

Aus der Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie
in der Klinik für Neurologie
(Leiter: Prof. Dr. med. R. Baron)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Zentrale Mechanismen bei Patienten mit Komplex Regionalem Schmerzsyndrom (CRPS)

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

FELIX DÖRR

aus Münster

Kiel 2010

Referent: Prof. Dr. med. R. Baron, Klinik für Neurologie

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Nabavi, Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2011

zum Druck genehmigt,
Kiel, den 06.12.2011

gez. Prof. Dr. Dr. Janka Held-Feindt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Das komplex regionale Schmerzsyndrom	1
1.1.1. Pathogenese	1
1.1.2. Symptome	2
1.1.3. Diagnostik	3
1.1.4. Therapie	5
1.2. Quantitative Sensorische Testung	6
1.3. Spiegelphänomene bei komplex regionalem Schmerzsyndrom	6
1.4. Dynamisch mechanische Allodynie und mechanische Hyperalgesie	7
1.5. Ziele der vorliegenden Arbeit	8
2. Material und Methoden	9
2.1. Patientenrekrutierung	9
2.2. Quantitative sensorische Testung	9
2.2.1. Thermische Sensibilitätsprüfung	9
2.2.2. Taktile Detektionsschwelle	11
2.2.3. Mechanische Schmerzschwelle	12
2.2.4. Reiz /Antwort - Funktion	13
2.2.5. Wind-up Quotient	13
2.2.6. Vibrationsschwelle	14
2.2.7. Druckschmerzschwelle über der Muskulatur	14
2.3. Spiegelung der Extremitäten	14
2.4. Versuchsprotokoll	15
2.5. Auswertung	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Studienteilnehmer	17
3.2. Quantitative sensorische Testung	17
3.3. Mechanische Hyperalgesie unter normalen Bedingungen	20
3.4. Mechanische Hyperalgesie unter Spiegelbedingungen	20
3.5. Vergleich der Testergebnisse unter normalen und unter Spiegelbedingungen	21
3.6. Statistische Betrachtung der Veränderungen	23
3.7. Dynamisch mechanische Allodynie	26
4. Diskussion	28
4.1. Dynamisch mechanische Allodynie und mechanische Hyperalgesie beim komplex regionalen Schmerzsyndrom	28
4.2. Der Einfluss von Spiegelverfahren auf das komplex regionale Schmerzsyndrom	29
4.3. Pathomechanismen der veränderten Schmerzwahrnehmung	32
5. Zusammenfassung	34
A. Anhang	42
A.1. QST-Befundbogen	42

Abkürzungsverzeichnis

CDT	Cold detection threshold - Kaltempfindungsschwelle
CPT	Cold pain threshold - Kälteschmerzschwelle
CRPS	Complex regional pain syndrome - Komplex Regionales Schmerzsyndrom
DMA	Dynamic mechanical allodynia - Dynamisch mechanische Allodynie
HPT	Heat pain threshold - Hitzeschmerzschwelle
IASP	International Association of Pain
MDT	Mechanical detection threshold - Mechanische Detektionsschwelle
MPS	Mechanical pain sensitivity - Mechanische Schmerzsensitivität
MPT	Mechanical pain threshold - Mechanische Schmerzschwelle
MVF	Mirror visual feedback
NAS	Numerische Analogskala
PHS	Paradoxical heat sensation - Paradoxe Hitzeempfindung
PPT	Pressure pain threshold - Druckschmerzschwelle
PSD	Pathologische Seitendifferenz
QST	Quantitative Sensorische Testung
SIP	Sympathetically independent pain - Sympathisch unabhängige Schmerzen
SMP	Sympathetically maintained pain - Sympathisch unterhaltene Schmerzen
TSL	Thermal sensory limen - Thermische Unterschiedsschwelle
VDT	Vibration detection threshold - Vibrationsschwelle
WDR-Neurone	Wide-dynamic-range Neurone
WDT	Warm detection threshold - Warmempfindungsschwelle
WUR	Wind-up ratio - Wind-up Quotient

1. Einleitung

1.1. Das komplex regionale Schmerzsyndrom

Das komplex regionale Schmerzsyndrom (Complex regional pain syndrome, CRPS) bezeichnet eine inadäquate Reaktion des Körpers auf ein traumatisches Ereignis. Auslöser können Bagatellverletzungen, Operationen, aber auch schwere Knochen- oder Weichteilschädigungen sein. Die Patienten berichten über sensorische, autonome, trophische und motorische Störungen, die weder auf das zuvor geschädigte Körperareal, noch auf das Ausbreitungsgebiet eines peripheren Nerven beschränkt sind BIRKLEIN (2005).

Der Begriff CRPS wurde auf der Konferenz der International Association of Pain (IASP) 1994 in Orlando definiert. Zuvor waren die Begriffe sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck oder Kausalgie gebräuchlich¹, welche mit der neuen Klassifikation unter einer klinisch orientierten Definition zusammengefasst wurden (STANTON-HICKS ET AL., 1995). Man unterscheidet CRPS I (zuvor sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck) und CRPS II (zuvor Kausalgie). Im Gegensatz zu CRPS I setzt CRPS II den Nachweis einer peripheren Nervenschädigung voraus. Ansonsten können bei beiden CRPS-Typen ähnliche Symptome auftreten. Die Inzidenz des CRPS wird zwischen 5,46/100.000 (SANDRONI ET AL., 2003) und 26,2/100.000 (DE MOS ET AL., 2007) angegeben. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (VELDMAN ET AL., 1993).

1.1.1. Pathogenese

In der Regel geht dem Auftreten der ersten Symptome eines CRPS ein schädigendes Ereignis voraus, welches jedoch nicht allein für die Veränderungen der betroffenen Körperregion verantwortlich gemacht werden kann. Die Schwere des Ereignisses ist nicht mit der Intensität der auftretenden Symptome korreliert. Häufig sind Frakturen, Operationen oder Entzündungen als Auslöser bekannt. In sehr seltenen Fällen sind auch nach nicht traumatischen Ereignissen, wie z.B. einem Herzinfarkt (shoulder hand syndrome, ROSEN UND GRAHAM (1957)), einer Tumorerkrankung oder einer Infektion, CRPS-Erkrankungen beschrieben (NEUMANN ET AL., 1989; AHMED, 2003). In ca. 10% der Fälle kann kein Auslöser der Erkrankung identifiziert werden (VELDMAN ET AL., 1993). Psychosoziale Veränderungen werden häufig bei Patienten mit CRPS beschrieben, es konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass diese ursächlich für ein CRPS sind (BEERTHUIZEN ET AL., 2009).

Die genaue Pathogenese ist bisher nicht geklärt und so werden derzeit verschiedene Theorien diskutiert. Es stehen dabei die Entzündungstheorie und die Theorie einer Störung des zentralen Nervensystems im Mittelpunkt. Diverse Entzündungsfaktoren weisen auf die Beteiligung einer entzündlichen Komponente hin. Im Blut sind Interleukin-8, lösliche TNF-Rezeptoren

¹Sympathische Reflexdystrophie nach EVANS (1946); Morbus Sudeck nach SUDECK (1901-1902); Kausalgie nach MITCHELL (1872).

und Substanz P bei CRPS-Patienten in erhöhter Konzentration vorhanden (SCHINKEL ET AL., 2006). Auch in künstlich erzeugten Hautblasen konnten erhöhte Interleukin-6 und TNF α Werte nachgewiesen werden (HUYGEN ET AL., 2002). Für die Entzündungstheorie sprechen ebenso die klassischen Entzündungszeichen im akuten Stadium der Erkrankung (Rötung, Schwellung, Schmerz, Überwärmung und Funktionseinschränkung).

JÄNIG UND BARON (2002) postulieren, dass CRPS eine zentrale Störung des sympathischen Nervensystems ist, bzw. aus einer Kombination von peripheren und zentralen sympathischen und somatosensorischen Veränderungen besteht. So kommt es durch eine Kopplung sympathischer Efferenzen mit somatosensorischen Afferenzen (sympathisch-afferente Kopplung) zu einem sympathisch aufrechterhaltenem Schmerz (BARON ET AL., 2002b). Für eine zentrale Beteiligung sprechen außerdem Veränderungen von Repräsentationsgebieten des somatosensorischen Kortex (MAIHÖFNER ET AL., 2004), halbseitige sensorische Defizite (ROMMEL ET AL., 2001) und andere Neglect-ähnliche Symptome (FORDERREUTHER ET AL., 2004). Studien zur Rehabilitation von CRPS-Patienten durch eine Spiegeltherapie unterstützen ebenfalls diese Theorie (vgl. Kapitel 1.3).

1.1.2. Symptome

In über 80% der Fälle ist ein schmerzhaftes Trauma oder eine Operation Auslöser für ein CRPS. Besonders die distalen Extremitäten sind betroffen, wobei an der oberen Extremität häufiger Erkrankungen auftreten als an der unteren (VELDMAN ET AL., 1993). Das Krankheitsbild des CRPS kann sensorische, autonome, trophische und motorische Auffälligkeiten beinhalten (BARON ET AL., 2002a; BIRKLEIN, 2005):

Bei nahezu allen Patienten sind zu Beginn der Erkrankung **sensorische** Veränderungen in Form von brennenden oder bohrenden Spontanschmerzen vorhanden. Diese unterscheiden sich deutlich von den posttraumatischen Schmerzen, die direkt nach dem Ereignis auftreten. Sie sind tief und diffus in der distalen Extremität lokalisiert und nicht auf den Ort der ursprünglichen Schädigung beschränkt. Die Verstärkung der Schmerzen durch Lagerungsänderungen führt zu einer Schonhaltung der betroffenen Extremität. Außerdem treten auch evozierte Schmerzen auf. Zu diesen gehören die mechanische Hyperalgesie, bei der die Patienten leicht schmerzhafte Berührungen als stark schmerzhaft empfinden und die dynamisch mechanische Allodynie, eine schmerzhafte Empfindung, die durch einen sonst nicht schmerzhaften mechanischen Reiz ausgelöst wird. Außerdem berichten die Betroffenen über Kälte- und Wärmehyperalgesie, Dysästhesien (unangenehme Missempfindungen), Taubheitsgefühl oder ein Neglect-ähnliches Gefühl, bei dem das betroffene Körperteil nicht mehr zum restlichen Körper zu gehören scheint.

Zu den **autonomen** Symptomen bei CRPS gehört besonders die ödematöse Anschwellung der betroffenen Extremität. Diese ist meist dorsal betont und kann durch Belastung oder Lagerungsveränderung der Extremität verstärkt werden. Im akuten Stadium ist die Haut oft gerötet und wärmer als an der gegenüberliegenden Seite, wohingegen im chronischen Stadium eher eine livide Verfärbung und eine kältere Hauttemperatur zu beobachten sind. Der Temperatur-

unterschied zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Seite beträgt typischerweise mehr als 2°C (WASNER ET AL., 2002). Dies hängt allerdings auch von der Umgebungstemperatur und emotionalen Bedingungen ab. Außerdem berichten Patienten über eine verstärkte oder auch verminderte Schweißsekretion.

Trophische Symptome sind gelegentlich ein veränderter Haar- und Nagelwuchs an der betroffenen Extremität und eine Atrophie der Haut. In extremen Fällen wird auch eine Atrophie und Fibrosierung der Muskulatur beschrieben.

Motorische Symptome in Form von Schwächegefühl und Bewegungseinschränkungen treten bei vielen Patienten auf. Diese können im Anfangsstadium durch die schmerzbedingte Schonung oder eine Ödembildung mitbedingt sein, sind in ihrem Ausmaß jedoch nicht allein durch diese zu erklären. Außerdem kann auch ein feinschlägiger Tremor in der betroffenen Extremität auftreten. Die im Rahmen eines chronischen Krankheitsverlaufs auftretende Kontrakturhaltung an der oberen Extremität zeigt eine Beugung im Handgelenk, überstreckte Fingergrundgelenke und ein Streckdefizit in den Fingermittelgelenken.



Abbildung 1: Hände eines Patienten mit CRPS. Man erkennt an der betroffenen linken Hand eine deutliche Schwellung

1.1.3. Diagnostik

Die Diagnose des komplex regionalen Schmerzsyndroms wird derzeit auf Basis rein klinischer Angaben gestellt. Ein apparativ diagnostischer Goldstandard ist bislang nicht definiert. Besonders wichtig ist die genaue Anamnese und Erfassung der klinischen Symptome im Krankheitsverlauf. Die von der IASP 1994 vorgestellte Klassifikation für die Diagnose des CRPS wies eine Sensitivität von 98% und einer Spezifität von 36% auf (BRUEHL ET AL., 1999)². Folglich wurden zwar viele Erkrankte richtig positiv getestet, aber auch viele gesunde Patienten erhielten fälschlicherweise einen positiven Befund. Um dem entgegenzuwirken wurden diese Kriterien 2003 überarbeitet (BRUEHL ET AL., 1999; HARDEN ET AL., 2007). Gemäß der revidierten Fassung gelten für die klinische Diagnose eines CRPS folgende Kriterien:

²Sensitivität: Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes bei erkrankten Personen; Spezifität: Wahrscheinlichkeit eines negativen Testbefundes bei nicht erkrankten Personen.

1. Andauernde Schmerzen, welche hinsichtlich Ausmaß und Dauer in einem deutlichen Missverhältnis zu Ursache bzw. Anlass stehen.
2. Angabe von mindestens einem **Symptom**³ in drei der vier folgenden Kategorien:
 - a) Sensorisch: Hyperästhesie und/oder Allodynie
 - b) Vasomotorisch: asymmetrische Hauttemperatur und/oder Veränderungen der Hautfarbe und/ oder asymmetrische Hautfarbe
 - c) Sudomotorisch: Ödembildung und/oder Veränderung der Schweißsekretion und/oder asymmetrische Schweißsekretion
 - d) Motorisch/trophisch: Bewegungseinschränkung und/oder motorische Störungen (Schwächegefühl, Zittern, Dystonie) und/oder trophische Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)
3. Zum Zeitpunkt der Untersuchung muss mindestens ein **Zeichen**⁴ in zwei der vier folgenden Kategorien vorliegen:
 - a) Sensorisch: Nachweis einer mechanischen Hyperalgesie und/oder Allodynie
 - b) Vasomotorisch: Nachweis einer asymmetrischen Hauttemperatur ($>1^{\circ}\text{C}$) und/oder Veränderungen der Hautfarbe und/oder asymmetrischen Hautfarbe
 - c) Sudomotorisch: Nachweis einer Ödembildung und/oder Veränderung der Schweißsekretion und/oder asymmetrischen Schweißsekretion
 - d) Motorisch/trophisch: Nachweis von Bewegungseinschränkungen und/oder motorischen Störungen (Schwächegefühl, Zittern, Dystonie) und/oder trophischen Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)
4. Keine andere Diagnose kann die Zeichen und Symptome besser erklären.

