßgeschneiderten Mechanismen-basierten analgetischen Therapie beitragen (22).

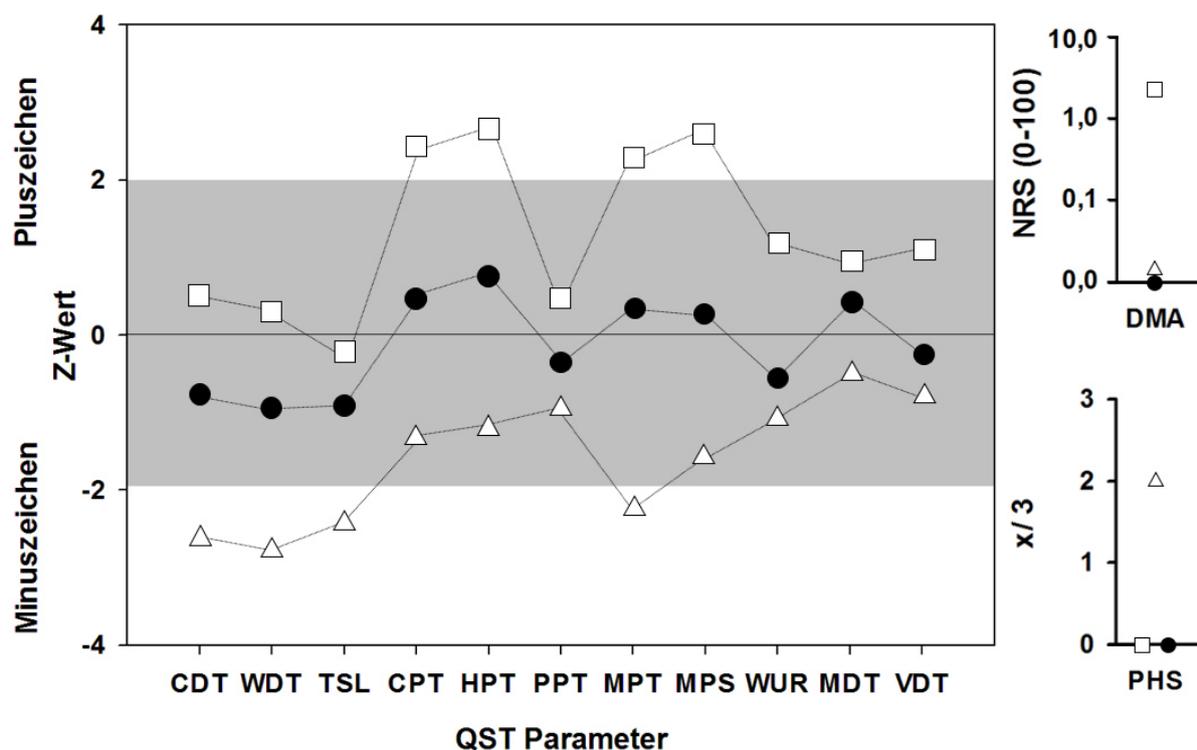


Abbildung 1. Sensorische Profile aus der Quantitativ Sensorischen Testung (QST). Die graue Zone (Z-Werte zwischen -1.96 und 1.96) entspricht dem Normbereich. Z-Werte < 0 repräsentieren „Minuszeichen“, Z-Werte > 0 „Pluszeichen“. Dargestellt sind drei exemplarische sensorische Profile. Schwarze Kreise: Proband mit Normalbefund, alle Werte befinden sich im Normbereich. Weiße Dreiecke: Patient mit einer Kombination aus Minus- (erniedrigte Z-Werte für die Kälte- (CDT) und

Wärmedetektionsschwelle (WDT), sowie für die mechanische Schmerzschwelle (MPT)) und Pluszeichen (paradoxe Hitzeempfindungen, PHS), vereinbar mit dem Befund einer Small-Fiber-Neuropathie. Weiße Quadrate: Patient mit Pluszeichen (erhöhte Z-Werte für die Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwelle (HPT), für die mechanische Schmerzschwelle (MPT) und die mechanische Schmerzsensitivität (MPS), sowie dynamische mechanische Allodynie (DMA)), vereinbar mit einer Post-Zoster-Neuralgie. CDT, cold detection threshold, CPT, cold pain threshold, DMA, dynamic mechanical allodynia, HPT, heat pain threshold, MDT, mechanical detection threshold, MPS, mechanical pain sensitivity, MPT, mechanical pain threshold, NRS, numeric rating scale, PHS, paradoxical heat sensation, PPT, pressure pain threshold, TSL, thermal sensory limen, VDT, vibration detection threshold, WDT, warmth detection threshold, WUR, wind-up ratio.

Vorrangige Domäne der QST ist jedoch die Objektivierung einer Läsion im somatosensorischen System (11) als Voraussetzung für die Diagnose von neuropathischen Schmerzen (73). Die Vorteile der QST liegen in der möglichen Applikation genau im betroffenen Areal, wodurch sonst mittels routinemäßig angewendeter Methoden (z.B. Elektroneurographie (ENG), somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP)) technisch oder konstitutionell schwer zugängliche Nerven dennoch dargestellt werden können (20,68). Hierzu gehört insbesondere die Evaluation der Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern, die mittels ENG und SSEP nicht erfasst wird (20,68), womit die QST ihren Stellenwert in der Diagnostik von Small-Fiber-Neuropathien unterstreicht (13,14). Limitationen der QST sind neben der Verfügbarkeit der Methode die notwendige aktive Mitarbeit der Patient:innen und die vergleichsweise lange Dauer der Untersuchung (74).

1.3.2 Taktile Diskrimination

Neben der Wahrnehmung qualitativ vielfältiger Reize, haben wir ebenfalls die Fähigkeit Stimuli räumlich voneinander zu unterscheiden. Beispielsweise können wir die Distanz zwischen zwei Berührungen auf der Haut bestimmen (75). Interessanterweise wird die Distanz zwischen zwei Berührungen je nach Lokalisation der Reize auf unserem Körper unterschiedlich wahrgenommen. Dies entdeckte bereits der deutsche Physiologe Ernst H. Weber im 19. Jahrhundert. Er beschrieb, dass sich zwei taktile Reize mit derselben Distanz an Körperstellen mit hoher räumlicher Auflösung (z.B. an den Fingerkuppen) als weiter voneinander entfernt anfühlen als an Körperstellen mit niedriger räumlicher Auflösung (z.B. an der Schulter) (76). Doch auch an derselben Körperstelle kann die Größenwahrnehmung des Reizes abhängig von seiner räumlichen Orientierung variieren („Anisotropie“). Dieser Effekt konnte in diversen Studien an verschiedenen Körperregionen nachgewiesen werden. An den Extremitäten und im Gesicht scheinen Reize, die in der mediolateralen Körperachse angeordnet sind, generell als länger wahrgenommen zu werden (62,77–85).

Die neurophysiologische Grundlage dieses Phänomens liegt wahrscheinlich in der Form und Anordnung der Rezeptiven Felder. Diese sind typischerweise oval geformt (86–88), wobei ihre lange

Achse an der proximodistalen Körperachse ausgerichtet ist (89–91). Nach Longo & Haggard (80) könnte die Bestimmung der Distanz zwischen zwei taktilen Reizen mit dem „Pixel-Modell“ erklärt werden: Dabei entspricht jedes rezeptive Feld einem Pixel in einem zweidimensionalen Raster. Die Beurteilung der Distanz zwischen zwei taktilen Reizen soll auf der Anzahl der Pixel zwischen beiden Stimulationsorten beruhen. Da beispielsweise auf dem Handrücken mehr Pixel bzw. rezeptive Felder in der mediolateralen Achse angeordnet sind als in der proximodistalen, werden die in der mediolateralen Achse angeordneten Reize werden als weiter voneinander entfernt wahrgenommen als die in der proximodistalen Achse platzierten Reize (s. *Abbildung 2*) (80,85). Die taktilen Stimuluspaare, die nicht unmittelbar auf der mediolateralen und proximodistalen Achse platziert sind, werden in daraus ableitbaren intermediären Entfernungen zueinander wahrgenommen (62,77).

Im Vergleich solcher behavioraler Daten mit Daten aus der funktionellen Magnetresonanztomographie zeigte sich erstaunlicherweise eine hohe Übereinstimmung. Die in den behavioralen Experimenten nachgewiesene Verzerrung der taktilen räumlichen Geometrie konnte ebenso in neuronalen Aktivierungsmustern, und zwar vorrangig im primären somatosensorischen und primären motorischen Kortex nachgewiesen werden (92). Aus den behavioralen Daten lassen sich also Rückschlüsse über die Organisation, sowie über die Größe, Form und Orientierung rezeptiver Felder ableiten (62,92).

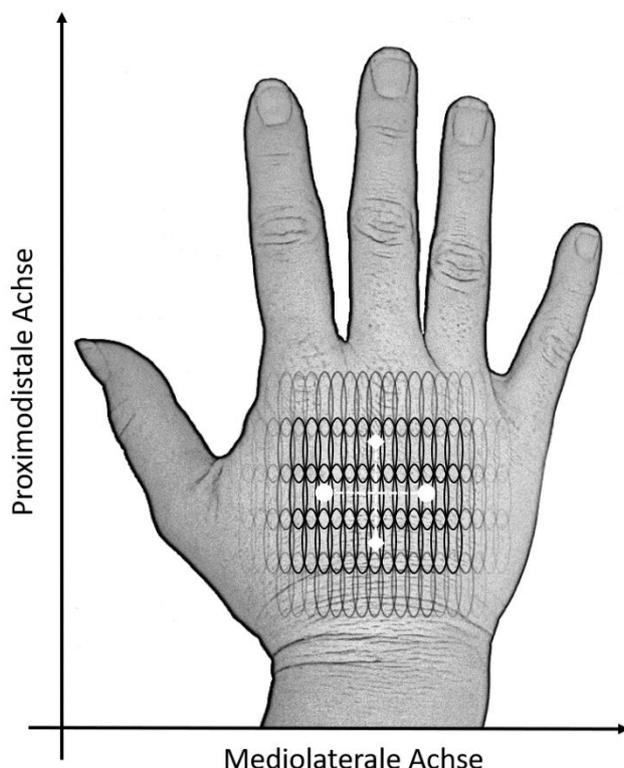


Abbildung 2. Einfluss der räumlichen Orientierung auf die Wahrnehmung der Distanz zwischen zwei taktilen Stimuli. Die zusammengehörenden Stimuli liegen jeweils in der gleichen Entfernung zueinander. Aufgrund ihrer ovalen Form liegen jedoch mehr rezeptive Felder zwischen den weißen Kreisen in der mediolateralen Achse als zwischen den weißen Quadraten in der proximodistalen Achse, weswegen die Distanz zwischen den Reizen in der mediolateralen Achse mutmaßlich als größer wahrgenommen wird als die Distanz zwischen den Reizen in der proximodistalen Achse.

1.3.3 Libet-Paradigma

Die Beschreibung des Bereitschaftspotentials durch Kornhuber und Deecke (93,94) sowie die nachfolgenden Experimente von Libet und Kollegen (95) belebten die kontroverse neurowissenschaftlich-philosophische Diskussion über die Existenz des freien Willens (96), auf die in diesem Rahmen nicht tiefer eingegangen werden soll. Entscheidend für die hier vorliegende Arbeit ist die Differenzierung der beiden Hauptvariablen im Paradigma nach Libet und Kollegen, die Wahrnehmung des Zeitpunkts einer eigenen, selbstständig initiierten Bewegung und die Wahrnehmung des Dranges zur Initiierung dieser Bewegung (95). In dem Experiment rotierte ein Punkt um das Ziffernblatt einer Uhr, wobei dieser eine komplette Umdrehung in 2.56s vollführt. Die Proband:innen wurden instruiert das Zentrum des Ziffernblattes zu fokussieren und währenddessen eine abrupte, schnelle Flexion der Finger und/ oder des Handgelenks der rechten Hand durchzuführen, wann immer sie sich danach fühlten. Zum einen sollte hinterher die Zeit berichtet werden, zu der die Absicht oder der Drang verspürt wurde, sich zu bewegen („wanting to act“, „W“-Bedingung), zum anderen die Zeit zu der die tatsächliche Bewegung wahrgenommen wurde („movement“, „M“-Bedingung) (95) (s. *Abbildung 3*). Libet et al. fanden, dass die W-Zeitpunkte den M-Zeitpunkten konsistent um ca. 200ms vorausgingen. Darüber hinaus zeigten elektroenzephalographische Ableitungen, dass das Bereitschaftspotential zeitlich bereits vor der bewussten Wahrnehmung des Dranges sich zu bewegen beginnt (95). Hiermit wurde suggeriert, dass die Prozesse zur Initiierung einer willkürlichen Bewegung bereits vor der bewussten Intention eine Bewegung auszuführen anlaufen.

