

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Veränderungsmuster endogener Schmerzkontrollmechanismen
bei Patienten nach akutem Schlaganfall

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Victoria John von Freyend aus Frankfurt am Main

Mainz, 2022

Für meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2	Literaturdiskussion	3
2.1	Zentralnervös-bedingter neuropathischer Schmerz nach Schlaganfall.....	3
2.1.1	Klinisches Bild.....	3
2.1.2	Pathophysiologie.....	4
2.1.3	Diagnose.....	6
2.2	Endogene Schmerzkontrollmechanismen	7
2.3	Konditionierte Schmerzmodulation	8
2.3.1	Mechanistische Erklärungsmodelle	8
2.3.2	Methoden.....	10
2.3.3	Einflussfaktoren.....	11
2.4	Offset Analgesie.....	12
2.4.1	Mechanistische Erklärungsmodelle	13
2.4.2	Methoden.....	14
2.4.3	Einflussfaktoren.....	16
2.5	Endogene Schmerzhemmung nach Schlaganfall	16
3	Material und Methoden	18
3.1	Patientenkollektiv.....	18
3.2	Probandenkollektiv	19
3.3	Studiendesign	19
3.3.1	Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle	20
3.3.2	Conditioned Pain Modulation.....	21
3.3.3	Offset Analgesie.....	23
3.4	Statistische Analyse	25
4	Ergebnisse	28
4.1	Deskriptive Statistik.....	28
4.1.1	Demographie und Klinik	28
4.1.2	Deskriptive Statistik der Inhibitionsscores.....	29
4.2	Körperseitenunterschiede in der endogenen Schmerzhemmung (Fragestellung 1).....	33

4.2.1	Körperseitenunterschiede in den CPM-Scores	33
4.2.2	Körperseitenunterschiede in den Offset Analgesie-Scores	34
4.3	Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung zwischen Patienten und Probanden (Fragestellung 2)	36
4.3.1	Gruppenunterschiede in den mittleren Schmerzinhibitionsscores	36
4.3.2	Gruppenunterschiede in den Häufigkeitsverteilungen.....	38
4.4	Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung (Fragestellung 3)	41
4.4.1	Gruppenunterschiede in den mittleren Schmerzinhibitionsscores.....	41
4.4.2	Gruppenunterschiede in den Häufigkeitsverteilungen.....	44
5	Diskussion	47
5.1	Veränderungsmuster in der endogenen Schmerzhemmung nach akutem Schlaganfall bezogen auf die Modelle CPM und Offset Analgesie.....	47
5.1.1	CPM-Modell: Vergleich der Ergebnisse mit entsprechenden Ergebnissen aus anderen Studien.....	48
5.1.2	Offset Analgesie-Modell: Vergleich der Ergebnisse mit entsprechenden Ergebnissen aus anderen Studien	51
5.2	Veränderungsmuster in Relation zu gleichaltrigen Gesunden	51
5.3	Veränderungsmuster abhängig von der Läsionslokalisierung	52
5.4	Bedeutung	53
5.5	Limitationen der Studie	57
5.6	Ausblick.....	58
6	Zusammenfassung.....	60
7	Literaturverzeichnis	IX
8	Danksagung.....	XVIII
9	Lebenslauf	XIX

Abkürzungsverzeichnis

CPM	Conditioned Pain Modulation
CPSP	central-post-stroke-pain
CS	konditionierender Stimulus
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
HNCS	Heterotopic noxious conditioning stimulation
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NRS	Numerische Rating Skala
OA	Offset Analgesie
PAG	periaquäduktales Grau
QST	Quantitativ sensorische Testung
TS	Teststimulus
TSA	Thermal sensory analyzer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Temperaturabfolge während der Offset-Analgesie-Testung	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs der CPM-Testung.....	22
Abbildung 3: Versuchsaufbau der Offset-Analgesie-Testung	23
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Temperaturabfolge während des Test- und Baseline-Trials	24
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Temperaturabfolge während des Adaptation-Trials	24
Abbildung 6: Subgruppeneinteilung	26
Abbildung 7: Boxplot Datenverteilung CPM-Scores der Patienten	30
Abbildung 8: Boxplot Datenverteilung CPM-Scores der Probanden.....	30
Abbildung 9: Boxplot Datenverteilung Offset Analgesie-Scores der Patienten	32
Abbildung 10: Boxplot Datenverteilung Offset Analgesie-Scores der Probanden...	32
Abbildung 11: Vereinfachte Darstellung der Funktionsweise der endogenen Schmerzhemmung	55
Abbildung 12: Modell der Veränderung der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall. Modell A: Ausfall der deszendierenden Schmerzhemmung	56
Abbildung 13: Modell der Veränderung der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall. Modell B: Verstärkte Fazilitierung (Vereinfachung der Weiterleitung)	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für CPSP	7
Tabelle 2: Häufigkeitstabelle CPM-Testung beidseitig/einseitig/keine Inhibition.....	29
Tabelle 3: Häufigkeitstabelle OA-Testung beidseitig/einseitig/keine Inhibition.....	31
Tabelle 4: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Körperseitenunterschiede in den Subgruppen bei der CPM-Testung.....	34
Tabelle 5: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Körperseitenunterschiede in den Subgruppen bei der OA-Testung	35
Tabelle 6: Gruppenunterschiede (Patienten/Probanden) in den mittleren Schmerzinhibitionsscores während der CPM-Testung	37
Tabelle 7: Gruppenunterschiede (Patienten/Probanden) in den mittleren Schmerzinhibitionsscores während der OA-Testung.....	37
Tabelle 8 -9: Kreuztabellen: Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten der Patienten/Probanden bei der CPM-Testung.....	39
Tabelle 10-11: Kreuztabellen: Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten der Patienten/Probanden bei der OA-Testung.	40
Tabelle 12: Gruppenunterschiede (kortikal/subkortikale Läsionslokalisierung) in den mittleren Schmerzinhibitionsscores.	42
Tabelle 13: Gruppenunterschiede (rechts-/linkshemisphärische Läsionslokalisierung) in den mittleren Schmerzinhibitionsscores	43
Tabelle 14-15: Kreuztabellen: Auftreten einer Inhibition auf den Körperseiten aufgetrennt nach Infarktlokalisationen bei der CPM-Testung.	45
Tabelle 16-17: Kreuztabellen: Auftreten einer Inhibition auf den Körperseiten aufgetrennt nach Infarktlokalisationen bei der OA-Testung.....	46_Toc96090648

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei gleichermaßen mit eingeschlossen.

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Hippocrates, der als Begründer der Medizin als Wissenschaft gilt, beschrieb schon vor 2400 Jahren das Phänomen einer plötzlichen Störung der Hirnfunktionen mit Lähmungserscheinungen als „Apoplexie“ (1, 2). Der Begriff geht auf das altgriechische Wort ἀποπληξία zurück und bedeutet ‚Schlag‘ (3). Die Pathophysiologie, Ursachen und Folgen eines Schlaganfalls wurden im Laufe der Zeit genau erforscht. In ca. 80% der Fälle handelt es sich um ischämisch bedingte Infarkte, in den anderen Fällen um hämorrhagische Ereignisse (4).

Heutzutage ist der Schlaganfall mit einer Inzidenz von etwa 250.000 Einwohnern pro Jahr eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland (5). Als schwerwiegende Folge treten bei etwa 11- 46% der Patienten chronische Schmerzen nach einem Schlaganfall auf (6-8). Aufgrund der hohen Inzidenz ergibt sich auch eine hohe Zahl an Patienten, die nach dem Ereignis unter chronischen Schmerzen leiden. Es wird unterschieden zwischen dem zentralen Schmerz neuropathischer Art, Schulterschmerzen, schmerzhafter Spastizität und Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Einige Patienten weisen mehrere Schmerzarten gleichzeitig auf (6).

Die erste Beschreibung des zentralen Schmerzes neuropathischer Art erfolgte 1906 durch die Pariser Neurologin Jules Déjerine und den Pathologen Gustave Roussy als „syndrome thalamique“ (9). Die Symptomatik der Patientin, bei der Déjerine diese Art von Schmerzen nach einem Schlaganfall im Bereich des Thalamus das erste Mal bemerkte, wurde folgendermaßen beschrieben (10) (Englische Übersetzung durch Langworthy und Fox (1, 11):

“Madame Jossaume, a 76-year-old French woman, suffered a stroke in 1902 resulting in total paralysis of her left extremities. Pinprick examination elicited creeping, crawling sensations over the left side (dysesthesia), with no localized awareness of the pain. Fifteen days later, the paralysis had receded to be replaced by severe and unrelenting pain over the entire left side. This pain was described as ‘burning and crawling’, [...].”

Im Verlauf der Zeit entwickelte sich der Begriff central post-stroke pain (CPSP) für den von Déjerine und Roussy beschriebenen Symptomkomplex. Denn auch Läsionen in anderen Gehirnregionen können bei den betroffenen Patienten zu den zentralen Schmerzen neuropathischer Art führen (12-15). Patienten mit CPSP leiden unter

andauernden, intermittierenden oder spontanen Schmerzen in dem Körperareal, das von der Läsion im Gehirn durch den Schlaganfall betroffen ist. Die Symptomatik wird weiterhin ergänzt durch Störungen der sensorischen Wahrnehmung der Patienten, insbesondere der Temperaturwahrnehmung (6, 16, 17). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch weitgehend ungeklärt. Die Therapie erfolgt zumeist mittels Medikamenten, die bei peripheren neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden. Jedoch wird damit nur eine unzureichende Besserung der Beschwerden erreicht (18, 19). Aus diesem Grund bedarf es einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Ursache für CPSP, um eine darauf abgestimmte Therapie entwickeln zu können.

Zurzeit sind diejenigen Hirnareale, die mit der Kodierung von Schmerz und Schmerzkontrolle assoziiert sind, noch unzureichend charakterisiert. Durch die Paradigmen der „Conditioned Pain Modulation“ (Konditionierten Schmerzunterdrückung) und der „Offset Analgesie“ (Versetzte Analgesie) kann erfasst werden, wie effizient der Körper selbst Schmerzen hemmen kann. Bei der Conditioned Pain Modulation wird ein Teststimulus durch einen entfernt lokalisierten zweiten langanhaltenden (tonischen) Stimulus gehemmt. Bei der Offset Analgesie geschieht die Schmerzhemmung aufgrund einer Intensitätssteigerung eines schmerzhaften Reizes an ein und derselben Lokalisation des Körpers. Hierbei kommt es durch die Darbietung eines schmerzhaften Reizes zu einer stärkeren Abschwächung der Schmerzhaftigkeit des danach folgenden Reizes, als man es aufgrund der nur leichten Reduktion der Reizintensität erwarten würde (20, 21).

Die Studienlage zum Einfluss eines Schlaganfalls auf die endogenen Schmerzkontrollmechanismen ist sehr gering und der Unterschied in der Schmerzhemmung zwischen den Körperseiten wurde bisher noch nicht untersucht. Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich damit, ob und wie sich die endogene Schmerzhemmung zwischen Patienten nach akutem Schlaganfall und gesunden Probanden unterscheidet. Im nächsten Schritt soll dann verglichen werden, ob ein Unterschied in der endogenen Schmerzhemmung zwischen der vom Schlaganfall betroffenen Körperseite (kontraläsional) und der nicht betroffenen Körperseite (ipsiläsional) bei den Patienten besteht.

Des Weiteren wird eine genaue Lokalisierung der Läsion im Gehirn mittels MRT erfasst. Es wird untersucht, ob die Lokalisation der Läsion im Gehirn mit den Veränderungsmustern der endogenen Schmerzhemmung bei den Patienten assoziiert ist.

2 Literaturdiskussion

2.1 Zentralnervös-bedingter neuropathischer Schmerz nach Schlaganfall

Zentraler Schmerz (englisch: Central post-stroke pain, CPSP) tritt bei 3-11% der Patienten nach einem Schlaganfall auf (16, 22, 23). Der Schlaganfall kann sowohl ischämisch als auch hämorrhagisch verlaufen sein (24). Der Beginn der Schmerzen variiert, zumeist treten sie jedoch 3 bis 6 Monate nach dem Ereignis auf, in wenigen Fällen aber auch in der Akutphase nach dem Schlaganfall. Sie können aber auch noch 16 Monate später auftreten (18, 25). Die betroffenen Patienten sind eher jünger (7, 23, 26). Ein Unterschied in der Inzidenz zwischen den Geschlechtern lässt sich nicht feststellen (16, 26). Die Lebensqualität der Betroffenen ist reduziert, sie schlafen schlechter, leiden unter Depressionen und ihre sozialen Funktionen sind eingeschränkt (18, 19, 27). Die Therapie erfolgt zumeist mittels Medikamenten, die bei peripheren neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden. Jedoch wird damit nur eine unzureichende Besserung der Beschwerden erreicht (25).

2.1.1 Klinisches Bild

Die betroffenen Patienten leiden unter spontanen Schmerzen, die anhaltend oder intermittierend auftreten können. Darüber hinaus können die Schmerzen auch durch Reize hervorgerufen werden (6). Die betroffenen Patienten bewerten die Stärke ihrer Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 im Mittel mit einer Zahl zwischen 3 und 6 (28, 29). Die Schmerzen werden häufig als „brennend, stechend, quetschend, schmerzhaft kalt“ beschrieben oder, wenn sie intermittierend auftreten, auch als „einschießend und zerreißend“ (16, 23, 30). Der Schmerz betrifft die von sensorischen Ausfällen durch den Schlaganfall betroffene Körperseite (16, 29). Es kann ein kleines Areal wie die Hand oder auch eine komplette Körperseite betroffen sein, zumeist sind es aber größere Areale (13, 17). Innerhalb des schmerzhaften Areals lässt sich bei den Patienten eine Kombination aus Hyper- und Hyposensitivität feststellen. Dabei finden sich häufig Veränderungen in der Wahrnehmung von Schmerz und Temperatur, insbesondere von Kälte (16, 17). Die Sensibilität für Temperaturen ist bei den Betroffenen oft herabgesetzt. Seltener ist ein Verlust der Sensibilität für Berührung und

Vibration (13, 29). Des Weiteren können die Schmerzen auch durch Reize hervorgerufen werden. Eine Allodynie oder auch Dysästhesien durch mechanische oder thermische Reize sind dabei häufig (16, 17, 31). Eine durch Kältereize induzierte Allodynie findet sich bei 40-55% der Patienten mit CPSP (23, 29). Insgesamt ist das klinische Bild der Patienten variabel.

2.1.2 Pathophysiologie

Der zentrale Schmerz nach Schlaganfall (CPSP) wurde 1906 das erste Mal beschrieben als ein Schmerzsyndrom aufgrund einer Läsion im Thalamus (32). Seitdem wurden auch andere Hirnregionen wie beispielsweise der Hirnstamm, die Capsula interna, der parietale Cortex und die Insula identifiziert, deren Schädigung ebenfalls zu zentralen Schmerzen führen kann (12-15). Die Pathogenese ist noch weitgehend ungeklärt, es werden Mechanismen wie eine Übererregbarkeit in den durch den Schlaganfall geschädigten somatosensorischen Zentren und Bahnen oder eine Schädigung von zentralen schmerzhemmenden Bahnen vermutet (6, 33).

Der aktuellen wissenschaftlichen Hypothese nach führt eine Läsion im zentralen Nervensystem zu einer Entzündung und zu anatomischen und neurochemischen Veränderungen, die eine Steigerung der neuronalen Erregbarkeit herbeiführen können (6). Durch einen Verlust von Hemmung und somit erleichterter Weiterleitung von Informationen kann es zu einer vermehrten Erregbarkeit und als Konsequenz zu einer zentralen Sensibilisierung kommen, die zu chronischen Schmerzen führen kann. Die Zeichen einer Hypersensitivität wie eine Allodynie im dem von Schmerzen betroffenen Areal legen eine zugrundeliegende zentrale Sensibilisierung und Übererregbarkeit nahe (34).

Bei der Entstehung von zentralen Schmerzen wird bisweilen dem Thalamus eine wichtige Rolle zugeordnet (35). CPSP tritt häufig nach Läsionen im Thalamus auf (23, 26). Insbesondere wenn spinothalamische Afferenzen zum posterioren Anteil des Thalamus oder die Kerne des posterioren Thalamus selbst von einer Läsion betroffen sind, kommt es zu zentralen Schmerzen (36). Im ventralen posterolateralen Nucleus enden Afferenzen der spinothalamischen Bahnen. Es wurde gezeigt, dass bei CPSP-Patienten dieser häufig geschädigt ist (37-39). Aber auch wenn der Thalamus nur indirekt betroffen ist durch eine Läsion in dessen Afferenzen und Verbindungen zu

weiteren Hirnzentren, kann dies zu Schmerzen führen. Eine gesteigerte Erregbarkeit des Thalamus nach Deafferenzierung konnte im Tiermodell gezeigt werden (40, 41). Eine Übererregbarkeit von Neuronen im Thalamus und Cortex könnte zu spontanen Entladungen und somit zu den spontanen Schmerzen von CPSP-Patienten führen (29, 35). Diese Übererregbarkeit der Neuronen im Thalamus kann aufgrund einer Deafferenzierung und aufgrund von plastischen Veränderungen bedingt durch Änderung oder Verlust der normalerweise eingehenden Informationen entstehen (29, 42).