Werden diese Kriterien zugrunde gelegt, können für die klinische Untersuchung eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 69% erreicht werden (BRUEHL ET AL., 1999).

In Untersuchungen zu Forschungszwecken kommt es besonders auf eine hohe Spezifität an. HARDEN UND BRUEHL (2006) schlagen für diesen Fall vor, dass aus allen vier Symptom-Kategorien (2) mindestens ein Symptom vorliegen sollte. Damit lässt sich eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 94% erreichen. Diese Kriterien wurden auch in der hier vorliegenden Studie zugrunde gelegt.

Zu den technischen Untersuchungsverfahren gehört vor allem die Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie. Diese weist mit Hilfe kurzlebiger radioaktiver Substanzen einen erhöhten Stoffwechsel im Gewebe nach. Besonders in der dritten Phase der Untersuchung (Knochenphase) kann in den Gelenken der betroffenen Extremität eine erhöhte Aktivität nachgewiesen werden

³Symptom: subjektive Angabe des Patienten.

⁴Zeichen: In der klinischen Untersuchung erhobener Befund.

(ZYLUK, 1999). Die Bildgebung mittels klassischem Röntgen kann typische Knochendemineralisationen im chronischen Stadium der Erkrankung zeigen. In der Magnetresonanztomographie (MRT) können Weichteil- und Knochensignalveränderungen festgestellt werden (BARON UND JÄNIG, 2004). Für die Diagnose des CRPS II ist der Nachweis einer peripheren Nervenschädigung obligatorisch, welcher mittels neurophysiologischer Verfahren erbracht werden kann. Zur Untersuchung des sensiblen Nervensystems eignet sich die quantitativ sensorische Testung (vgl. Kapitel 2.2; ROMMEL ET AL. (2001)). Mit vorübergehenden Sympathikusblockaden können sympathisch unterhaltene Schmerzen (sympathetically maintained pain, SMP) von sympathisch unabhängigen Schmerzen (Sympathetically independent pain, SIP) unterschieden werden. Beim SMP werden die Schmerzen durch sympathische Aktivität verstärkt. Ist durch die Blockade eine Schmerzlinderung möglich, so handelt es sich um sympathisch unterhaltene Schmerzen. SMP ist keine Voraussetzung für die Diagnose eines CRPS, jedoch ein häufiges Symptom. Übergänge von SMP zu SIP im Verlauf der Erkrankung sind möglich (JÄNIG UND BARON, 2003).

1.1.4. Therapie

Die Therapie des CRPS erfolgt symptomatisch und sollte möglichst frühzeitig multidisziplinär erfolgen. Die Hauptziele der Therapie sind die Schmerzfreiheit und der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Funktion der betroffenen Extremität. Die Therapie hängt vom Verlaufsstadium und dem Schweregrad der Erkrankung ab (BARON ET AL., 2002a). Im akuten Stadium ist eine Ruhigstellung der Extremität in einer Lagerungsschiene, eine Pharmakotherapie und evtl. eine Sympathikusblockade zur Schmerzlinderung angezeigt. Nichtsteroidale Antiphlogistika können die Schmerzwahrnehmung und die Entzündungsreaktion hemmen. Zur Therapie der neuropathischen Schmerzen werden Kortikosteroide, Opioide, Antidepressiva und Calcium-Kanalmodulierende Antikonvulsiva eingesetzt (KINGERY, 1997; ROWBOTHAM, 2006). Außerdem kommen ergo- und physiotherapeutische Maßnahmen für die nicht betroffene Seite in Betracht. Begleitend sollte immer eine Psychotherapie durchgeführt werden. Bestehen im weiteren Verlauf der Erkrankung nur noch bewegungsabhängige Schmerzen, sollte vor allem ein sensorisches Training angewandt werden. Auch hier ist es wichtig, dass die Therapie selbst nicht schmerzhaft ist. Es kommen Desensibilisierungs- und Lateralisationstraining, Imaginationstechniken, motorische Übungen, sowie eine Spiegeltherapie in Betracht (vgl. Kapitel 1.3; MOSELEY (2006); MCCABE ET AL. (2003b)). Im weiteren Verlauf der Therapie kann die Gabe von Schmerzmitteln eventuell reduziert werden, wenn der Patient dies toleriert. Im chronischen Stadium kommen vor allem ergo- und physiotherapeutische Kraft- und Bewegungstrainings zum Einsatz. Auch hier ist eine regelmäßige psychologische Betreuung notwendig. Insgesamt sind die Therapiemöglichkeiten des CRPS unzureichend untersucht TRAN ET AL. (2010).

1.2. Quantitative Sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung (QST) wurde vom Deutschen Forschungsverbund neuropathischer Schmerz (DFNS) weiterentwickelt und standardisiert (ROLKE ET AL., 2006b). Das standardisierte Protokoll verwendet einfache Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung der Funktion des somatosensorischen Nervensystems. So werden Submodalitäten der unterschiedlichen afferenten Nervenfasern ($A\beta$ -, $A\delta$ - und C-Fasern) überprüft und sowohl Positivsymptome (gesteigerte Empfindlichkeit), als auch Negativsymptome (Sensibilitätsausfälle) festgestellt. Die Untersuchungsergebnisse werden an zwei symmetrischen Körperregionen erhoben und können anhand einer Referenzdatenbank des DFNS mit Standardwerten verglichen werden. Daher lassen sich nicht nur intra-, sondern auch interindividuelle Sensibilitätsveränderungen feststellen (ROLKE ET AL., 2006a). Das QST Protokoll beinhaltet Tests zu thermischen Detektionsschwellen (Warmempfindungsschwelle, Kaltempfindungsschwelle und Unterschiedsschwelle), paradoxen Hitzeempfindungen, thermischen Schmerzschwellen (Kälte- und Hitzeempfindungsschwelle), mechanischen Detektionsschwellen (Berührung und Vibration), mechanischen Schmerzschwellen, Schmerzsensitivität, temporaler Summation (Wind-up) und Druckschmerzschwellen. In Kapitel 2.2 werden die einzelnen Untersuchungsmethoden genauer dargestellt. Die QST ermöglicht die Darstellung von somatosensorischen Veränderungen bei Patienten mit CRPS.

1.3. Spiegelphänomene bei komplex regionalem Schmerzsyndrom

Zahlreiche Studien zeigen, dass sich bei CRPS-Patienten durch eine Veränderung der visuellen Wahrnehmung Schmerzen reduzieren und Bewegungsabläufe verbessern lassen. In diesem Abschnitt werden einige Studien vorgestellt, die dieses Phänomen unter Verwendung von Spiegeltechniken demonstrieren:

MCCABE ET AL. (2003b) erreichten die Reduktion von Schmerzempfindungen in einem frühen CRPS-Stadium durch die Anwendung eines Bewegungstrainings vor einem Spiegel. Die Patienten wurden vor und nach einem 6-wöchigen Training untersucht, bei dem ein Spiegelbild der gesunden Extremität die erkrankte Extremität simulierte. Es konnte eine deutliche Verringerung der Schmerzempfindungen und eine Verbesserung der Beweglichkeit beobachtet werden. MOSELEY (2006) zeigt, dass eine Schmerzreduktion auch durch eine imaginative motorische Therapie erfolgen kann. Die Therapie erfolgte stufenweise in drei Phasen von jeweils 2-wöchiger Dauer: Zunächst ordneten die Patienten Photographien von Extremitäten der jeweils zugehörigen Körperhälfte zu. In der zweiten Phase führten sie vorgegebene Bewegungen nur gedanklich aus, ohne die Extremitäten tatsächlich zu bewegen. Die letzte Phase bestand aus einem Bewegungstraining in einer Spiegelbox. Eine Extremität wurde gespiegelt, während die andere hinter dem Spiegel verdeckt war. Diese Therapie bewirkte ebenfalls eine Abnahme der Schmerzen und eine Zunahme der Beweglichkeit. In einer anderen Studie platzierten ACERRA UND MOSELEY (2005) bei CRPS-Patienten einen Spiegel zwischen der erkrankten und der

gesunden Extremität. Konzentration auf die gespiegelte gesunde Extremität täuschte vor, dass diese die Erkrankte sei. Eine Reizung der gesunden Extremität mit mechanischen Stimuli löste Kribbeln oder Schmerz zum Teil nur an der erkrankten Extremität aus, obwohl diese nicht gereizt wurde. Die Autoren bezeichneten dieses Phänomen als Dysynchirie. In anderen Fällen kam es zu einer gleichzeitigen Wahrnehmung des Reizes sowohl an der tatsächlich gereizten gesunden Extremität, als auch an der nicht gereizten erkrankten Extremität. Diese Beobachtung wird als Synchirie bezeichnet. Es zeigt sich also, dass sich durch die Veränderung der visuellen Wahrnehmung der betroffenen Extremitäten eine Veränderung der somatosensorischen Empfindungen erzeugen lässt.

1.4. Dynamisch mechanische Allodynie und mechanische Hyperalgesie

In der vorliegenden Arbeit wurde ein besonderer Fokus auf die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie gelegt. Unter der dynamisch mechanischen Allodynie versteht man Schmerzen, die auf einen normalerweise nicht schmerzhaften mechanischen Reiz (Pinselapplikation) entstehen. Die mechanische Hyperalgesie ist als vermehrtes Schmerzempfinden auf einen auch bei Gesunden schmerzhaften mechanischen Reiz definiert (Nadelreizstimulatoren) (MERSKEY UND BOGDUK, 1994). Beide Schmerzformen sind charakteristische Zeichen neuropathischer Schmerzen und werden als klinische Zeichen einer zentralen Sensibilisierung angesehen. BARON UND STRUMPF (2006) beschreiben die zugrunde liegenden Mechanismen der dynamisch mechanischen Allodynie und der mechanischen Hyperalgesie als eine Überaktivität peripherer Afferenzen, die zu einer zentralen Sensibilisierung von multirezeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, den so genannten WDR-Neuronen (Wide-dynamic-range Neurone) führt. Nach einer peripheren Nervenläsion oder nach Sensibilisierung peripherer C-Fasern werden präsynaptische Ca-Kanäle verstärkt exprimiert. Hierdurch wird die Ausschüttung von Glutamat und Substanz P im Hinterhorn erhöht (LUO ET AL., 2001). Die Freisetzung dieser Transmitter bewirkt eine Sensibilisierung der postsynaptischen WDR-Neurone. Dies wiederum bewirkt eine verstärkte Expressierung von embryonalen Na_v1.3-Kanälen (HAINS ET AL., 2004). Ist die zentrale Sensibilisierung im Hinterhorn erfolgt, können auch primär nicht schmerzhaft Reize aus A β - und A δ - Afferenzen (Berührungsreize bzw. Pinprick-Reize) Schmerzen hervorrufen (TAL UND BENNETT, 1994). Dies äußert sich klinisch als dynamisch mechanische Allodynie (zentrale Sensibilisierung taktiler A β -Fasern) und mechanische Hyperalgesie (zentrale Sensibilisierung der A δ -Nozizeptoren). Des Weiteren spielt sowohl der Funktionsverlust inhibitorischer GABAerger Interneurone, als auch der Einfluss noradrenerger und serotoninerger absteigender Bahnen eine Rolle bei der zentralen Sensibilisierung. Entgegen früherer Annahmen haben diese absteigenden Bahnen nicht nur inhibitorische Funktion, sondern sie können auch aktivierend wirken (OSSISOV ET AL., 2000; VANEGAS UND SCHAIBLE, 2004).

1.5. Ziele der vorliegenden Arbeit

Aufgrund der dargestellten Erkenntnisse und der vorangegangenen Studien ergibt sich die Hypothese, dass die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie häufige Symptome bei CRPS sind und dass sich die Symptome durch den Einsatz einer Spiegeltechnik verändern lassen.

Das Ziel dieser Arbeit ist zum einen die Darstellung der somatosensorischen Funktion der vom komplex regionalen Schmerzsyndrom betroffenen Extremität mittels quantitativ sensorischer Testung und zum anderen die Quantifizierung möglicher Veränderungen der somatosensorischen Wahrnehmung unter Spiegelbedingungen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenrekrutierung

An der Studie nahmen 18 Patienten (ein Mann, 17 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 49,7 Jahre (SD: 12,35 Jahre; Streubreite: 28-70 Jahre) teil. Bei allen Patienten wurde im Vorfeld in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein ein CRPS Typ I oder Typ II nach den Kriterien von HARDEN UND BRUEHL (2006) diagnostiziert (siehe Kapitel 1.1.3). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 19,2 Monate (SD: 16,1 Monate; Streubreite: 2-57 Monate). Die Untersuchungen fanden in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, im Zeitraum von Mai 2007 bis Dezember 2007 statt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geprüft und genehmigt. Es fand eine ausführliche schriftliche und mündliche Aufklärung der Studienteilnehmer mit deren schriftlicher Einverständniserklärung statt. Das Einverständnis konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

2.2. Quantitative sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung besteht aus einer standardisierten Testbatterie, welche die somatosensorische Funktion der Haut und die Schmerzschwelle der darunter liegenden Muskulatur untersucht. Dabei werden unterschiedliche Submodalitäten der einzelnen Nervenfaserguppen und deren korrespondierenden Funktionen an zwei symmetrischen Körperarealen (dem gesunden und dem kontralateralen CRPS erkrankten Testareal) quantitativ untersucht. Begonnen wird jeweils mit dem nicht schmerzhaften nicht erkrankten Kontrollareal. Das jeweilige Vorgehen wird dem Probanden an einem später nicht relevanten Hautareal erläutert, bis dieser den Ablauf der Testung verstanden hat. Die Daten werden in einem QST-Befundbogen dokumentiert und computergestützt ausgewertet (siehe Kapitel 2.5 und Anhang A.1, Abbildung 13). Die folgenden Teiluntersuchungen sind Bestandteil der quantitativen sensorischen Testung:

2.2.1. Thermische Sensibilitätsprüfung

Die thermische Sensibilitätsprüfung wird mit dem Thermal Sensory Analyser 2001-II (MEDOC, Israel, siehe Abbildung 2) durchgeführt (FRUHSTORFER ET AL., 1976; YARNITSKY ET AL., 1995). Hierbei wird eine Thermode mit einer Auflagefläche von 3 cm x 3 cm auf dem zu untersuchenden Hautareal mit einem Klettband befestigt. Das Gerät kann ausgehend von der Basistemperatur (32°C) die Temperatur der Thermode computergesteuert um 1°C/s variieren. Beendet wird die Messung durch Drücken einer Taste durch den Probanden oder bei Erreichen der Cut-off Temperatur (0°C bzw. 50°C). Die Messung wird am Computerbildschirm graphisch dargestellt, wobei ausschließlich der Untersucher Einblick in die laufende Messung hat (siehe Abbildung 3).