Die eindeutige Unterscheidung zwischen dem Drang sich zu bewegen und der eigentlichen Bewegung wird durch den zeitlichen Versatz zwischen den beiden Variablen, dem „W-M-Abstand“ ausgedrückt. Während dieser Zeit kann die Bewegung noch durch ein bewusstes Veto unterbunden werden (97,98). In der kindlichen Entwicklung ist das wachsende (Selbst-)Bewusstsein eng verknüpft mit der zunehmenden selbstständigen Ausübung des eigenen Willens (99). Die bewusste Wahrnehmung der eigenen Handlungsintention scheint daher ein Kernaspekt der menschlichen Entwicklung zu sein. Es wird postuliert, dass der „W-M-Abstand“ als Ausdruck eines Reifungsprozesses während der kindlichen Entwicklung zunimmt, was erst eine sichere Differenzierung zwischen bewusster Handlungsintention und Ausübung der eigentlichen Aktion möglich macht (100). Die Störung dieses Prozesses könnte wiederum die Entstehung und Aufrechterhaltung von Bewegungsstörungen begünstigen: Ist das Signal der motorischen Aktivierung durch erhebliches Rauschen gekennzeichnet, kann die Schwelle zur Wahrnehmung des Dranges eine Bewegung zu vollführen möglicherweise nicht mehr sicher detektiert werden. Um dies zu korrigieren, könnte eine konservativere, höhere Schwelle zur Signaldetektion genutzt werden, was allerdings zu einer Verkleinerung des „W-M-Abstands“ führen würde (100,101). Die Bestimmung dieses behavioralen Markers kann also besonders in einem longitudinalen Ansatz wertvoll für die Aufklärung der Pathophysiologie von (hyperkinetischen) Bewegungsstörungen sein.

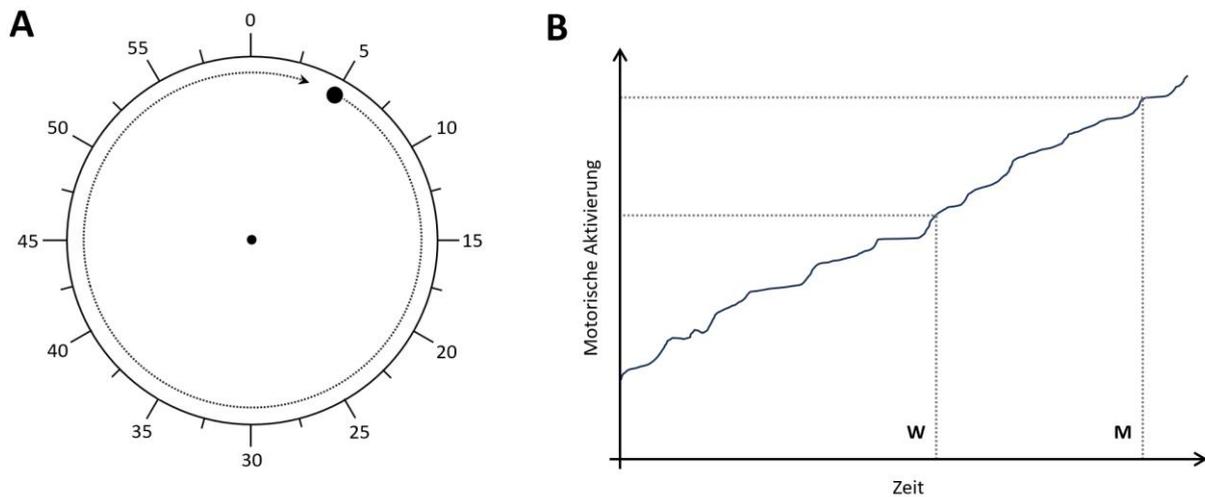


Abbildung 3. Schematische Darstellung des Experiments nach Libet et al. **A.** Ein Marker bewegt sich einmal in 2.56 Sekunden um das Ziffernblatt. Proband:innen sollen zu einem selbstgewählten Zeitpunkt eine Bewegung ausführen. Danach soll die Zeit berichtet werden, zu der sie den Drang verspürt haben, sich zu bewegen („W“) und zu der sie sich tatsächlich bewegt haben („M“). **B.** Überschreitet der Prozess der motorischen Aktivierung einen bestimmten Schwellenwert, wird der Drang oder die Intention wahrgenommen, sich bewegen zu wollen („W“). Bei Überschreitung eines weiteren, höheren Schwellenwertes, wird die tatsächliche Bewegung ausgelöst („M“). In der zeitlichen Abfolge liegt „W“ vor „M“. [B adaptiert nach (100)].

1.4 ZIELE DER WISSENSCHAFTLICHEN ARBEITEN

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten befassen sich vorrangig mit der Untersuchung der Wahrnehmung von exterozeptiven Reizen bei Schmerzsyndromen und Bewegungsstörungen, sowie mit Erfassung der Wahrnehmung der bewussten Handlungsintention bei Bewegungsstörungen. Sie sollen dazu beitragen, die hier untersuchten Erkrankungen genauer zu phänotypisieren, ihre pathophysiologischen Mechanismen aufzudecken und potenzielle Marker zu identifizieren, die zu einer höheren diagnostischen Sicherheit oder darüber hinaus zur Entwicklung von individuell-maßgeschneiderten Therapieansätzen führen könnten.

2 EIGENE ARBEITEN

2.1 COMPARISON OF MUSCLE AND JOINT PRESSURE-PAIN THRESHOLDS IN PATIENTS WITH COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME AND UPPER LIMB PAIN OF OTHER ORIGIN.

Mainka T*, Bischoff FS*, Baron R, Krumova EK, Nicolas V, Pennekamp W, Treede RD, Vollert J, Westermann A, Maier C.

Pain. März 2014;155(3):591-597. | <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.014>

Das CRPS ist charakterisiert durch andauernde Schmerzen, typischerweise in der Tiefe der Extremität (36–38). Die pathophysiologische Beteiligung des tiefen somatischen Gewebes, wie der Muskeln, Sehnen, Gelenke und Knochen wird auch dadurch unterstrichen, dass beispielsweise die 3-Phasen-Knochenszintigraphie beim CRPS in den ersten Krankheitsmonaten einen gesteigerten periartikulären Knochenmetabolismus zeigt (41). Neben Schmerzen gehören sensorische Symptome und Zeichen zu den diagnostischen Kriterien des CRPS (37). Eine Druckhyperalgesie der Muskulatur der betroffenen Extremität in der QST ist zwar typisch für ein CRPS, jedoch unspezifisch und kann somit keinen Beitrag zur Sicherung der Diagnose leisten (42). Es sollte daher überprüft werden, ob bei einem CRPS der oberen Extremität neben druckschmerzhaften Muskeln auch druckschmerzhafte Gelenke vorliegen und ob die quantitativ ermittelten Druckschmerzschwellen mit dem erhöhten Knochenmetabolismus in der Szintigraphie korrelieren.

Hierzu wurden bei 34 Patient:innen (CRPS, n = 18, non-CRPS, n = 16), die unabhängig von der Studie schon eine Knochenszintigraphie erhalten hatten, und bei 18 gesunden Proband:innen die Druckschmerzschwellen (PPT) über dem Thenar, den Metacarpophalangeal- (MCP) und proximalen Interphalangealgelenken (PIP) mit einem digitalen Druckalgometer an jeweils beiden Händen untersucht.

In der Knochenszintigraphie waren die Region-of-interest (ROI)-Scores der MCP und PIP der CRPS-Gruppe gegenüber der non-CRPS-Gruppe signifikant erhöht. Gegenüber Gesunden und der jeweils nicht-betroffenen Hand waren die Druckschmerzschwellen der betroffenen Hand über dem Thenar und über den MCPs und PIPs sowohl in der CRPS, wie auch in der non-CRPS-Gruppe jeweils signifikant reduziert. Die Druckschmerzschwellen der Gelenke der betroffenen Hand, nicht aber die des Thenars, waren in der CRPS-Gruppe gegenüber der non-CRPS-Gruppe ebenfalls signifikant erniedrigt. Im Gegensatz zur non-CRPS-Gruppe gab es in der CRPS-Gruppe eine signifikante inverse Korrelation zwischen den ROI-Scores und der Druckschmerzschwelle der MCP und PIP der betroffenen Hand. Laut Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic, ROC) konnte eine Person unter einer Druckschmerzschwelle der PIP von 102 kPa mit 82% Sensitivität und 94% Spezifität korrekt

der CRPS-Gruppe zugewiesen werden, wohingegen bei einer Messung der Druckschmerzschwelle über dem Thenar bestenfalls eine Spezifität von 63% bei ähnlicher Sensitivität (77%) erreicht werden konnte.

Zusammenfassend korreliert der erhöhte periartikuläre Knochenmetabolismus beim CRPS mit der Druckschmerzschwelle der dazugehörigen Fingergelenke. Anders als die Messung der Druckschmerzschwelle über dem Thenar, kann die Messung der Druckschmerzschwelle über den Fingergelenken dazu beitragen, die Diagnosesicherheit beim CRPS zu erhöhen.

2.2 INHERITED ERYTHROMELALGIA DUE TO MUTATIONS IN *SCN9A*: NATURAL HISTORY, CLINICAL PHENOTYPE AND SOMATOSENSORY PROFILE.

McDonnell A, Schulman B, Ali Z, Dib-Hajj SD, Brock F, Cobain S, **Mainka T**, Vollert J, Tarabar S, Waxman SG.

Brain. April 2016;139(Pt 4):1052-65. | <https://doi.org/10.1093/brain/aww007>

Intermittierende Schmerzattacken an den Extremitäten, führend an den Füßen, gepaart mit Rötung und Überwärmung, sind das Hauptsymptom der hereditären Erythromelalgie (43). Ursächlich ist eine autosomal-dominante „gain of function“-Mutation im *SCN9A* Gen, das für den spannungsabhängigen Natriumionenkanal Na_v1.7 codiert (44,45). Dieser Natriumkanal wird unter anderem im peripheren Nervensystem, in somatosensorischen Spinalganglien und olfaktorischen Nervenzellen, wie auch in sympathischen Ganglien exprimiert und erklärt somit das Auftreten somatosensorischer und autonomer, insbesondere vasomotorischer Symptome (46).

In dieser Studie sollte eine genaue klinische Phänotypisierung des Schmerzsyndroms von Patient:innen mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose einer hereditären Erythromelalgie mittels detaillierter Schmerzprotokolle über drei Monate erfolgen, um Schmerzattacken und mögliche Trigger, Schmerzstärke und -dauer zu erfassen. Zusätzlich wurde eine QST nach dem DFNS-Protokoll an betroffenen und nicht-betroffenen Körperarealen, teilweise auch während der Schmerzattacken, sowie eine standardisierte olfaktorische Testung durchgeführt, um mögliche Veränderungen im sensorischen Profil zu detektieren.

Alle 13 Patient:innen mit 4 verschiedenen *SCN9A*-Mutationen (F1449V, n = 7, V400M, n = 3, S241T, n = 2, I848T/S449N, n = 1) hatten überwiegend Schmerzattacken an den Füßen und Händen, teilweise jedoch auch im Gesicht, sowie an den Armen und Beinen. Die Attacken wurden zumeist von Hitze oder durch Anstrengung ausgelöst, allerdings gab es keinen spezifischen Trigger für 32% der Schmerzattacken. Fast alle Patient:innen (11/ 13) berichteten zudem von Dauerschmerzen.