Die Störungen in der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung der Patienten legen eine Schädigung des spinothalamischen Traktes als Voraussetzung für die Entstehung der zentralen Schmerzen nach einem Schlaganfall nahe (13, 43, 44). Darüber hinaus ist die Wahrnehmung von Berührung bei Patienten mit CPSP teilweise noch intakt, wohingegen die Wahrnehmung von Temperatur und Pinprick nahezu immer gestört ist (13, 29). Dies indiziert, dass eine Schädigung der Bahnen, die Informationen über Berührung und Vibration weiterleiten, nicht zur Entstehung von CPSP beiträgt (29). Insgesamt sind die Ausfälle und Störungen der sensorischen Wahrnehmung bei den Patienten mit CPSP jedoch variabel. Dies könnte durch unterschiedliche Läsionslokalisationen entlang der sensorischen Bahnen, die die Wahrnehmung von Schmerz und Temperatur vermitteln, erklärt werden (33, 37, 45).

Ein weiteres Erklärungsmodell ist die Disinhibitions-Theorie (6, 30). Die Zufuhr von nozizeptiven Informationen aus der Peripherie hin zum zentralen Nervensystem wird bestimmt durch eine Balance aus Hemmung und Erleichterung der Weiterleitung. Dies funktioniert durch ein Zusammenspiel von Hirnstammregionen (vor allem der rostro-ventralen Medulla und des periaquäduktalen Graus), Rückenmark und thalamokortikalen Kreisläufen (46, 47). Ein Ungleichgewicht durch eine Läsion in diesem fein abgestimmten System könnte zu plastischen Veränderungen und Schmerzen führen (47).

Ein Beispiel für eine Theorie zur Disinhibition, die zu einem Ungleichgewicht führt, betrifft das laterale und mediale Schmerzsystem. Man unterscheidet ein laterales Schmerzsystem, das die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzinformation enthält, von einem medialen Schmerzsystem, das vor allem die affektiv-emotionale Komponente der Schmerzinformation vermittelt. Die Fasern, die zum lateralen System gehören, ziehen von den lateralen Thalamuskernen zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Die Fasern vom medialen

System ziehen vor allem in das limbische System (z.B. zum anterioren cingulären Cortex) (6).

Eine Läsion des lateralen Thalamus führt wahrscheinlich zu einer Disinhibition des medialen Thalamus und zu Schmerzen bei den Patienten (42, 48, 49). Diese Hypothese wurde später in dem Sinne modifiziert, dass eine Läsion von lateralen spinothalamischen Projektionen, die Informationen über Kälte zum sensorischen Kortex leiten, in einem Verlust der durch Kälte induzierten Hemmung von weiteren nozizeptiven Bahnen resultiert. Dies führt zu einer Disinhibition eines schmerzleitenden medialen spinothalamischen Traktes, was zu den durch Kälte induzierten „brennenden“ Schmerzen der CPSP-Patienten führen könnte (49, 50). Des Weiteren sind bei Betroffenen Veränderungen des zerebralen Blutflusses bei schmerzhafter Stimulation im Gegensatz zu Gesunden zu beobachten, die vermutlich vor allem auf Veränderungen des lateralen sensorisch-diskriminativen Schmerzsystems zurückzuführen sind (6, 51).

2.1.3 Diagnose

Als Kriterien, die für das zentrale Schmerzsyndrom nach Schlaganfall sprechen, gelten Schmerzen in dem Körperareal, das durch die Läsion im Gehirn betroffen ist. Eine anatomisch entsprechende Läsion sollte mittels Bildgebung (CT oder MRT) darstellbar sein. Die Schmerzen müssen mit dem Schlaganfall oder nach dem Schlaganfall begonnen haben. Die sensorischen Defizite, sowie spontane und evozierte Schmerzen, Allodynie oder Dysästhesie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit und Missempfindungen) sind auf die betroffene Körperregion beschränkt. Des Weiteren müssen andere Ursachen für die Schmerzen ausgeschlossen sein (6). Darüber hinaus können Schmerzbeschreibungen wie „brennend, drückend, elektrisierend, einschließend, nadelstichartig“ und eine Allodynie oder Dysästhesie bei Berührung und Kälte hinweisgebend sein (6). Die diagnostischen Kriterien sind in der Tabelle 1 noch einmal aufgeführt.

Diagnostische Kriterien für CPSP	
<i>Symptome</i>	Schmerzen im Körperareal, das durch die Läsion im Gehirn betroffen ist
	Beginn der Symptome mit oder nach dem Schlaganfall
<i>Bildgebung</i>	Bestätigung der Gehirnläsion durch ein CT oder MRT
<i>Sonstiges</i>	Ausschluss von anderen Ursachen für die Schmerzen, wie nozizeptive oder periphere neuropathische Schmerzen
<i>Unterstützende Kriterien</i>	Beschreibung des Schmerzes als „brennend“, „drückend“, „elektrisierend“, „einschießend“ oder „nadelstichartig“
	Allodynie oder Dysästhesien bei Berührung oder Kälte
	Keine Auslöser wie Bewegung, eine Entzündung oder Verletzungen von Gewebe erkennbar

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für CPSP, basierend auf Klit et al., 2009 (6)

2.2 Endogene Schmerzkontrollmechanismen

Die Rolle der Schmerzkontrollmechanismen ist hinsichtlich der Entstehung von zentralen Schmerzen noch nicht geklärt (6). Das Paradigma der konditionierten Schmerzunterdrückung (Conditioned Pain Modulation) und der versetzten Analgesie (Offset Analgesia) sind die aktuellen Operationalisierungen zur Erfassung der endogenen Schmerzhemmung auf behavioraler Ebene. Mithilfe dieser Paradigmen wird geprüft, wie effizient der Körper selbst Schmerzen hemmen kann (52).

Es gibt Hinweise darauf, dass diese Mechanismen bei einigen chronischen Schmerzsyndromen wie der Fibromyalgie, Osteoarthritis oder dem Reizdarmsyndrom ausgefallen oder zumindest weniger effizient sind (20, 53). Des Weiteren deuten mehrere Studien darauf hin, dass eine ineffektive endogene Schmerzhemmung eine Prädisposition für chronische Schmerzen darstellen könnte (54).

2.3 Konditionierte Schmerzmodulation

Die konditionierte Schmerzhemmung (Engl. Conditioned Pain Modulation (CPM)) beschreibt das uns aus dem Alltag bekannte Phänomen: „Schmerz unterdrückt Schmerz“.

Das CPM-Paradigma postuliert, dass ein tonischer schmerzhafter Reiz, der an einem entfernten Körperareal wirkt (konditionierender Stimulus), die Schmerzintensität eines weiteren phasischen Reizes (Teststimulus) hemmt (55). Mithilfe dieses Protokolls werden mehrere in der Literatur beschriebene gleichartige Schmerzhemmungsmechanismen getestet, die zu dem Begriff Conditioned Pain Modulation zusammengefasst wurden (56) - Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) und Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation (HNCS) (55).

2.3.1 Mechanistische Erklärungsmodelle

Der Begriff DNIC wurde von Le Bars und Kollegen etabliert. DNIC wurde zunächst bei Ratten untersucht. Dabei wurde herausgefunden, dass dieser Schmerzhemmung eine Modulation von s.g. „Wide-dynamic-range“-Neuronen zugrunde liegt (57). WDR-Neurone nehmen verschiedene somatosensorische Informationen aus der Peripherie auf und leiten sie zum sensorischen Cortex weiter. Wenn diese gehemmt werden, kommt es zu einer geringeren Schmerzwahrnehmung, da die Weiterleitung der nozizeptiven Signale zum Cortex gehemmt ist.

In Tierversuchen, bei denen die Verbindung zwischen Rückenmark und Gehirn unterbunden wurde, war der Effekt auf die Wide-dynamic-range-Neurone nicht mehr zu beobachten, was auf eine supraspinale Komponente deutete (55, 58-60). Und auch bei Menschen mit einer Tetraplegie, bei denen das Rückenmark stark geschädigt wurde, lässt sich die Schmerzhemmung nicht mehr auslösen (61). Jedoch gibt es aus weiteren Tierversuchen Hinweise darauf, dass die Schmerzhemmung auch nur auf spinaler Ebene vermittelt werden kann (62, 63).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Modulation der WDR-Neurone über eine Verschaltung mit dem Hirnstamm geschieht (64). Von einigen Zentren im Hirnstamm wie dem periaquäduktalen Grau, dem Locus coeruleus und subcoeruleus und der rostro-ventromedialen Medulla ist bekannt, dass sie in die endogene

Schmerzmodulation involviert sind (47). Dennoch wurde bei einer Läsion dieser Regionen bei Ratten kein Ausfall des DNIC-Mechanismus beobachtet (65, 66). Bei einer Läsion des Subnucleus reticularis dorsalis in der kaudalen Medulla oblongata kommt es hingegen zu einer reduzierten Schmerzhemmung während der Konditionierung (67).

Der konditionierende Schmerzreiz wird über afferente C- und A δ -Fasern in das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet. Von dort gelangen die Informationen zur kaudalen Medulla oblongata und werden dort insbesondere vom Subnucleus reticularis dorsalis moduliert (67). Über deszendierende Bahnen im dorsolateralen Funiculus wird die Schmerzhemmung anderer peripherer Reize über die Hemmung der Wide-dynamic-range Neurone vermittelt (55, 64, 68). Dies geschieht vermutlich mithilfe der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin (69-71). DNIC beruht somit auf einer spino-bulbo-spinalen Schleife. Die Schmerzhemmung geschieht auf spinaler Ebene und wird von Hirnstammzentren moduliert.

Der Begriff „Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation“ (HNCS) beschreibt gleichermaßen das Phänomen, dass ein phasischer kurzer Schmerzreiz durch einen tonischen Schmerzreiz, der an einem anderen Körperareal wirkt, gehemmt werden kann. Während DNIC auf einer Schleife zwischen Rückenmark und Hirnstamm zu beruhen scheint, zeigten Untersuchungen beim Menschen, dass die Verschaltung der HNCS auch weitere Hirnzentren mit einbezieht und noch komplexer erscheint (72). Zum Beispiel spielen Aufmerksamkeit, die kognitive Bewertung und Salienz des Reizes und die Erwartungen des Probanden auch eine Rolle bei der Schmerzwahrnehmung (73-76). Zusammengefasst wurden die beiden Begriffe dann zum CPM als psychophysikalisches Protokoll (56). Dieses bietet seither eine Methode, um das Phänomen „Schmerz unterdrückt Schmerz“ zu untersuchen.

Mithilfe einer funktionellen Magnetresonanztomographie kann untersucht werden, welche Areale während des CPM-Paradigmas aktiviert sind. Während der Schmerzhemmung, die durch den tonischen konditionierenden Reiz induziert wird, kommt es zu einer reduzierten Aktivität von Hirnarealen, die in das Prozessieren von Schmerzsignalen involviert sind. Dazu gehören der Thalamus, der sekundär-somatosensorische Kortex, die Insula, das Putamen und das Cerebellum (77). Dies unterstützt die Annahme, dass die Conditioned Pain Modulation vor allem spinal in einer Schleife mit dem Hirnstamm zu einer Schmerzhemmung führt und aus diesem Grund das Schmerzsignal die kortikalen Zentren nicht erreicht. Weiterhin konnte

teilweise eine reduzierte Aktivität des Hirnstammes während der Konditionierung in einigen Studien gezeigt werden (77, 78), was wiederum die spinale Komponente der Verschaltung betont.

2.3.2 Methoden

Es gibt kein einheitliches Protokoll zur Untersuchung der Conditioned Pain Modulation. Die gewählten Stimuli für den Testreiz (TS) und den konditionierenden Reiz (CS) variieren in der Literatur. Am häufigsten wird Eiswasser als konditionierender Stimulus für die Testung genutzt. Ein weiterer häufig genutzter Stimulus für den konditionierenden Reiz ist ein Hitzereiz. Dieser wird entweder mittels eines Thermostimulators appliziert oder das Körperareal wird in ein warmes Wasserbad getaucht. Auch ischämische und chemische Reize werden als CS genutzt (55). Meist wird der konditionierende Stimulus an der oberen Extremität appliziert. Als Teststimulus werden unterschiedliche Schmerzmodalitäten genutzt (mechanisch, elektrisch, thermisch, chemisch). Der TS wird dabei sowohl an der oberen als auch an der unteren Extremität appliziert. (55, 79-81). In den meisten Studien wird die Veränderung der Schmerzwahrnehmung des Teststimulus durch die Konditionierung gemessen. Einige wenige Studien haben den CPM-Effekt anhand der Veränderung der Schmerzschwellen untersucht (55). Aufgrund der Heterogenität der Methoden zur Testung der Conditioned Pain Modulation haben Yarnitsky und Kollegen 2015 Empfehlungen zur Durchführung der CPM-Messungen basierend auf Expertenmeinungen erstellt (82). Dies dient einer Vereinheitlichung der CPM-Testungen zum besseren Vergleich von Studienergebnissen. Demnach sollte der Teststimulus ein mechanischer Reiz oder Hitzereiz sein und er sollte für den Probanden schmerzhaft sein (40 von 100 auf der Numerischen Rating Skala). Der konditionierende Stimulus sollte von milder bis moderater Schmerzhaftigkeit sein. Des Weiteren sollte zwischen den Messungen ein Intervall von 10 Minuten liegen (82).

Die Angaben zum Einfluss der Schmerzhaftigkeit und Intensität des konditionierenden Reizes auf den schmerzhemmenden Effekt sind unterschiedlich. Bei einigen Messungen kam heraus, dass kein Zusammenhang zwischen der Schmerzhaftigkeit des CS und der Stärke des CPM-Effektes existiert (81) (83, 84). Jedoch gibt es auch Beobachtungen, dass ein stärkerer konditionierender Reiz durchaus einen stärkeren CPM-Effekt bewirkt (85, 86) bzw. Hinweise, dass ein Schwellenwert an Intensität des

konditionierenden Stimulus erreicht werden muss, um den CPM-Effekt auszulösen. Eine weitere Steigerung der Intensität bewirkt dann keine weitere Steigerung des CPM-Effektes. Die Bewertung der Schmerzhaftigkeit scheint dabei weniger ausschlaggebend zu sein, als die Intensität des CS an sich (87). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch nicht-schmerzhaft Reize als konditionierende Stimuli eine Schmerzhemmung auslösen konnten (84, 88).

Für die Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Reize durch die Testpersonen werden sowohl die Numerische Rating Skala (89, 90) als auch die visuelle Analogskala genutzt (91).

2.3.3 Einflussfaktoren

Ein Geschlechterunterschied in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung wurde bisweilen nicht eindeutig gezeigt. In einigen Studienpopulationen wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden (80, 81). Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass bei Männern die Effizienz der endogenen Schmerzhemmung während der CPM-Testung besser ist (83, 92). Die endogene Schmerzhemmung bei Frauen scheint von menstruell-bedingten Hormonänderungen beeinflusst zu werden. In Messungen konnte ein größerer CPM-Effekt während der Ovulationsphase der Frauen beobachtet werden als während der anderen Phasen des Zyklus (93, 94). Das Geschlecht scheint insgesamt einen Einfluss auf die endogene Schmerzhemmung zu haben, sollte aber als Einflussfaktor noch weiter untersucht werden (90).

Die Salienz beschreibt, wie stark ein Reiz die Aufmerksamkeit erregt. Wenn der konditionierende Stimulus als weniger „salient“ (die Aufmerksamkeit lenkend) und unangenehm empfunden wird, steigert das den CPM-Effekt (90).

Des Weiteren wurde beobachtet, dass der CPM-Effekt im Alter abnimmt (79, 95).

Die Conditioned Pain Modulation wurde bei Patienten nach Schlaganfall mit oder ohne chronischen Schulterschmerzen und bei gesunden Probanden untersucht. Bei den Schulterschmerzen nach einem Schlaganfall wird eine muskuloskelettale Ursache vermutet (96, 97). Die Patienten können nach dem Schlaganfall die Schulter nicht mehr gut bewegen und es entsteht eine Spastizität, die auf Dauer zu Veränderungen

im Gelenk und Schmerzen führt. Jedoch können auch neuropathische Ursachen nicht ausgeschlossen werden (98).

Die CPM-Testung ergab keine Verschlechterung der endogenen Schmerzhemmung bei den Patienten nach Schlaganfall im Vergleich mit gesunden Probanden. Der CPM-Effekt war nicht reduziert. Jedoch wiesen die Patienten nach Schlaganfall mit chronischen Schulterschmerzen eine schlechtere Schmerzadaptation auf (99). Es wurde nur die Schmerzhemmung auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite getestet (99, 100).

Bei Patienten mit zentralem Schmerz nach Schlaganfall (CPSP) wurde der Einfluss einer Konditionierung auf die spontanen Schmerzen, auf die Allodynie (durch einen Pinsel hervorgerufene Schmerzen aufgrund einer übersteigerten Schmerzempfindlichkeit) und die mechanische Schmerzschwelle untersucht (101). Es konnte während der CPM-Testung keine Änderung sowohl der spontanen Schmerzen als auch der durch die Allodynie bedingten Schmerzen der Schlaganfallpatienten festgestellt werden. Das deutete darauf hin, dass die endogenen Schmerzhemmungsmechanismen die zentral generierten Schmerzen bei CPSP-Patienten nicht hemmen können (101). Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten stieg die mechanische Schmerzschwelle unter Darbietung des CS. Eine endogene Schmerzmodulation wurde somit aktiviert (101). Insgesamt weisen die Beobachtungen darauf hin, dass die endogene Schmerzhemmung bei den Patienten nach Schlaganfall noch funktioniert, jedoch keinen Einfluss auf die zentralen Schmerzen nach einem Schlaganfall hat.