Abbildung 2: Thermal Sensory Analyser 2001-II, MEDOC, Israel

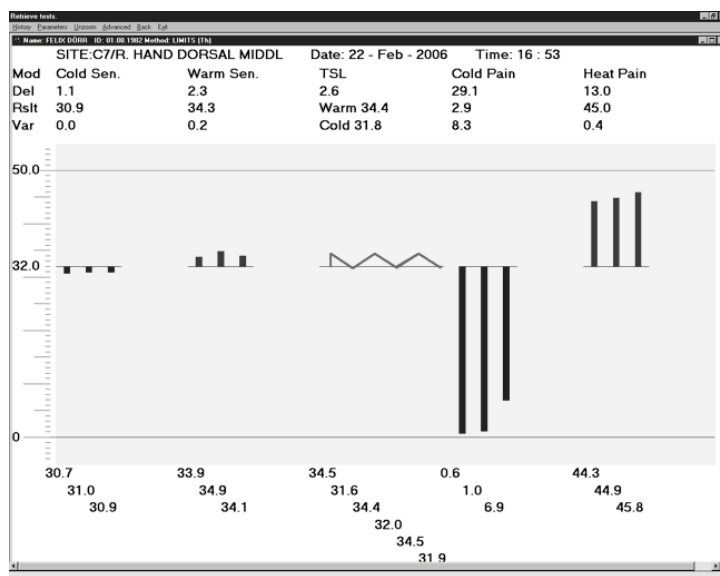


Abbildung 3: Computerbildschirm mit Anzeige der thermischen Sensibilitätsprüfung



Abbildung 4: Thermode auf der Hand einer Probandin

Zunächst werden die Kaltempfindungsschwelle (Cold detection threshold, CDT) und die Warmempfindungsschwelle (Warm detection threshold, WDT) ermittelt. Die Messung beginnt ausgehend von der Basistemperatur mit der Erwärmung der Thermode. Bemerkt der Proband den Anstieg bzw. Abfall der Temperatur, drückt er umgehend auf die Stop-Taste und die Thermode kühlt bzw. erwärmt sich wieder auf die Basistemperatur. Die Empfindungsschwellen wurden als Mittelwert dreier Messungen errechnet.

Anschließend wird die thermische Unterschiedsschwelle (Thermal sensory limen, TSL) bestimmt. Hier wird die Temperatur der Thermode in sechs Durchgängen erhöht oder erniedrigt. Der Proband drückt die Stop-Taste sobald er eine Veränderung der Temperatur wahrnimmt und gibt an, ob er eine Erwärmung oder eine Abkühlung der Thermode spürt. Nimmt der Proband bei Abkühlung der Thermode eine warme oder sogar schmerzhaftige Hitzeempfindung wahr, handelt es sich um eine paradoxe Hitzeempfindung (paradoxical heat sensation, PHS).

Im Anschluss werden die Kälteschmerzschwelle (Cold pain threshold, CPT) und die Hitzeschmerzschwelle (Heat pain threshold, HPT) ermittelt. Bei dieser Untersuchung drückt der Proband die Stop-Taste erst, wenn zu der Kälte- bzw. Wärmeempfindung eine stechende oder schmerzhaftige Komponente hinzukommt. Bei Drücken der Stop-Taste oder bei Erreichen der Cut-off Temperatur wird die Thermode wieder zur Basistemperatur zurückgebracht. Die Empfindungsschwellen wurden als Mittelwert dreier Messungen errechnet.

2.2.2. Taktile Detektionsschwelle

Zur Untersuchung der taktilen Detektionsschwelle (Mechanical detection threshold, MDT) wird ein Set standardisierter von Frey Haare (Optihair₂-Set, Marstock Nervtest, Deutschland, siehe Abbildung 5) in den Stärken 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256 mN verwendet (FRUHSTORFER ET AL., 2001). Abgerundete Kontaktflächen mit einheitlicher Größe (<1 mm²) vermeiden eine Aktivierung von Nozizeptoren durch scharfe Kanten. Zunächst wird das 16 mN von Frey Haar auf das zu testende Hautareal appliziert. Der Proband hält die Augen geschlossen und bestätigt jede gespürte Berührung mündlich. Spürt der Proband die Berührung, wird die Testung mit dem nächsten niedrigeren von Frey Haar fortgesetzt (8 mN, usw.), bis er die Berührung nicht mehr wahrnimmt. Die applizierte Kraft des zuletzt verwendeten von Frey Haares repräsentiert den ersten Schwellenwert. Nun werden von Frey Haare mit ansteigenden Kraftwerten appliziert, bis der Proband die Berührung wieder spürt. Die Kraft des hierbei zuletzt verwendeten von Frey Haares entspricht dem zweiten Schwellenwert. Von diesem Wert ausgehend wird die Kraft wieder verringert, usw. Die Messung wird fortgeführt, bis fünf erste und fünf zweite Schwellenwerte ermittelt sind (modifizierte Grenzwertmethode). Der geometrische Mittelwert aus den erhobenen Werten ergibt die taktile Detektionsschwelle (BAUMGARTNER ET AL., 2002).



Abbildung 5: Von Frey Haare, Optihair₂-Set, Marstock Nervtest, Deutschland

2.2.3. Mechanische Schmerzschwelle

Die mechanische Schmerzschwelle (Mechanical pain threshold, MPT) wird mit einem Set aus Nadelreizstimulatoren mit standardisierten Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) durchgeführt. (siehe Abbildung 6). Die Kontaktfläche der Stimulatoren ist flach und hat einen Durchmesser von 0,2 mm. Begonnen wird mit dem Nadelreizstimulator der Intensität 8 mN. Dieser wird mit einer Kontaktzeit von zwei Sekunden auf das zu testende Hautareal aufgebracht. Die applizierte Kraft wird nun bei jeder Reizung erhöht, bis der Proband ein Stechen oder leichten Schmerz verspürt. Die Kraft des verwendeten Stimulators wird notiert. Es folgt eine Serie abnehmender Stimulusintensitäten, bis die stechende Empfindung nicht mehr wahrgenommen wird. Auch hier wird mit der modifizierten Grenzwertmethode in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert bestimmt (CHAN ET AL., 1992; GREENSPAN UND MCGILLIS, 1994; HAMPF ET AL., 1990; ZIEGLER ET AL., 1999).



Abbildung 6: Nadelreizstimulator der Intensität 64 mN

2.2.4. Reiz/Antwort - Funktion

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzempfindlichkeit der Haut (Mechanical pain sensitivity, MPS) wird ebenfalls ein Set aus Nadelreizstimulatoren verwendet (vgl. 2.2.3). In dieser Untersuchungsreihe wird zusätzlich die dynamisch mechanische Allodynie (Dynamic mechanical allodynia, DMA) bei bewegten Reizen mit einem Set von Stimulatoren für leichte Berührung überprüft. Dieses besteht aus einem Wattebausch (3 mN), einem Q-Tip (auf einem Plastikstreifen montiert; 100 mN) und einem weichen standardisierten Pinsel (200-400 mN; Somedic, Schweden)(siehe Abbildung 7). Diese werden mit einer Kontaktfläche von 1-2 cm über die Haut des Testareals geführt. Für die Messung der MPS und DMA werden die Stimulatoren in einer balancierten Reihenfolge jeweils fünf Mal appliziert. Insgesamt besteht die Messung also aus 50 Einzelwerten. Nach jeder Applikation gibt der Proband auf einer numerischen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 („0“ bedeutet kein Schmerz, „100“ bedeutet maximal vorstellbarer Schmerz) die Reizintensität an. Die gewonnenen Daten werden mit Hilfe einer computergesteuerten Tabellenkalkulation ausgewertet und das geometrische Mittel bestimmt. So können eine vorliegende Hyper-, Hypoallgesie oder eine dynamisch mechanische Allodynie diagnostiziert werden (LAMOTTE ET AL., 1991; ZIEGLER ET AL., 1999).



Abbildung 7: Stimulatoren für leichte Berührung: Wattebausch (3 mN), Q-Tip auf einem Plastikträger (100 mN) und ein standardisierter Pinsel (200-400 mN; Somedic, Schweden)

2.2.5. Wind-up Quotient

Unter Wind-up oder temporaler Summation versteht man die Schmerzverstärkung durch Applikation repetitiver mechanischer oder thermischer schmerzhafter Reize. Der Wind-up Quotient (Wind-up ratio, WUR) wird aus der Reizintensität eines Einzelreizes und einer Reizserie von 10 Stimuli gebildet. Für die Stimulation wird ein Nadelreizstimulator mit einer Kraft von 256 mN verwendet. Dieser wird zunächst einmal und 10 Sekunden später in einer Serie von 10 Reizen im Abstand von jeweils einer Sekunde (1Hz) auf der Testregion appliziert. Das Testareal hat eine Größe von 1 cm². Der Proband gibt sowohl für den Einzelreiz als auch für die gesamte Reizserie zusammen jeweils die Schmerzintensität auf einer numerischen Skala von 0 bis 100 an („0“ bedeutet kein Schmerz, „100“ bedeutet maximal vorstellbarer Schmerz). Aus diesen Angaben wird ein Quotient gebildet. Dieser Ablauf wird insgesamt fünf Mal wiederholt und

anschließend der Wind-up Quotient als geometrischer Mittelwert aus den fünf erhobenen Quotienten bestimmt (PRICE ET AL., 1977; MAGERL ET AL., 1998).

2.2.6. Vibrationsschwelle

Zur Detektion der Vibrationsschwelle (Vibration detection threshold, VDT) wird eine Stimmgabel (64Hz, 8/8 Skala) verwendet. Diese wird auf dem Processus styloideus ulnae platziert und der Proband gibt jeweils den Zeitpunkt an, zu dem er die Vibration nicht mehr spürt. Es werden drei Serien absteigender Stimulusintensitäten gemessen. Der geometrische Mittelwert aus den drei Messungen ergibt die Vibrationsschwelle (GOLDBERG UND LINDBLOM, 1979; FAGIUS UND WAHREN, 1981).

2.2.7. Druckschmerzschwelle über der Muskulatur

Mit einem mechanischen Stimulator (FDN200, Wagner Instruments, USA, siehe Abbildung 8) wird die Druckschmerzschwelle (Pressure pain threshold, PPT) über der Thenarmuskulatur ermittelt. Der Stimulator hat eine Kontaktfläche von 1 cm^2 und kann mit einer Kraft von bis zu 20 kg/cm^2 (200 N/cm^2 oder 2000 kPa) appliziert werden. Der Druckmesser wird mit einer aufsteigenden Intensität von 50 kPa/s appliziert, bis der Proband einen Druckschmerz angibt. Die Druckschmerzschwelle wird aus dem Mittelwert von drei Messungen ermittelt.

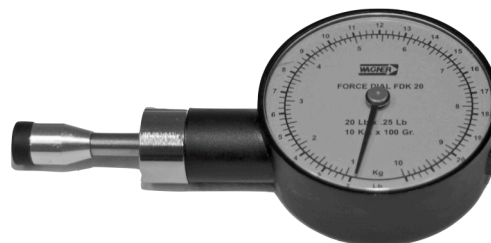


Abbildung 8: Mechanischer Druckstimulator FDN200 der Firma Wagner Instruments, USA

2.3. Spiegelung der Extremitäten

Für die Spiegelung der Extremitäten wird eine Box mit seitlich angebrachtem Spiegel verwendet. Sowohl die erkrankte, als auch die gesunde Seite können getestet werden. Dabei wird eine Hand in die Box gelegt, während die andere Hand vor dem Spiegel platziert wird. Die Hand in der Box ist für den Patienten nicht sichtbar, während die andere Hand ein Spiegelbild erzeugt und so die verdeckte Hand simuliert. Der Patient wird angewiesen, sich bei der Untersuchung

ausschließlich auf die im Spiegel abgebildete Hand zu konzentrieren. Da aufgrund der beschriebenen Voruntersuchungen nur mechanische Positivsymptome untersucht wurden, wurden in den Spiegelungsversuchen ebenfalls nur mechanische Parameter untersucht (MPT, MPS, DMA).

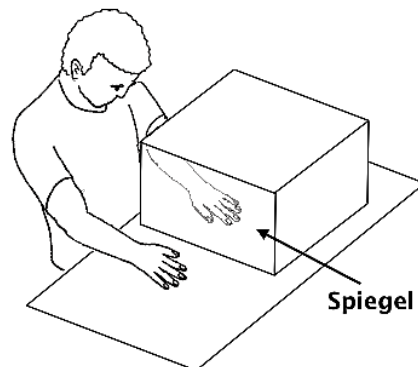


Abbildung 9: Spiegelbox: Eine Hand wird in die Spiegelbox gelegt, die andere vor den Spiegel. Der Patient konzentriert sich bei der Untersuchung auf das Spiegelbild der untersuchten Hand

2.4. Versuchsprotokoll

Nach der Aufklärung der Patienten über die Untersuchungsmethoden und deren Einverständniserklärung wurde folgendes Untersuchungsprotokoll durchgeführt:

1. Kennzeichnung eines besonders betroffenen Areals der Größe 3 cm x 3 cm, sowohl an der erkrankten Hand, als auch an der gesunden Hand.
2. Messung der Hauttemperatur in den gekennzeichneten Arealen beider Hände.
3. Quantitative sensorische Testung nach dem standardisierten QST-Protokoll (vgl. 2.2) an der **gesunden** Hand.
4. Quantitative sensorische Testung an der **erkrankten** Hand.
5. Spiegelung der **gesunden** Hand und Durchführung des QST-Protokolls (nur Bestimmung der mechanischen Parameter MPT, MPS und DMA) an der **gesunden** Hand. Der Patient wird angewiesen sich bei der Untersuchung ausschließlich auf die im Spiegel sichtbare Hand zu konzentrieren.
6. Befragung des Patienten nach der Lokalisation der verspürten Schmerzen (rechte Hand, linke Hand oder an beiden Händen).
7. Spiegelung der **erkrankten** Hand und Durchführung des QST-Protokolls (nur Bestimmung der mechanischen Parameter MPT, MPS und DMA) an der **erkrankten** Hand.
8. Befragung des Patienten nach der Lokalisation der verspürten Schmerzen (rechte Hand, linke Hand oder an beiden Händen).