In der QST wurden in den betroffenen Arealen signifikant erhöhte thermische Detektionsschwellen (CDT und WDT) im Vergleich zu nicht-betroffenen Arealen gefunden. In nicht-betroffenen Arealen waren hingegen die thermischen Schmerzschwellen (CPT und HPT) signifikant erniedrigt. Darüber hinaus war die Detektion mechanischer Reize (MDT) in nicht-betroffenen Arealen und in betroffenen Arealen während Schmerzattacken schlechter. Bis auf die erhöhten thermischen Detektionsschwellen in den betroffenen Arealen variierten die sensorischen Profile zwischen den einzelnen Mutationen. In der olfaktorischen Testung konnte keine Hyperosmie nachgewiesen werden.

Die mittels QST nachgewiesene Funktionsstörung der nicht- und dünn-myelinisierten Nervenfasern in betroffenen Körperarealen suggeriert das Vorliegen einer Small-Fiber-Neuropathie bei Patient:innen

mit hereditärer Erythromelalgie. Dies könnte eine mögliche Ursache für die hier, neben den pathognomonischen Schmerzattacken, ebenfalls von einem Großteil der Patient:innen berichteten Dauerschmerzen sein.

2.3 INTACT ORGANIZATION OF TACTILE SPACE PERCEPTION IN ISOLATED FOCAL DYSTONIA.

Mainka T, Azañón E, Zeuner KE, Knutzen A, Bäumer T, Neumann WJ, Borngräber F, Kühn AA, Longo MR, Ganos C.

Mov Disord. August 2021;36(8):1949-1955. | <https://doi.org/10.1002/mds.28607>

Isolierte fokale Dystonien sind charakterisiert durch intermittierende oder anhaltende Muskelkontraktionen, die zu abnormen, oftmals repetitiven Bewegungen und/ oder Haltungen führen (56). Als ein möglicher pathophysiologischer Faktor der Erkrankung wird eine gestörte Verarbeitung somatosensorischer Reize betrachtet (61). In dieser Studie sollten bei Patient:innen mit verschiedenen Formen der fokalen Dystonie an betroffenen und nicht-betroffenen Körperregionen und gesunden Kontrollen indirekte Marker für die Form, Größe und Orientierung rezeptiver Felder mit einem behavioralen Paradigma (77) untersucht werden. Für solche behavioralen Daten wurde kürzlich gezeigt, dass sie die strukturelle Organisation des somatosensorischen Kortex widerspiegeln (92).

Es wurden 21 Patient:innen mit cervikaler Dystonie, 16 mit Blepharospasmus/ Meige Syndrom, und 20 mit fokaler Handdystonie sowie 21 Alters-gematchte gesunde Kontrollproband:innen an jeweils beiden Handrücken und der Stirn untersucht. Sie sollten die Distanz zwischen zwei taktilen Stimuli, die in acht verschiedenen Orientierungen auf der Haut appliziert wurden, einschätzen.

Die Einschätzung der Distanzen variierte signifikant zwischen den Orientierungen, womit die physiologische Verzerrung der Größenwahrnehmung ja nach Stimulusorientierung repliziert werden konnte (77). Es wurden sowohl an den Händen wie auch an der Stirn keine signifikanten Gruppenunterschiede für die mathematischen Parameter, welche die Form, Größe und Orientierung der rezeptiven Felder widerspiegeln, erhoben. Darüber hinaus lieferten Bayes-Analysen jeweils Evidenz für die Nullhypothese.

Behaviorale Marker der strukturellen kortikalen Organisation unterschieden sich bei Patient:innen mit verschiedenen Formen isolierter, fokaler Dystonien in den hier untersuchten betroffenen, wie auch den nicht-betroffenen Arealen nicht von denen gesunder Kontrollproband:innen.

2.4 SKIN STRETCH MODULATES TACTILE DISTANCE PERCEPTION WITHOUT CENTRAL CORRECTION MECHANISMS.

Mainka T, Ganos C, Longo MR.

J Exp Psychol Hum Percept Perform. Februar 2023;49(2):226-235. |

<https://doi.org/10.1037/xhp0001063>

Physiologisch werden entsprechend dem bereits oben erläuterten „Pixel-Modell“ (80) in den meisten Körperregionen, insbesondere am Handrücken, Distanzen zwischen zwei taktilen Reizen in der proximodistalen Achse als kürzer wahrgenommen als in der mediolateralen Achse (77,80). Dieser Effekt der Anisotropie wird der ovalen Form der rezeptiven Felder zugeschrieben, die mit ihrer langen Achse entlang der proximodistalen Körperachse angeordnet sind (77,80). In Anbetracht dessen, dass bei verschiedenen Formen der Dystonie durch die abnormen Haltungen auch eine veränderte Hautkonfiguration auftritt, entstand die Frage, ob diese einen Einfluss auf die Wahrnehmung der Distanz zwischen zwei taktilen Reizen haben könnte.

20 gesunde Proband:innen beurteilten, ob sich die Distanz zwischen zwei taktilen Stimuli appliziert in der mediolateralen oder proximodistalen Achse des Handrückens größer anfühlt. Untersucht wurden zwei Bedingungen: mit Dehnung der Haut des Handrückens in proximodistaler Richtung und ohne solche physikalische Manipulation.

Durch die physikalische Manipulation konnte die Haut signifikant in proximodistaler Richtung gedehnt werden. Distanzen wurden in der proximodistalen Achse als signifikant kürzer wahrgenommen als in der mediolateralen Achse. Dieser Effekt wurde durch die Dehnung der Haut in proximodistaler Richtung gegenüber der Kontrollbedingung nochmal signifikant verstärkt. Es gab keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Dehnung der Haut und der Veränderung der Wahrnehmung der Distanz.

Physikalische Dehnung der Haut führte zu einer signifikant kürzeren Wahrnehmung der Distanz zwischen zwei taktilen Stimuli im Vergleich zur Kontrollbedingung, möglicherweise durch weniger zur Reizaufnahme zur Verfügung stehender afferenter Nervenendigungen und damit verknüpfter rezeptiver Felder in dem gedehnten Hautbereich gegenüber nicht gedehnter Haut.

Diese Ergebnisse belegen, dass bei Änderung der Hautkonfiguration kurzfristig keine top-down Korrekturmechanismen bei der Beurteilung von Distanzen zwischen taktilen Reizen zum Tragen kommen.

2.5 LEARNING VOLITION: A LONGITUDINAL STUDY OF DEVELOPING INTENTIONAL AWARENESS IN TOURETTE SYNDROME.

Mainka T, Di Costa S, Borngräber F, Barow E, Münchau A, Ganos C, Haggard P.

Cortex. August 2020;129:33-40. | <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.03.027>

Das Tourette-Syndrom ist ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom, das durch motorische und vokale Tics, die bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, gekennzeichnet ist (48). Tics ähneln physiologischen, willkürlich ausgeführten Bewegungen und Vokalisationen, treten im Gegensatz dazu jedoch repetitiv und ohne ersichtlichen Bezug zur Situation auf (49). Patient:innen mit Tourette-Syndrom erleben klassischerweise ein unangenehmes "drängendes Vorgefühl", das mit der Ausführung des Tics verschwindet (50) und so zur wiederholten Ausübung der Tics beiträgt. In Querschnittstudien wurde gezeigt, dass bei Patient:innen mit Tourette-Syndrom die Wahrnehmung der bewussten Intention eine Bewegung auszuführen verzögert ist (100,102), womöglich aufgrund durch die Erkrankung und damit assoziierter Symptome gestörter sensomotorischer Lernprozesse (100). Die Entwicklung der Wahrnehmung der bewussten Handlungsintention sollte nun erstmals longitudinal exploriert werden.

Hierzu wurden 16 junge adulte Patient:innen mit Tourette-Syndrom (Alter 19 ± 2.3 Jahre), die bereits im Jugendalter (im Mittel 5.5 Jahre zuvor) mit derselben Methode untersucht wurden (100), sowie 16 Alters-gematchte gesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Das bekannte Libet-Paradigma (95) wurde genutzt, um die Zeit einer selbst initiierten Bewegung („movement“, M-Bedingung) und die Zeit des gefühlten Dranges zur Initiierung der Bewegung („wanting to act“, W-Bedingung) zu bestimmen. Dabei ist der Abstand zwischen dem W- und M-Zeitpunkt entscheidend für die Diskrimination zwischen bewusster Intention zur Bewegung und der Bewegung selbst.

Die Zeitpunkte der W- und M-Bedingung unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patient:innen und gesunden Kontrollen und zwischen den Patient:innen im zeitlichen Verlauf. Allerdings konnte bei den Patient:innen ein signifikanter Einfluss der Krankheitsdauer auf den W-M-Abstand nachgewiesen werden: je länger die Krankheitsdauer, desto geringer das Wachstum des W-M-Abstands. Bei den gesunden Kontrollen nahm der W-M-Abstand bei gesunder Entwicklung mit dem Alter signifikant zu.

Wir konnten mit diesen longitudinalen Daten erstmals zeigen, dass die Entwicklung der Diskrimination der bewussten Intention für willkürliche motorische Handlungen bei Patient:innen mit Tourette-Syndrom von der Jugend bis zum frühen Erwachsenenalter gestört ist. Die Beeinträchtigung der Differenzierung interner prämotorischer Signale für willkürliche Bewegungen könnte einen Faktor für die Krankheitspersistenz bis ins Erwachsenenalter darstellen.

3 DISKUSSION

3.1 PATHOPHYSIOLOGISCHE SCHMERZMECHANISMEN BEIM KOMPLEXEN REGIONALEN SCHMERZSYNDROM UND DER HEREDITÄREN ERYTHROMELALGIE

In unserer Arbeit zur Untersuchung der Gelenkdruckschmerzschwellen beim CRPS konnten wir belegen, dass erniedrigte Druckschmerzschwellen über den Gelenken, anders als über dem Muskel, spezifisch für ein CRPS gegenüber Schmerzen der oberen Extremität anderer Genese sind (103). Bei einer Druckschmerzschwelle der proximalen Interphalangealgelenke unter ca. 100kPa konnte eine Person mit 94% Spezifität und 82% Sensitivität korrekt der Diagnose CRPS zugeordnet werden (103). Darüber hinaus korrelierten die Gelenkdruckschmerzschwellen signifikant mit dem bei CRPS ebenfalls erhöhten Knochenmetabolismus in der Skelettszintigraphie, was womöglich auf gemeinsame pathophysiologische Mechanismen hindeuten könnte (103).

Die Mitbeteiligung knöcherner Strukturen wurde als „fleckförmige Dekalzifizierung“ schon in frühen Beschreibungen des CRPS Anfang des 20. Jahrhunderts erkannt (104). Die qualitative und quantitative Analyse der Knochenszintigraphie, insbesondere der Spätphase, kann daher hilfreich sein, um ein CRPS zu detektieren (41). Hier kann der insbesondere in den periartikulären Regionen ein erhöhter Knochenmetabolismus mit einer reaktiven osteoblastischen Aktivität nachgewiesen werden (41,103,105). Als Mechanismen für die Destruktion knöcherner Strukturen beim CRPS kommen beispielsweise sympathisch-vermittelte neuroendokrine Prozesse oder eine neurogene Inflammation in Betracht (106). Das in der frühen Krankheitsphase des CRPS vorherrschende pro-inflammatorische Milieu (107) könnte letztlich auch zu einer Aussprossung von sympathischen und nozizeptiven Nervenfasern in Knochen und Gelenke führen, die zusätzlich eine Sensitivierung des tiefen somatischen Gewebes bedingen (108), was sich wiederum in einer erniedrigten Druckschmerzschwelle über dem betroffenen Gewebe äußern würde (103). Trotz dieser pathophysiologischen Zusammenhänge wird der Stellenwert der Szintigraphie zur Diagnose des CRPS in der Literatur kontrovers betrachtet (109,110), so dass die Diagnose weiterhin auf der Präsenz klinischer Symptome und Zeichen beruht (37).