2.4 Offset Analgesie

Ein weiteres Modell zur Untersuchung der endogenen Schmerzkontrollmechanismen ist die versetzte Analgesie (Synonym: Kontrastanalgesie; englische Terminologie Offset Analgesie). Hierbei kommt es durch Darbietung eines schmerzhaften Reizes zu einer stärkeren Abschwächung der Schmerzwahrnehmung des danach folgenden Reizes als man es aufgrund der nur leichten Reduktion der Reizintensität erwarten würde (52, 102).

Es kommt demnach durch einen schmerzhaften kurzen Reiz, der bei dem Probanden eine verstärkte Aufmerksamkeit und Erregung bewirkt, zu einer Überlagerung in der Bewertung des danach folgenden Reizes. Dieser wird dann als weit weniger schmerzhaft eingeschätzt, obwohl die Reizintensität nur leicht verringert wurde (beispielsweise um 2°C bei einer Stimulation mit Hitzereizen). Diese Schmerzhemmung dauert für ca. 15 Sekunden an (102, 103).

2.4.1 Mechanistische Erklärungsmodelle

Der zugrundeliegende Mechanismus der Offset Analgesie (OA) wurde mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie untersucht. Dabei konnten eine reduzierte Aktivität im zum Testareal kontralateralen primären somatosensorischen Cortex und im Cerebellum gezeigt werden (77, 104, 105). Eine stärkere Aktivität während der Offset-Analgesie-Testung wurde in folgenden Gehirnarealen gefunden: kontralateraler dorsaler präfrontaler Cortex, kontralaterale Insula, periaquäduktales Grau (PAG), Pons und Medulla und im kontralateralen frontalen Operculum (77, 104, 105). Die Aktivierung des dorsalen präfrontalen Cortex und der Insel deuten darauf hin, dass bei diesem Paradigma kognitive Prozesse die Schmerzhemmung vermitteln (77). Durch eine Bewertung der Reize im Großhirn kommt es so vermutlich zu einer geringeren Schmerzempfindung. Verursacht durch die unmittelbar davor stattgefundenene Bewertung des stark schmerzhaften Reizes, fällt die Bewertung des darauffolgenden ebenfalls schmerzhaften Reizes als weit weniger schmerzhaft aus. Der zuvor dargebotene Reiz dient als Referenz für die Bewertung des darauffolgenden. Wichtige Schaltzentren der deszendierenden Schmerzhemmung sind das PAG sowie die rostro-ventrale Medulla (106). Die Aktivierung des Hirnstammes im Zuge der Offset Analgesie weist somit auf eine Beteiligung der deszendierenden Schmerzhemmung hin (103, 105).

Des Weiteren wurde untersucht, ob auch periphere Mechanismen eine Rolle bei der Entstehung der Offset Analgesie spielen. Dabei konnte gezeigt werden, dass es auch zu einer Reduktion der Schmerzhaftigkeit des nachfolgenden Stimulus kam, wenn der schmerzhafte Stimulus an anderen Arealen desselben Arms oder am anderen Arm appliziert wurde. Dies verdeutlicht die zentrale Verschaltung des Mechanismus (21).

Jedoch wurde der stärkste Abfall der Schmerzhaftigkeit bei der ursprünglichen Anwendung des Paradigmas beobachtet, wenn alle Temperaturstimuli hintereinander an derselben Lokalisation am Arm appliziert wurden. Das deutet wiederum auf eine Beteiligung von peripheren Mechanismen hin (21). Die Annahme wird weiterhin dadurch unterstützt, dass Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen einen geringeren Offset-Analgesie-Effekt zeigten (107). Diese periphere Pathologie scheint einen Einfluss auf die Stärke des Effektes zu haben.

Eine Offset Analgesie an einem distalen Areal am Arm konnte von einer proximalen Temperatur-Stimulus-Abfolge induziert werden. Hingegen wurde keine Schmerzhemmung beobachtet, wenn die Offset Analgesie an einem proximalen Areal von einer distal gelegenen Temperaturabfolge induziert werden sollte (103). Diese asymmetrischen Beobachtungen können nicht durch periphere Mechanismen erklärt werden, weil die stimulierten Areale weit genug voneinander entfernt lagen, sodass unterschiedliche afferente Fasern aktiviert wurden (103). Darüber hinaus konnte nach Erzeugung einer peripheren Sensibilisierung durch Applizieren einer Capsaicin-haltigen Creme keine Veränderung in der Schmerzbewertung während der Offset Analgesie Testung festgestellt werden (108). Das betont wiederum eher die zentrale Beteiligung am Mechanismus, da eine starke periphere Sensibilisierung die Schmerzwahrnehmung während der Testung nicht beeinflusst (21).

Insgesamt wird angenommen, dass für die Erzeugung einer Schmerzhemmung während der Offset-Analgesie-Testung zentrale Mechanismen ausschlaggebend sind. Dennoch führen periphere Mechanismen zu einer Verstärkung des Effekts (21).

2.4.2 Methoden

Das Paradigma wurde im Jahr 2002 zuerst von Grill und Coghill beschrieben als ein Verstärker des Kontrastes von zeitlich aufeinanderfolgenden Reizen (102). Die standardisierte Vorgehensweise bei der Durchführung des Paradigmas ist in Abbildung 1 dargestellt. Seitdem wurde die versetzte Analgesie in mehreren Studien untersucht. Dabei wird der Effekt mithilfe einer Temperaturfolge von 3 Reizen getestet (T1, T2 und T3), wobei die Reize T1 und T3 die gleiche Temperaturhöhe haben. Zwischen dem schmerzhaften Stimulus bei T2 und T1/T3 liegen 1 bis 3°C Unterschied (21). Die Temperaturen für T1 variieren in der Literatur zwischen 45°C und 49°C und

die Temperaturen für T2 liegen zwischen 46°C und 50°C (52). Mithilfe eines „Adaptation-Trials“ (in der Literatur auch als „Constant Trial“ bezeichnet) kann der analgetische Effekt, der durch den kurzen schmerzhaften Stimulus verursacht wird, verdeutlicht und verglichen werden mit der Schmerzhaftigkeit eines konstanten Temperaturstimulus (21). Auch die Untersuchung eines „Baseline-Trials“ ermöglicht einen Vergleich, ob sich die Schmerzbewertungen zwischen dem Abfall der Temperatur auf T3 (in unserer Studie 46°C) und dem Abfall zurück zur Baseline-Temperatur (bei uns 35°C) unterscheiden. Aus diesem Grund wurden diese Trials häufig zusätzlich zum eigentlichen Test-Trial untersucht (52, 105, 108).

Die Bewertungen der Schmerzhaftigkeit sind unabhängig von der Rampe des Temperaturabfalls (103). Dies wurde mit unterschiedlichen Fallraten von -0,5 °C/Sekunde bis -5,0°C/Sekunde getestet.

Für die Bewertungen der Schmerzhaftigkeit der Stimuli durch die Testpersonen werden sowohl die Numerische Rating Skala (89) als auch die Visuelle Analogskala genutzt (91, 102).

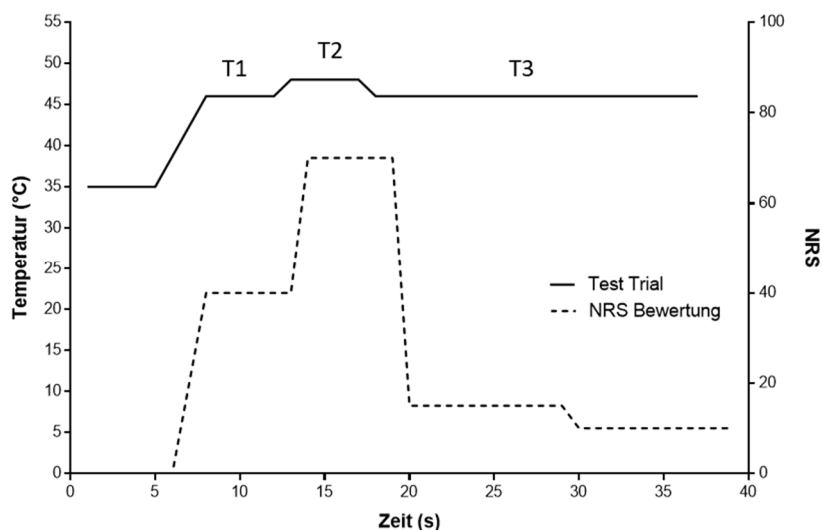


Abbildung 1: Temperaturabfolge während der Offset-Analgesie-Testung mit schematischer Darstellung der bei funktionierender Hemmung erwarteten Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Temperaturen auf der Numerischen Rating Skala von 0 bis 100.

2.4.3 Einflussfaktoren

Es gibt Hinweise darauf, dass die Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung im Rahmen der Offset Analgesie mit dem Alter abnimmt (107, 109). In Bezug auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt es sowohl Angaben dazu, dass die Offset Analgesie bei Männern stärker funktioniert (107) als auch dazu, dass es keinen Unterschied gibt (91, 109).

2.5 Endogene Schmerzhemmung nach Schlaganfall

Die Conditioned Pain Modulation wurde bei Patienten nach Schlaganfall mit oder ohne chronischen Schulterschmerzen und bei gesunden Probanden untersucht. Bei den Schulterschmerzen nach einem Schlaganfall wird eine muskuloskelettale Ursache vermutet (96, 97). Die Patienten können nach dem Schlaganfall die Schulter nicht mehr gut bewegen und es entsteht eine Spastizität, die auf Dauer zu Veränderungen im Gelenk und Schmerzen führt. Jedoch können auch neuropathische Ursachen nicht ausgeschlossen werden (98).

Die CPM-Testung ergab keine Verschlechterung der endogenen Schmerzhemmung bei den Patienten nach Schlaganfall im Vergleich mit gesunden Probanden. Der CPM-Effekt war nicht reduziert. Jedoch wiesen die Patienten nach Schlaganfall mit chronischen Schulterschmerzen eine schlechtere Schmerzadaptation auf (99). Es wurde nur die Schmerzhemmung auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite getestet (99, 100).

Bei Patienten mit zentralem Schmerz nach Schlaganfall (CPSP) wurde der Einfluss einer Konditionierung auf die spontanen Schmerzen, auf die Allodynie (durch einen Pinsel hervorgerufene Schmerzen aufgrund einer übersteigerten Schmerzempfindlichkeit) und die mechanische Schmerzschwelle untersucht (101). Es konnte während der CPM-Testung keine Änderung sowohl der spontanen Schmerzen als auch der durch die Allodynie bedingten Schmerzen der Schlaganfallpatienten festgestellt werden. Das deutete darauf hin, dass die endogenen Schmerzhemmungsmechanismen die zentral generierten Schmerzen bei CPSP-Patienten nicht hemmen können (101). Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten stieg die mechanische Schmerzschwelle unter Darbietung des CS. Eine endogene

Schmerzmodulation wurde somit aktiviert (101). Insgesamt weisen die Beobachtungen darauf hin, dass die endogene Schmerzhemmung bei den Patienten nach Schlaganfall noch funktioniert, jedoch keinen Einfluss auf die zentralen Schmerzen nach einem Schlaganfall hat.

Bei Patienten nach zerebellärem Infarkt konnte auf der betroffenen Seite der Patienten (ipsilateral) eine reduzierte Fähigkeit zur Schmerzhemmung mithilfe der Offset Analgesie Testung erkannt werden. Dies deutet auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Schmerzwahrnehmung und -hemmung. (110).

Insgesamt sind die endogenen Mechanismen zur Schmerzhemmung bis jetzt nur wenig bei Patienten mit Schmerzen nach einem Schlaganfall untersucht. Noch weniger untersucht sind sie speziell beim CPSP. Noch nicht betrachtet wurden adaptive Veränderungen in der endogenen Schmerzhemmung in der akuten Phase (2-10 Tage) nach einem Schlaganfall. Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Ermittlung solcher Veränderungen. Im spezifischen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Sind nach einem akuten Schlaganfall intraindividuelle Unterschiede in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung bezogen auf die betroffene (kontraläsionale) und nicht vom Schlaganfall betroffene (ipsiläsionale) Körperseite nachweisbar?
2. Sind Unterschiede in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung bezogen auf die Modelle der CPM und Offset Analgesie zwischen Patienten und gesunden Probanden nachweisbar?
3. Unterscheidet sich das Veränderungsmuster der endogenen Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung des Schlaganfalls (kortikal/subkortikal und linke/rechte Hemisphäre)?

3 Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen des DFG-geförderten Projekts „Identification of brain structures and networks encoding pain, hyperalgesia, pain control and sympathetic function acutely after stroke. A voxel-based lesion-behavior-network mapping study of acute stroke patients“ (DFG, Bi 579/11-1) durchgeführt. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt und als positiv bewertet. Die Probanden und Patienten wurden vor ihrer Teilnahme an der Studie über die Untersuchungen aufgeklärt und willigten schriftlich ein, dass sie freiwillig an der Studie teilnehmen und der Datenerhebung zustimmen. Die gesunden Probanden erhielten eine einmalige Aufwandsentschädigung von 50€.

3.1 Patientenkollektiv

Patienten mit diagnostiziertem ischämischem Schlaganfall innerhalb von 2 bis 10 Tagen vor Aufnahme in die Studie wurden von der Stroke-Unit oder der allgemein neurologischen Stationen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. An der Studie nahmen bis zum 01.07.2020 58 Patienten teil. Darunter waren 35 Männer und 23 Frauen im Alter von 37 bis 86 Jahren (mittleres Alter: $67,28 \pm 11,49$ Jahre).

Im Vorfeld wurden chronische Erkrankungen, aktuell bestehende psychologische, psychiatrische und neurologische Erkrankungen durch eine detaillierte Anamnese erfasst. Eine bestehende Abhängigkeit von Alkohol, Drogen oder Medikamenten wurde erfragt.

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt: Schwangerschaft, Stillzeit, Patienten mit einer transitorischen ischämischen Attacke ohne Infarktdemarkation, schwerwiegende Aphasie nach dem Schlaganfall, fehlende Einwilligungsfähigkeit, schlechter Gesundheitszustand, chronische Schmerzerkrankungen (z.B. Fibromyalgie, Skoliose, Migräne), Sensibilitätsstörungen, die schon vor dem Schlaganfall bestanden, und wenn keine Einschränkung der Läsionslokalisation im MRT möglich war.

Des Weiteren kamen noch folgende Ausschlusskriterien aufgrund des durchzuführenden MRTs hinzu: Implantierter Herzschrittmacher/Neurostimulator,

Infusionspumpe (z.B. für Insulin), nicht MRT-kompatible Metallplatten, Schrauben, Splitter oder Drähte im Körper, nicht MRT-fähige Implantate oder Prothesen, Tätowierungen oder permanent Make-Up.

3.2 Probandenkollektiv

Die Probanden wurden durch Aushänge in der Stadt Mainz, durch eine Anzeige im Internet und durch mündliche Anwerbung rekrutiert. Es nahmen 42 Probanden (N=42) an der Studie teil, darunter 26 weibliche und 16 männliche im Alter zwischen 45 und 69 Jahren (mittleres Alter $53,05 \pm 5,51$ Jahre). Alle Probanden gaben eine unauffällige Sensibilität der oberen und unteren Extremitäten an. Im Vorfeld wurden chronische Erkrankungen, aktuell bestehende psychologische, psychiatrische und neurologische Erkrankungen durch eine detaillierte Anamnese erfasst. Eine bestehende Abhängigkeit von Alkohol, Drogen oder Medikamenten wurde erfragt und führten bei positiver Anamnese zu einem Ausschluss. Weiterhin zum Ausschluss führten vorbestehende Schmerzerkrankungen (z.B. eine Polyneuropathie, Skoliose, Fibromyalgie oder Migräne mit einer Häufigkeit von mindestens einer Attacke pro Woche) außerdem eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit. Des Weiteren führte eine Schmerzmitteleinnahme in den letzten 5 Tagen vor der Studienteilnahme zu einem Ausschluss.

3.3 Studiendesign

Die Teilnehmer der Studie wurden zunächst über die geplanten Messungen, den Ablauf und die Dauer der Untersuchungen aufgeklärt. Des Weiteren wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und anschließend die Einwilligung für die Teilnahme an der Studie eingeholt.

In dem Projekt, aus dem die vorliegende Studie entspringt, wurde ein umfassendes Set an humanexperimentellen Schmerzmodellen an den Patienten nach akutem Schlaganfall getestet. Folgende Messungen wurden durchgeführt: Quantitative sensorische Testung (QST), Conditioned Pain Modulation, Offset Analgesie,

Erfassung von vegetativen Parametern wie Herzratenvariabilität, Erfassung der sympathischen Hautantwort und elektrodermalen Aktivität, Schwitzen (Sudometrie), Vasokonstriktion, die Hauttemperatur wurde mehrfach gemessen und Hyperalgesie induziert durch transkutane elektrische Stimulation getestet.