2.5. Auswertung

Die in der quantitativ sensorischen Testung erhobenen Daten wurden schriftlich protokolliert und anschließend mit einer EXCEL-Tabelle (Microsoft, USA) ausgewertet. Das Tabellenverarbeitungsprogramm generierte eine Zusammenfassung der erhobenen QST-Parameter (siehe Anhang A.1, Abbildung 13). Alle QST-Daten, außer der bereits normalverteilten PHS, CPT, HPT und VDT, wurden vor der statistischen Analyse logarithmisch transformiert (ROLKE ET AL., 2006a). Als Kenngrößen zur Beschreibung der Ergebnisse wurden als Lagemaß der arithmetische Mittelwert (MW) und als Streuungsmaß der Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Um die erhobenen QST-Parameter mit Kontrolldaten vergleichen zu können, wurden alle Daten mit folgender Formel Z-transformiert (ROLKE ET AL., 2006a):

$$\text{Z-Wert} = \frac{(X_{\text{Patient}} - MW_{\text{Kontrolle}})}{SD_{\text{Kontrolle}}}$$

Hierdurch werden die QST-Parameter als Standardabweichung unabhängig von der Originaleinheit der verschiedenen Testmodalitäten dargestellt. Z-Werte größer als „0“ zeigen eine Funktionssteigerung, also einen Anstieg der Sensitivität des Patienten gegenüber der Kontrollgruppe an. Während Z-Werte kleiner als „0“ einen Funktionsverlust und damit eine niedrigere Sensitivität des Patienten anzeigen. Eine Erhöhung der Schwellenwerte (CDT, WDT, TSL, HPT, CPT, MDT, MPT, VDT, PPT) ergibt also negative Z-Werte, dagegen ergibt eine Erhöhung der Werte für MPS, DMA und WUR einen positiven Z-Wert. Eine PHS wurde als ein Verlust von thermodiskriminativen Funktionen gewertet und ergab somit negative Z-Werte. Nach Z-Transformation wurden Werte außerhalb von ± 2 Standardabweichungen als pathologisch angesehen. Eine pathologische Seitendifferenz wurde anhand des Normalkollektives eingestuft. (ROLKE ET AL., 2006a) Die Signifikanz der Testergebnisse wurde anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests berechnet (WILCOXON, 1945). Dieser Test ermöglicht die Überprüfung der Signifikanz für zwei unabhängige Variablen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Studienteilnehmer

Alle an der Untersuchung beteiligten Patienten (ein Mann, 17 Frauen; Durchschnittsalter 49,7 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer 19,2 Monate) sind in Tabelle 1 auf Seite 18 mit deren Alter, Geschlecht, erkrankter Seite, CRPS-Typ, Ursache, Erkrankungsdauer, mittlerer Schmerzstärke, aktueller Schmerzmedikation und in der Untersuchung pathologischer QST-Parametern aufgeführt. Bei allen Patienten wurde zuvor ein komplex regionales Schmerzsyndrom nach den Kriterien von HARDEN UND BRUEHL (2006) (siehe Kapitel 1.1.3) diagnostiziert.

3.2. Quantitative sensorische Testung

Mit der quantitativen sensorischen Testung (QST) (siehe Kapitel 2.2) wurden verschiedene Eigenschaften des somatosensorischen Nervensystems überprüft. Tabelle 2 fasst die erhobenen QST Parameter zusammen und zeigt die Mittelwerte (MW) und die Standardfehler des Mittelwertes (SEM) sowohl für die Test- als auch für die Kontrollseite. Abgebildet sind jeweils die Absolutwerte und die Z-Werte der jeweiligen QST-Parameter. Als Testseite wurde die erkrankte Seite und als Kontrollseite die nicht erkrankte Seite der Patienten definiert. 13 Patienten zeigten bei der zuvor durchgeführten QST-Untersuchung eine mechanische Hyperalgesie (Z-Wert < -2 bzw. Z-Wert > 2 oder eine pathologische Seitendifferenz bei der MPT oder MPS), also eine Schmerzüberempfindlichkeit für mechanische Reize. Die prozentuale Verteilung der pathologischen QST-Parameter ist in Tabelle 3 aufgeführt. Als häufigste Positivsymptome waren eine erhöhte Druckschmerzempfindlichkeit und eine dynamisch mechanische Allodynie nachweisbar. Die verminderte Temperaturempfindung war als häufigstes Negativsymptom zu finden.

Tabelle 1: Demographische Daten aller Patienten

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	erkrankte Seite	CRPS Typ	Ursache	Erkrankungsdauer (Monate)	Mittlere Schmerzintensivität (x/10)	Aktuelle Schmerzmedikation	Pathologische QST-Parameter an der betroffenen Extremität
01	42	♀	r	1	Tendovaginitis	12	3	Tramal 150 1-1-1, Lyrica 75mg 1-0-1, Amitriptylin 10mg z.N., Voltaren 50mg 1-1-1	CDT ↑, TSL ↑ ↔, WUR ↑ ↔, PPT ↑ ↔
02	43	♀	l	1	Sehnenriss	21	7		CDT ↓ ↔, WDT ↓ ↔, TSL ↓ ↔, CPT ↔, MDT ↓ ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↔, DMA ↑, PPT ↔
03	65	♀	r	1	Strecksehnenverletzung	15	5	ASS 100 1x1, Amineurin 25mg ret. 2x1	CPT ↑ ↔, HPT ↑ ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↔, PPT ↑ ↔
04	70	♀	r	1	Rotatoren-Manschettenschnitz	3	5	Amitriptylin 25mg 1-0-0, 50 z.N., Novalgine 4x40mg, Decortin H absteigend	CDT ↓ ↔, HPT ↑, MPT ↑ ↔, MPS ↑, DMA ↑, VDT ↓ ↔, PPT ↑ ↔
05	55	♀	r	1	Radiusfraktur	45	6	Oxygesic 15mg und 10mg 1x1, Novaminsulfon Tropfen bei Bedarf	TSL ↔, CPT ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↑ ↔, DMA ↑, VDT ↓ ↔, PPT ↑
06	56	♀	l	1	Radiusfraktur	22	4	Oxygesic 20mg 2x1, Lyrica 150mg 2x1, Amitriptylin 50mg 1x1, Ibuprofen 600mg 2x1	HPT ↔, VDT ↓
07	54	♀	r	1	Epicondylitis humeri radialis	57	4	Ibuprofen 60mg nach Bedarf, Amitriptylin 1x10 Tropfen	MPT ↔, MPS ↔, PPT ↔
08	57	♀	l	1	Operativ versorgte Weichteilverletzung (Katzenbiss)	2	10	Ibuprofen 800mg 3x1, Amitriptylin 20mg 1x1, Tetraxepam 50mg, 3x1/2, Fentanyl 25mg alle 72h, Gabapentin 300mg 4x1	CDT ↔, HPT ↔, PPT ↔
09	32	♀	r	1	Distorsion	42	4	Imbun retard 800mg alle 8h, Lyrica 300mg 2x1, Saroten retard 75mg 1x1/3, Valoron ret 50mg 2x1	MDT ↔, MPT ↔, DMA ↑, VDT ↓, PPT ↑ ↔
10	28	♀	l	1	Distorsion	14	7	Ibuprofen 400mg, Novalgine Trpf. Nach Bedarf	WDT ↔, CPT ↔, MDT ↔, MPT ↑, MPS ↑ ↔, DMA ↑, VDT ↓, PPT ↑ ↔
11	57	♀	r	1	Metacarpale-V-Fraktur	22	5	Fluoxetin 20mg 1-0-0, Sormodren 5mg 1-0-1, Rivotril 0,5 0-0-2, Celebrex 3-4 nach Bedarf	CPT ↑, HPT ↑ ↔, WUR ↔
12	62	♀	l	1	Radiusfraktur	24	7	Tramal 10 Tropfen, Katadolon 4x1, Stangyl 15 Tropfen z.N.	WDT ↓ ↔, TSL ↓ ↔, HPT ↔, MPT ↑ ↔, DMA ↑, PPT ↑ ↔
13	43	♀	l	1	Metacarpale-V-Fraktur	10		Pregabalin 75mg 1-0-2	HPT ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↑ ↔, VDT ↔, PPT ↑ ↔
14	67	♀	l	1	Radiusfraktur	9	7	Tramal, Valoron, Novalgine Trpf.	CPT ↑ ↔, HPT ↑ ↔, MDT ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↑ ↔, WUR ↔, PPT ↑ ↔
15	44	♀	l	1	Distorsion	2	7	Lyrica 150mg 2x1, Jurnista 8mg 1x2	WDT ↓ ↔, TSL ↓ ↔, HPT ↔, MPT ↑ ↔, DMA ↑, PPT ↑ ↔
16	41	♂	l	1	Radiusfraktur	2		Gabapentin 3x100mg - 3x300mg	TSL ↔, CPT ↑ ↔, MDT ↔, MPT ↑, MPT ↑
17	35	♀	r	2	Engpasssyndrom	34	9	Stangyl 25-0-50 mg, Rivotril 3x0,5mg	CDT ↓, WDT ↓ ↔, TSL ↓, PHS ↑, CPT ↔, MDT ↓ ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↔
18	43	♀	l	2	Karpaltunnelsyndrom	9	7	Tramadol 100-250, gel. Tropfen 20-30	CPT ↑ ↔, HPT ↑ ↔, MPT ↑ ↔, MPS ↑ ↔, DMA ↑, VDT ↓

l=links; r=rechts; ↑=pathologisch erhöht; ↓=pathologisch erniedrigt; ↔=pathologische Seitendifferenz; CDT: Kaltschwellen; WDT: Warmschwellen; TSL: Thermische Unterschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Taktile Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzintensivität; DMA: Dynamisch mechanische Allodynie; WUR: Wind-up Quotient; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle.

Tabelle 2: QST-Parameter aller Patienten in Mittelwerten (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der Absolutwerte und der Z-Werte

QST-Parameter	Testseite				Kontrollseite			
	Absolut		Z-Werte		Absolut		Z-Werte	
	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM
CDT (ΔT , °C)	-2,27	0,63	-0,11	0,37	-1,45	0,25	0,23	0,23
WDT (ΔT , °C)	3,54	0,94	-0,48	0,36	1,87	0,20	0,25	0,19
TSL (ΔT , °C)	6,47	2,13	-0,29	0,39	3,54	0,41	-0,08	0,16
PHS (x/3)	0,17	0,17	0,16	0,16	0,00	0,00	-0,01	0,01
CPT (°C)	21,14	2,06	1,08	0,28	13,44	2,19	0,25	0,28
HPT (°C)	40,37	1,12	1,06	0,32	43,67	0,78	0,07	0,21
MDT (mN)	5,55	2,16	-0,69	0,42	2,66	1,09	-0,07	0,35
MPT (mN)	51,99	12,58	2,03	0,28	77,43	18,04	0,87	0,22
MPS (NAS)	3,54	1,01	1,46	0,39	0,64	0,14	-0,10	0,26
DMA (NAS)	4,05	1,79	*0,29	*0,12	0,00	0,00	*-0,07	*0,07
WUR (Ratio)	4,65	1,56	0,64	0,29	2,71	0,36	0,08	0,21
VDT (x/8)	7,45	0,15	-0,81	0,40	7,45	0,12	-0,81	0,32
PPT (kPa)	220,82	50,85	4,36	0,94	508,53	53,16	-0,17	0,48

*Angaben in logarithmierten Werten nicht in Z-Werten

CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Taktile Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzempfindlichkeit; DMA: Dynamisch mechanische Allodynie; WUR: Wind-up Quotient; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle.

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung pathologischer QST-Parameter aller Patienten

QST-Parameter	Pathologisch erhöht (%)	Pathologisch erniedrigt (%)
CDT	17	6
WDT	17	0
TSL	17	6
PHS	6	0
CPT	0	22
HPT	0	28
MDT	6	11
MPT	0	22
MPS	28	6
DMA	44	-
WUR	6	0
VDT	33	0
PPT	0	61

CDT: Kaltschwelle; WDT: Warmschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Taktile Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzempfindlichkeit; DMA: Dynamisch mechanische Allodynie; WUR: Wind-up Quotient; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle.

3.3. Mechanische Hyperalgesie unter normalen Bedingungen

Im zweiten Teil der Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf die mechanische Hyperalgesie und die dynamisch mechanische Allodynie gelegt. 10 Patienten, bei denen zuvor eine mechanische Hyperalgesie an der erkrankten Extremität nachgewiesen wurde, stimmten der weiteren Studienteilnahme zu. Tabelle 4 listet die erhobenen Werte für die mechanische Schmerzschwelle (MPT) und die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) dieser Patienten auf. Abgebildet sind jeweils die MPT (mN) und MPS (NAS) der Test- und der Kontrollseite und deren Z-Werte, sowie das Vorliegen einer pathologischen Seitendifferenz (PSD). Die Mittelwerte (MW) und die Standardfehler des Mittelwertes (SEM) sind in den beiden letzten Zeilen der Tabelle aufgeführt. Auf der Testseite wiesen 8 Patienten eine pathologische MPT (Z-Wert>2) und 5 Patienten eine pathologische MPS (Z-Wert>2) auf. Eine pathologische Seitendifferenz lag für die MPT bei 9 Patienten und für die MPS bei 7 Patienten vor.

Tabelle 4: Mechanische Schmerzschwelle (MPT) und mechanische Schmerzsensitivität (MPS) der Patienten mit mechanischer Hyperalgesie der Test- und Kontrollseite in mN bzw. NAS und Z-Werten mit Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	MPT (mN)					MPS (NAS)				
	Testseite		Kontrollseite		PSD	Testseite		Kontrollseite		PSD
	MPT	Z-Wert	MPT	Z-Wert		MPS	Z-Wert	MPS	Z-Wert	
03	13,00	2,16	45,25	0,57	✓	3,01	1,61	0,23	-0,87	✓
04	6,96	2,95	25,99	1,28	✓	19,49	3,64	7,28	2,56	—
05	5,66	3,21	42,22	0,66	✓	11,52	3,06	1,13	0,58	✓
09	128,00	-0,63	45,25	0,67	✓	2,35	1,21	1,09	0,41	—
10	6,96	3,01	13,93	2,14	—	18,76	3,50	0,15	-1,34	✓
12	6,50	3,04	27,86	1,19	✓	5,99	2,35	1,17	0,62	✓
13	8,00	2,77	39,40	0,75	✓	25,19	3,92	1,75	1,03	✓
14	5,66	3,21	19,70	1,63	✓	0,41	-0,39	0,30	-0,66	—
15	6,96	2,95	29,86	1,10	✓	1,43	0,82	0,49	-0,23	✓
16	36,76	1,50	315,17	-1,29	✓	0,95	0,55	0,00	-1,75	✓
MW	22,45	2,42	60,46	0,87		8,91	2,03	1,36	0,04	
SEM	12,10	0,38	28,51	0,29		2,90	0,47	0,68	0,40	

MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; PSD: pathologische Seitendifferenz; Mechanische Hyperalgesie (MPT oder MPS: Z-Wert<-2 bzw. Z-Wert>2 oder pathologische Seitendifferenz).