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Diagnosesicherheit des CRPS bestand darin, die klinischen Symptome und Zeichen besser zu erfassen. Beispielsweise wurde versucht, durch eine Langzeit-Temperaturmessung der Haut abnorme Seitendifferenzen zu quantifizieren (111) oder spezifische Unterschiede im sensorischem Profil herauszuarbeiten (42). Diese Ansätze erwiesen sich jedoch im klinischen Alltag als unpraktikabel oder zu unspezifisch (42,112). Mit der Messung der Druckschmerzschwellen der Fingergelenke der betroffenen Hand gäbe es nun einen hoch-spezifischen und sensitiven Parameter für das CRPS. Entgegen diesem vielversprechenden Ergebnis wäre der

Autorin jedoch nicht bekannt, dass diese Untersuchung mittlerweile in spezialisierten Zentren zur Diagnose des CRPS eingesetzt werden würde. Hierfür könnten eine bislang fehlende Replikation der Ergebnisse, vor allem gegenüber (homogeneren) klinischen Kontrollgruppen, oder eine fehlende Ausstattung mit dem notwendigen digitalen Druckalgometer verantwortlich sein.

In unserer Arbeit zur hereditären Erythromelalgie wurde aus der detaillierten Schmerzerfassung mittels Schmerztagebüchern über 12 Wochen deutlich, dass die Patient:innen nicht nur an den klassischen, attackenartigen Schmerzen an den distalen Extremitäten, sondern auch unter einem Dauerschmerz zwischen den Schmerzspitzen leiden. Dieser ist in der Schmerzintensität geringer ausgeprägt als die Schmerzattacken. Wir zeigten auch, dass den Schmerzattacken in ca. einem Drittel der Fälle keine typischen Trigger, wie Hitze, Anstrengung oder Kleidung vorausgehen. Zusätzlich konnte mittels QST, insbesondere an den betroffenen Körperregionen, eine thermische Hypästhesie mit paradoxen Hitzeempfindungen als klassischer Befund einer Small-Fiber-Neuropathie nachgewiesen werden (46).

Hautbiopsien zur Bestimmung der intraepidermale Nervenfaserdichte als Goldstandard zur Diagnose einer Small-Fiber-Neuropathie führten wir in unserem untersuchten Patient:innenkollektiv nicht durch (46). Bei der primären Erythromelalgie ist die Datenlage hinsichtlich des Vorliegens einer verminderten intraepidermalen Nervenfaserdichte nicht eindeutig. In vielen Fällen war diese überraschenderweise unauffällig (43,113–115), was allerdings auch an der Heterogenität des größten untersuchten Kollektivs mit nur klinischen, nicht aber molekulargenetischen Diagnosen einer Erythromelalgie gelegen haben könnte (115). Möglicherweise ist in diesem Kollektiv die Messung der Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern, z.B. mittels QST, auch aussagekräftiger als die Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte mittels Hautbiopsie (115). In der Gesamtschau scheint eine Funktionsstörung der kleinkalibrigen Nervenfasern als Basis für die von den Patient:innen beschriebenen brennenden Schmerzen („burning“, „like being on fire“, „blowtorch-like“, „hot“) mit zusätzlich empfundenen Parästhesien („tingling“, „pins and needles“) (46) jedoch nicht unwahrscheinlich (116).

Das bei der hereditären Erythromelalgie betroffene Gen *SCN9A* codiert für den spannungsabhängigen Ionenkanal $Na_v1.7$, der hauptsächlich in nozizeptiven Neuronen der Spinalganglien, aber auch in den Endigungen der kleinkalibrigen Nervenfasern in der Epidermis, im Hinterhorn des Rückenmarks, sowie in sympathischen und olfaktorischen Nervenzellen exprimiert wird (117). Detaillierte elektrophysiologische Analysen von $Na_v1.7$ mit „gain-of-function“-Mutationen zeigen, dass die spannungsabhängigen Ionenkanäle bereits bei einem geringeren Grad der Depolarisierung geöffnet und nur verzögert wieder geschlossen werden (118,119). Dieses abnorme Aktivitätsmuster führt wiederum zu einer Übererregbarkeit der nachfolgenden Neurone in den Spinalganglien (120).

Derartige Sensibilisierungsprozesse können zur Entstehung chronischer neuropathischer Schmerzen beitragen (121).

Das sensorische Profil unterschied sich zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Regionen, in den betroffenen Regionen war die thermische Hypästhesie ausgeprägter (46). Da wir bei den meisten Personen die Füße und Hände als betroffene Areale und das Gesicht oder die Schulter als nicht-betroffene Areale untersuchten, wären die Ergebnisse kongruent zu einer distal betonten, längenabhängigen Small-Fiber-Neuropathie (122). Eine weitere interessante Beobachtung war die Hypästhesie für taktile Reize, die sowohl in nicht-betroffenen, wie auch in betroffenen Arealen, hier allerdings nur während einer Schmerzattacke, nachgewiesen werden konnte (46). Die Änderung der taktilen Wahrnehmung während einer akuten Schmerzattacke spricht für einen schnell einsetzenden und reversiblen Prozess. Hier wären simple Faktoren wie Ablenkung durch den Schmerz denkbar (123). Andererseits scheinen chronische Schmerzen die taktile Wahrnehmung auch längerfristig verändern zu können (124), möglicherweise durch eine präsynaptische Inhibition von mechanischem Input durch aktivierte kleinkalibrige Nervenfasern auf spinalem Level (125) oder durch eine Vergrößerung der beteiligten rezeptiven Felder im zentralen Nervensystem (126).

3.2 DISKRIMINATION TAKTILER REIZE UND KORTIKALE REPRÄSENTATION BEI DER DYSTONIE

In unserer Untersuchung verschiedener Formen der fokalen Dystonie mit einem behavioralen Paradigma, das die Größe, Form und Orientierung rezeptiver Felder widerspiegelt (92), konnten wir die bereits bekannte Verzerrung der taktilen Repräsentation in einem Kollektiv gesunder Kontrollen replizieren (62). Darüber hinaus fanden wir jedoch wider Erwarten keinerlei Veränderung der Wahrnehmung taktiler Reize bei den verschiedenen Gruppen von dystonen Patient:innen in von der Dystonie betroffenen und nicht-betroffenen Arealen (62).

Verschiedene Erklärungsansätze (62) können für dieses Ergebnis herangezogen werden, die in *Abbildung 4* jeweils schematisch illustriert werden:

A. Bei fokalen Dystonien besteht tatsächlich keine Veränderung der somatotopischen kortikalen Organisation (s. *Abbildung 4A*). Dies scheint aber angesichts bereits älterer vorliegender Daten eher unwahrscheinlich, da mittels verschiedener Methoden jeweils abnorme kortikale Muster im Menschen (127–130) und bei Primaten (131,132) nachgewiesen werden konnten. In diesen Studien wurden allerdings größtenteils Patient:innen mit einer aufgabenspezifischen Handdystonie und bei Primaten die Modellerkrankung einer aufgabenspezifischen Handdystonie untersucht, die anderen pathophysiologischen Mechanismen unterliegen könnte wie nicht-aufgabenspezifische Formen der Dystonie (z.B. cervikale Dystonie, Blepharospasmus) (133).

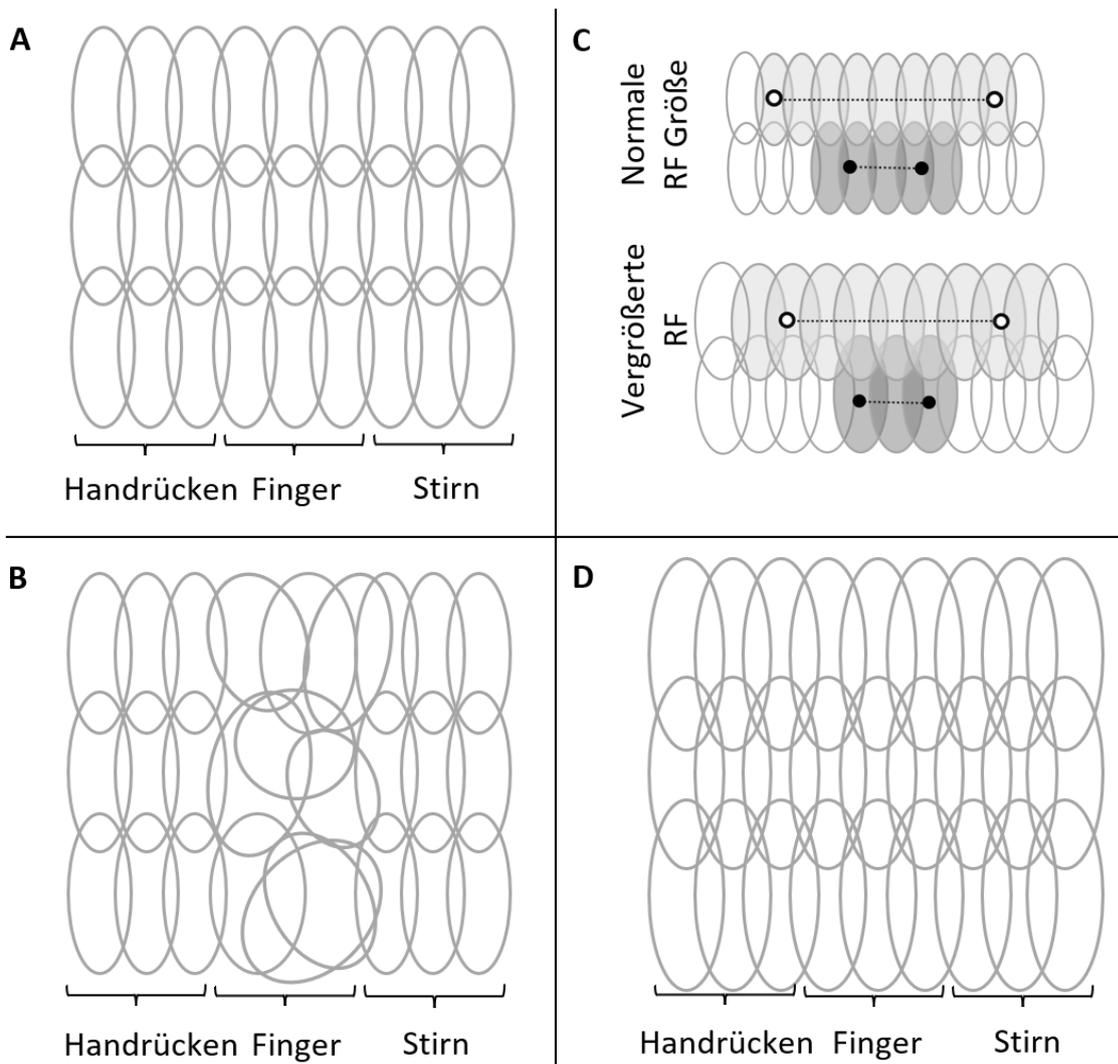


Abbildung 4. Schematische Darstellung rezeptiver Felder (RF) des Handrückens, der Finger und der Stirn im somatosensorischen Cortex. **A.** Physiologische Größe, Form und Orientierung der rezeptiven Felder. **B.** Veränderung der Größe, Form und Orientierung rezeptiver Felder nur im Bereich der Finger, nicht aber im Bereich des Handrückens und der Stirn. **C.** Einfluss der Stimulusgröße auf die taktile Wahrnehmung der Distanz bei unterschiedlicher Größe der rezeptiven Felder. **D.** Gleichmäßige Vergrößerung der rezeptiven Felder bei gleichbleibender Form und Orientierung. Adaptiert nach (62) unter Creative Commons CC BY Lizenz.