An dieser Stelle werden ausschließlich die Variablen vorgestellt, die schwerpunktmäßig in den Studien 1 und 2 einbezogen wurden. Es werden die Ergebnisse aus der Conditioned Pain Modulation und Offset Analgesie-Testung dargestellt und diskutiert. Im Folgenden verwenden wir ausschließlich die englischen Begriffe Conditioned Pain Modulation und Offset Analgesie für die Paradigmen.

Die Patienten und gesunden Probanden wurden zunächst nach demographischen Daten befragt. Mit den Patienten wurde ein klinisches Interview zur Erfassung von Schmerzen oder Missempfindungen, die schon vor dem Schlaganfall bestanden haben, durchgeführt. Des Weiteren wurden sensorische Defizite, Schmerzen, Missempfindungen, Bewegungseinschränkungen und sonstige Beschwerden, die nach dem Schlaganfall auftraten, erfasst. Zudem wurde die Medikamenteneinnahme erhoben.

Patienten und gesunde Probanden durchliefen folgende Untersuchungen in gleicher Durchführung: Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle, Conditioned Pain Modulation, Offset Analgesie. Die einzelnen Messungen wurden den Teilnehmern immer direkt vor der jeweiligen Untersuchung genauer erklärt. Diese Messungen dauerten zusammen ca. eine Stunde. Diese wurden bei den Probanden und im Regelfall bei guter Allgemeinverfassung auch bei den Patienten in einer Sitzung durchgeführt.

3.3.1 Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle

Die Hitzeschmerzschwelle wurde beidseits am Handrücken nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbands Neuropathischer Schmerz (DFNS) zur Quantitativ Sensorischen Testung (QST) erhoben (111). Hierzu wurde ein Kontakthitzestimulus über eine Thermode des Thermal Sensory Analyzers (TSA type II, Medoc Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel; Baseline t 32 °C,

Anstieg 2°C/s; max. t 50°C) auf dem Handrücken der Patienten appliziert. Die Körperseite, mit der die Testung begonnen wurde, wurde über die Teilnehmer randomisiert. Der Patient sollte auf eine Computermaus drücken, sobald sich seine Empfindung der Temperatur änderte und zu der Wärmeempfindung eine stechende, ziehende, brennende oder bohrende Empfindung hinzukam. An diesem Punkt wurde dann die Hitzeschmerzschwelle notiert. Dieser Vorgang wurde drei Mal je Seite durchgeführt und anschließend die Hitzeschmerzschwelle als Mittelwert der drei Werte bestimmt.

3.3.2 Conditioned Pain Modulation

Im Rahmen unserer Studie haben wir gemäß der Expertenempfehlungen von Yarnitsky und Kollegen zur Ausführung des CPM-Protokolls die CPM-Messungen durchgeführt (82). Wir haben sowohl für den Teststimulus (TS) als auch für den konditionierenden Stimulus (CS) einen Hitzereiz verwendet. Der Teststimulus wurde über eine Thermode appliziert und ein warmes Wasserbad stellte den konditionierenden Stimulus dar.

Im Zuge unserer Messung wurde zunächst der Teststimulus von bis zu 46°C appliziert, der dann im Verlauf noch einmal gleichzeitig mit dem über etwas längere Zeit wirkenden konditionierenden Stimulus, einem Wasserbad mit 43°C, dargeboten wurde. Der Ablauf ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

Der Kontakthitzestimulus (TS) wurde über eine Thermode des Thermal Sensory Analyzers appliziert. Die Thermode wurde volar am Unterarm des Probanden/Patienten befestigt. Anschließend wurde die 30x30 mm große Auflagefläche der Thermode auf die Temperatur des Teststimulus mit einer Geschwindigkeit von 4°C pro Sekunde erwärmt. Diese entspricht der Hitzeschmerzschwelle zuzüglich 3 Grad Celsius. Dabei durfte die Temperatur des Teststimulus 46 °C nicht überschreiten. Der Teststimulus wurde dann über 30 Sekunden appliziert und der Proband wurde jede 10 Sekunden hinsichtlich seiner Einschätzung zur Schmerzintensität befragt (Numerische Rating Skala von 0 bis 100).

Nachfolgend wurde die zum Testareal kontralaterale Hand für 60 Sekunden in ein Wasserbad (Thermo Scientific™ Precision™ Wasserbäder, Modell Precision GP 02; Kapazität 2L; Temperaturstabilität $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$) mit einer Temperatur von 43°C gehalten (CS). Die Hand wurde dabei bis zum Handgelenk in das Wasser getaucht. Der Proband wurde gebeten, während der ersten 30 Sekunden die Schmerzintensität, die er an der Hand im Wasserbad verspürte, nach jeweils 10 Sekunden auf einer numerischen Ratingskala von 0-100 einzuschätzen, wobei „0“ und „100“ entsprechend „kein Schmerz“ und „der stärkste vorstellbare Schmerz“ definieren. Anschließend wurde während der weiteren 30 Sekunden am entsprechenden Testareal erneut der Teststimulus appliziert. Dabei schätzte der Proband wieder die Schmerzintensität des Teststimulus nach jeweils 10 Sekunden ein.

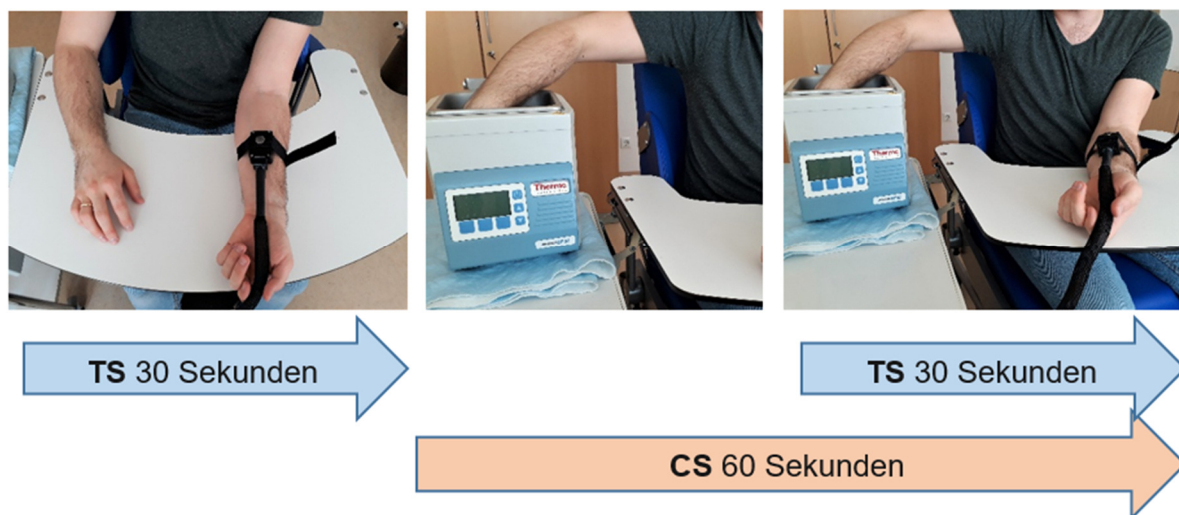


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs der Conditioned-Pain-Modulation-Testung. TS=Teststimulus, CS=Konditionierender Stimulus

Die Messung wurde anschließend auf der anderen Seite auf die gleiche Weise angewendet.

Der CPM-Effekt zeigt sich durch eine verminderte Einschätzung der Schmerzintensität nach Konditionierung. Der CPM-Effekt wird quantifiziert, indem der Mittelwert der Bewertungen des Teststimulus bei der Baseline-Messung ($\text{MW NRS}_{\text{Baseline}}$) von dem Mittelwert der Bewertungen des Teststimulus bei Anwendung des konditionierenden Stimulus ($\text{MW NRS}_{\text{Konditionierung}}$) abgezogen wird:

$$\text{CPM-Score} = \text{MW NRS}_{\text{Konditionierung}} - \text{MW NRS}_{\text{Baseline}}$$

Ein negativer Wert deutet auf eine endogene Schmerzhemmung durch gleichzeitige Darbietung des konditionierenden Stimulus hin. Ein positiver Wert indiziert eine verstärkte Schmerzwahrnehmung unter Konditionierung und ein Wert um die 0 indiziert keinen Effekt.

3.3.3 Offset Analgesie

Für die Erfassung der Offset Analgesie wurde zur Applikation des Kontakthitzestimulus die Thermode (TSA type II, Medoc Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel; Baseline t 32 °C, Anstieg 2°C/s; max. t 50°C) volar am Unterarm befestigt (siehe Abbildung 3). Die jeweiligen Temperaturerhöhungen erfolgten mit einer Geschwindigkeit von 4°C pro Sekunde. In den ersten zwei Durchgängen wurde mit einer Baseline-



Abbildung 3: Versuchsaufbau der Offset-Analgesie-Testung

Temperatur von 35 °C für 5 Sekunden begonnen, dann folgte 5 Sekunden eine Temperatur von 46 °C, gefolgt von einer Temperaturerhöhung auf 48 °C für wiederum 5 Sekunden. Darauf folgte dann eine Sequenz über 20 Sekunden mit 35 °C im ersten Durchgang (Baseline-Trial) und eine Sequenz über 20 Sekunden mit 46 °C im zweiten Durchgang (Test-Trial). Währenddessen wurde der Proband nach jeweils 5 Sekunden nach seiner Einschätzung der Schmerzintensität auf der NRS Skala von 0 bis 100 befragt. Die Temperaturabfolge ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die Intensitätsreduktion des Reizes von 48°C auf 46°C im Test-Trial induziert dabei den Effekt der versetzten Analgesie und zeigt sich in einer verminderten Schmerzwahrnehmung (NRS-Rating) des Stimulus mit 46°C nach Darbietung des stärker schmerzhaften Reizes.

Im dritten Durchgang (Adaptation-Trial) wurde über 5 Sekunden eine Temperatur von 35 °C appliziert, worauf dann 30 Sekunden lang eine Temperatur von 46 °C folgte (Abbildung 5).

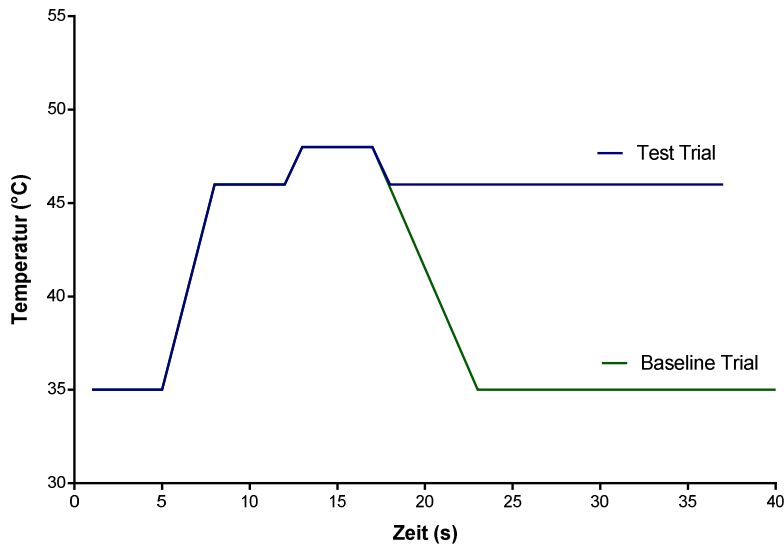


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Temperaturabfolge während des Test- und Baseline-Trials

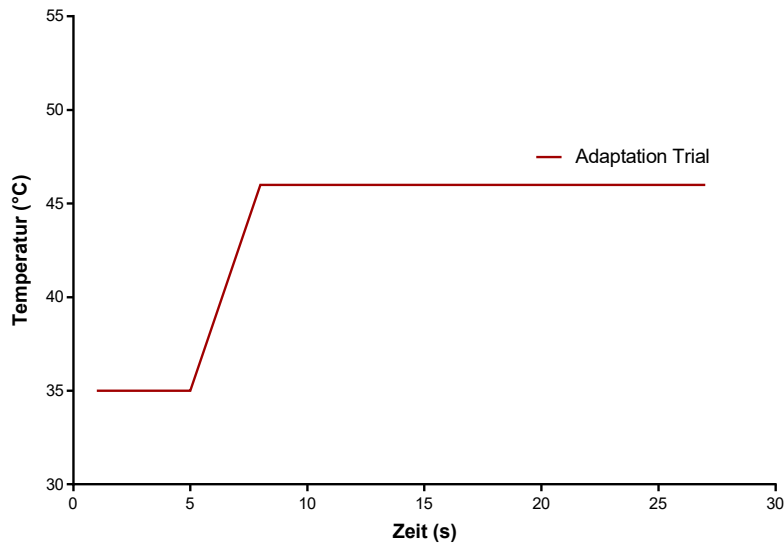


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Temperaturabfolge während des Adaptation-Trials

Zwischen den Durchgängen wurde ein Interstimulus-Intervall von 2 Minuten eingehalten. Dieser Test wurde an beiden Unterarmen durchgeführt.

Aus den Bewertungen der Schmerzhaftigkeit der Patienten und Probanden während der Offset Analgesie-Testung haben wir einen Score berechnet. Die 46°C nach der schmerzhaften Stimulation mit 48°C wurden von den Patienten/Probanden insgesamt vier Mal hingehend der Schmerzhaftigkeit bewertet. Aus diesen vier Werten wurde der Mittelwert berechnet. Von diesem mittleren Pain-Rating *nach* der schmerzhaften

Stimulation ($MW \text{ NRS}_{\text{Test}}$) wurde der NRS-Wert abgezogen, mit dem die Patienten/Probanden die 46°C vor der schmerzhaften Stimulation ($\text{NRS}_{\text{Baseline}}$) bewertet hatten.

Der Offset Analgesie-Score bildet sich wie folgt:

$$\text{OA-Score} = MW \text{ NRS}_{\text{Test}} - \text{NRS}_{\text{Baseline}}$$

Ein Score mit einem negativen Vorzeichen deutet auf eine stattgefundenene Hemmung hin. Ein positiver Wert indiziert eine verstärkte Schmerzwahrnehmung und ein Wert um die 0 indiziert keinen Effekt der Offset Analgesie-Testung auf die Schmerzwahrnehmung.

3.4 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse wurde mit Hilfe der SPSS-Software (Version 23 für Windows; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ gesetzt.

Zunächst wurden das Patienten- und Probandenkollektiv mittels deskriptiver Statistik hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, klinischer Charakteristika und Inhibitionsscores beschrieben. Die Infarktlokalisationen der Patienten wurden anhand der neuroradiologischen Befunde (MRT-basiert) dokumentiert und die Patienten wurden in kortikale und subkortikale Infarktlokalisationsgruppen eingeteilt.

Die Datenverteilungen wurden mittels Boxplots dargestellt und die Daten wurden auf Normalverteilung mittels *Kolmogorov-Smirnov-Test* getestet.

Zur Beantwortung der **ersten Fragestellung** wurden die Daten des Patientenkollektivs auf Seitenunterscheide (ipsiläsional/kontraläsional) in den mittleren CPM- und OA-Scores anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für verbundene Stichproben analysiert.

Es erfolgte eine Einteilung in Subgruppen. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse (beidseitige/einseitige Inhibition oder keine Inhibition) haben wir auf der Ebene von Subgruppen weitere Analysen durchgeführt, um bestimmte Veränderungsmuster der endogenen Schmerzhemmung nach einem Schlaganfall herausarbeiten zu können. In Abbildung 6 ist die Subgruppeneinteilung schematisch aufgezeigt. Innerhalb der 6 Subgruppen wurden nachfolgend zur Beantwortung der ersten Fragestellung jeweils die Körperseitenunterschiede in den Scores der Messungen analysiert.

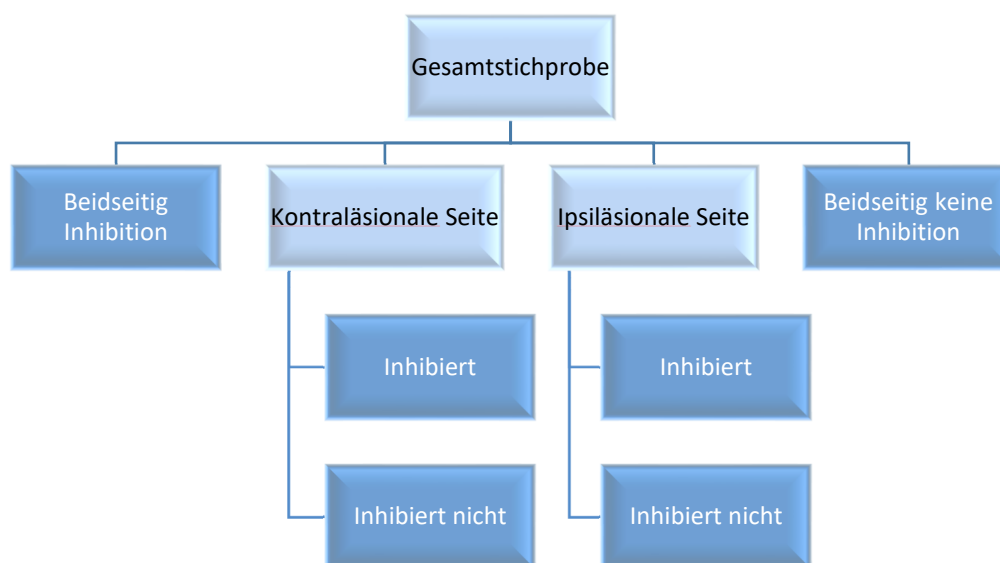


Abbildung 6: Subgruppeneinteilung: Dunkelblau unterlegt sind die Subgruppen, in denen auf Körperseitenunterschiede getestet wurde.