3.4. Mechanische Hyperalgesie unter Spiegelbedingungen

Bei einer weiteren quantitativen sensorischen Testung wurden die zu untersuchende Extremitäten in einem Spiegel abgebildet (siehe Kapitel 2.3). Hierunter zeigte sich eine Veränderung der Testergebnisse für die mechanische Hyperalgesie. Tabelle 5 zeigt die erhobenen Daten für die MPT (mN) und für die MPS (NAS) und deren z-Werte mit Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes. Unter Spiegelbedingungen zeigten 7 Patienten eine pathologisch erhöhte

MPT auf der Testseite und 5 auf der Kontrollseite. Eine pathologische Seitendifferenz der MPT lag bei 4 der 10 Patienten vor. Bei der MPS zeigten 6 Patienten pathologische Werte auf der Testseite. Auf der Kontrollseite lag bei 4 Patienten eine pathologische MPS vor. Eine pathologische Seitendifferenz der MPS lag bei 5 Patienten vor. Alle Patienten erfüllten die Kriterien einer mechanische Hyperalgesie.

Tabelle 5: Mechanische Schmerzschwelle (MPT) und mechanische Schmerzsensitivität (MPS) der Patienten mit mechanischer Hyperalgesie der Test- und Kontrollseite unter **Spiegelbedingungen** in mN bzw. NAS und Z-Werten mit Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	MPT (mN)					MPS (NAS)				
	Testseite		Kontrollseite		PSD	Testseite		Kontrollseite		PSD
MPT	Z-Wert	MPT	Z-Wert	MPS		Z-Wert	MPS	Z-Wert		
03	6,50	3,04	9,85	2,51	—	11,32	3,04	3,82	1,86	✓
04	13,00	2,16	9,19	2,60	—	14,27	3,30	16,11	3,43	—
05	6,06	3,13	22,63	1,45	✓	32,24	4,19	11,21	3,03	—
09	181,02	-1,06	48,50	0,58	✓	1,77	0,91	1,81	0,94	—
10	11,31	2,40	6,50	3,09	—	13,11	3,10	10,15	2,81	—
12	68,59	0,04	5,66	3,21	—	5,61	2,28	5,61	2,28	—
13	5,66	3,21	14,93	1,98	—	22,86	3,81	2,89	1,56	✓
14	5,66	3,21	12,13	2,25	—	1,58	0,93	0,43	-0,35	✓
15	5,66	3,21	42,22	0,66	✓	3,54	1,78	0,46	-0,29	✓
16	36,76	1,50	388,02	-1,57	✓	1,14	0,72	0,00	-1,75	✓
MW	34,02	2,09	55,96	1,86		10,74	2,41	5,25	1,35	
SEM	17,55	0,48	37,20	0,46		3,27	0,40	1,73	0,54	

MPT=Mechanische Schmerzschwelle; MPS=Mechanische Schmerzsensitivität; PSD=pathologische Seitendifferenz; Mechanische Hyperalgesie (MPT oder MPS: Z-Wert<-2 bzw. Z-Wert>2 oder pathologische Seitendifferenz).

3.5. Vergleich der Testergebnisse unter normalen und unter Spiegelbedingungen

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Ergebnisse der MPT und MPS noch einmal getrennt voneinander, um einen direkten Vergleich der Testdurchläufe unter normalen und unter Spiegelbedingungen zu ermöglichen. Bei der MPT zeigt sich für die Kontrollseite eine Abnahme der mechanischen Schmerzschwelle bei 7 der 10 Patienten unter Spiegelbedingungen im Vergleich zur Testung unter normalen Bedingungen. In der Spiegeltestung zeigten 5 Patienten pathologische MPT-Werte, unter normalen Bedingungen war es nur ein Patient. Auf der Testseite kam es bei 5 Patienten zu einer Abnahme, bei 3 Patienten zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle. Bei 2 Patienten blieb die Schmerzschwelle unverändert. Unter Spiegelbedingungen zeigten 7 Patienten pathologische MPT-Werte, unter normalen Bedingungen waren es 8 Patienten. Die mechanische Schmerzsensitivität zeigte ebenfalls Veränderungen unter Spiegelbedingungen. Hier kam es auf

der Kontrollseite bei 8 Patienten zu einer Erhöhung der MPS, bei einem Patienten kam es zu einer Erniedrigung und ein Patient zeigte keine Veränderung der Schmerzsensitivität. 4 Patienten hatten pathologische MPS-Werte unter Spiegelbedingungen, unter normalen Bedingungen war es nur ein Patient. Die Testseite zeigte ein ausgeglichenes Bild. Hier kam es bei 5 Patienten zu einem Anstieg und bei 5 Patienten zu einem Abfall der Schmerzsensitivität. Pathologische MPS-Werte zeigten 6 Patienten unter Spiegelbedingungen, unter normalen Bedingungen waren es 5 Patienten.

Tabelle 6: Mechanische Schmerzschwelle (MPT) der Patienten unter **normalen** und unter **Spiegelbedingungen** der Test- und Kontrollseite in mN und z-Werten mit Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	Kontrollseite				Testseite			
	Absolut (mN)		Z-Werte		Absolut (mN)		Z-Werte	
	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel
03	45,25	9,85	0,57	2,51	13,00	6,50	2,16	3,04
04	25,99	9,19	1,28	2,60	6,96	13,00	2,95	2,16
05	42,22	22,63	0,66	1,45	5,66	6,06	3,21	3,13
09	45,25	48,50	0,67	0,58	128,00	181,02	-0,63	-1,06
10	13,93	6,50	2,14	3,09	6,96	11,31	3,01	2,40
12	27,86	5,66	1,19	3,21	6,50	68,59	3,04	0,04
13	39,40	14,93	0,75	1,98	8,00	5,66	2,77	3,21
14	19,70	12,13	1,63	2,25	5,66	5,66	3,21	3,21
15	29,86	42,22	1,10	0,66	6,96	5,66	2,95	3,21
16	315,17	388,02	-1,29	-1,57	36,76	36,76	1,50	1,50
MW	60,46	55,96	0,87	1,68	22,45	34,02	2,42	2,08
SEM	23,51	37,20	0,29	0,46	12,10	17,55	0,38	0,48

Tabelle 7: Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) der Patienten unter **normalen** und unter **Spiegelbedingungen** der Test- und Kontrollseite in absoluten Werten (NAS) und z-Werten mit Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	Kontrollseite				Testseite			
	Absolut (NAS)		Z-Werte		Absolut (NAS)		Z-Werte	
	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel
03	0,23	3,82	-0,87	1,86	3,01	11,32	1,61	3,04
04	7,28	16,11	2,56	3,43	19,49	14,27	3,64	3,30
05	1,13	11,21	0,58	3,03	11,52	32,24	3,06	4,19
09	1,09	1,81	0,41	0,94	2,35	1,77	1,21	0,91
10	0,15	10,15	-1,34	2,81	18,76	13,11	3,50	3,10
12	1,17	5,61	0,62	2,28	5,99	5,61	2,35	2,28
13	1,75	2,89	1,03	1,56	25,19	22,86	3,92	3,81
14	0,30	0,43	-0,66	-0,35	0,41	1,58	-0,39	0,93
15	0,49	0,46	-0,23	-0,29	1,43	3,54	0,82	1,78
16	0,00	0,00	-1,75	-1,75	0,95	114,00	0,55	0,72
MW	1,36	5,25	0,04	1,35	8,91	22,03	2,03	2,41
SEM	0,68	1,73	0,40	0,54	2,90	10,68	0,47	0,40

3.6. Statistische Betrachtung der Veränderungen

Tabelle 8 und Tabelle 9 listen nur die Patienten auf, bei denen es zu einer Erhöhung der z-Werte hin zu pathologischeren Werten unter Spiegelbedingungen gekommen ist. Nur bei jeweils einem der Patienten lagen unter normalen Bedingungen pathologische Werte für die MPT und MPS auf der Kontrollseite vor. Unter Spiegelbedingungen zeigten 5 Patienten pathologische MPT-Werte und 4 Patienten pathologische MPS-Werte auf der Kontrollseite. Der mittlere z-Wert der MPT stieg von 1,17 auf 2,44 bei nur geringer Veränderung des Standardfehlers des Mittelwertes (0,22 auf 0,23), bei die MPS stieg der mittlere z-Wert von 0,43 auf 2,27 bei einer Verringerung des Standardfehlers des Mittelwertes von 0,48 auf 0,33. Die Veränderungen der MPT und der MPS unter normalen und unter Spiegelbedingungen sind auf der Kontrollseite signifikant (MPT $p=0,03$; MPS $p=0,01$). Auf der Testseite sind die Veränderungen nicht so deutlich wie auf der Kontrollseite. Hier verringerte sich der mittlere z-Wert der MPT von 2,91 auf 2,46. Der mittlere z-Wert der MPS stieg von 2,76 auf 2,95. Die Unterschiede sind auf der Testseite für die verschiedenen Bedingungen nicht signifikant (MPT $p=0,48$; MPS $p=0,33$)

Abbildung 10 zeigt die Veränderungen der MPT (mN) als Säulendiagramm. Die Veränderungen der MPS (NAS) sind in Abbildung 11 dargestellt. In den Abbildungen sind nur Patienten berücksichtigt, bei denen es zu Veränderungen gekommen ist.

Tabelle 8: Mechanische Schmerzschwelle (MPT) aller Patienten mit Abnahme der MPT unter Spiegelbedingungen. Aufgelistet werden die Test- und Kontrollseite in mN und z-Werten unter normalen und unter Spiegelbedingungen mit Mittelwerten (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	Kontrollseite				Testseite			
	Absolut (mN)		Z-Werte		Absolut (mN)		Z-Werte	
	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel
03	45,25	9,85	0,57	2,51	13,00	6,50	2,16	3,04
04	25,99	9,19	1,28	2,60	6,96	13,00	2,95	2,16
05	42,22	22,63	0,66	1,45	5,66	6,06	3,21	3,13
10	13,93	6,50	2,14	3,09	6,96	11,31	3,01	2,40
12	27,86	5,66	1,19	3,21	6,50	68,59	3,04	0,04
13	39,40	14,93	0,75	1,98	8,00	5,66	2,77	3,21
14	19,70	12,13	1,63	2,25	5,66	5,66	3,21	3,21
MW	30,62	11,56	1,17	2,44	7,53	16,68	2,91	2,46
SEM	4,51	2,20	0,22	0,23	0,96	8,72	0,14	0,43

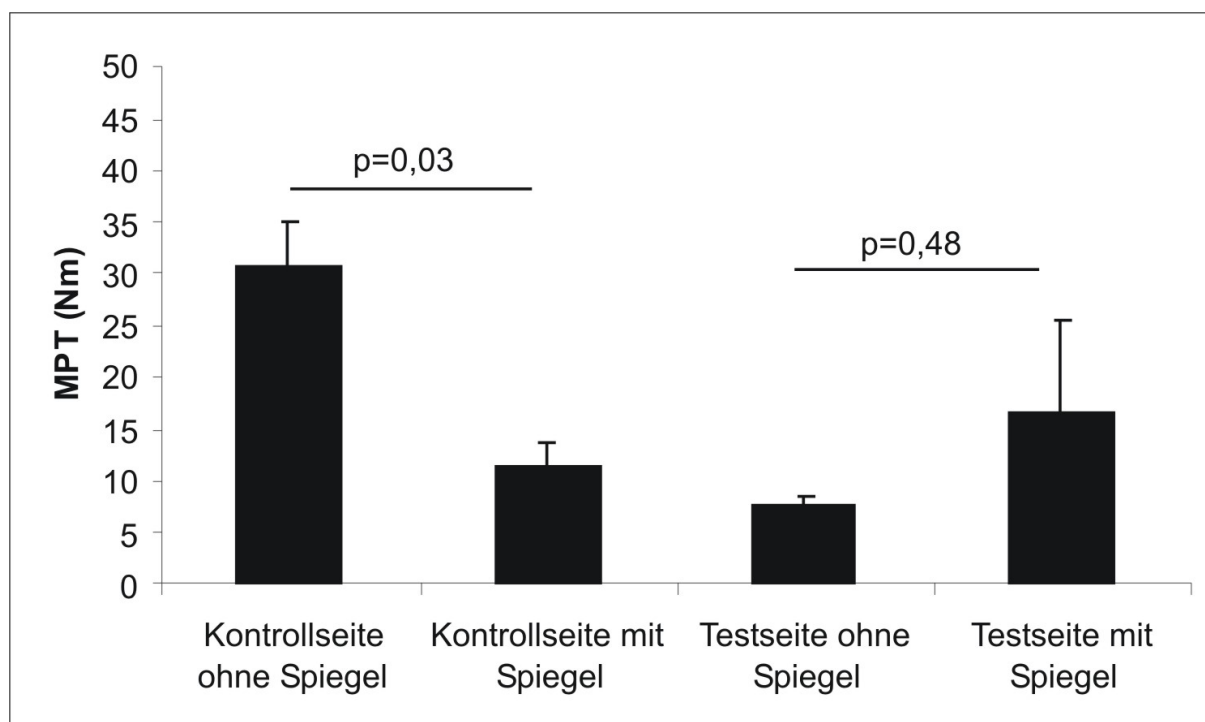


Abbildung 10: Mittelwerte (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) in mN der Patienten mit Abnahme der MPT unter Spiegelbedingungen. Angabe der Signifikanz als p-Wert

Tabelle 9: Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) aller Patienten mit Anstieg der MPS unter Spiegelbedingungen. Aufgelistet werden die Test- und Kontrollseite in NAS und z-Werten unter normalen und unter Spiegelbedingungen mit Mittelwerten (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	Kontrollseite				Testseite			
	Absolut (NAS)		Z-Werte		Absolut (NAS)		Z-Werte	
	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel
03	0,23	3,82	-0,87	1,86	3,01	11,32	1,61	3,04
04	7,28	16,11	2,56	3,43	19,49	14,27	3,64	3,30
05	1,13	11,21	0,58	3,03	11,52	32,24	3,06	4,19
09	1,09	1,81	0,41	0,94	2,35	1,77	1,21	0,91
10	0,15	10,15	-1,34	2,81	18,76	13,11	3,50	3,10
12	1,17	5,61	0,62	2,28	5,99	5,61	2,35	2,28
13	1,75	2,89	1,03	1,56	25,19	22,86	3,92	3,81
MW	1,83	7,37	0,43	2,27	12,33	14,45	2,76	2,95
SEM	0,93	1,99	0,48	0,33	3,40	3,90	0,40	0,41