B. Zudem lag in den vergangenen Studien der Fokus auf der Darstellung der kortikalen Fingerrepräsentation. Im Gegensatz dazu ist über kortikale Repräsentation des Gesichts oder des Halses als andere mögliche dystone Körperareale deutlich weniger bekannt (134,135). Weitere Untersuchungen bei denen räumliche taktile Diskriminationsschwellen bestimmt wurden, die näherungsweise Auskunft über die kortikale Repräsentation des untersuchten Areals geben, zeigten nicht nur bei der fokalen Handdystonie (136–139), sondern auch bei anderen isolierten fokalen Formen der Dystonie (138,140–142) eine Beeinträchtigung. In diesen Studien wurden allerdings die

Fingerbeeren untersucht, wobei die untersuchten Areale in unserer Studie der Handrücken und die Stirn waren. Es scheint also nicht ausgeschlossen, dass die somatotopische kortikale Organisation im Bereich des Handrückens und der Stirn intakt ist, die der Finger jedoch auffällig (s. *Abbildung 4B*). Weiterhin könnte man postulieren, dass die von uns ausgewählten und untersuchten Areale nicht aussagekräftig genug waren, beispielsweise liegt nur ein Teil der Haut der Stirn über den beim Blepharospasmus hauptsächlich betroffenen Mm. orbicularis oculi. Allerdings wäre ein Assessment direkt über diesen kleinen Muskeln bei einem für die Applikation der taktilen Stimuli benötigten Areal von ca. 13cm² nicht möglich gewesen.

C. Die kortikale Darstellung der Hand und insbesondere der einzelnen Finger ist im Vergleich zu anderen Körperregionen überdimensioniert (143). Die relative Unterrepräsentation anderer Körperareale wie des Handrückens und der Stirn mit nur weniger zugewiesenen rezeptiven Feldern könnte es erschwert haben, wegweisende Veränderungen herauszuarbeiten. Bei einer Vergrößerung und zunehmenden Überlappung der rezeptiven Felder hätten Stimulusgrößen näher an der Zweipunkt-Diskriminationsschwelle eher eine Veränderung der Größenwahrnehmung detektieren können (s. *Abbildung 4C*).

D. Zwar wirkt das pathophysiologische Konzept der Vergrößerung rezeptiver Felder bei Hinweisen für eine reduzierte kortikale Inhibition bei fokalen Formen der Dystonie (144,145) durchaus valide, eine regelmäßige und gleichförmige Vergrößerung der rezeptiven Felder ohne jeglichen Einfluss auf ihre Orientierung, wie die Daten aus unserer Studie es zulassen würden, erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (s. *Abbildung 4D*).

In der Zusammenschau können wir anhand unserer Ergebnisse zur Untersuchung der taktilen Diskrimination bei verschiedenen Formen der fokalen Dystonie keine veränderte somatotopische Repräsentation in den untersuchten Arealen nachweisen (62). Dies könnte am ehesten an einer zu geringen Sensitivität des behavioralen Paradigmas in Bezug auf die untersuchten Körperregionen gelegen haben. Es kann daher noch nicht abschließend beurteilt werden, welche pathophysiologische Relevanz Veränderungen der kortikalen somatotopischen Repräsentation bei verschiedenen Formen der Dystonie haben. Vom Vorliegen eines Endophänotypen bis hin zu Veränderungen der somatosensiblen Wahrnehmung als Epiphänomen bei der Dystonie wurden bereits viele mögliche Szenarien diskutiert (61,140).

Bei der Dystonie kommt es durch unwillkürliche Muskelkontraktionen definitionsgemäß zu abnormen Bewegungen und/ oder Haltungen des betroffenen Körperteils, wie z.B. zu einer Verdrehung des Kopfes oder der Extremitäten (56), und einer damit verbundenen Dehnung bzw. Stauchung der Haut. Es stellte sich daher die Frage, ob die Wahrnehmung taktiler Stimuli durch eine veränderte Konfiguration der Haut beeinflusst wird, welche wir mit der Anwendung eines simplen Paradigmas zur

Wahrnehmung der Distanz zwischen zwei taktilen Reizen bei gesunden Proband:innen beantworten wollten. Tatsächlich konnten wir zeigen, dass die Hautkonfiguration die Wahrnehmung des Abstands zwischen den Reizen beeinflusst: auf gedehnter Haut wurden die Reize als signifikant kürzer wahrgenommen. Dies konnten wir nicht nur auf Gruppenniveau, sondern auch für jede einzelne untersuchte Person zeigen (85). Einen schematischen Erklärungsansatz für das zentrale Ergebnis dieses Experiments bietet *Abbildung 5*.

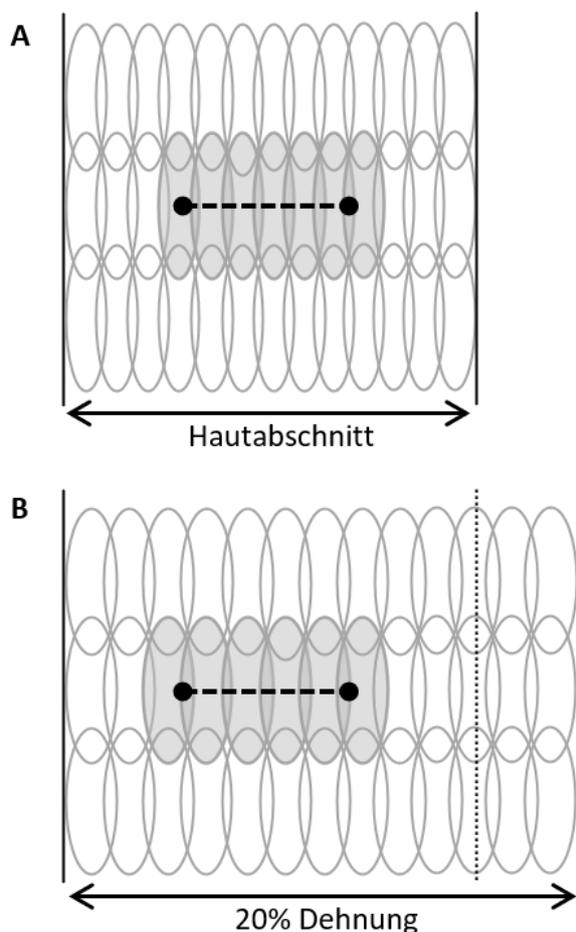


Abbildung 5. Einfluss der Dehnung der Haut auf die Wahrnehmung der Distanz zwischen zwei taktilen Reizen. **A.** Über die gesamte Länge dieses illustrativen schematischen Abschnitts der Haut befinden sich die Afferenzen von 13 rezeptiven Feldern. Die beiden taktilen Reize umfassen eine wahrgenommene Distanz von 7 rezeptiven Feldern. **B.** Nach Dehnung desselben Abschnitts der Haut um 20% liegen nun die Afferenzen von über zwei rezeptiven Feldern weniger im untersuchten Bereich. Zwei taktile Reize mit derselben Entfernung wie in A umfassen nun nur noch eine wahrgenommene Distanz von 6 rezeptiven Feldern. Durch Dehnung der Haut wird die Distanz zwischen zwei taktilen Reizen demnach als kürzer wahrgenommen.

Zumindest im kurzfristigen Verlauf scheinen also keine top-down-Mechanismen zu existieren, welche die veränderte Wahrnehmung der taktilen Distanz durch Dehnung der Haut korrigieren würden. Dies wird auch durch eine ältere Studie unterstützt, die ebenfalls keine gleichbleibende Wahrnehmung von Distanzen zwischen zwei taktilen Reizen bei der Untersuchung der Lippen in unterschiedlichen Formationen (geschürzte Lippen vs. Lippen bei breitem Lächeln) gefunden hatte (146). Dabei wären solche Korrekturmechanismen für die taktile Wahrnehmung in unserem zentralen Nervensystem durchaus nicht ungewöhnlich. Als Beispiel lässt sich ein Korrekturmechanismus für die Wahrnehmung taktiler Distanzen anführen. Rezeptive Felder sind ca. 4 bis 5x länger als breit (89), was prinzipiell zu

einer deutlich ausgeprägteren Anisotropie führen sollte, als die Ausmaße, die wir in dieser und anderen Studien mit ähnlichen Paradigmen untersuchen konnten (78,80,85,147). Neben einer ausgeprägten Überlappung rezeptiver Felder in der proximodistalen Achse, die allerdings für die räumliche Diskrimination taktiler Reize hinderlich wäre (148), scheint die Anwendung eines zentralen Korrekturmechanismus wahrscheinlich.

Um einen spezifischen Korrekturmechanismus für die Dehnung der Haut zu initiieren, muss unser Körper zunächst detektieren, dass eine veränderte Konfiguration der Haut vorliegt. Dies ist tatsächlich möglich, denn Dehnung der Haut verursacht die Aktivierung von afferenten Nervenfasern (149–155) mit nachfolgenden zentralnervösen Antworten (156). Im physiologischen Sinn könnte die Wahrnehmung der Hautdehnung die propriozeptive bzw. insbesondere die kinaesthetische Funktion unterstützen (157). Dies wird durch Studien unterstrichen, die demonstrieren, dass Hautdehnung in der Nähe von Gelenken die Wahrnehmung einer Bewegung des Gelenks evoziert (158,159).

Im langfristigen Verlauf scheint der Einfluss der Dehnung der Haut auf die Wahrnehmung von Distanzen zwischen taktilen Reizen dennoch zumindest teilweise kompensiert zu werden. Dies zeigt zumindest ein Fallbericht einer Person nach chirurgischer Verlängerung der Extremitäten (160). Postoperativ nahm sie Reize auf dem verlängerten Arm zunächst als signifikant kürzer wahr als präoperativ, nach einem Jahr näherte sich die Wahrnehmung jedoch wieder dem präoperativen Ausgangsniveau an (160). Es kann allerdings nur spekuliert werden, ob diese Veränderung durch die Implementierung eines top-down Korrekturmechanismus bedingt ist, durch andere Mechanismen wie beispielsweise durch eine Neuorganisation rezeptiver Felder, oder durch eine Kombination dieser Möglichkeiten.

3.3 BEWUSSTE HANDLUNGSINTENTION IM SPEKTRUM ZWISCHEN WILLKÜRLICHEN UND UNWILLKÜRLICHEN BEWEGUNGSABLÄUFEN

Bewegungen werden als willkürlich wahrgenommen, wenn ihnen eine Intention vorausgeht und sie schließlich selbstständig generiert werden (161). Manche Bewegungen hingegen vereinen diese beiden Attribute nicht: Eine Streckung des Knies nach Schlag auf die Patellasehne oder ein Gähnen wird zwar von unserem Körper generiert, eine Intention ging diesen Bewegungsabläufen jedoch nicht voraus (161); sie werden deswegen als unwillkürlich wahrgenommen. Willkürliche Bewegungen müssen geplant und vorbereitet werden. Entspricht die Ausführung einer Bewegung qualitativ und zeitlich dem vorher erstellten Ablaufplan, so entsteht ein Gefühl von Kontrolle über die eigenen Handlungen (im Englischen „sense of agency“), die bei unwillkürlichen Bewegungen in der Regel fehlt (162). Eine gestörte Erkennung von körpereigenen prämotorischen Signalen, die zur Einleitung einer

willkürlichen Bewegung führen, könnte demnach zu einem Gefühl der verminderten Kontrolle über die eigenen Bewegungen beitragen.

Vokale und motorische Tics können nicht eindeutig willkürlichen oder unwillkürlichen Handlungen zugeordnet werden (163). Bei primären Tic-Störungen wie dem Tourette-Syndrom geht den Tics typischerweise ein unangenehmes, drängendes Vorgefühl voraus, das nach Ausführung des Tics nachlässt (164). Interessanterweise bestätigen die meisten Patient:innen, dass sie die Tics nicht ausführen würden, wenn kein solches Dranggefühl vorhanden wäre (50). Durch den (kurzzeitigen) Wegfall des unerwünschten Dranggefühls wird die Ausführung des Tics gewissermaßen belohnt, was gemäß Lerntheorien zu einem wiederholten, womöglich automatisierten, Auftreten des Tics führen könnte (165). Darüber hinaus können Tics zumeist willkürlich unterdrückt werden (100,166). Tatsächlich haben Patient:innen mit Tourette-Syndrom eine veränderte Wahrnehmung über die Kontrolle der eigenen Handlungen (167), möglicherweise resultierend aus gestörten Forward-Mechanismen (168), was die Platzierung von Tics in der Grenzzone zwischen willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen festigt.