Die Patienten wurden der Subgruppe zugeteilt, die auf sie zutraf. Beispielsweise wurden alle Patienten, die kontraläsional eine Inhibition zeigten, in einer Subgruppe zusammengefasst. Bei diesen Patienten wurde anschließend auf einen Unterschied zwischen dem Mittelwert der Scores der kontraläsionalen gegenüber der ipsiläsionalen Seite getestet. Die CPM- und OA-Scores der Körperseiten wurden anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests mit verbundenen Stichproben analysiert. In gleicher Weise wurde bei der Analyse der Körperseitenunterschiede bei den Probanden verfahren, um den Effekt eines Schlaganfalls auf die Körperseitenunterschiede in der endogenen Schmerzhemmung zu verdeutlichen.

Anschließend wurde das Auftreten oder Nicht-Auftreten einer Inhibition auf den beiden Körperseiten als Kategorie klassifiziert. Die Kategorie-Häufigkeiten wurden anhand von Kreuzstatistik (Chi²-Statistik) auf Unabhängigkeit analysiert.

Zur Beantwortung der **zweiten Fragestellung** wurde zur Beurteilung der Gruppenunterschiede (Patienten/Probanden) in den mittleren CPM- und OA-Scores ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt, da die Datenvariablen vorwiegend nicht normalverteilt waren.

Zur Bearbeitung der **dritten Fragestellung** wurde ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Veränderungen der Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung unterscheiden. Es wurde auf Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit kortikalem und subkortikalem Infarkt und zwischen Patienten mit rechts- und linkshemisphärischem Infarkt getestet. Anschließend wurde das Auftreten oder Nicht-Auftreten einer Inhibition auf den beiden Körperseiten als Kategorie klassifiziert. Getrennt nach Läsionslokalisationen wurden die Kategorie-Häufigkeiten anhand von Kreuzstatistik (Chi²-Statistik) auf Unabhängigkeit analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Demographie und Klinik

Die Untersuchungen wurden an 42 Patienten durchgeführt, davon haben 37 an der CPM-Messung und 41 an der Offset Analgesie-Messung teilgenommen. Es wurden 45 gesunde Probanden untersucht, davon haben 42 an der CPM-Messung und 40 an der Offset Analgesie-Messung teilgenommen. Das Alter der Patienten betrug im Mittel $66,95 \pm 11,52$ Jahre (min/max: 37 Jahre/84 Jahre). Das mittlere Alter in der Stichprobe der gesunden Probanden war mit $53,58 \pm 6,36$ Jahren (min/max: 45 Jahre/78 Jahre) signifikant niedriger als in der Stichprobe der Patienten ($p < 0,001$). Die Geschlechterverteilung in der Gruppe der Patienten war ausgeglichen mit 22 Männern (52,4%) und 20 Frauen (47,6%). In der Gruppe der gesunden Probanden wurden 29 Frauen (64,4%) und 16 Männer (35,6%) untersucht.

Von den 42 Patienten hatte keiner Schmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung. 14 Patienten berichteten über Missempfindungen in der betroffenen Körperhälfte, ein Patient davon hatte auf beiden Körperseiten Missempfindungen. Von diesen hatten 10 Patienten Taubheitsgefühle und 2-mal wurde über ein Kribbeln berichtet. Des Weiteren beschrieb ein Patient Hitzeempfindungen, einer ein Gefühl wie „Klebstoff an den Fingern“ und ein weiterer ein Gefühl von einer „Einschnürung“ des Fußes.

Die Patienten haben ihre Stimmung auf einer Skala von 0 bis 10 eingeschätzt. Die 0 stand dabei für eine gute Stimmung, die 10 für eine sehr niedergeschlagene (depressive) Stimmung. Bei 27 der 42 Patienten haben wir die Stimmung auf diese Weise erfragt. Sie lag im Mittel bei 3,72.

Die Infarktlokalisierung der Patienten in der Stichprobe war stets einseitig und entweder kortikal (N=31) oder subkortikal (N=11). Bei 26 Patienten war die rechte Gehirnhälfte betroffen, bei 16 die linke.

4.1.2 Deskriptive Statistik der Inhibitionsscores

4.1.2.1 Conditioned Pain Modulation (CPM)

Der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov ergab, dass in der Patientenstichprobe die mittleren CPM-Scores der kontraläsionalen (MW \pm SD (- 6,74) \pm 10,57) und ipsiläsionalen Körperseite (MW \pm SD (- 3,70) \pm 9,70) nicht normalverteilt waren. Anhand der mittleren CPM-Scores ist eine Schmerzinhibition beidseits festzustellen. Die visuelle Exploration der Datenverteilung mittels Boxplots zeigt für beide Körperseiten eine weite Verteilung auch im positiven Wertebereich (Abbildung 7). Tendenziell hat die Hemmung auf der kontraläsionalen Körperseite etwas stärker funktioniert (höherer negativer Betrag der Scores im Mittel) als ipsiläsional.

In der Stichprobe der gesunden Probanden ergab der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov, dass die mittleren Scores der rechten Körperseite (MW \pm SD (- 11,04) \pm 12,34) und linken Körperseite (MW \pm SD (-9,36) \pm 11,40) normalverteilt waren. Anhand der mittleren CPM-Scores ist eine Schmerzinhibition beidseits festzustellen. Die visuelle Darstellung der Datenverteilung mittels Boxplots zeigt eine im Vergleich mit der Datenverteilung der Patienten breitere Verteilung der Daten im negativen Wertebereich (Abbildung 8).

Sowohl in der Stichprobe der Patienten als auch in der der Probanden hat die größte Anzahl beidseitig eine Schmerzinhibition gezeigt. Außerdem haben bei den Patienten 12 Personen und bei den Probanden 10 Personen nur einseitig inhibieren können. Die Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 2 dargestellt.

	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)	
	Patienten	Probanden
<i>Beidseitige Inhibition</i>	18 (48,7%)	29 (69,1%)
<i>Nur einseitig Inhibition</i>	12 (32,4%)	10 (23,8%)
<i>Non-responder</i>	7 (18,9%)	3 (7,1%)
Gesamt (N=)	37 (100,0%)	42 (100,0%)

Tabelle 2: Häufigkeitstabelle über die Anzahl an Patienten und Probanden, die während der CPM-Testung beidseitig oder nur einseitig eine Inhibition zeigten oder beidseitig keine Inhibition zeigten (non-responder)

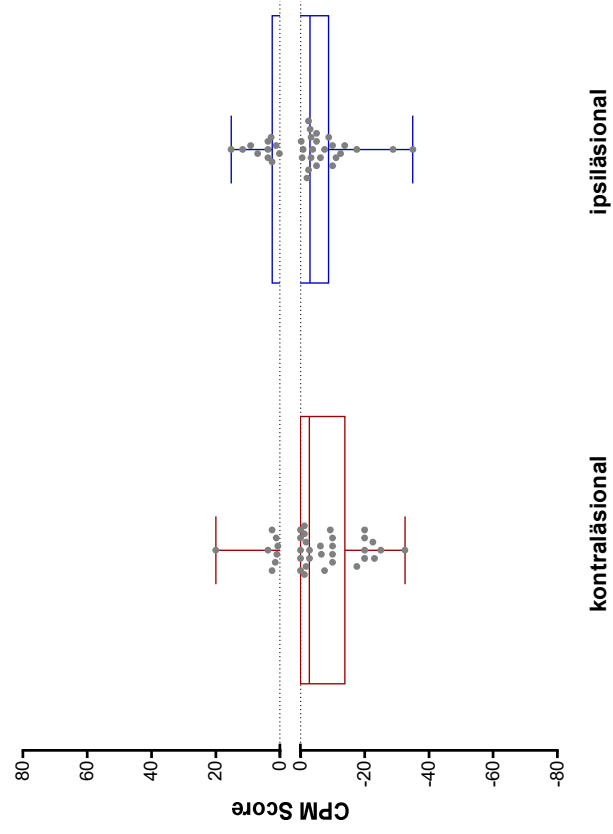


Abbildung 8: Boxplot Datenverteilung CPM-Scores der Patienten. Aufgetrennt nach kontra- und ipsiläsionaler Körperseite.

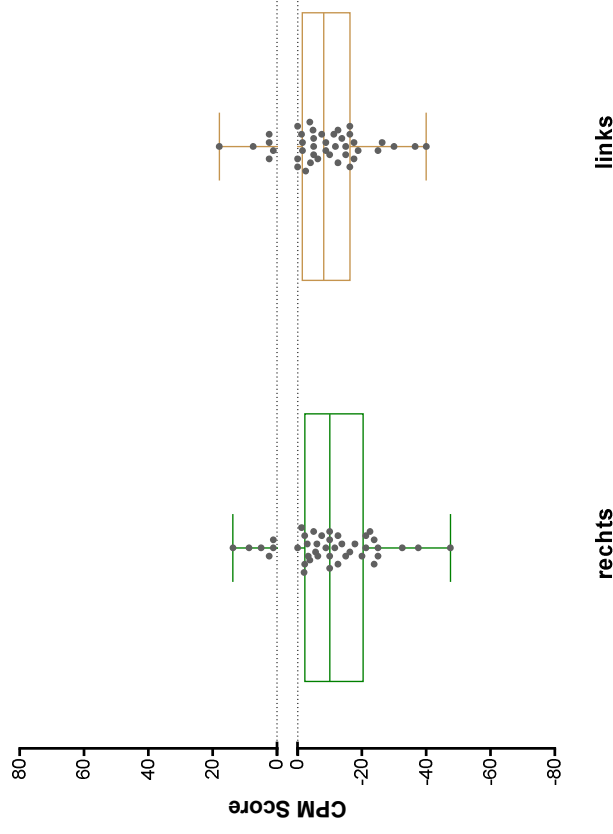


Abbildung 7: Boxplot Datenverteilung CPM-Scores der Probanden. Aufgetrennt nach rechter und linker Körperseite.

4.1.2.2 Offset Analgesie

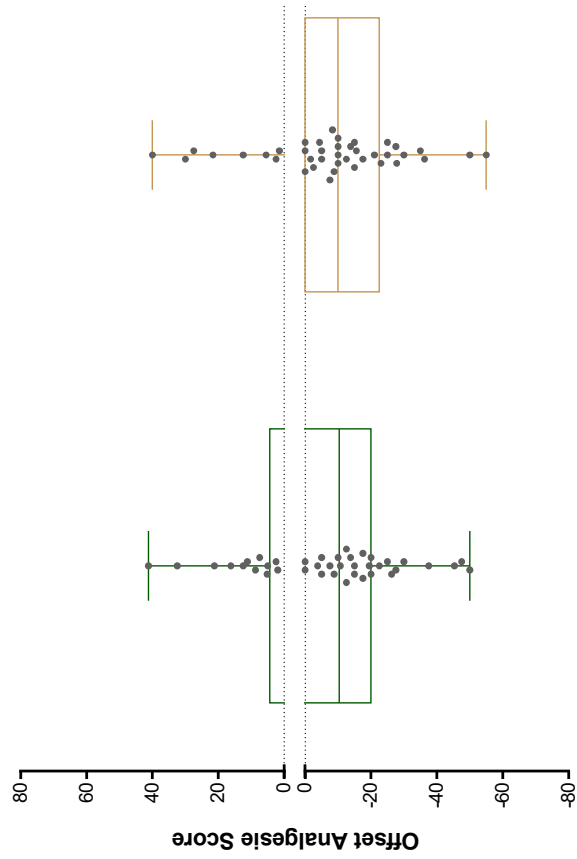
Der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov ergab, dass in der Patientenstichprobe die mittleren OA-Scores der kontraläsionalen (MW \pm SD (2,82 \pm 21,99) und ipsiläsionalen Körperseite (MW \pm SD (- 4,31 \pm 19,19) normalverteilt waren. Anhand der mittleren OA-Scores ist eine Schmerzinhibition ipsiläsional festzustellen. Kontraläsional fand im Mittel hingegen keine Schmerzinhibition statt. Die visuelle Exploration der Datenverteilung mittels Boxplots zeigt insbesondere für die kontraläsionale Körperseite eine weite Verteilung der Daten auch im positiven Wertebereich (Abbildung 9).

In der Stichprobe der gesunden Probanden ergab der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov, dass die mittleren Scores der rechten Körperseite (MW \pm SD (- 8,99) \pm 19,98) und linken Körperseite (MW \pm SD (-9,67) \pm 19,56) normalverteilt waren. Anhand der mittleren OA-Scores ist bei den gesunden Probanden eine Schmerzinhibition beidseits festzustellen. Die visuelle Darstellung der Datenverteilung mittels Boxplots zeigt im Vergleich mit den Patienten eine Verteilung der Daten betont im negativen Wertebereich (Abbildung 10).

Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung fällt auf, dass bei den Patienten die größte Gruppe nur einseitig noch eine Inhibition gezeigt hat. Des Weiteren zeigten 12 Patienten beidseits keine Inhibition (non-responder). Bei den Probanden haben die meisten beidseitig eine Inhibition gezeigt (siehe Tabelle 3).

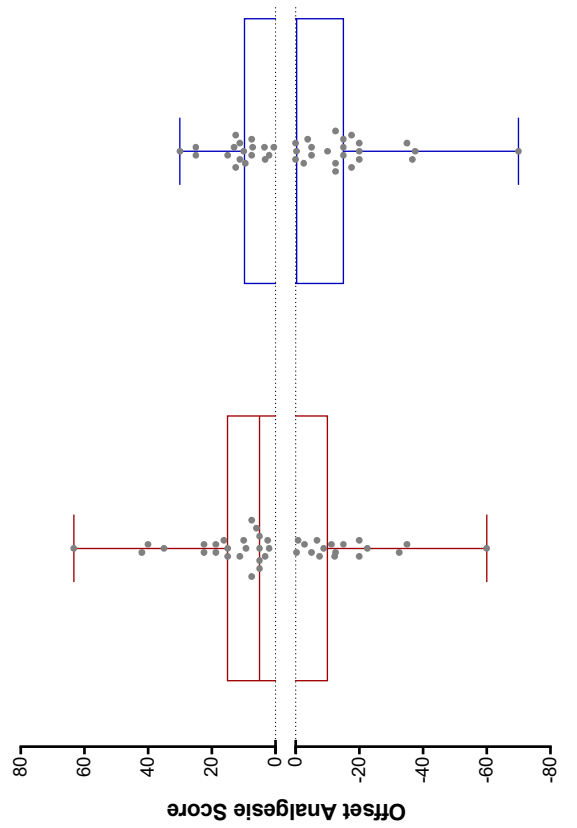
	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)	
	Patienten	Probanden
<i>Beidseitige Inhibition</i>	9 (21,9%)	22 (55,0%)
<i>Nur einseitig Inhibition</i>	20 (48,8%)	11 (27,5%)
<i>Non-responder</i>	12 (29,3%)	7 (17,5%)
Gesamt (N=)	41 (100,0%)	40 (100,0%)

Tabelle 3: Häufigkeitstabelle über die Anzahl an Patienten und Probanden, die während der OA-Testung beidseitig oder nur einseitig eine Inhibition zeigten oder beidseitig keine Inhibition zeigten (non-responder).



links

rechts



kontraläsional

ipsiläsional

Abbildung 9: Boxplot Datenverteilung Offset Analgesie-Scores der Patienten. Aufgetrennt nach kontra- und ipsiläsionaler Körperseite.

Abbildung 10: Boxplot Datenverteilung Offset Analgesie-Scores der Probanden. Aufgetrennt nach rechter und linker Körperseite.

4.2 Körperseitenunterschiede in der endogenen Schmerzhemmung (Fragestellung 1)

4.2.1 Körperseitenunterschiede in den CPM-Scores

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Hemmung zwischen kontra- und ipsiläsionaler Körperseite während der CPM-Testung in der Gesamtstichprobe feststellen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests = -1,813; $p=0,070$). Bei den gesunden Kontrollpersonen ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Schmerzhemmung während der CPM-Testung zwischen rechter und linker Körperseite feststellen ($Z=-0,793$; $p=0,434$).

Die Tabelle 4 stellt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse dar. Sie zeigt die Resultate des durchgeführten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Es konnte in zwei Subgruppen ein signifikanter Unterschied in den CPM-Scores zwischen kontra- und ipsiläsionaler Körperseite festgestellt werden. Bei den Patienten, die kontraläsional eine Inhibition zeigten, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Scores der kontraläsionalen Körperseite (MW \pm SD (-11,78) \pm 9,19) und denen der ipsiläsionalen Körperseite (MW \pm SD (-5,62) \pm 10,08) festgestellt werden ($p=0,016$). Es zeigte sich somit eine Tendenz, dass in dieser Subgruppe die Patienten auf der vom Schlaganfall betroffenen Körperseite bei der Testung der Conditioned Pain Modulation besser inhibieren konnten als auf der nicht betroffenen Körperseite. Korrespondierend dazu, konnte auch in der Subgruppe der Patienten, die ipsiläsional *nicht* inhibiert hatten, ein signifikanter Unterschied zwischen den Körperseiten festgestellt werden ($p=0,002$). Die mittleren CPM-Scores der kontraläsionalen Seite in dieser Subgruppe zeigten einen negativen Betrag (MW \pm SD (-4,10) \pm 8,04), wohingegen die mittleren Scores der ipsiläsionalen Körperseite einen positiven Betrag (MW \pm SD 4,70 \pm 4,76) zeigten.