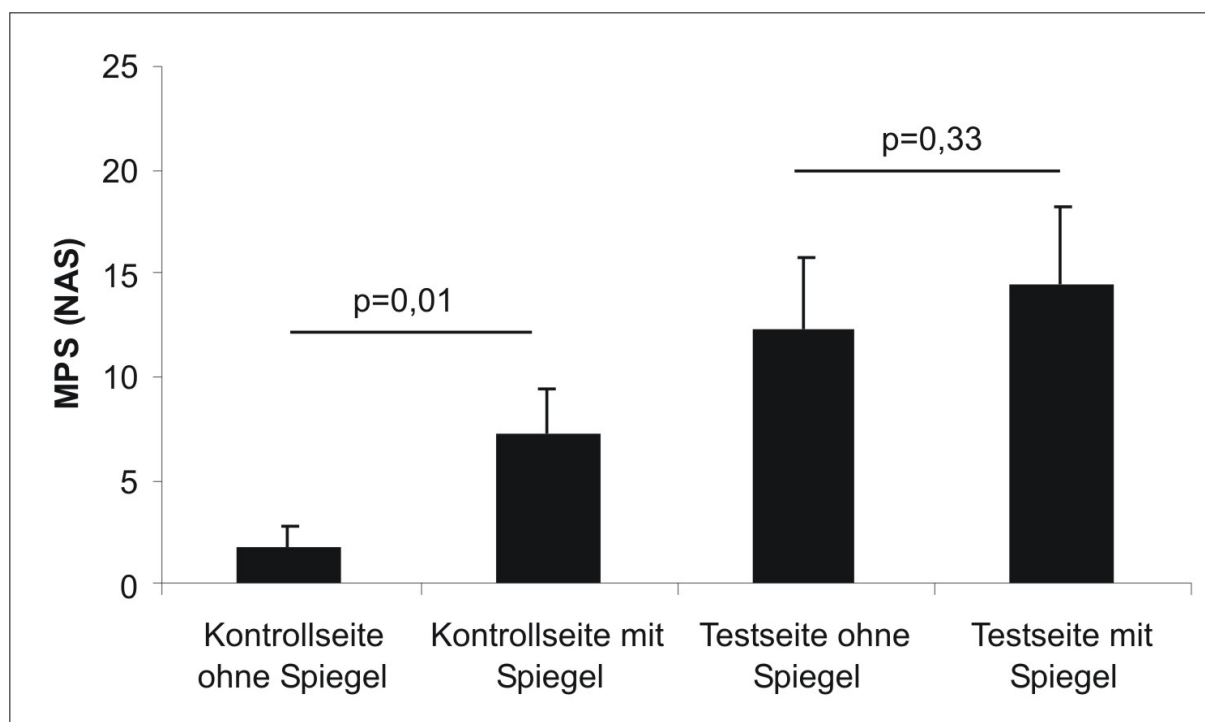


Abbildung 11: Mittelwerte (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) in NAS der Patienten mit Abnahme der MPT unter Spiegelbedingungen. Angabe der Signifikanz als p-Wert

3.7. Dynamisch mechanische Allodynie

Tabelle 10 zeigt alle Patienten, die unter normalen oder unter Spiegelbedingungen eine dynamisch mechanische Allodynie auf der Kontroll- oder Testseite hatten. Auf der Kontrollseite zeigten unter normalen Bedingungen 2 Patienten eine Allodynie, unter Spiegelbedingungen waren es 4 Patienten. Im Vergleich zeigten 2 Patienten eine Erhöhung der Testwerte für die Allodynie, ein Patient zeigte eine Verringerung und bei 7 Patienten blieben die Werte unverändert. Auf der Testseite hatten 8 Patienten unter normalen Bedingungen eine Allodynie, unter Spiegelbedingungen waren es 9 Patienten. Bei 5 Patienten kam es zu einer Erhöhung der Testwerte, 4 Patienten zeigten eine Verringerung und bei einem Patienten blieben die Werte gleich. Bei der dynamisch mechanischen Allodynie konnten keine signifikanten Veränderungen für die Kontrollseite ($p=1,0$) oder die Testseite ($p=0,44$) festgestellt werden. Abbildung 12 zeigt eine graphische Darstellung der Veränderungen der dynamisch mechanische Allodynie.

Tabelle 10: Dynamisch mechanische Allodynie (DMA) der Patienten unter **normalen** und unter **Spiegelbedingungen** der Test- und Kontrollseite in absoluten Werten (NAS) und logarithmierten Werten mit Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Patient	Kontrollseite				Testseite			
	Absolut (NAS)		log-Werte		Absolut (NAS)		log-Werte	
	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel	Normal	Spiegel
02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,39	14,16	-0,41	1,15
04	0,03	0,03	-1,52	-1,52	6,92	7,3	0,84	0,86
05	0,00	0,00	0,00	0,00	1,97	7,95	0,29	0,90
06	0,07	0,03	-1,15	-1,52	0,00	0,00	0,00	0,00
08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76	0,00	-0,12
09	0,00	0,00	0,00	0,00	13,20	18,24	1,12	1,26
10	0,00	9,12	0,00	0,96	9,63	8,32	0,98	0,92
14	0,00	0,53	0,00	-0,28	2,17	1,57	0,34	0,20
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,71	0,27	-0,15	-0,57
17	0,00	0,00	0,00	0,00	45,89	45,72	1,66	1,66
MW	0,01	0,97	-0,27	-0,24	8,09	10,43	0,47	0,63
SEM	0,01	0,91	0,18	0,24	4,44	4,38	0,21	0,22

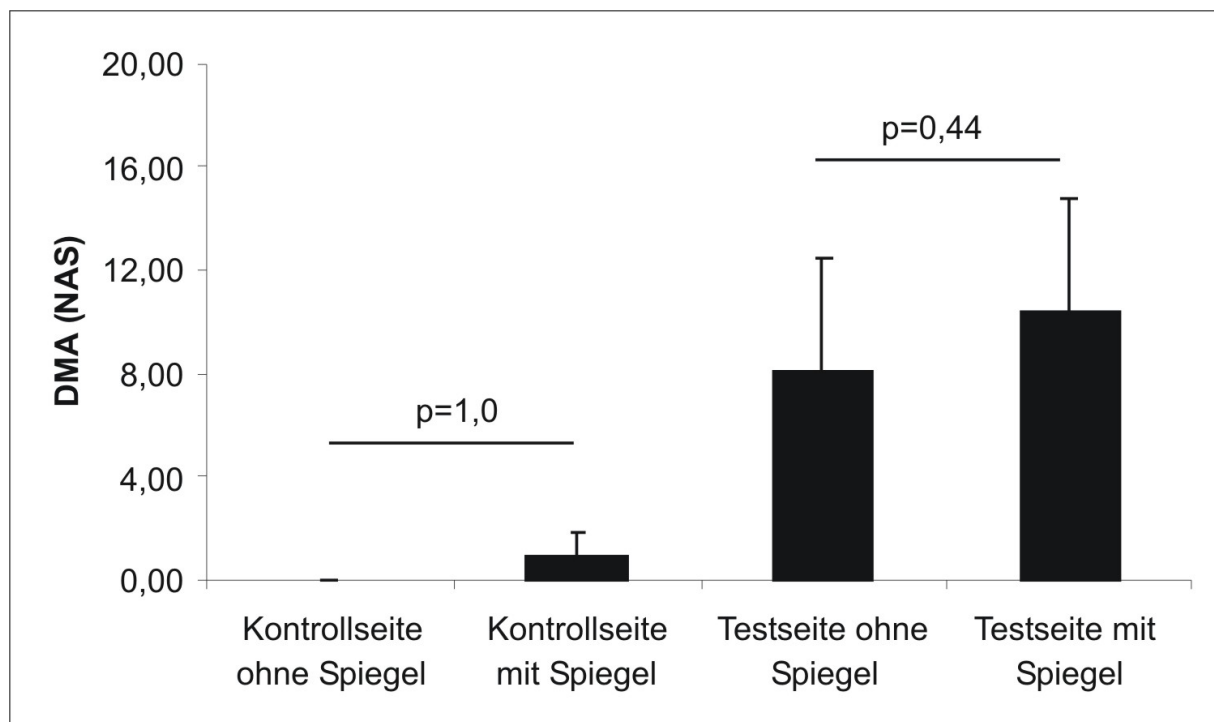


Abbildung 12: Mittelwerte (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA) in NAS der Test- und Kontrollseite unter normalen und unter Spiegelbedingungen. Angabe der Signifikanz als p-Wert

4. Diskussion

Das komplex regionale Schmerzsyndrom (CRPS) führt zu gravierenden Veränderungen und Einschränkungen im Leben eines Patienten. Auslöser können Operationen, Knochenbrüche oder Bagatellverletzungen sein, oft bleibt die Ursache jedoch auch unbekannt. Die Symptome beinhalten sensorische, autonome, trophische und motorische Störungen, die nicht auf das ursprünglich geschädigte Gebiet begrenzt sein müssen. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Es wird ein Zusammenspiel von peripherer Entzündung, einer Dysfunktion des sympathischen Nervensystems und einer Veränderung des zentralen Nervensystems vermutet. Ob dabei die grundlegenden Mechanismen peripher oder zentral liegen ist ebenso unklar (Vgl. Kapitel 1.1.2). Besonders beeinträchtigend sind die brennenden und bohrenden Spontanschmerzen, sowie evozierte Schmerzen, darunter vor allem die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie.

4.1. Dynamisch mechanische Allodynie und mechanische Hyperalgesie beim komplex regionalen Schmerzsyndrom

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie häufige klinische Zeichen bei Patienten mit CRPS sind. Beide Parameter werden durch die Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) und im Rahmen der Reiz/Antwort-Funktion mit mechanischer Schmerzsensitivität (MPS) und dynamisch mechanischer Allodynie (DMA) während der quantitativen sensorischen Testung (QST) untersucht. Hierbei weisen unter den an der Studie teilnehmenden Patienten 44% eine dynamisch mechanische Allodynie und 56% eine mechanische Hyperalgesie auf.

Die in dieser Studie erhobenen Werte sind mit den Ergebnissen vorhergehender Studien zu vergleichen. SIEWEKE ET AL. (1999) untersuchten verschiedene Muster von Hyperalgesie bei CRPS. Sie zeigten signifikante Unterschiede zwischen der betroffenen und der kontralateralen Extremität für die mechanische Hyperalgesie bei Patienten mit CRPS. Eine mechanische Hyperalgesie konnte bei 33% und eine dynamisch mechanische Allodynie bei 20% der Patienten beobachtet werden. Sie beschrieben die mechanische Hyperalgesie als vorherrschenden Befund und wiesen der zentralen Sensibilisierung die bedeutendste Rolle in der Pathophysiologie des CRPS zu. ROMMEL ET AL. (2001) untersuchten Patienten mit CRPS und hemisensorischen Veränderungen und fanden bei 68% eine mechanische Hyperalgesie und bei 60% ihrer Probanden eine dynamisch mechanische Allodynie. Sie verwendeten, wie die hier vorliegende Studie, die quantitative sensorische Testung (QST) zum Nachweis der klinischen Zeichen beim CRPS. Es konnte gezeigt werden, dass die sensorischen Veränderungen über die schmerzhaften Areale der betroffenen Extremität hinaus gehen und dass die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie häufiger bei Patienten mit generalisierten sensorischen Veränderungen auftreten. BIRKLEIN ET AL. (2000) fanden in ihrer Studie an 145 Patienten mit CRPS

in 37% der Fälle eine mechanische Hyperalgesie bei Pinprick-Testung und in 26% eine dynamisch mechanische Allodynie. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Allodynie je nach Erkrankungsdauer stark variieren kann. Bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über einem Jahr zeigten sogar 64% der Erkrankten eine Allodynie. Studien von MEIER ET AL. (2006) und MAIER ET AL. (2010) haben ebenso Angaben zu Häufigkeiten von dynamisch mechanischer Allodynie und mechanischer Hyperalgesie in ihren Patientenkollektiven gemacht. Die hier genannten Häufigkeiten sind zum Vergleich noch einmal in Tabelle 11 aufgeführt. Weitere Studien haben die Häufigkeiten von Hyperalgesie untersucht. Diese lassen sich aber aufgrund methodischer Unterschiede und unterschiedlicher Kollektivgrößen nicht direkt mit der vorliegenden Studie vergleichen.

Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeiten von dynamisch mechanischer Allodynie und mechanischer Hyperalgesie in den in Abschnitt 4.1 genannten Studien

Studien	Dyn. mech. Allodynie (%)	Mechanische Hyperalgesie (%)	Mittlere Erkrankungsdauer (Monate)
SIEWEKE ET AL. (1999)	20	33	10
BIRKLEIN ET AL. (2000)	26	37	3,9
ROMMEL ET AL. (2001)	60	68	43
MEIER ET AL. (2006)	75	80	2
MAIER ET AL. (2010)	24,1	46,6	k.A.
Vorliegende Studie	44	56	19,2
Mittelwert	41,52	53,43	15,62

Die Streubreite der prozentualen Werte lässt sich am ehesten durch die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und der je nach Schweregrad und Erkrankungsdauer variablen Ausprägung der klinischen Zeichen erklären. Bei einer langen mittlere Erkrankungsdauer zeigen sich beispielsweise erhöhte prozentuale Werte für die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie in den hier aufgeführten Studien. Die vorliegende, sowie die vorherigen Studien zeigen, dass die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie häufige klinische Zeichen bei CRPS sind. Daher ist die Veränderung von zentralnervösen Strukturen ein fester Bestandteil in der Pathophysiologie des CRPS. Insgesamt bestätigt die vorliegende Studie die Resultate vorhergehender Untersuchungen.

4.2. Der Einfluss von Spiegelverfahren auf das komplex regionale Schmerzsyndrom

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie zeigt, dass durch Anwendung einer Spiegelung der gesunden Extremität und Verdeckung der erkrankten Extremität eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung an der gesunden Extremität hervorgerufen werden kann. Unter normalen Bedingungen zeigen 10 der 18 Patienten eine mechanische Hyperalgesie auf der vom CRPS betroffenen

Seite. Auf der gesunden Seite kann unter normalen Bedingungen bei zwei Patienten eine mechanische Hyperalgesie festgestellt werden. Im Gegensatz dazu kann unter Spiegelbedingungen bei 7 dieser 10 Patienten eine mechanische Hyperalgesie an der eigentlich gesunden Extremität gezeigt werden. Der mittlere z-Wert der MPT auf der gesunden Seite stieg von 1,17 auf 2,44 bei nur geringer Veränderung des Standardfehlers des Mittelwertes (0,22 auf 0,23). Bei der MPS stieg der mittlere z-Wert von 0,43 auf 2,27 bei einer Verringerung des Standardfehlers des Mittelwertes von 0,48 auf 0,33. Bei der mechanischen Hyperalgesie sind die Veränderungen der MPT und der MPS beim Übergang von normalen zu Spiegelbedingungen auf der Kontrollseite signifikant (MPT $p=0,03$; MPS $p=0,01$). Auf der Testseite hingegen kam es zu keinen eindeutigen Veränderungen der mechanischen Hyperalgesie unter Spiegelbedingungen. Ein analgetischer Effekt konnte auf der betroffenen Seite nicht erreicht werden. Die dynamisch mechanischen Allodynie zeigte weder auf der Testseite, noch auf der Kontrollseite signifikanten Veränderungen (DMA Kontrollseite: $p=1,0$; Testseite: $p=0,44$). Es handelt sich bei diesem Phänomen also um eine Veränderung der Schmerzsensitivität und der Schmerzschwellen, die durch ein Spiegelverfahren erzeugt wird und zu einer vermehrten Schmerzwahrnehmung in einer zum CRPS kontralateralen Extremität führt. Dieses wurde bislang noch nicht beim CRPS beschrieben.