Bei jungen Erwachsenen mit Tourette-Syndrom untersuchten wir den Zeitpunkt der bewussten Intention willkürliche Bewegungen auszuführen in Relation zu dem Zeitpunkt der tatsächlich ausgeführten Bewegung (W-M-Abstand) (101). Da die gleichen Personen ca. 6 Jahre zuvor an einer Studie mit dem gleichen experimentellen Paradigma teilgenommen hatten (100), lagen nun erstmals longitudinale Daten zur Entwicklung des W-M-Abstands zur Beurteilung des motorischen Entwicklungsprozesses vor. Bei gesunden Kontrollproband:innen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Länge des W-M-Abstands gefunden werden: je älter die Versuchsperson, desto größer der W-M-Abstand (101). Dies stützt unsere Hypothese, dass die Detektion interner Signale zur Bewegungsinitiierung im Lauf der motorischen Reifung bereits früher erfolgt (101). Im Gegensatz dazu ist dieser Entwicklungsprozess bei Patient:innen mit Tourette-Syndrom gestört, denn mit längerer Erkrankungsdauer kommt es zu einem reduzierten Wachstum des W-M-Abstands (101).

Eine andere Querschnittstudie, in der adulte Patient:innen mit Tourette-Syndrom mittels Libet-Paradigma untersucht wurden, zeigte eine verzögerte Wahrnehmung der Handlungsintention, die mit der Tic-Schwere der Patient:innen korrelierte (102). Dieses Ergebnis konnten wir jeweils nicht replizieren (100,101). Dies könnte zum einen am höheren Alter und zum anderen an den ausgeprägteren Krankheitssymptomen der von Moretto und Kolleg:innen untersuchten Patient:innen gelegen haben (101,102). Das Ergebnis von Moretto und Kolleg:innen stellt sich in Anbetracht unserer Hypothese jedoch sogar schlüssig dar, denn die längere Erkrankungsdauer bei höherem Alter der

untersuchten Patient:innen würde weiter zu einer reduzierten Diskrimination zwischen W und M beitragen (101).

Mittels elektrophysiologischer Untersuchungen wurde ebenfalls versucht Unterschiede zwischen willkürlichen motorischen Handlungen und Tics herauszuarbeiten. Hier stand zunächst das Bereitschaftspotenzial im Fokus, eine langsame negative EEG-Aktivität, die bereits ca. 2 Sekunden vor einer willkürlichen, selbstgenerierten Bewegung beginnt und somit bereits vor der bewussten Handlungsintention auftritt (93,94,169). In frühen Studien mit nur geringer Fallzahl wurde suggeriert, dass Tics, anders als willkürlichen Bewegungen, kein oder nur ein morphologisch verändertes Bereitschaftspotenzial vorausgeht (170,171). Eine neue Studie wies jedoch bei den meisten Patient:innen mit Tourette-Syndrom Bereitschaftspotenziale vor der Ausführung von Tics nach (172). Die Patient:innen, die keine Bereitschaftspotenziale aufwiesen, erlebten die Tics interessanterweise als am wenigsten willkürlich (172). Hierbei könnte auch ein Zusammenhang zu „premonitory urges“ bestehen, die womöglich die Ausprägung eines Bereitschaftspotenzials bei der Ausführung von Tics unterstützen (169,173). Aktuell wird ergänzend auch die sogenannte „event-related“ Desynchronisation im Beta-Frequenz-Band untersucht, die im Zusammenhang mit der sensomotorischen kortikalen Aktivität bei willkürlichen Bewegungen stehen soll (174). Bei Patient:innen mit Tourette-Syndrom fehlte diese Ereignis-bezogene Desynchronisation vor Tics, nicht aber vor willkürlichen Bewegungen (172,175). Im Gegensatz dazu wird hypothetisiert, dass eine Ereignis-bezogene Synchronisation den Versuch zur Suppression von Tics darstellen könnte (172).

4 ZUSAMMENFASSUNG

In den Originalarbeiten dieser Habilitationsschrift wurde die Veränderung verschiedener Aspekte der menschlichen Wahrnehmung mittels Verfahren zur Erfassung der somatosensorischen Funktion und von internen prämotorischen Signalen bei Patient:innen mit Schmerzsyndromen und Bewegungsstörungen untersucht.

Wir konnten für das CRPS zeigen, dass die Druckschmerzschwellen nicht nur über der Muskulatur der betroffenen Extremität, sondern auch über den distalen Gelenken erniedrigt waren. Darüber hinaus korrelierte die erniedrigte Druckschmerzschwelle mit dem erhöhten periartikulären Knochenmetabolismus in der Spätphase der Drei-Phasen-Szintigraphie, was die Validität dieser psychophysikalischen Messung unterstreicht. Die Druckhyperalgesie über den Gelenken war hochspezifisch und sensitiv für das CRPS, so dass diese Untersuchung in Zukunft als diagnostische Ergänzung zu den rein klinischen Diagnosekriterien des CRPS genutzt werden könnte (103).

Weiterhin phänotypisierten wir Patient:innen mit molekulargenetisch gesicherter hereditärer Erythromelalgie bei Mutationen im *SCN9A* Gen. Bemerkenswerterweise zeichneten die Betroffenen neben den für die Erkrankung klassischen paroxysmalen Schmerzattacken in den Extremitäten auch einen Dauerschmerz auf. Dieser könnte mit der Funktionsstörung der kleinkalibrigen Nervenfasern zusammenhängen, die wir in diesem Kollektiv mittels quantitativ sensorischer Testung detektierten (46).

Bei isolierten fokalen Dystonien fanden wir wider Erwarten keinerlei Veränderung in behavioralen Markern als Korrelate für die kortikale Somatotopie in dystonen und nicht-betroffenen Arealen. Hier könnte eine zu geringe Sensitivität der Methode zur Detektion von Veränderungen in Bezug auf die untersuchte Körperregion eine Rolle gespielt haben (62). Ergänzend stellten wir fest, dass eine physikalische Dehnung der Haut, wie sie bei abnormen Körperhaltungen bei der Dystonie vorkommt, zu einer veränderten Wahrnehmung der Distanz zwischen zwei taktilen Reizen führt. Dies deutet darauf hin, dass keine korrigierenden top-down-Mechanismen existieren, welche zu einer Größenkonstanz taktiler Reize trotz Dehnung der Haut führen würden (85).

Schließlich demonstrierten wir bei Patient:innen mit Tourette-Syndrom eine durch die Erkrankung beeinträchtigte Entwicklung der Fähigkeit zur Diskrimination interner prämotorischer Signale. Die gestörte Signaldetektion könnte zur Aufrechterhaltung der Erkrankung beitragen, aber auch einen möglichen Ansatzpunkt für behaviorale Therapien darstellen (101).

5 LITERATURANGABEN

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, u. a. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. September 2020;161(9):1976–82.
2. Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*. Februar 2007;445(7130):858–65.
3. Schon KR, Parker APJ, Woods CG. Congenital Insensitivity to Pain Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, u. a., Herausgeber. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 21. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/>
4. Isa A, Chetty S. Physiology and pathophysiology of chronic pain (Part I). *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. November 2021;27(6):266–70.
5. Ingvar M. Learning mechanisms in pain chronification—teachings from placebo research. *Pain*. April 2015;156(Supplement 1):S18–23.
6. Schlitt F, Schmidt K, Merz CJ, Wolf OT, Kleine-Borgmann J, Elsenbruch S, u. a. Impaired pain-related threat and safety learning in patients with chronic back pain. *Pain*. August 2022;163(8):1560–70.
7. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain*. April 2017;18(4):359.e1-359.e38.
8. Fornasari D. Pain Mechanisms in Patients with Chronic Pain: Clinical Drug Investigation. Februar 2012;32:45–52.
9. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *JPR*. Juni 2016;Volume 9:457–67.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. Mai 2006;10(4):287–287.
11. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, u. a. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. August 2016;157(8):1599–606.
12. Pergolizzi JV, Raffa RB, Taylor R. Treating Acute Pain in Light of the Chronification of Pain. *Pain Management Nursing*. März 2014;15(1):380–90.
13. Diaz MM, Caylor J, Strigo I, Lerman I, Henry B, Lopez E, u. a. Toward Composite Pain Biomarkers of Neuropathic Pain—Focus on Peripheral Neuropathic Pain. *Front Pain Res*. 11. Mai 2022;3:869215.
14. Tracey I, Woolf CJ, Andrews NA. Composite Pain Biomarker Signatures for Objective Assessment and Effective Treatment. *Neuron*. März 2019;101(5):783–800.

15. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*. Oktober 2006;22(10):1911–20.
16. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods: *Pain*. September 1975;1(3):277–99.
17. Bruno V, Achen B, Morgante F, Erro R, Fox SH, Edwards MJ, u. a. The Pain in Dystonia Scale (PIDS)—Development and Validation in Cervical Dystonia. *Movement Disorders*. 25. Mai 2023;mds.29452.
18. Lin Y, Xiao Y, Wang L, Guo Y, Zhu W, Dalip B, u. a. Experimental Exploration of Objective Human Pain Assessment Using Multimodal Sensing Signals. *Front Neurosci*. 11. Februar 2022;16:831627.
19. Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, u. a. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain*. März 2016;157(3):750–8.
20. Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol*. Oktober 2015;28(5):537–45.
21. Zhang Z, Gewandter JS, Geha P. Brain Imaging Biomarkers for Chronic Pain. *Front Neurol*. 3. Januar 2022;12:734821.
22. Vollert J. Sensory testing might not be perfect – but it is the best biomarker for pain phenotypes we have right now. *Scandinavian Journal of Pain*. 26. Oktober 2022;22(4):673–5.
23. White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Phil Trans R Soc Lond B*. 12. November 1986;314(1165):1–340.
24. McClanahan PD, Xu JH, Fang-Yen C. Comparing *Caenorhabditis elegans* gentle and harsh touch response behavior using a multiplexed hydraulic microfluidic device. *Integrative Biology*. 1. Oktober 2017;9(10):800–9.
25. Chalfie M, Sulston J, White J, Southgate E, Thomson J, Brenner S. The neural circuit for touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci*. 1. April 1985;5(4):956–64.
26. Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia*. Dezember 2015;79:288–300.
27. Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PBC. Proprioceptive Illusions Induced by Muscle Vibration: Contribution by Muscle Spindles to Perception? *Science*. 24. März 1972;175(4028):1382–4.
28. Burgess PR, Wei JY, Clark FJ, Simon J. Signaling of Kinesthetic Information by Peripheral Sensory Receptors. *Annu Rev Neurosci*. März 1982;5(1):171–88.
29. Longo MR, Haggard P. An implicit body representation underlying human position sense. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29. Juni 2010;107(26):11727–32.

30. Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. Manual motor performance in a deafferented man. *Brain*. 1982;105(3):515–42.
31. Taub E. Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. *Exerc Sport Sci Rev*. 1976;4:335–74.
32. Rosenbaum DA. *Human motor control*. 2nd ed. Amsterdam; Boston, MA: Elsevier Inc; 2010.
33. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*. Juli 1990;13(7):281–5.
34. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*. Januar 2014;13(1):100–12.
35. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*. März 2003;18(3):231–40.
36. Ott S, Maihöfner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *The Journal of Pain*. Juni 2018;19(6):599–611.
37. Harden NR, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, u. a. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. August 2010;150(2):268–74.
38. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies: CRPS - new aspects. *European Journal of Neurology*. Mai 2010;17(5):649–60.
39. Kim YD. Diagnosis of complex regional pain syndrome. *ACN*. 31. Oktober 2022;24(2):35–45.
40. Lunden LK, Kleggetveit IP, Jørum E. Delayed diagnosis and worsening of pain following orthopedic surgery in patients with complex regional pain syndrome (CRPS). *Scandinavian Journal of Pain*. 1. April 2016;11(1):27–33.
41. Wüppenhorst N, Maier C, Frettlöh J, Pennekamp W, Nicolas V. Sensitivity and Specificity of 3-phase Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Extremity. *The Clinical Journal of Pain*. März 2010;26(3):182–9.
42. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede RD, Birbaumer N, u. a. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain*. April 2012;153(4):765–74.
43. Davis MDP, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelalgia: Vasculopathy, Neuropathy, or Both?: A Prospective Study of Vascular and Neurophysiologic Studies in Erythromelalgia. *Arch Dermatol*. 1. Oktober 2003;139(10).
44. Yang Y. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *Journal of Medical Genetics*. 1. März 2004;41(3):171–4.
45. Mann N, King T, Murphy R. Review of primary and secondary erythromelalgia. *Clin Exp Dermatol*. Juli 2019;44(5):477–82.
46. McDonnell A, Schulman B, Ali Z, Dib-Hajj SD, Brock F, Cobain S, u. a. Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile. *Brain*. April 2016;139(Pt 4):1052–65.

47. McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac I, Baskozos G, u. a. Defining the Functional Role of NaV1.7 in Human Nociception. *Neuron*. März 2019;101(5):905-919.e8.
48. Robertson MM, Eapen V, Singer HS, Martino D, Scharf JM, Paschou P, u. a. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 21. Dezember 2017;3(1):16097.
49. Ganos C, Münchau A, Bhatia KP. The Semiology of Tics, Tourette's, and Their Associations. *Movement Disorders Clinical Practice*. September 2014;1(3):145–53.
50. Kwak C, Dat Vuong K, Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. Dezember 2003;18(12):1530–3.
51. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, u. a. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. April 2015;72(4):325–33.
52. Burd L, Li Q, Kerbeshian J, Klug MG, Freeman RD. Tourette syndrome and comorbid pervasive developmental disorders. *J Child Neurol*. Februar 2009;24(2):170–5.
53. Ganos C. Tics and Tourette's: update on pathophysiology and tic control. *Current Opinion in Neurology*. August 2016;29(4):513–8.
54. Ganos C, Al-Fatly B, Fischer JF, Baldermann JC, Hennen C, Visser-Vandewalle V, u. a. A neural network for tics: insights from causal brain lesions and deep brain stimulation. *Brain*. 19. Dezember 2022;145(12):4385–97.
55. Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Sensory aspects of Tourette syndrome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Mai 2018;88:170–6.
56. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, u. a. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. *Movement Disorders*. 15. Juni 2013;28(7):863–73.
57. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*. 1991;6(2):119–26.
58. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Juni 1988;51(6):767–72.
59. Ma H, Qu J, Ye L, Shu Y, Qu Q. Blepharospasm, Oromandibular Dystonia, and Meige Syndrome: Clinical and Genetic Update. *Front Neurol*. 29. März 2021;12:630221.
60. Müller J, Wissel J, Masuhr F, Ebersbach G, Wenning GK, Poewe W. Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia. *J Neurol*. Juni 2001;248(6):478–82.
61. Conte A, Defazio G, Hallett M, Fabbrini G, Berardelli A. The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nat Rev Neurol*. April 2019;15(4):224–33.
62. Mainka T, Azañón E, Zeuner KE, Knutzen A, Bäumer T, Neumann W, u. a. Intact Organization of Tactile Space Perception in Isolated Focal Dystonia. *Mov Disord*. August 2021;36(8):1949–55.

63. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede - D. R., Beyer A, u. a. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*. August 2006;123(3):231–43.
64. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, u. a. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*. Januar 2006;10(1):77–77.
65. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle 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*. Dezember 2010;151(3):598–605.
66. Pfau DB, Krumova EK, Treede RD, Baron R, Toelle T, Birklein F, u. a. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain*. Mai 2014;155(5):1002–15.
67. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, u. a. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. April 2010;149(1):76–88.
68. Mainka T, Höffken O, Maier C, Enax-Krumova EK. Erweiterte Diagnostik neuropathischer Schmerzen erfasst kleine Nervenfasern. *Inf Neurologie*. November 2015;17(11):46–56.
69. Varga I, Mravec B. Nerve Fiber Types. In: *Nerves and Nerve Injuries* [Internet]. Elsevier; 2015 [zitiert 15. Juni 2023]. S. 107–13. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124103900000081>
70. Al-Chalabi M, Reddy V, Gupta S. Neuroanatomy, Spinothalamic Tract. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 15. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507824/>
71. Al-Chalabi M, Reddy V, Alsalman I. Neuroanatomy, Posterior Column (Dorsal Column). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 15. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507888/>
72. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, u. a. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. Februar 2017;158(2):261–72.
73. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, u. a. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29. April 2008;70(18):1630–5.
74. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, u. a. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz*. November 2021;35(S3):153–60.
75. ten Donkelaar HJ, Broman J, van Domburg P. The Somatosensory System. In: ten Donkelaar HJ, Herausgeber. *Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. S. 171–255. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-41878-6_4
76. Weber EH. E. H. Weber on the tactile senses. 2. ed. Ross HE, Murray DJP, Herausgeber. Hove: Erlbaum; 1996. 136 S.

77. Fiori F, Longo MR. Tactile distance illusions reflect a coherent stretch of tactile space. *Proc Natl Acad Sci USA*. 06 2018;115(6):1238–43.
78. Green BG. The perception of distance and location for dual tactile pressures. *Percept Psychophys*. April 1982;31(4):315–23.
79. Knight FLC, Longo MR, Bremner AJ. Categorical perception of tactile distance. *Cognition*. Mai 2014;131(2):254–62.
80. Longo MR, Haggard P. Weber's illusion and body shape: Anisotropy of tactile size perception on the hand. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2011;37(3):720–6.
81. Longo MR, Sadibolova R. Seeing the body distorts tactile size perception. *Cognition*. März 2013;126(3):475–81.
82. Longo MR. Tactile distance anisotropy on the palm: A meta-analysis. *Atten Percept Psychophys*. Mai 2020;82(4):2137–46.
83. Manser-Smith K, Tamè L, Longo MR. Tactile distance anisotropy on the feet. *Atten Percept Psychophys*. November 2021;83(8):3227–39.
84. Stone KD, Keizer A, Dijkerman HC. The influence of vision, touch, and proprioception on body representation of the lower limbs. *Acta Psychologica*. April 2018;185:22–32.
85. Mainka T, Ganos C, Longo MR. Skin stretch modulates tactile distance perception without central correction mechanisms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. Februar 2023;49(2):226–35.
86. Alloway KD, Rosenthal P, Burton H. Quantitative measurements of receptive field changes during antagonism of GABAergic transmission in primary somatosensory cortex of cats. *Exp Brain Res*. 1989;78(3):514–32.
87. Brown PB, Fuchs JL, Tapper DN. Parametric studies of dorsal horn neurons responding to tactile stimulation. *Journal of Neurophysiology*. 1. Januar 1975;38(1):19–25.
88. Fuchs JL, Brown PB. Two-Point Discriminability: Relation to Properties of the Somatosensory System. *Somatosensory Research*. Juni 1984;2(2):163–9.
89. Brooks VB, Rudomin P, Slayman CL. Peripheral receptive fields of neurons in the cat's cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*. 1. Mai 1961;24(3):302–25.
90. Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol*. Juli 1957;20(4):408–34.
91. Powell TP, Mountcastle VB. Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull Johns Hopkins Hosp*. September 1959;105:133–62.
92. Tamè L, Tucciarelli R, Sadibolova R, Sereno MI, Longo MR. Reconstructing neural representations of tactile space. *NeuroImage*. Januar 2021;117730.

93. Kornhuber HH, Deecke L. [Changes in the brain potential in voluntary movements and passive movements in man: readiness potential and reafferent potentials]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 10. Mai 1965;284:1–17.
94. Kornhuber HH, Deecke L. Brain potential changes in voluntary and passive movements in humans: readiness potential and reafferent potentials. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. Juli 2016;468(7):1115–24.
95. Libet B, Gleason CA, Wright EW, Pearl DK. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain*. September 1983;106 (Pt 3):623–42.
96. Brass M, Furstenberg A, Mele AR. Why neuroscience does not disprove free will. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Juli 2019;102:251–63.
97. Hallett M. Volitional control of movement: The physiology of free will. *Clinical Neurophysiology*. Juni 2007;118(6):1179–92.
98. Matsushashi M, Hallett M. The timing of the conscious intention to move: Timing of intention. *European Journal of Neuroscience*. Dezember 2008;28(11):2344–51.
99. Liljenström H. Consciousness, decision making, and volition: freedom beyond chance and necessity. *Theory Biosci*. Juni 2022;141(2):125–40.
100. Ganos C, Asmuss L, Bongert J, Brandt V, Münchau A, Haggard P. Volitional action as perceptual detection: Predictors of conscious intention in adolescents with tic disorders. *Cortex*. März 2015;64:47–54.
101. Mainka T, Di Costa S, Borngräber F, Barow E, Münchau A, Ganos C, u. a. Learning volition: A longitudinal study of developing intentional awareness in Tourette syndrome. *Cortex*. August 2020;129:33–40.
102. Moretto G, Schwingenschuh P, Katschnig P, Bhatia KP, Haggard P. Delayed experience of volition in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dezember 2011;82(12):1324–7.
103. Mainka T, Bischoff FS, Baron R, Krumova EK, Nicolas V, Pennekamp W, u. a. Comparison of muscle and joint pressure-pain thresholds in patients with complex regional pain syndrome and upper limb pain of other origin. *Pain*. März 2014;155(3):591–7.
104. Sudeck P. On Acute Inflammatory Bone Atrophy. *Journal of Hand Surgery*. Oktober 2005;30(5):477–81.
105. Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The Bone Scan. *Seminars in Nuclear Medicine*. Januar 2012;42(1):11–26.
106. Mussawy H. Evaluation of bone microstructure in CRPS-affected upper limbs by HR-pQCT. *ccmbm*. 2017;14(1):54.
107. Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F, Stanton TR, O’Connell NE, Marinus J, u. a. Inflammation in complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 1. Januar 2013;80(1):106–17.

108. Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Coughlin KA, Kaczmarek MJ, Castaneda-Corral G, u. a. Neuroplasticity of sensory and sympathetic nerve fibers in a mouse model of a painful arthritic joint. *Arthritis & Rheumatism*. Juli 2012;64(7):2223–32.
109. Moon JY, Park SY, Kim YC, Lee SC, Nahm FS, Kim JH, u. a. Analysis of patterns of three-phase bone scintigraphy for patients with complex regional pain syndrome diagnosed using the proposed research criteria (the 'Budapest Criteria'). *British Journal of Anaesthesia*. April 2012;108(4):655–61.
110. Ringer R, Wertli M, Bachmann LM, Buck FM, Brunner F. Concordance of qualitative bone scintigraphy results with presence of clinical complex regional pain syndrome 1: Meta-analysis of test accuracy studies: Qualitative bone scintigraphy results. *EJP*. November 2012;16(10):1347–56.
111. Krumova EK, Frettlöh J, Klauenberg S, Richter H, Wasner G, Maier C. Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain*. 15. November 2008;140(1):8–22.
112. Cohen SP, Raja SN. Does prolonged skin temperature measurement improve the diagnosis of complex regional pain syndrome? *Nat Rev Neurol*. Januar 2009;5(1):14–5.
113. Lee MJ, Yu HS, Hsieh ST, Stephenson DA, Lu CJ, Yang CC. Characterization of a familial case with primary erythromelalgia from Taiwan. *J Neurol*. Februar 2007;254(2):210–4.
114. Novella SP, Hisama FM, Dib-Hajj SD, Waxman SG. A case of inherited erythromelalgia. *Nat Rev Neurol*. April 2007;3(4):229–34.
115. Mantyh WG, Dyck PJB, Dyck PJ, Engelstad JK, Litchy WJ, Sandroni P, u. a. Epidermal Nerve Fiber Quantification in Patients With Erythromelalgia. *JAMA Dermatol*. 1. Februar 2017;153(2):162.
116. Sommer C, Üçeyler N. Small-Fiber-Neuropathien. *Fortschr Neurol Psychiatr*. August 2018;86(08):509–18.
117. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The NaV1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci*. Januar 2013;14(1):49–62.
118. Cheng X, Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Wright DA, Fischer TZ, Waxman SG. Mutations at opposite Ends of the DIII/S4-S5 Linker of Sodium Channel Na_v 1.7 Produce Distinct Pain Disorders. *Mol Pain*. 1. Januar 2010;6:1744-8069-6–24.
119. Choi JS, Boralevi F, Brissaud O, Sánchez-Martín J, Te Morsche RHM, Dib-Hajj SD, u. a. Paroxysmal extreme pain disorder: a molecular lesion of peripheral neurons. *Nat Rev Neurol*. Januar 2011;7(1):51–5.
120. Han C, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, Zhao P, Shah P, Lauria G, u. a. Nav1.7-related small fiber neuropathy: Impaired slow-inactivation and DRG neuron hyperexcitability. *Neurology*. 22. Mai 2012;78(21):1635–43.
121. Krames ES. The Role of the Dorsal Root Ganglion in the Development of Neuropathic Pain. *Pain Med*. Oktober 2014;15(10):1669–85.
122. Pál E, Fülöp K, Tóth P, Deli G, Pfund Z, Janszky J, u. a. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. *Behavioural Neurology*. 2. Januar 2020;2020:1–7.