Parameter	Subgruppe	N	Innersubjekteffekt Körperseite	
			Z	p
		Patienten		
CPM Score	Kontraläsional Inhibition	24	-2,373	0,016
	Kontraläsional keine Inhibition	13	-0,534	0,622
	Ipsiläsional Inhibition	24	-0,183	0,864
	Ipsiläsional keine Inhibition	13	-2,845	0,002
	Auf beiden Seiten Inhibition	18	-1,350	0,186
	Auf beiden Seiten keine Inhibition	7	-1,753	0,125

Tabelle 4: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Körperseitenunterschiede (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) bei der CPM-Testung durchgeführt für die einzelnen Subgruppen. Signifikante Z- und P-Werte sind fett dargestellt.

4.2.2 Körperseitenunterschiede in den Offset Analgesie-Scores

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Hemmung zwischen kontra- und ipsiläsionaler Körperseite während der OA-Testung in der Gesamtstichprobe feststellen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests: = -1,622; p=0,106). Bei den gesunden Kontrollpersonen ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Schmerzhemmung während der OA-Testung zwischen rechter und linker Körperseite feststellen (Z= -0,145; p=0,889).

Die Tabelle 5 stellt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse dar. Sie zeigt die Resultate des durchgeführten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Es konnte in zwei Subgruppen

ein signifikanter Unterschied in den Offset Analgesie-Scores zwischen kontra- und ipsiläsionaler Körperseite festgestellt werden. Bei den Patienten, die kontraläsional *keine* Inhibition zeigten, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Scores der kontraläsionalen Körperseite (MW ± SD 16,18 ± 15,22) und denen der ipsiläsionalen Körperseite (MW ± SD (-1,64) ± 16,57) festgestellt werden (p=0,001). Es zeigte sich somit eine Tendenz, dass die Patienten bei der Offset Analgesie-Testung auf ihrer *nicht* vom Schlaganfall betroffenen Körperseite besser inhibieren konnten als auf der betroffenen Körperseite. Korrespondierend dazu konnte auch in der Subgruppe mit Patienten, die ipsiläsional inhibiert hatten, ein signifikanter Unterschied zwischen den Körperseiten festgestellt werden (P<0,001). Die mittleren OA-Scores der kontraläsionalen Seite in dieser Subgruppe zeigten einen positiven Betrag (MW ± SD 2,80 ± 24,27), wohingegen die mittleren Scores der ipsiläsionalen Körperseite einen negativen Betrag (MW ± SD (-18,25) ± 15,83) zeigten.

Parameter	Subgruppe	N	Innersubjekteffekt Körperseite	
			Z	p
		Patienten		
CPM Score	Kontraläsional Inhibition	17	-1,817	0,073
	Kontraläsional keine Inhibition	24	-3,248	0,001
	Ipsiläsional Inhibition	21	-3,382	<0,001
	Ipsiläsional keine Inhibition	20	-1,720	0,088
	Auf beiden Seiten Inhibition	9	-0,845	0,469
	Auf beiden Seiten keine Inhibition	12	-0,561	0,625

Tabelle 5: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Körperseitenunterschiede (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) der Offset Analgesie-Testung durchgeführt für die einzelnen Subgruppen. Signifikante Z- und P-Werte sind fett dargestellt.

Bei der Subgruppenanalyse der gesunden Probanden wurde lediglich bei Betrachtung der Subgruppe, die auf der linken Körperseite nicht inhibiert hatte (N=11) ein signifikanter Unterschied mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests im Score der Körperseiten festgestellt ($p=0,028$). Die mittleren Scores der rechten Körperseite (MW \pm SD $0,89 \pm 15,56$) und der linken Körperseite (MW \pm SD $12,83 \pm 14,52$) unterschieden sich in dieser Subgruppe.

4.3 Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung zwischen Patienten und Probanden (Fragestellung 2)

4.3.1 Gruppenunterschiede in den mittleren Schmerzinhinhibitionsscores

Die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U Tests sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt. Unterschiede bezogen auf die bei den Messungen ermittelten Scores zwischen Patienten und Probanden konnten nachgewiesen werden. Bei ausschließlicher Betrachtung einer Körperseite (rechts/links) konnte sowohl bei der CPM- als auch bei der Offset Analgesie-Testung jeweils nur auf einer Körperseite ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den Probanden festgestellt werden (CPM rechte Körperseite: $p=0,014$; Offset Analgesie linke Körperseite $p=0,014$). Bei der Offset Analgesie haben die Probanden auf der linken Körperseite im Mittel besser inhibiert als die Patienten. Dies lässt sich anhand der Mittelwerte der Inhibitionsscores in Tabelle 7 nachvollziehen. Bei den Patienten, die links nicht inhibiert haben, war in 74% der Fälle auch die linke Körperseite vom Schlaganfall betroffen. Bei der CPM-Testung hingegen haben die Probanden auf der rechten Körperseite signifikant besser inhibiert als die Patienten (Tabelle 6). Unter den rechts nicht inhibierenden Patienten waren jedoch nur 33,3% auch auf der rechten Körperseite vom Schlaganfall betroffen.

Testung	Anzahl		Inhibitionsscores				Parameter	Mann-Whitney-U		
	N	Max	Min	MW	SD	U		z	p	
CPM	Patienten	37	15,25	-28,75	-4,80	9,71	Score rechts	528,00	-2,448	0,014
	Score rechts	42	13,75	-47,50	-11,04	12,34				
CPM	Patienten	37	20,00	-35,00	-5,64	10,77	Score links	587,00	-1,863	0,062
	Score links	42	18,00	-40,00	-9,36	11,40				

Tabelle 6: Linker Abschnitt der Tabelle: Deskriptive Statistik zum Vergleich der Inhibitionsscores der rechten und linken Körperseite von Patienten und Probanden während der CPM-Testung.

Rechter Abschnitt: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Probanden (Mann-Whitney-U Test), durchgeführt für die Scores der rechten und linken Körperseite. Signifikante Z- und p-Werte sind fett dargestellt.

Testung	Anzahl		Inhibitionsscores				Parameter	Mann-Whitney-U		
	N	Max	Min	MW	SD	U		z	p	
Offset Analgesie	Patienten	41	63,33	-37,50	-0,70	18,84	Score rechts	621,00	-1,881	0,060
	Score rechts	40	41,25	-50,00	-8,99	19,98				
Offset Analgesie	Patienten	41	42,00	-70,00	-0,80	22,87	Score links	559,00	-2,466	0,014
	Score links	40	40,00	-55,00	-9,66	19,56				

Tabelle 7: Linker Abschnitt der Tabelle: Deskriptive Statistik zum Vergleich der Inhibitionsscores der rechten und linken Körperseite von Patienten und Probanden während der OA-Testung.

Rechter Abschnitt: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Probanden (Mann-Whitney-U Test), durchgeführt für die Scores der rechten und linken Körperseite. Signifikante Z- und p-Werte sind fett dargestellt.

4.3.2 Gruppenunterschiede in den Häufigkeitsverteilungen

Nachfolgend wurden die Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den jeweiligen Körperseiten mithilfe von Kreuztabellen für die Patienten und Probanden getrennt analysiert. Dies diente dazu, bestimmte Veränderungsmuster in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung der beiden Körperseiten nach einem Schlaganfall erkennen zu können. Hierzu wurde auf einen Zusammenhang zwischen den Kategorien kontraläsional inhibiert/inhibiert nicht und ipsiläsional inhibiert/inhibiert nicht getestet. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen (Inhibition/keine Inhibition) der kontra- und der ipsiläsionalen Körperseite bei der CPM-Testung (Chi-Quadrat-Test: $p=0,130$) oder bei der Offset Analgesie-Testung (Chi-Quadrat-Test: $p=0,853$) in der Patientenstichprobe (Tabelle 8 und 10).

Bei den Probanden gab es ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen (Inhibition/keine Inhibition) der rechten und der linken Körperseite bei der CPM-Testung (Chi-Quadrat-Test: $p= 0,130$) (Tabelle 9). Bei der Offset Analgesie-Testung gab es hingegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen (Inhibition/keine Inhibition) der rechten und der linken Körperseite (Chi-Quadrat-Test: **$p= 0,019$**) (Tabelle 11).

Aus der Tabelle 8 lässt sich erkennen, dass die meisten Patienten (N=18) nach einem Schlaganfall im Zuge der CPM-Testung auf beiden Körperseiten eine Inhibition zeigten. Bei 7 Patienten funktionierte die Inhibition auf beiden Körperseiten nicht und bei jeweils 6 Patienten zeigte sich eine Inhibition nur auf der ipsiläsionalen bzw. auf der kontraläsionalen Körperseite.

	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional <i>keine</i> Inhibition (N)	Gesamt (N)
Kontraläsional Inhibition (N)	18 (48,6%)	6 (16,2%)	24 (64,9%)
Kontraläsional <i>keine</i> Inhibition (N)	6 (16,2%)	7 (18,9%)	13 (53,1%)
Gesamt (N)	24 (64,9%)	13 (53,1 %)	37 (100,0%)

Tabelle 8: Kreuztabelle zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten bei der CPM-Testung der Patienten.

Bei den meisten gesunden Probanden hat die Hemmung bei der CPM-Testung auf beiden Körperseiten funktioniert (N=29). Dennoch hat bei 3 Probanden die Hemmung beidseits nicht funktioniert und bei 10 Probanden zeigte sich eine Hemmung nur auf einer Körperseite (Tabelle 9).

	Links Inhibition (N)	Links <i>keine</i> Inhibition (N)	Gesamt (N)
Rechts Inhibition (N)	29 (69,0%)	6 (14,2%)	35 (83,3%)
Rechts <i>keine</i> Inhibition (N)	4 (9,5%)	3 (7,1%)	7 (16,7%)
Gesamt (N)	33 (78,6%)	9 (21,4%)	42 (100,0%)

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten bei der CPM-Testung der Probanden.

Im Kontrast zu den Ergebnissen der CPM-Testung haben die meisten Patienten nach Schlaganfall (N=12) während der Offset Analgesie-Testung auf beiden Körperseiten keine Hemmung gezeigt oder die Hemmung hat nur auf der ipsiläsionalen (nicht betroffenen) Körperseite funktioniert (N=12) (Tabelle 10). Insgesamt haben die Patienten häufiger ipsiläsional eine Inhibition gezeigt (N=21) als kontraläsional (N=17).

	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional <i>keine</i> Inhibition (N)	Gesamt (N)
Kontraläsional Inhibition (N)	9 (22,0%)	8 (19,5%)	17 (41,5%)
Kontraläsional <i>keine</i> Inhibition (N)	12 (29,3%)	12 (29,3%)	24 (58,5%)
Gesamt (N)	21 (51,2%)	20 (48,8%)	41 (100,0%)

Tabelle 10: Kreuztabelle zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten bei der Offset Analgesie-Testung der Patienten.

Die meisten Probanden haben bei der Offset Analgesie-Testung auf beiden Seiten eine Hemmung gezeigt (N=22). 7 Probanden zeigten beidseits keine Hemmung, bei 11 Probanden war der Effekt der Offset Analgesie nur auf einer Körperseite zu beobachten (Tabelle 11).

	Links Inhibition (N)	Links <i>keine</i> Inhibition (N)	Gesamt (N)
Rechts Inhibition (N)	22 (55,0%)	4 (10,0%)	26 (65,0%)
Rechts <i>keine</i> Inhibition (N)	7 (17,5%)	7 (17,5%)	14 (35,0%)
Gesamt (N)	29 (72,5%)	11 (27,5%)	40 (100,0%)

Tabelle 11: Kreuztabelle zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten bei der Offset Analgesie-Testung der Probanden.

4.4 Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung (Fragestellung 3)

4.4.1 Gruppenunterschiede in den mittleren Schmerzinhibitionsscores

Zur Untersuchung eines Unterschiedes im Veränderungsmuster der Schmerzhemmung bezogen auf die Läsionslokalisierung wurde ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Bei der CPM-Testung war die Stichprobe der subkortikalen Infarkte (N=8) zu klein, weshalb in diesem Fall auf eine Analyse verzichtet wurde. Die Ergebnisse der Analyse sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Effizienz der Schmerzhemmung zwischen kortikalen und subkortikalen Infarkten (Tabelle 12) und zwischen rechts- und linkshemisphärischen Infarkten festgestellt werden (Tabelle 13).

Die Tabellen 12 und 13 zeigen außerdem die deskriptive Statistik der Scores aufgetrennt nach kortikal/subkortikalen und rechts-/linkshemisphärischen Infarkten. Am größten war der Unterschied in den Mittelwerten beim Vergleich der Scores der kontraläsionalen Körperseite zwischen kortikalen und subkortikalen Infarktlokalisationen bei der Offset Analgesie-Testung. In Tabelle 12 lässt sich erkennen, dass der mittlere Score bei einer kortikalen Läsion kontraläsional einen positiven Betrag hat (MW: 7,11) und somit keine Inhibition stattgefunden hat. Bei einer subkortikalen Läsion hat der Score hingegen im Mittel einen negativen Betrag, was auf eine noch funktionierende Inhibition hindeutet (MW: (-8,89)).

4.4.1.1 Unterschiede zwischen kortikalen und subkortikalen Infarkten

Testung	Betrachtete Körperseite	Infarktlokalisierung	Anzahl	Inhibitionsscores				Parameter	Mann-Whitney-U	
				Min	Max	MW	SD		U	z
CPM	kontraläsional	kortikal	29	-32,50	20,00	-6,15	10,76	Score		
		subkortikal	8	-22,50	0,00	-8,91	10,21	kontraläsional		
	ipsiläsional	kortikal	29	-28,75	9,17	-4,26	7,85	Score		
		subkortikal	8	-35,00	15,25	-1,64	15,21	ipsiläsional		
OA	kontraläsional	kortikal	30	-35,00	63,33	7,11	21,28	Score	102,00	-1,86
		subkortikal	11	-60,00	10,00	-8,89	20,36	kontraläsional		
	ipsiläsional	kortikal	30	-70,00	25,00	-3,93	19,42	Score	145,50	-0,57
		subkortikal	11	-35,00	30,00	-5,34	19,43	ipsiläsional		

Tabelle 12: Linker Abschnitt der Tabelle: Deskriptive Statistik der Inhibitionsscores aufgetrennt nach kortikalen und subkortikalen Infarktlokalisationen.

Rechter Abschnitt: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Gruppenunterschiede zwischen kortikalen und subkortikalen Infarktlokalisationen (Mann-Whitney-U Test), durchgeführt für die Scores kontra- und ipsiläsional.

4.4.1.2 Unterschiede zwischen rechts- und linkshemisphärischen Infarkten

Testung	Betrachtete Körperseite	Infarktlokalisierung	Anzahl	Inhibitionsscores				Mann-Whitney-U		
				Min	Max	MW	SD	U	z	p
CPM	kontraläsional	rechtshemisphärisch	24	-32,50	20,00	-5,93	11,22	136,00	-0,64	0,52
		linkshemisphärisch	13	-22,50	3,75	-8,25	9,49			
	ipsiläsional	rechtshemisphärisch	24	-28,75	15,25	-2,94	9,50	148,50	-0,24	0,81
		linkshemisphärisch	13	-35,00	3,75	-5,10	10,30			
OA	kontraläsional	rechtshemisphärisch	25	-60,00	42,00	5,39	20,96	143,00	-1,52	0,13
		linkshemisphärisch	16	-35,00	63,33	-1,19	23,63			
	ipsiläsional	rechtshemisphärisch	25	-37,50	30,00	-0,37	15,56	160,50	-1,06	0,29
		linkshemisphärisch	16	-70,00	15,00	-10,46	22,99			

Tabelle 13: Linker Abschnitt der Tabelle: Deskriptive Statistik der Inhibitionsscores aufgetrennt nach rechts- und linkshemisphärischer Infarktlokalisierung. Rechter Abschnitt: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse der Gruppenunterschiede zwischen rechts- und linkshemisphärischen Infarktlokalisationen (Mann-Whitney-U Test), durchgeführt für die Scores kontra- und ipsiläsional.