Es wurden jedoch mit der Synchronie und der Dysynchronie bereits ähnliche Phänomene gezeigt, die durch eine Spiegelung der betroffenen Körperareale ausgelöst werden können. Bei der Synchronie kommt es nach Reizung der gesunden Extremität sowohl zu einer Wahrnehmung an der gesunden als auch an der korrespondierenden erkrankten Extremität. Bei der Dysynchronie wird unter Spiegelbedingungen eine Reizung der gesunden Hand als Schmerz nur an der erkrankten Hand wahrgenommen. ACERRA UND MOSELEY (2005) zeigten diese Phänomene erstmals in einer Studie mit 28 Patienten mit CRPS I, Nacken-assoziierten Armschmerzen oder lokalisierten Schmerzen ohne CRPS. Bei den Patienten mit CRPS I fanden sie normale Reizwahrnehmung an der gesunden Extremität, wenn das korrespondierende Areal an der betroffenen Hand keine Allodynie zeigte, aber Synchronie und Dysynchronie, wenn das korrespondierende Areal eine dynamisch mechanische Allodynie aufwies. Bei Patienten ohne CRPS konnten keine Synchronie oder Dysynchronie nachgewiesen werden. Ein Beleg dafür, dass diese Phänomene nur bei CRPS und Phantomschmerzen und nicht bei anderen muskuloskeletalen oder neuropathischen Schmerzen auftreten liefern auch KRAMER ET AL. (2008). Sie zeigten, dass in einer Untersuchung an 12 Patienten mit neuropathischen Schmerzen und Allodynie aber ohne CRPS keine Dysynchronie vorlag. Sie folgern daraus, dass die Dysynchronie nicht allein durch eine zentrale Sensibilisierung erklärbar ist, da diese auch bei anderen neuropathischen Schmerzformen vorhanden ist, bei denen keine Dysynchronie vorkommt.

In dieser Studie wird gezeigt, dass bei Spiegelung der gesunden Extremität und Konzentration auf das die erkrankte Seite imitierende Bild, eine mechanische Hyperalgesie auf der sonst gesunden Seite ausgelöst werden kann. Es handelt sich hierbei also nicht um Synchronie oder Dysynchronie, sondern um ein bisher noch nicht beschriebenes Phänomen. Es wurden Schmer-

zen an der gesunden Extremität induziert, eine Verminderung der Symptome an der betroffenen Extremität konnte nicht erreicht werden. Es gibt jedoch andere Studien, die durch Verwendung von Spiegeltechniken einen symptomändernden Ansatz verfolgen.

Mirror visual feedback (MVF) ist ein Verfahren, das durch eine Veränderung der visuellen Wahrnehmung eine Schmerzreduktion herbeiführen kann. Es wurde ursprünglich dazu eingesetzt, Patienten mit Phantombeschwerden zu therapieren. RAMACHANDRAN UND ROGERS-RAMACHANDRAN (1996) untersuchten erstmals den Effekt visueller Wahrnehmung auf Phantomschmerzen und scheinbare Lähmungserscheinungen in amputierten Gliedmaßen bei 10 Patienten. Sie spiegelten dazu die gesunde Hand, dessen Spiegelbild dann die nicht mehr vorhandene Hand der kontralateralen Seite imitierte. 6 der 10 Patienten gaben das Gefühl von Bewegung in der zuvor scheinbar gelähmten Phantomhand an, wenn sie das Spiegelbild der gesunden Hand betrachteten und die gesunde Hand dabei bewegten. Drei Patienten gaben Berührungsempfindungen der Phantomhand bei Berührung der gesunden Hand an. Ein Patient berichtete sogar ein komplettes Verschwinden der Phantombeschwerden. Die Autoren vermuten, dass Phantombeschwerden durch eine Kombination aus sensorischem Gedächtnis, das vor der Amputation entstanden ist, und einem Missverhältnis aus motorischen Efferenzen und sensorischen Afferenzen zustande kommen. Der motorische Kortex übermittelt Bewegungsbefehle, welche normalerweise über sensorische Afferenzen reguliert werden. Diese Afferenzen können nach der Amputation jedoch nicht mehr erzeugt werden und so liefert der motorische Kortex weiterhin Signale, die eine Bewegung veranlassen sollen. Dadurch entsteht bei den Patienten das Gefühl der Lähmung der nicht mehr vorhandenen Extremität. Durch das visuelle Feedback der Extremität im Spiegel soll dieses Gefühl aufgehoben werden. Obwohl die Studie primär darauf bedacht war, Bewegungsempfindungen zu beeinflussen, kam es bei einigen Patienten auch zu einer Verminderung der Phantomschmerzen. Es konnten umgekehrt jedoch keine Schmerzempfindungen durch Reizung der gesunden Hand auf die Phantomhand übertragen werden. Die Studie von ACERRA UND MOSELEY (2005) hat bestätigt, dass auch Schmerzempfindungen durch Veränderung der visuellen Wahrnehmung beeinflusst werden können.

Die in den Studien zu Phantombeschwerden gesammelten Erkenntnisse wurden dann auf Patienten mit CRPS ausgeweitet. Ähnlich den Patienten mit Phantombeschwerden geben auch Patienten mit CRPS eine veränderte Körperwahrnehmung an. MOSELEY (2005a) zeigte, dass Patienten mit CRPS die betroffene Extremität größer wahrnehmen, als sie tatsächlich ist. Sie konnten dies anhand von Fotos nachweisen, welche die Proportionen der betroffenen Extremität vergrößert dargestellt haben und von den Patienten als realistisch empfunden wurden. Das Ausmaß der angenommenen Vergrößerung korrelierte dabei mit der Dauer der Erkrankung. MCCABE ET AL. (2003b) untersuchten, ob Mirror visual feedback (MVF) auch CRPS-Beschwerden lindern kann. In ihrer Studie mit acht Patienten konnten sie eine Verbesserung der Symptomatik bei Patienten in einem frühen Stadium erreichen. Bei chronischen CRPS-Patienten konnte jedoch kein Effekt gezeigt werden. Chronische CRPS-Patienten wurden auch von MOSELEY (2004) in einer randomisierten Studie untersucht. 20 Patienten mit chronischem CRPS durch-

liefen ein sequentielles imaginäres motorisches Training, bestehend aus der Erkennung der Seitigkeit von Reizen, imaginären Bewegungen und Spiegeltraining. Patienten, die das Programm in genau dieser Reihenfolge durchführten, gaben eine Verminderung der Schmerzen und Verbesserung der CRPS-Symptomatik an. Wurde die Reihenfolge vertauscht, kam es nicht zu dem gewünschten Effekt (MOSELEY, 2005b). Weitere Untersuchungen führte MOSELEY (2006) bei 51 Patienten mit CRPS oder Phantomschmerzen durch. Auch hier konnte eine Reduktion der Beschwerden nach einem imaginären motorischen Training gezeigt werden. Bei einer Folgeuntersuchung nach 6 Monaten waren die Ergebnisse konsistent. Imaginatives motorisches Training stellt daher eine Möglichkeit dar, Schmerzen bei Patienten mit CRPS zu reduzieren.

4.3. Pathomechanismen der veränderten Schmerzwahrnehmung

Welche pathophysiologischen Veränderungen die Grundlage für die CRPS-Symptome und die aus den Spiegelversuchen gewonnenen Erkenntnissen bilden, ist noch nicht geklärt. MCCABE ET AL. (2008) haben verschiedene Hypothesen der zugrunde liegenden Pathomechanismen für Schmerzen bei CRPS und die erfolgreiche Verminderung der Symptome durch MVF zusammengefasst. Die Hauptursache für Schmerzen bei CRPS oder Phantomschmerzen sehen sie in dem Konflikt zwischen motorischen Efferenzen und sensorischen Afferenzen. Bei einigen Patienten konnte durch MVF dieser Konflikt ausgeglichen und die Symptome vermindert werden (RAMACHANDRAN UND ROGERS-RAMACHANDRAN, 1996).

Eine Erklärungen könnten kortikale Veränderungen beim CRPS liefern (SWART ET AL., 2009). Ein Merkmal dieser Veränderungen ist die Übertragung von sensorischen Reizen auf andere Körperareale (referred sensation). MCCABE ET AL. (2003a) haben bei 5 von 16 Patienten eine Reizwahrnehmung an der betroffenen Extremität gefunden während andere Körperareale gereizt wurden. Die übertragene Wahrnehmung zeigte sich in Gebieten, die auf dem Homunculus⁵ dem eigentlichen Reizort benachbart liegen.

MAIHÖFNER ET AL. (2006) untersuchten die Lokalisierung von taktilen Reizen bei CRPS-Patienten. Sie reizten die Finger 1 und 5 der betroffenen Extremität und fanden bei 30% der Patienten eine abweichende Lokalisation der Reize von ihrem Applikationsort. Einige Reize wurden auch in Gebieten wahrgenommen die von anderen Nerven versorgt werden. Das Vorhandensein von mechanischer Hyperalgesie korrelierte dabei mit dem Auftreten von abweichender Reizwahrnehmung. Bei gesunden Teilnehmern konnte keine abweichende Reizwahrnehmung festgestellt werden.

Einen weiteren Hinweis auf Veränderungen innerhalb des somatosensorischen Kortex geben MAIHÖFNER ET AL. (2003). Sie untersuchten 12 Patienten mit CRPS im MRT hinsichtlich kortikaler Veränderungen im somatosensorischen Repräsentationsgebiet der Finger 1 und 5 auf der betroffenen und nicht betroffenen Seite. Sie fanden eine signifikante Verkleinerung des

⁵Penfield Homunculus, Modell der Repräsentationsgebiete der sensorischen Afferenzen und motorischen Efferenzen auf dem Kortex (PENFIELD UND BOLDREY, 1937).

Repräsentationsgebietes der betroffenen Extremität auf dem somatosensorischen Kortex. Die Veränderungen korrelierten mit der Schmerzintensität (gemessen mit dem McGill Schmerzfragebogen) und dem Ausmaß der mechanischen Hyperalgesie. Die Größe des Repräsentationsgebietes der Hand war zugunsten des Repräsentationsgebietes der Unterlippe verschoben. In einer Folgestudie nach einem Jahr, konnten MAIHÖFNER ET AL. (2004) zeigen, dass es nach Therapie und Schmerzreduktion zu einer Normalisierung der kortikalen Veränderungen gekommen war. Auch hier korrelierte der Umfang der Schmerzreduktion mit dem Umfang der kortikalen Veränderungen.

Eine andere Theorie widmet sich den Verbindungen zwischen den beiden Hemisphären. FORSS ET AL. (2005) konnten in einer Studie nach einseitiger Reizung eine bilaterale Aktivierung des S1 Kortex nachweisen. Es wird vermutet, dass diese durch ein interhemisphärale Ausbreitung der kortikalen Aktivierung hervorgerufen wird. Die Autoren vermuten eine verminderte Inhibition der kommissuralen Fasern.

MOSELEY ET AL. (2008) untersuchten in diesem Zusammenhang, ob bei CRPS-Patienten und Patienten mit chronischen Schmerzen ohne CRPS, Schmerzen und Schwellung der betroffenen Extremität durch imaginatives motorisches Training verstärkt werden. Sie zeigten, dass bei Patienten beider Gruppen allein der Gedanke an Schmerzen und Bewegung die Symptome an der betroffenen Extremität verstärken konnte. Danach können kortikale Mechanismen auch an der Entstehung von bewegungsbedingten Schmerzen beteiligt sein.

MAIHÖFNER ET AL. (2007) widmeten sich den Veränderungen des motorischen Systems bei CRPS. Sie untersuchten zunächst die motorischen Dysfunktionen anhand von Fingerbewegungen bei 10 Patienten und 12 gesunden Teilnehmern. Dabei fanden sie eine signifikante Verlängerung der Zielphase bei Bewegungen von CRPS-Patienten. In einer anschließend durchgeführten Untersuchung im funktionellen MRT zeigte sich eine erhöhte Aktivität und eine Vergrößerung des primär motorischen und supplementär motorischen Kortex kontralateral der betroffenen Seite. Außerdem konnte im ipsilateralen motorischen Kortex eine deutlich erhöhte Aktivität nachgewiesen werden. Hier handelt es sich also um eine Vergrößerung des motorischen Kortex im Gegensatz zur Verkleinerung des somatosensorischen Kortex, die in anderen Studien gezeigt wurde. Auch hier liegen also Hinweise vor, dass Veränderungen des zentralen Nervensystems zur Pathophysiologie des CRPS beitragen.

Bei der hier vorliegenden Arbeit wurde eine Schmerzempfindung durch Spiegelung und Reizung an der primär nicht erkrankten Hand induziert. Eine Ursache hierfür könnte ein Konflikt zwischen visuellen und sensorischen Afferenzen sein. Aber auch Veränderungen der Verbindungen zwischen den Hemisphären könnten eine Rolle spielen. Dies ist ein weiteres Zeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems in der Pathophysiologie des CRPS. Es liegt offenbar eine ausgeprägte Interaktion visueller und taktiler Wahrnehmung vor. Das menschliche Gehirn unterliegt in gewissem Maße einer Plastizität, die von der früheren Lehrmeinung einer starren und nach Schädigung irreversiblen Ordnung abweicht. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die genaue Pathophysiologie des CRPS zu klären.

5. Zusammenfassung

Das komplex regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist eine bis heute nur unzureichend verstandene Erkrankung. Auslösende Ereignisse können Knochen- oder Weichteilverletzungen sein, häufig bleibt die Ursache jedoch auch unbekannt. Die Patienten berichten über sensorische, autonome, trophische und motorische Störungen. Besonders beeinträchtigend sind neuropathische Schmerzen, darunter vor allem die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie. Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der somatosensorischen Funktion der vom CRPS betroffenen Extremität mit Hilfe der quantitativen sensorischen Testung (QST), sowie die Quantifizierung möglicher Veränderungen der somatosensorischen Wahrnehmung unter Spiegelbedingungen.

An der Studie nahmen 18 Patienten teil (ein Mann, 17 Frauen; Durchschnittsalter 49,7 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer 19,2 Monate), bei denen im Vorfeld ein CRPS nach den Kriterien von HARDEN UND BRUEHL (2006) diagnostiziert wurde. Die Untersuchungen fanden in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, im Zeitraum von Mai bis Dezember 2007 statt. Die quantitative sensorische Testung besteht aus einer standardisierten Testbatterie, welche die somatosensorische Funktion der Haut und die Schmerzschwelle der darunter liegenden Muskulatur untersucht. Für die Spiegelung der Extremitäten wird eine Box mit seitlich angebrachtem Spiegel verwendet. Dabei wird eine Hand in die Box gelegt, während die andere Hand vor dem Spiegel platziert wird und so durch ihr Spiegelbild die verdeckte Hand simuliert. Der Patient wird angewiesen, sich bei der Untersuchung ausschließlich auf die im Spiegel abgebildete Hand zu konzentrieren.