123. Lier EJ, Harder J, Oosterman JM, De Vries M, Van Goor H. Modulation of tactile perception by Virtual Reality distraction: The role of individual and VR-related factors. *Borsci S, Herausgeber. PLoS ONE*. 3. Dezember 2018;13(12):e0208405.
124. Catley MJ, O'Connell NE, Berryman C, Ayhan FF, Moseley GL. Is Tactile Acuity Altered in People With Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Pain*. Oktober 2014;15(10):985–1000.
125. Magerl W, Treede RD. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neuroscience Letters*. Mai 2004;361(1–3):136–9.
126. Kauppila T, Mohammadian P, Nielsen J, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. Capsaicin-induced impairment of tactile spatial discrimination ability in man: indirect evidence for increased receptive fields in human nervous system. *Brain Research*. Juni 1998;797(2):361–7.
127. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol*. November 1998;44(5):828–31.
128. Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord*. Juni 2003;18(6):673–82.
129. Elbert T, Candia V, Altenmuller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, u. a. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport*. 16. November 1998;9(16):3571–5.
130. Nelson AJ, Blake DT, Chen R. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol*. August 2009;66(2):146–54.
131. Blake DT, Byl NN, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan S, Lamb M, u. a. Sensory representation abnormalities that parallel focal hand dystonia in a primate model. *Somatosens Mot Res*. 2002;19(4):347–57.
132. Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan SS, Jenkins WM. A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys Ther*. März 1997;77(3):269–84.
133. Sadnicka A, Kassavetis P, Pareés I, Meppelink AM, Butler K, Edwards M. Task-specific dystonia: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. September 2016;87(9):968–74.
134. Dresel C, Bayer F, Castrop F, Rimpau C, Zimmer C, Haslinger B. Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia. *Mov Disord*. Juli 2011;26(8):1496–502.
135. Hirata Y, Schulz M, Altenmuller E, Elbert T, Pantev C. Sensory mapping of lip representation in brass musicians with embouchure dystonia. *Neuroreport*. 9. April 2004;15(5):815–8.
136. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology*. 26. Dezember 2000;55(12):1869–73.
137. Sanger TD, Tarsy D, Pascual-Leone A. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. *Mov Disord*. Januar 2001;16(1):94–9.

138. Molloy FM. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 23. Juni 2003;126(10):2175–82.
139. Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord*. September 2003;18(9):1044–7.
140. Walsh R, O’Dwyer JP, Sheikh IH, O’Riordan S, Lynch T, Hutchinson M. Sporadic adult onset dystonia: sensory abnormalities as an endophenotype in unaffected relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. September 2007;78(9):980–3.
141. Walsh R, Hutchinson M. Molding the sensory cortex: spatial acuity improves after botulinum toxin treatment for cervical dystonia. *Mov Disord*. Dezember 2007;22(16):2443–6.
142. Ganos C, Ferrè ER, Marotta A, Kassavetis P, Rothwell J, Bhatia KP, u. a. Cortical inhibitory function in cervical dystonia. *Clin Neurophysiol*. Februar 2018;129(2):466–72.
143. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937;60(4):389–443.
144. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. Mai 2011;42(2):177–84.
145. McCambridge AB, Bradnam LV. Cortical neurophysiology of primary isolated dystonia and non-dystonic adults: A meta-analysis. *Eur J Neurosci*. Februar 2021;53(4):1300–23.
146. Anstis SM, Tassinary L. Pouting and smiling distort the tactile perception of facial stimuli. *Perception & Psychophysics*. Mai 1983;33(3):295–7.
147. Longo MR, Golubova O. Mapping the internal geometry of tactile space. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. Oktober 2017;43(10):1815–27.
148. Earland K, Lee M, Shaw P, Law J. Overlapping structures in sensory-motor mappings. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84240.
149. Hulliger M, Nordh E, Thelin AE, Vallbo AB. The responses of afferent fibres from the glabrous skin of the hand during voluntary finger movements in man. *The Journal of Physiology*. 1. Juni 1979;291(1):233–49.
150. Knibestöl M, Vallbo ÅB. Single Unit Analysis of Mechanoreceptor Activity from the Human Glabrous Skin. *Acta Physiologica Scandinavica*. Oktober 1970;80(2):178–95.
151. Edin BB. Quantitative analyses of dynamic strain sensitivity in human skin mechanoreceptors. *J Neurophysiol*. Dezember 2004;92(6):3233–43.
152. Edin BB. Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin. *Journal of Neurophysiology*. 1. Mai 1992;67(5):1105–13.
153. Edin BB, Abbs JH. Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. *Journal of Neurophysiology*. 1. März 1991;65(3):657–70.
154. Grill SE, Hallett M. Velocity sensitivity of human muscle spindle afferents and slowly adapting type II cutaneous mechanoreceptors. *The Journal of Physiology*. 1. Dezember 1995;489(2):593–602.

155. Edin BB. Cutaneous afferents provide information about knee joint movements in humans. *The Journal of Physiology*. Februar 2001;531(1):289–97.
156. Cohen DA, Prud'homme MJ, Kalaska JF. Tactile activity in primate primary somatosensory cortex during active arm movements: correlation with receptive field properties. *Journal of Neurophysiology*. 1. Januar 1994;71(1):161–72.
157. Gilman S. Joint position sense and vibration sense: anatomical organisation and assessment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. November 2002;73(5):473–7.
158. Collins DF, Refshauge KM, Todd G, Gandevia SC. Cutaneous Receptors Contribute to Kinesthesia at the Index Finger, Elbow, and Knee. *Journal of Neurophysiology*. September 2005;94(3):1699–706.
159. Collins DF, Prochazka A. Movement illusions evoked by ensemble cutaneous input from the dorsum of the human hand. *The Journal of Physiology*. 1. November 1996;496(3):857–71.
160. Cimmino RL, Spitoni G, Serino A, Antonucci G, Catagni M, Camagni M, u. a. Plasticity of body representations after surgical arm elongation in an achondroplastic patient. *Restor Neurol Neurosci*. 2013;31(3):287–98.
161. Virameteekul S, Bhidayasiri R. We Move or Are We Moved? Unpicking the Origins of Voluntary Movements to Better Understand Semivoluntary Movements. *Front Neurol*. 21. Februar 2022;13:834217.
162. Haggard P. Sense of agency in the human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(4):196–207.
163. Cavanna AE, Nani A. Tourette Syndrome and Consciousness of Action. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 23. September 2013;3(0):03.
164. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. Januar 1993;150(1):98–102.
165. Ganos C, Neumann W, Müller-Vahl KR, Bhatia KP, Hallett M, Haggard P, u. a. The Phenomenon of Exquisite Motor Control in Tic Disorders and its Pathophysiological Implications. *Movement Disorders*. Juni 2021;36(6):1308–15.
166. Ganos C, Rothwell J, Haggard P. Voluntary inhibitory motor control over involuntary tic movements. *Mov Disord*. Juli 2018;33(6):937–46.
167. Zapparoli L, Seghezzi S, Devoto F, Mariano M, Banfi G, Porta M, u. a. Altered sense of agency in Gilles de la Tourette syndrome: behavioural, clinical and functional magnetic resonance imaging findings. *Brain Communications*. 1. Juli 2020;2(2):fcaa204.
168. Kim S, Jackson GM, Dyke K, Jackson SR. Impaired forward model updating in young adults with Tourette syndrome. *Brain*. 1. Januar 2019;142(1):209–19.
169. Mainka T, Ganos C. Functional Tics. In: LaFaver K, Maurer CW, Nicholson TR, Perez DL, Herausgeber. *Functional Movement Disorder* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [zitiert 21. Juli 2023]. S. 147–55. (Current Clinical Neurology). Verfügbar unter: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-86495-8_12

170. Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. August 1981;44(8):735–8.
171. Karp BI, Porter S, Toro C, Hallett M. Simple motor tics may be preceded by a premotor potential. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. Juli 1996;61(1):103–6.
172. Triggiani AI, Scheman K, Pirio Richardson S, Matsushashi M, Peckham E, Nahab F, u. a. Physiological and introspective antecedents of tics and movements in adults with tic disorders. *Clinical Neurophysiology*. Juli 2023;151:143–50.
173. Duggal HS, Nizamie SH. Bereitschaftspotential in tic disorders: a preliminary observation. *Neurol India*. Dezember 2002;50(4):487–9.
174. Toro C, Deuschl G, Thatcher R, Sato S, Kufta C, Hallett M. Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ECoG and EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. Oktober 1994;93(5):380–9.
175. Morera Maiquez B, Jackson GM, Jackson SR. Examining the neural antecedents of tics in Tourette syndrome using electroencephalography. *Journal of Neuropsychology*. März 2022;16(1):1–20.

6 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen voran den Menschen, die mich auf meinem akademischen Weg geführt und auf den verschiedenen Stationen meines Weges begleitet haben:

In Bochum Christoph Maier, Elena Enax-Krumova und Jan Vollert: Dank euch wurde meine Neugier für die Forschung geweckt!

Von Hamburg nach Berlin Christos Ganos: Danke, dass du mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehst und mir die Möglichkeit gegeben hast zahlreiche Forschungsvorhaben zu realisieren! Nicht nur in der Wissenschaft, sondern auch in der Klinik durfte ich viel von dir lernen. Couldn't have done it without you!

In Berlin Andrea Kühn, die Sektion für Bewegungsstörungen und Neuromodulation sowie das BIH mit dem Clinician Scientist Programm: Danke für das stimulierende Arbeitsumfeld und die fortwährende Unterstützung!

In London Matthew Longo and Elena Azañón: Thank you for enriching my knowledge, way of thinking and methodological repertoire and encouraging me to explore new aspects of human perception!

Ortsunabhängig möchte ich mich bei allen ehemaligen und aktuellen Doktorand:innen für ihr Engagement und ihre Arbeit in ihren verschiedenen Projekten bedanken. Also, a huge thanks to all amazing scientists for past, present and future collaborations!

Ich danke meiner Familie für eure Unterstützung auf meinem akademischen und beruflichen Werdegang. Nur weil ihr mir den Rücken freihaltet, habe ich die Möglichkeit diesen Weg zu gehen!

Meine tiefe Dankbarkeit gilt nicht zuletzt allen Patient:innen und Proband:innen, die sich an unseren Forschungsprojekten beteiligt haben. Ohne sie alle wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen!

7 ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftler:innen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

24. Juli 2023

Datum

.....

Unterschrift