4.4.2 Gruppenunterschiede in den Häufigkeitsverteilungen

Die Analyse der Häufigkeiten von stattgefundener und nicht stattgefundener Inhibition auf der kontra- und ipsiläsionalen Körperseite je nach Infarktlokalisierung erfolgte mithilfe von Kreuztabellen (Tabellen 14 bis 17). Auf diese Weise sollten möglicherweise bestehende Veränderungsmuster in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung der Körperseiten nach einem Schlaganfall je nach Läsionslokalisierung identifiziert werden. Zunächst wurden die Ergebnisse bei Patienten mit kortikalen und subkortikalen Infarktlokalisationen betrachtet. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen (Inhibition/keine Inhibition) der kontra- und ipsiläsionalen Körperseite bei der CPM-Testung (Subgruppe kortikale Infarkte: χ^2 - Test $p=0,278$, Subgruppe subkortikale Infarkte: χ^2 - Test $p=0,090$) (siehe Tabelle 14) und der Offset-Analgesie-Testung (Subgruppe kortikale Infarkte: χ^2 - Test $p=0,705$, Subgruppe subkortikale Infarkte: χ^2 - Test $p=0,740$) (siehe Tabelle 16).

Es folgte die Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit rechts- und linkshemisphärischen Infarkten. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen (Inhibition/keine Inhibition) der kontra- und ipsiläsionalen Körperseite bei der CPM-Testung (Subgruppe rechtshemisphärische Infarkte: χ^2 - Test $p=0,371$, Subgruppe linkshemisphärische Infarkte: χ^2 - Test $p=0,071$) (siehe Tabelle 15) und der Offset Analgesie-Testung (Subgruppe rechtshemisphärische Infarkte: χ^2 - Test $p=0,678$, Subgruppe linkshemisphärische Infarkte: χ^2 - Test $p=0,515$) (siehe Tabelle 17).

4.4.2.1 Effekte der Läsionslokalisierung bei der CPM-Testung

Kortikaler Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt	Subkortikaler Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt
Kontraläsional Inhibition (N)	15 (51,7%)	4 (13,8%)	19 (65,5%)	Kontraläsional Inhibition (N)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	5 (62,5%)
Kontraläsional keine Inhibition (N)	6 (20,7%)	4 (13,8%)	10 (34,5%)	Kontraläsional keine Inhibition (N)	0 (0,0%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
	21 (72,4%)	8 (27,6%)	29 (100,0%)		3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100,0%)

Tabelle 14: Kreuztabellen zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten aufgetrennt nach kortikalen und subkortikalen Infarktlokalisationen.

Rechtshemisphärischer Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt	Linkshemisphärischer Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt
Kontraläsional Inhibition (N)	11 (45,8%)	4 (16,7%)	15 (62,5%)	Kontraläsional Inhibition (N)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	9 (69,2%)
Kontraläsional keine Inhibition (N)	5 (20,8%)	4 (16,7%)	9 (37,5%)	Kontraläsional keine Inhibition (N)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	4 (30,8%)
	16 (66,7%)	8 (33,3%)	24 (100,0%)		8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)

Tabelle 15: Kreuztabellen zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten aufgetrennt nach rechts- und linkshemisphärischen Infarktlokalisationen.

4.4.2.2 Effekte der Läsionslokalisierung bei der Offset Analgesie-Testung

Kortikaler Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt	Subkortikaler Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt
Kontraläsional Inhibition (N)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	Kontraläsional Inhibition (N)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)
Kontraläsional keine Inhibition (N)	9 (30,0%)	10 (33,3%)	19 (63,3%)	Kontraläsional keine Inhibition (N)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)
	15 (50,0%)	15 (50,0%)	30 (100,0%)		6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100,0%)

Tabelle 16: Kreuztabellen zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten aufgetrennt nach kortikalen und subkortikalen Infarktlokalisationen.

Rechtshemisphärischer Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt	Linkshemisphärischer Infarkt	Ipsiläsional Inhibition (N)	Ipsiläsional keine Inhibition (N)	Gesamt
Kontraläsional Inhibition (N)	4 (16,0%)	4 (16,0%)	8 (32,0%)	Kontraläsional Inhibition (N)	5 (31,3%)	4 (25,0%)	9 (56,3%)
Kontraläsional keine Inhibition (N)	7 (28,0%)	10 (40,0%)	17 (68,0%)	Kontraläsional keine Inhibition (N)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	7 (43,8%)
	11 (44,0%)	14 (56,0%)	25 (100,0%)		10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100,0%)

Tabelle 17: Kreuztabellen zur Analyse der Häufigkeiten des Auftretens einer Inhibition auf den Körperseiten aufgetrennt nach rechts- und linkshemisphärischen Infarktlokalisationen.

5 Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie wurden 42 Patienten nach akutem Schlaganfall und 45 gesunde Probanden untersucht. Mithilfe der Testparadigmen zur Conditioned Pain Modulation und Offset Analgesie wurde die Effizienz der endogenen Schmerzhemmung bei den Studienteilnehmern gemessen. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Untersuchung der beiden Körperseiten der Patienten (kontra- und ipsiläsional) auf Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung. Des Weiteren wurde der Einfluss der Läsionslokalisation auf die endogenen Schmerzkontrollmechanismen untersucht.

Insgesamt ließ sich eine Abweichung der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung nach akutem Schlaganfall im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Probanden feststellen. Zusätzlich konnte ein Unterschied zwischen den Körperseiten bei den Patienten beobachtet werden, der sich je nach getestetem Paradigma in seinem Veränderungsmuster unterschied.

5.1 Veränderungsmuster in der endogenen Schmerzhemmung nach akutem Schlaganfall bezogen auf die Modelle CPM und Offset Analgesie

In der Stichprobe der Patienten nach Schlaganfall konnte herausgearbeitet werden, dass bei Anwendung des CPM-Modells die größte Subgruppe (N=18) beidseitig eine Inhibition gezeigt hat. Signifikante Unterschiede beim Vergleich der beiden Körperseiten konnten bei der Subgruppe, die kontraläsional (vom Schlaganfall betroffene Seite) inhibiert hat und bei der Subgruppe, die ipsiläsional nicht inhibiert hat, festgestellt werden.

Im Kontrast dazu hat bei der Testung der Offset Analgesie die größte Subgruppe beidseitig keine Inhibition gezeigt (N=12) beziehungsweise nur ipsiläsional inhibiert (N=12). Signifikante Unterschiede beim Vergleich der beiden Körperseiten konnten in der Subgruppe, die nur ipsiläsional inhibiert hat und in der Subgruppe, die kontraläsional nicht inhibiert hat, gefunden werden.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich eine Tendenz, dass die Mechanismen der Offset Analgesie akut nach einem Schlaganfall häufiger nicht mehr funktionieren beziehungsweise nur noch auf der ipsiläsionalen Körperseite eine Hemmung stattfindet, da die kortikale Verschaltung dieses Mechanismus durch die beim Schlaganfall entstandene Läsion gestört ist. Wohingegen die endogene Schmerzhemmung bei der Conditioned Pain Modulation nach einem Schlaganfall eher noch funktioniert und sogar teilweise kontraläsional besser als ipsiläsional, da dieser Mechanismus auf einer spino-bulbo-spinalen Schleife beruht, die durch die (sub-)kortikale Läsion nicht direkt beeinträchtigt wird (64, 66, 112).

5.1.1 CPM-Modell: Vergleich der Ergebnisse mit entsprechenden Ergebnissen aus anderen Studien

In der Literatur finden sich nur wenige Studien zu den endogenen Schmerzhemmmechanismen bei Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall. Kashi und Kollegen haben bei Patienten mit und ohne Schulterschmerzen nach Schlaganfall und gesunden Probanden die Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung mittels CPM und Schmerzadaptation untersucht. Die endogene Schmerzhemmung durch CPM war nach einem Schlaganfall nicht reduziert. Jedoch wiesen die Patienten mit chronischen Schulterschmerzen eine schlechtere Schmerzadaptation auf (99). Die Patienten wurden erst mindestens 3 Monate nach ihrem Schlaganfall für die Studie rekrutiert.

Im Rahmen einer anderen Studie untersuchten Roosink und Kollegen an 48 Patienten mit Schlaganfall (davon 19 mit und 29 ohne Schulterschmerzen) und 23 Gesunden die Conditioned Pain Modulation. Die Patienten hatten ihren Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Testung, die Schulterschmerzen mussten über mindestens 3 Monate bestehen. Als konditionierender Stimulus wurde in dieser Studie Eiswasser (0-5°C) genutzt. Der konditionierende Stimulus hatte bei den Patienten je nach Verweildauer der Hand im Eiswasser eine unterschiedliche Einwirkzeit (bis maximal 3 Minuten). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Effizienz der Schmerzhemmung zwischen Patienten nach Schlaganfall und Gesunden gefunden werden (100).

In beiden vorgestellten Studien wurden die Patienten erst mindestens 3 Monate nach einem Schlaganfall untersucht. Daher wurde in der Studie von Kashi und Kollegen ein Viertel der Patienten mit Schulterschmerzen bereits mit Medikamenten wie Pregabalin oder SNRIs behandelt, die in Studien eine Verbesserung der endogenen Schmerzhemmung während CPM zeigten, was Einfluss auf das Ergebnis der Testung haben könnte (113, 114). In unserer Studie untersuchten wir die Patienten unmittelbar nach ihrem Schlaganfall, da der akute Einfluss des Schlaganfalls in einer bestimmten Lokalisation auf die endogene Schmerzhemmung bisher noch nicht erforscht wurde. Wir konnten einen Unterschied in der Schmerzhemmung zwischen Patienten und gesunden Probanden feststellen. Das deutet darauf hin, dass nach einem Schlaganfall eine Dysbalance im System der endogenen Schmerzhemmung entsteht, deren Einfluss auf die chronische Phase mit Schmerzen weiter untersucht werden sollte.

Des Weiteren wurde in beiden Studien der CS nur auf der nicht betroffenen Seite appliziert und die Schmerzhemmung nur auf der betroffenen Seite getestet (99, 100). In unserer Studie haben wir sowohl die betroffene als auch die nicht betroffene Körperseite getestet, um einen intraindividuellen Unterschied zwischen den Körperseiten direkt nach dem Schlaganfall festzustellen. Denn bei CPSP-Patienten finden sich die Schmerzen nach einem Schlaganfall einseitig auf der mit der Gehirnläsion korrespondierenden Körperseite (6).

Im Rahmen unserer Studie zeigte sich, dass auch direkt nach dem Schlaganfall die endogene Schmerzhemmung während der CPM-Testung bei den meisten Patienten noch funktionierte. Jedoch zeigte sich bei Betrachtung der Körperseiten, dass die Hemmung auf der kontraläsionalen (betroffenen) Seite bei den Patienten im direkten Vergleich mit deren ipsiläsionaler Körperseite teilweise stärker ausfiel und sich in zwei Subgruppen signifikant unterschied. Da in den vorherigen Studien jeweils nur die kontraläsionale Körperseite getestet wurde, lässt sich nicht sagen, ob der Unterschied zur Gegenseite in der chronischen Phase nach Schlaganfall erhalten bleibt.

Roosink hat in einer weiteren Studie die CPM bei Patienten 2 Wochen nach Schlaganfall untersucht (4 Patienten mit akuten Schulterschmerzen und 10 Patienten ohne Schmerzen nach Schlaganfall) (115). Dabei wurde wiederum kein Unterschied in der Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung bei Patienten nach Schlaganfall mit oder ohne Schulterschmerzen festgestellt und nur die betroffene Seite getestet (115).

Bei dieser aufgeführten Studie wurden die Patienten schon früher nach ihrem Schlaganfall für die Untersuchung rekrutiert. Jedoch war die Stichprobe eher klein und

es wurden wiederum Patienten mit Schulterschmerzen nach einem Schlaganfall untersucht und keine Patienten mit CPSP.

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit 10 Patienten mit zentralem Schmerz nach Schlaganfall (CPSP). Die Patienten litten im Durchschnitt bereits 5,5 Jahre an den Schmerzen. Eine Kontrollgruppe mit 10 gesunden Probanden wurde ebenfalls untersucht. In dieser Studie wurde der Einfluss einer Konditionierung auf die spontanen Schmerzen, auf die Allodynie und die mechanische Schmerzschwelle untersucht (101). Während der Konditionierung konnten keine Veränderungen sowohl der spontanen Schmerzen als auch der durch die Allodynie bedingten Schmerzen der Schlaganfallpatienten festgestellt werden. Das gibt einen Hinweis darauf, dass die endogenen Schmerzhemmungsmechanismen die zentral generierten Schmerzen bei CPSP-Patienten nicht hemmen können (101). Jedoch stieg sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten die mechanische Schmerzschwelle unter Darbietung des CS. Es wurde somit eine Schmerzmodulation aktiviert (101). Folglich ließ sich beobachten, dass die endogene Schmerzhemmung bei den Patienten nach Schlaganfall noch funktioniert, jedoch keinen Einfluss auf die zentralen Schmerzen nach Schlaganfall hat.

Diese Beobachtungen werfen die Frage auf, ob eine Veränderung in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung auf einer Körperseite eine Ursache für die zentralen Schmerzen nach Schlaganfall sein könnte, da diese Mechanismen keinen Einfluss auf die zentral generierten Schmerzen zu haben scheinen. Es könnte durch einen Schlaganfall im System der Schmerzhemmung zu einer Veränderung kommen, die chronische Schmerzen begünstigt. Aus diesem Grund sind Studien zum Veränderungsmuster in der Schmerzhemmung direkt nach dem Schlaganfall wichtig, um erörtern zu können, ob sie Ursache oder Folge von chronischen Schmerzen sind.

5.1.2 Offset Analgesie-Modell: Vergleich der Ergebnisse mit entsprechenden Ergebnissen aus anderen Studien

Bei Patienten nach zerebellärem Infarkt konnte auf der ipsiläsionalen Körperseite eine reduzierte Fähigkeit zur Schmerzhemmung mithilfe der Offset Analgesie-Testung erkannt werden (110). Dies deutet auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Schmerzwahrnehmung und -hemmung. Die Studie umfasste 30 Patienten mit einem Infarkt im Kleinhirn innerhalb von 10 Jahren vor der Aufnahme in die Studie. Die Kontrollgruppe umfasste ebenfalls 30 Probanden. In dieser Studie wurde nur die ipsiläsionale Körperseite bei Patienten mit zerebellärem Infarkt untersucht (110). In unserer Studie wollen wir hingegen auch bei der Offset Analgesie-Testung einen Vergleich zwischen beiden Körperseiten kurz nach dem Ereignis eines Schlaganfalls herstellen.

Insgesamt wurden in keiner der aufgeführten Studien die Veränderungsmuster in der endogenen Schmerzhemmung mit der Lokalisation der Läsion gemeinsam betrachtet. Auch die Körperseitenunterschiede wurden nicht erforscht, weshalb unsere Studie darauf einen Schwerpunkt legte.

5.2 Veränderungsmuster in Relation zu gleichaltrigen Gesunden

Insgesamt setzt sich unsere Studienpopulation aus Patienten mit Infarkten in unterschiedlichen Lokalisationen kortikal und subkortikal zusammen. Folglich sind auch verschiedene Zentren im Gehirn betroffen, die einen unterschiedlichen Effekt auf die endogene Schmerzhemmung haben. Im Vergleich mit der Gruppe unserer gesunden Probanden wird deutlich, dass es nach einem Schlaganfall Abweichungen und Seitenunterschiede in der Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung gibt, die in dieser Ausprägung bei einer gesunden Population nicht bestehen.

5.3 Veränderungsmuster abhängig von der Läsionslokalisierung

Bei unserer Betrachtung der Veränderungsmuster in der endogenen Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Wir haben subkortikale und kortikale Lokalisationen und links- und rechtshemisphärische Lokalisationen unterschieden. In mehreren Studien wurden bereits komplexe Aktivierungen und Deaktivierungen von Zentren im Gehirn bei Durchführung der CPM- und Offset Analgesie-Messungen beschrieben. Bei der Offset Analgesie kommt es demnach zu einer reduzierten Aktivität im zum Testareal kontralateralen primären somatosensorischen Cortex und im Cerebellum (77, 104, 105). Eine stärkere Aktivität wurde in folgenden Gehirnarealen gefunden: kontralateraler dorsaler präfrontaler Cortex, kontralaterale Insula, periaquäduktales Grau (PAG), Pons und Medulla und im kontralateralen frontalen Operculum. Weiterhin spielen auch periphere Mechanismen bei der Offset Analgesie eine Rolle (21).

Die Verschaltung der CPM geschieht über eine spino-bulbo-spinale Schleife über afferente C- und A δ -Fasern ins Rückenmark und zur kaudalen Medulla oblongata (67). Über deszendierende Bahnen im dorsolateralen Funiculus wird dann die Hemmung anderer schmerzhafter Reize aus der Peripherie über Wide-dynamic-range-Neurone vermittelt (55, 64, 68). Eine reduzierte Aktivität lässt sich im Thalamus, dem sekundär-somatosensorischen Kortex, der Insula, dem Putamen und dem Cerebellum beobachten (77).

Aufgrund der komplexen Verschaltung und der Beteiligung von mehreren Zentren im zentralen Nervensystem kann es durch eine Läsion an mehreren Lokalisationen zu einer Veränderung bzw. einem Ausfall der endogenen Schmerzhemmung kommen (47). Wir konnten in unserer Studie somit keinen Unterschied in der Effizienz der endogenen Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung feststellen. Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen Inhibition/keiner Inhibition auf der einen Körperseite und dem Auftreten einer Inhibition auf der anderen Körperseite in den Infarktgruppen beobachtet werden.

Bei der Entstehung von zentralen Schmerzen nach einem Schlaganfall wurde ursprünglich eine Läsion des Thalamus als ursächlich angesehen (32). Mittlerweile wurden auch hier weitere Läsionsorte gefunden, die zu CPSP führen können (12-15).