Es konnte gezeigt werden, dass die dynamisch mechanische Allodynie und die mechanische Hyperalgesie häufige klinische Zeichen bei Patienten mit CRPS sind. Hierbei wiesen 44% der Patienten eine dynamisch mechanische Allodynie und 56% eine mechanische Hyperalgesie auf. Des Weiteren konnte durch Anwendung einer Spiegeltechnik eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung an der gesunden Extremität hervorgerufen werden. Bei 7 der 10 Patienten, die zuvor eine mechanische Hyperalgesie auf der betroffenen Seite aufwiesen, konnte unter Spiegelbedingungen eine mechanische Hyperalgesie an der gesunden Extremität gezeigt werden. Der mittlere z-Wert der mechanischen Schmerzschwelle stieg auf der gesunden Seite von 1,17 auf 2,44. Bei der mechanischen Schmerzsensitivität stieg der mittlere z-Wert von 0,43 auf 2,27. Diese Veränderungen sind signifikant (MPT $p=0,03$; MPS $p=0,01$). Auf der vom CRPS betroffenen Seite konnte jedoch kein analgetischer Effekt erreicht werden. Auch die dynamisch mechanische Allodynie zeigte keine signifikanten Veränderungen. Die Veränderung der Schmerzsensitivität und der Schmerzschwellen, die durch ein Spiegelverfahren erzeugt wurde und zu einer vermehrten Schmerzwahrnehmung in einer zum CRPS kontralateralen Extremität führte, wurde bislang noch nicht beim CRPS beschrieben. Die Ergebnisse sind ein weiteres Zeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems in der Pathophysiologie des CRPS. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die genaue Pathophysiologie des CRPS zu klären.

Literatur

- Acerra, N.E., Moseley, G.L., Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology*, 65, 5, (2005) 751–753
- Ahmed, S.U., Complex regional pain syndrome type I after myocardial infarction treated with spinal cord stimulation. *Reg Anesth Pain Med*, 28, 3, (2003) 245–7
- Baron, R., Binder, A., Ulrich, W., Maier, C., Complex regional pain syndrome. Reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *Nervenarzt*, 73, 4, (2002a) 305–318
- Baron, R., Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D., Wasner, G., Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 359, 9318, (2002b) 1655–1660
- Baron, R., Strumpf, M. (2006): *Praktische Schmerztherapie*, Bd. 1. Springer, Berlin
- Baron, R., Jänig, W., Complex regional pain syndromes—how do we escape the diagnostic trap? *Lancet*, 364, 9447, (2004) 1739–1741
- Baumgartner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H.C., Treede, R.D., Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*, 96, 1-2, (2002) 141–151
- Beerthuizen, A., van 't Spijker, A., Huygen, F.J.P.M., Klein, J., de Wit, R., Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain*, 145, 1-2, (2009) 52–9
- Birklein, F., Riedl, B., Sieweke, N., Weber, M., Neundörfer, B., Neurological findings in complex regional pain syndromes—analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*, 101, 4, (2000) 262–269
- Birklein, F., Complex regional pain syndrome. *J Neurol*, 252, 2, (2005) 131–138
- Bruehl, S., Harden, R.N., Galer, B.S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M.K., Stanton-Hicks, M., External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*, 81, 1-2, (1999) 147–154
- Chan, A.W., MacFarlane, I.A., Bowsher, D., Campbell, J.A., Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 1, (1992) 56–59
- Evans, J., Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin N Am*, 26, (1946) 780

- Fagius, J., Wahren, L.K., Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J Neurol Sci*, 51, 1, (1981) 11–27
- Forderreuther, S., Sailer, U., Straube, A., Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*, 110, 3, (2004) 756–761
- Forss, N., Kirveskari, E., Gockel, M., Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology*, 65, 5, (2005) 748
- Fruhstorfer, H., Gross, W., Selbmann, O., von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*, 5, 3, (2001) 341–342
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., Schmidt, W.C., Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39, 11, (1976) 1071–1075
- Goldberg, J.M., Lindblom, U., Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42, 9, (1979) 793–803
- Greenspan, J.D., McGillis, S.L., Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing. *Somatosens Mot Res*, 11, 4, (1994) 311–317
- Hains, B.C., Saab, C.Y., Klein, J.P., Craner, M.J., Waxman, S.G., Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci*, 24, 20, (2004) 4832–9
- Hampf, G., Bowsher, D., Wells, C., Miles, J., Sensory and autonomic measurements in idiopathic trigeminal neuralgia before and after radiofrequency thermocoagulation: differentiation from some other causes of facial pain. *Pain*, 40, 3, (1990) 241–248
- Harden, R.N., Bruehl, S., Stanton-Hicks, M., Wilson, P.R., Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*, 8, 4, (2007) 326–331
- Harden, R.N., Bruehl, S.P., Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. *Clin J Pain*, 22, 5, (2006) 415–419
- Huygen, F.J.P.M., De Bruijn, A.G.J., De Bruin, M.T., Groeneweg, J.G., Klein, J., Zijlstra, F.J., Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*, 11, 1, (2002) 47–51
- Jänig, W., Baron, R., Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res*, 12, 3, (2002) 150–164

- Jänig, W., Baron, R., Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol*, 2, 11, (2003) 687–697
- Kingery, W.S., A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, 73, 2, (1997) 123–139
- Kramer, H.H., Seddigh, S., Lorimer Moseley, G., Birklein, F., Dysynchiria is not a common feature of neuropathic pain. *Eur J Pain*, 12, 1, (2008) 128–131
- LaMotte, R.H., Shain, C.N., Simone, D.A., Tsai, E.F., Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol*, 66, 1, (1991) 190–211
- Luo, Z.D., Chaplan, S.R., Higuera, E.S., Sorkin, L.S., Stauderman, K.A., Williams, M.E., Yaksh, T.L., Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci*, 21, 6, (2001) 1868–75
- Magerl, W., Wilk, S.H., Treede, R.D., Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*, 74, 2-3, (1998) 257–268
- Maier, C., Baron, R., Tölle, T., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Flor, H., Geber, C., Hüge, V., et al., Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, in press
- Maihöfner, C., Baron, R., DeCol, R., Binder, A., Birklein, F., Deuschl, G., Handwerker, H.O., Schattschneider, J., The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*, 130, Pt 10, (2007) 2671–2687
- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B., Birklein, F., Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61, 12, (2003) 1707–1715
- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B., Birklein, F., Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*, 63, 4, (2004) 693–701
- Maihöfner, C., Neundörfer, B., Birklein, F., Handwerker, H.O., Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *J Neurol*, 253, 6, (2006) 772–9
- McCabe, C.S., Haigh, R.C., Halligan, P.W., Blake, D.R., Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology (Oxford)*, 42, 9, (2003a) 1067–1073
- McCabe, C.S., Haigh, R.C., Ring, E.F.J., Halligan, P.W., Wall, P.D., Blake, D.R., A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)*, 42, 1, (2003b) 97–101

- McCabe, C.S., Haigh, R.C., Blake, D.R., Mirror visual feedback for the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Curr Pain Headache Rep*, 12, 2, (2008) 103–7
- Meier, P., Alexander, M., Sethna, N., et al., Complex regional pain syndromes in children and adolescents: regional and systemic signs and symptoms and hemodynamic response to tilt table testing. *The Clinical journal of pain*, 22, 4, (2006) 399
- Merskey, H., Bogduk, N. (1994): Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle
- Mitchell, S.W. (1872): *Injuries of the Nerves and Their Consequences*. Philadelphia, Lippincott
- de Mos, M., de Bruijn, A.G.J., Huygen, F.J.P.M., Dieleman, J.P., Stricker, B.H.C., Sturkenboom, M.C.J.M., The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*, 129, 1-2, (2007) 12–20
- Moseley, G.L., Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*, 108, 1-2, (2004) 192–198
- Moseley, G.L., Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 65, 5, (2005a) 773
- Moseley, G.L., Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain*, 114, 1-2, (2005b) 54–61
- Moseley, G.L., Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology*, 67, 12, (2006) 2129–2134
- Moseley, G.L., Zalucki, N., Birklein, F., Marinus, J., van Hilten, J.J., Luomajoki, H., Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Rheum*, 59, 5, (2008) 623–631
- Neumann, R.A., Aberer, E., Stanek, G., Evidence for spirochetal origin of Sudeck's atrophy (algodystrophy, reflex sympathetic dystrophy). *Arch Orthop Trauma Surg*, 108, 5, (1989) 314–316
- Ossipov, M.H., Lai, J., Malan, Jr, T.P., Porreca, F., Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Ann N Y Acad Sci*, 909, (2000) 12–24
- Penfield, W., Boldrey, E., Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 4, (1937) 389–443
- Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., Gracely, R.H., Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3, 1, (1977) 57–68
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D., Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci*, 263, 1369, (1996) 377–86

- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B., Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 3, (2006a) 231–243
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R.D., Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10, 1, (2006b) 77–88
- Rommel, O., Malin, J.P., Zenz, M., Jänig, W., Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93, 3, (2001) 279–293
- ROSEN, P.S., GRAHAM, W., The shoulder-hand syndrome: historical review with observations on seventy-three patients. *Can Med Assoc J*, 77, 2, (1957) 86–91
- Rowbotham, M.C., Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*, 22, 5, (2006) 425–429
- Sandroni, P., Benrud-Larson, L.M., McClelland, R.L., Low, P.A., Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*, 103, 1-2, (2003) 199–207
- Schinkel, C., Gaertner, A., Zaspel, J., Zedler, S., Faist, E., Schuermann, M., Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*, 22, 3, (2006) 235–239
- Sieweke, N., Birklein, F., Riedl, B., Neundörfer, B., Handwerker, H.O., Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain*, 80, 1-2, (1999) 171 – 177
- Stanton-Hicks, M., Jänig, W., Hassenbusch, S., Haddock, J.D., Boas, R., Wilson, P., Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63, 1, (1995) 127–133
- Sudeck, P., Über die akute (reflektorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen in den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen. *Fortschr. Röntgenstr.*, 5, (1901-1902) 227–293
- Swart, C.M.A.K., Stins, J.F., Beek, P.J., Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain*, 13, 9, (2009) 902–7
- Tal, M., Bennett, G.J., Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain*, 57, 3, (1994) 375–82

- Tran, D.Q.H., Duong, S., Bertini, P., Finlayson, R.J., Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anaesth*, 57, 2, (2010) 149–166
- Vanegas, H., Schaible, H.G., Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*, 46, 3, (2004) 295–309
- Veldman, P.H., Reynen, H.M., Arntz, I.E., Goris, R.J., Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*, 342, 8878, (1993) 1012–1016
- Wasner, G., Schattschneider, J., Baron, R., Skin temperature side differences—a diagnostic tool for CRPS? *Pain*, 98, 1-2, (2002) 19–26
- Wilcoxon, F., Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*, 1, 6, (1945) 80–83
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., Hemli, J.A., Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*, 60, 3, (1995) 329–332
- Ziegler, E.A., Magerl, W., Meyer, R.A., Treede, R.D., Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*, 122 (Pt 12), (1999) 2245–2257
- Zyluk, A., The usefulness of quantitative evaluation of three-phase scintigraphy in the diagnosis of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg [Br]*, 24, 1, (1999) 16–21

Danksagungen

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Baron, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Dissertation bei ihm anzufertigen und Dr. Andreas Binder, der mir als Betreuer beim Erstellen der Arbeit und der Durchführung der Untersuchungen stets hilfreich zur Seite stand. Außerdem möchte ich Maike Stengel und Martina Freyer, sowie der gesamten Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein für ihre Unterstützung danken. Ein besonderer Dank geht auch an Ulrike Zirpel, die meine Dissertation Korrektur gelesen hat und mich stets tatkräftig unterstützt hat. Nicht zuletzt danke ich allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ohne Sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen. Danken möchte ich auch meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums.

A. Anhang

A.1. QST-Befundbogen

QST-Befundbogen		Screening-Nr.:		
Proband/Patient ID:		Areal (Gesicht/Hand/Fuß):		
Initialen:	SH	sonstiges Areal:		
Datum:	dd.mm.yyyy	Kontroll-Seite (r/l):		
Geburtsdatum:	dd.mm.yyyy	Test-Seite (r/l):		
Alter (Jahre):		Diagnose:		
Test	Variablen	Modalität	Kontroll-seite	Testseite
a.		Thermische Testung:		
	1.	Kaltschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	Warmschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	Unterschiedsschwelle (TSL)	°C	°C
	4.	Paradoxe Hitzeempfindung	/3	/3
	5.	Kälteschmerzschwelle	°C	°C
	6.	Hitzeschmerzschwelle	°C	°C
b.	7.	Taktile Detektionsschwelle	mN	mN
c.	8.	Mechanische Schmerzschwelle	mN	mN
d.		S/R-Funktion:		
	9.	Schmerzsensitivität für Nadelstiche (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
	10.	Allodynie (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
e.	11.	Wind-up (Ratio) (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	Vibrationsschwelle	/8	/8
g.	13.	Druckschmerzschwelle über Muskel	kPa	kPa

Beurteilung:

Abbildung 13: QST-Befundbogen

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Felix Dörr
Anschrift Franckestraße 14
24118 Kiel
Geburtstag 01.08.1982 in Münster

Studium + Ausbildung

10/2003-12/2009 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Studium der Humanmedizin
12/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/1993-06/2002 Graf-Adolf-Gymnasium, Tecklenburg
Juni 2002: Allgemeine Hochschulreife
09/1999-06/2000 Delta Secondary High School, Ladner, British Columbia, Kanada
Juni 2000: High School Abschluss

Praktische Tätigkeiten

Facharztausbildung

seit 07/2010 Städtisches Krankenhaus Kiel GmbH
1. Medizinische Klinik

Praktisches Jahr

04/2009-07/2009 Segeberger Kliniken GmbH, Bad Segeberg
Klinik für Innere Medizin
12/2008-04/2009 Spital Zollikerberg, Universität Zürich, Schweiz
Klinik für Chirurgie
08/2008-12/2008 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Neurologie

Famulaturen

03/2008-04/2008 Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin
Klinik für Chirurgie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
10/2007 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Institut für Neuroradiologie
08/2007 Augenklinik Tausendfensterhaus, Duisburg
03/2007 Altenholz, Praxis für Neurologie,
PD Dr. med. R. Wenzelburger
09/2006-10/2006 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Neurochirurgie
02/2006-03/2006 Kaiser Franz Josef Spital, Wien
1. Medizinische Abteilung

Kiel, 16.12.2010