Es konnte beobachtet werden, dass bei Patienten mit CPSP eine Reduktion des Volumens der grauen Substanz in mehreren Gehirnregionen besteht, die an der Prozessierung von Schmerzinformationen beteiligt sind (116). Im Vergleich mit einer gesunden Population gab es eine Reduktion der grauen Substanz unter anderem bilateral im somatosensorischen Cortex, bilateral in der Insula, im kontralateralen Nucleus accumbens und temporalen Cortex. Im Vergleich mit Patienten nach Schlaganfall ohne CPSP konnte eine Reduktion im kontraläsionalen sekundären somatosensorischen Cortex, im kontraläsionalen superioren temporalen Gyrus und im ipsiläsionalen ventrolateralen präfrontalen Cortex nachgewiesen werden (116). Nach einem Schlaganfall kommt es zu Reorganisationsvorgängen, um ausgefallene Funktionen zu kompensieren (117). Es gilt somit zu erforschen, ob die zentralen Schmerzen nach einem Schlaganfall aufgrund der primären Läsion und der konsekutiven Ausfälle und vermindertem Eingang von Informationen und z.B. verminderter Schmerzhemmung entstehen. Möglich wäre auch, dass Veränderungen in der grauen Substanz durch die strukturelle Plastizität des Gehirns nach einer Läsion dazu führen, dass maladaptive Neuroplastizität eine Schmerzentstehung begünstigt. Umso wichtiger sind eine frühe Untersuchung der Patienten und eine genaue Läsionslokalisation. Mithilfe dieser Informationen wäre eine Charakterisierung der Patienten möglich, aus der bestimmte Ausfälle und eine konsekutive Kompensierung dieser Ausfälle durch Umstrukturierungen im Gehirn ableitbar wären.

5.4 Bedeutung

Diese Dissertation soll erörtern, inwiefern eine Dysbalance in der komplexen Verschaltung der endogenen Schmerzhemmung nach einem Schlaganfall entsteht. Es können unterschiedliche Facetten und Mechanismen der Schmerzhemmung durch die Paradigmen der CPM und Offset Analgesie getestet werden. Bei einem funktionierenden endogenen Schmerzhemmsystem besteht ein fein abgestimmtes Gleichgewicht zwischen Hemmung und vereinfachter Weiterleitung (47). Die konditionierte Schmerzhemmung (CPM) basiert laut Literatur auf einer Schleife zwischen Rückenmark und Hirnstamm (55, 64, 68). Unsere Testungen haben ergeben, dass bei der größten Subgruppe bei unseren Patienten die Hemmung nach dem Schlaganfall weiterhin funktioniert hat. Diese Beobachtungen finden sich auch in anderen Studien, bei denen CPM an Patienten nach einem Schlaganfall, der jedoch

länger zurücklag als in unserer Studie, getestet wurde (99-101). Den größten Unterschied in der Fähigkeit zur Hemmung im Vergleich mit der anderen Körperseite konnten wir bei den Patienten finden, die kontraläsional inhibiert haben. Sie haben im Mittel stärker kontraläsional inhibiert als auf der ipsiläsionalen Körperseite. Korrespondierend dazu haben die Patienten, die ipsiläsional keine Inhibition zeigten, kontraläsional noch eine Inhibition gezeigt. Dies zeigt eine Tendenz auf, dass die konditionierte Schmerzhemmung nach einem Schlaganfall auf der vom Schlaganfall betroffenen Körperseite besser funktioniert als auf der nicht betroffenen Körperseite. Es könnte eine Disinhibition stattgefunden haben, d.h. dass durch die Läsion im Gehirn ein hemmender Einfluss von kortikalen Zentren auf das schmerzhemmende System ausgefallen ist. Durch die (sub-)kortikale Läsion könnten spinal hemmende Bahnen geschädigt werden, was infolgedessen zu der verbesserten Hemmung auf der kontraläsionalen Körperseite führen könnte.

Im Gegensatz dazu ergaben unsere Testungen der Offset Analgesie bei den Patienten, dass die Hemmung bei der größten Gruppe nicht mehr bzw. nur ipsiläsional noch funktionierte. Diese Beobachtung bestärkt die Annahme der unterschiedlichen Verschaltung der CPM und Offset Analgesie. Die Offset Analgesie wird zu einem größeren Anteil kortikal gesteuert (52, 104). Das könnte erklären, warum bei einer (sub-)kortikalen Läsion im Gehirn nach einem Schlaganfall die Testung der Offset Analgesie oftmals keine Fähigkeit zur Inhibition zeigt bzw. die Hemmung vor allem kontraläsional ausgefallen ist. Dass die Ergebnisse der Testung bei den einzelnen Patienten dennoch sehr unterschiedlich ausfielen, könnte darin begründet sein, dass bei der Offset Analgesie vermutlich auch periphere Mechanismen zur Verstärkung des Effekts beitragen, die bei einem Schlaganfall nicht direkt geschädigt werden (21).

Das System der endogenen Schmerzkontrollmechanismen kann nicht nur hemmend auf die Weiterleitung nozizeptiver Informationen wirken, sondern auch zu einer gezielten erleichterten Weiterleitung der Informationen (Fazilitierung) aus der Peripherie führen (118-120). Das System stellt normalerweise ein Gleichgewicht zwischen hemmendem und fazilitierendem Einfluss her. Wenn man davon ausgehen würde, dass die Veränderung der endogenen Schmerzkontrollmechanismen eine Ursache für die Entstehung chronischer zentraler Schmerzen nach Schlaganfall wäre, gäbe es zwei unterschiedliche Modelle, wie es zu den Schmerzen kommen könnte. Es könnte zu einem Ausfall des hemmenden Einflusses des Systems kommen, wodurch es zu einer vermehrten Weiterleitung nozizeptiver Informationen kommen würde

(Abbildung 12 Modell A). Eine weitere Theorie wäre, dass es zu einer Fazilitierung (verbesserten Weiterleitung) der nozizeptiven Informationen durch die Veränderungen im endogenen Schmerzhemmsystem kommt (Abbildung 13 Modell B). Nach einem Schlaganfall könnte es zu einer verstärkten deszendierenden Fazilitierung der spinalen Nozizeption kommen, die auf Dauer zu einer zentralen Sensibilisierung und infolgedessen zu einer sekundären Hyperalgesie führen könnte (47). Die folgenden Abbildungen 11 bis 13 zeigen eine stark vereinfachte schematische Darstellung der funktionierenden endogenen Schmerzhemmung (Abbildung 11) und der möglichen Veränderungen im Schmerzkontrollsystem nach einem Schlaganfall (Abbildungen 12 und 13).

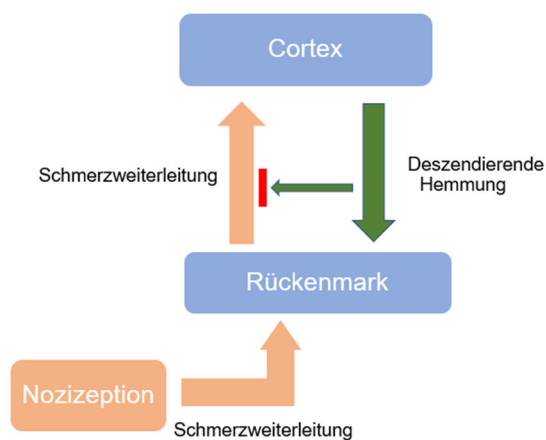


Abbildung 11: Vereinfachte Darstellung der Funktionsweise der endogenen Schmerzhemmung. Ein nozizeptiver Reiz wird zum Rückenmark weitergeleitet, dort verschaltet und die Informationen gelangen weiter zum Großhirn. Die deszendierende Schmerzhemmung kann diese Weiterleitung der Schmerzreize hemmen.

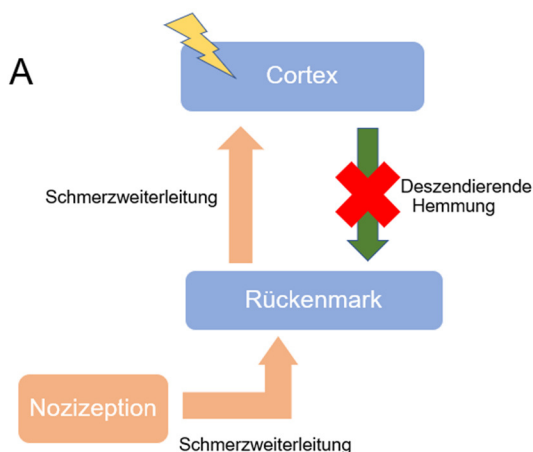


Abbildung 13: Modell der Veränderung der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall. **Modell A:** Ausfall der deszendierenden Schmerzhemmung und somit verstärkte Schmerzweiterleitung.

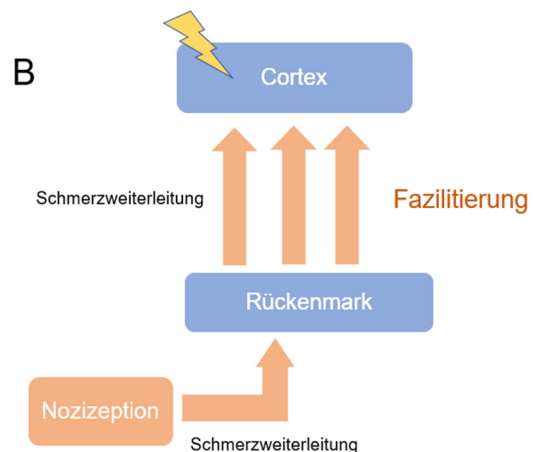


Abbildung 12: Modell der Veränderung der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall. **Modell B:** Verstärkte Fazilitierung (Vereinfachung der Weiterleitung) der Schmerzinformationen zum Großhirn und konsekutive zentrale Sensibilisierung.

Unsere Studie geht unter anderem der Frage nach, ob die chronischen zentralen Schmerzen (CPSP) nach einem Schlaganfall Folge einer gestörten endogenen Schmerzhemmung sein könnten. Aus diesem Grund wurden Patienten 2 bis 10 Tage nach ihrem Schlaganfall untersucht, da sie ein Risiko für die Entwicklung von CPSP haben. Bisher sind folgende Prädiktoren für zentrale Schmerzen nach Schlaganfall in der Literatur beschrieben: Jüngere Patienten unter 50 Jahre (7, 26, 121), Rauchen (26) und eine Infarktlokalisierung im Thalamus (26, 122). Außerdem konnte bei Patienten mit CPSP eine verlängerte inter-peak-Latenz bei somatisch evozierten Potenzialen entdeckt werden, sowie eine Dysfunktion der Tiefensensibilität (26). Klit und Kollegen beschrieben, dass das Risiko für die Entwicklung von CPSP steigt, wenn die Patienten direkt nach ihrem Schlaganfall eine Allodynie, Hyperalgesie oder Dysästhesien in dem vom Schlaganfall betroffenen Körperareal verspüren (121).

Yarnitsky und Kollegen haben 2008 in einer Studie mit 62 Probanden demonstrieren können, dass die Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung, die durch das Modell der Conditioned Pain Modulation getestet wird, ein Prädiktor dafür sein kann, ob Patienten nach einer Operation chronische Schmerzen entwickeln. Bei den Patienten wurde vor der Operation (Thorakotomie) eine CPM-Testung durchgeführt und auf diese Weise die individuelle Effizienz des endogenen Schmerzhemmsystems ermittelt.

Patienten, die eine stärkere endogene Schmerzhemmung zeigten, hatten ein niedrigeres Risiko chronische Schmerzen nach der OP zu entwickeln (123). Mit unserer Studie verfolgen wir in ähnlicher Weise das Ziel, ein nicht mehr funktionierendes Schmerzhemmungssystem als Prädiktor für die Schmerzentstehung nach Schlaganfall auszumachen.

5.5 Limitationen der Studie

Unser Wasserbad mit 43°C war für einige Patienten schmerzhaft und für andere nicht, jedoch zeigte sich in unserer Testung, dass ein CPM-Effekt durch diesen konditionierenden Stimulus ausgelöst werden konnte. In der Literatur finden sich ebenfalls Studien, die zeigen, dass auch nicht-schmerzhafte Reize als konditionierende Stimuli eine Schmerzhemmung auslösen konnten (84, 88). Die Bewertung der Schmerzhaftigkeit scheint dabei weniger ausschlaggebend zu sein als die Intensität des CS an sich (87). Jedoch ist unklar, ob bei den Patienten, die an der kontraläsionalen Hand einen Sensibilitätsausfall nach dem Schlaganfall entwickelten, der konditionierende Reiz überhaupt adäquat wirken konnte. Greenspan und Kollegen haben im Jahr 2004 untersucht, wie der Zusammenhang zwischen der Sensibilität für eine Modalität mit einer vergrößerten Schmerzempfindlichkeit in dieser Modalität zusammenhängt (31). Dabei zeigte sich, dass sowohl eine verringerte Sensibilität als auch eine normale Sensibilität (verglichen jeweils mit der anderen Körperseite bei Patienten nach Schlaganfall) für eine Modalität mit einer Allodynie in dieser Modalität einhergehen kann. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Schwellenmessungen der Sensibilität für eine Modalität nicht valide für eine Vorhersage der Perzeption und Wahrnehmungen des Patienten für die Reize dieser Modalität sind.

Da das Risiko für einen Schlaganfall im Alter stark ansteigt (124), war das Alter der Studienpopulation unserer Probanden schon fortgeschritten. Bei der CPM-Testung waren die Patienten im Mittel $66,86 \pm 11,56$ Jahre, bei der Testung der Offset Analgesie waren sie $67,46 \pm 11,72$ Jahre. Dieser Umstand muss bei der Betrachtung der Ergebnisse mit einbezogen werden, da die endogene Schmerzhemmung mit dem Alter etwas weniger stark funktionsfähig zu sein scheint (79, 95, 107, 109). Bei dem Vergleich mit unserer Studienpopulation der Probanden, die im Mittel ca. 53 Jahre alt waren, lässt sich jedoch feststellen, dass bei Ihnen die endogenen

Schmerzhemmmechanismen meist funktionierten und der Unterschied zwischen den Körperseiten nicht so ausgeprägt war.

In den Subgruppenanalysen wurden die Patienten je nach Auftreten/Nicht-Auftreten einer Inhibition auf einer Körperseite in Gruppen eingeteilt und innerhalb dieser Subgruppen auf Körperseitenunterschiede in den Scores getestet. Hieraus ergibt sich, dass wenn beispielsweise alle Patienten betrachtet werden, die kontraläsional inhibiert haben, diese auf ihrer kontraläsionalen Körperseite einen Score mit negativem Betrag vorweisen. Wenn dann mit der ipsiläsionalen Körperseite verglichen wird, kann diese sowohl einen Score mit positivem als auch mit einem negativen Betrag gezeigt haben. Daraus ergibt sich unmittelbar ein größerer Unterschied zwischen den Körperseiten. Deshalb haben wir zum Vergleich diese Analysen auch bei den gesunden Probanden durchgeführt. Dementsprechend wurde beispielsweise die Gruppe der Probanden, die rechts inhibiert haben, auf Unterschiede zu den Scores der Gegenseite untersucht. Dies ergab, dass es bei den gesunden Probanden die Körperseitenunterschiede nicht in dem Ausmaß wie bei den Patienten gab. Des Weiteren fiel die genau gegensätzliche Verteilung der signifikanten Unterschiede zwischen den Körperseiten bei der CPM-Testung im Gegensatz zur Offset Analgesie-Testung auf.

5.6 Ausblick

In unserer Studie konnte eine Veränderung in der endogenen Schmerzhemmung bei Patienten nach Schlaganfall festgestellt werden. Insbesondere konnten Körperseitenunterschiede beobachtet werden. Es wäre von Interesse, im Verlauf bei den Patienten weitere Kontrollen anzuschließen, um zu beobachten, ob sich diese Dysbalance weiter verändert oder nach dem Schlaganfall bestehen bleibt. Es gilt weiter zu untersuchen, welche Auswirkungen die akuten Abweichungen für die chronische Phase haben und ob die Mechanismen zur endogenen Schmerzhemmung langfristig verändert sind oder ob die Veränderungen im Verlauf kompensiert werden können. Des Weiteren sollte nachverfolgt werden, welche Patienten CPSP entwickeln und bei diesen Patienten sollte überprüft werden, ob sie akut nach dem Schlaganfall ein bestimmtes Veränderungsmuster in der endogenen Schmerzhemmung gezeigt haben.

In dieser Stichprobe wurden keine Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung je nach Läsionslokalisierung gefunden. Es wäre jedoch eine weiterführende Studie mit mehr Patienten und einer genaueren Lokalisationsbestimmung der Läsionen denkbar, um die Veränderungsmuster besser mit den einzelnen Läsionen korrelieren zu können. Zukünftig könnte eine genaue klinische und radiologische Charakterisierung der Patienten nach einem Schlaganfall erfolgen, um hieraus eine Vorhersage des Risikos für chronische Schmerzen abzuleiten. Wenn ursächliche Ausfälle/Läsionslokalisationen ausgemacht werden könnten, dann würden betroffene Patienten von einer frühzeitigen Behandlung und Prävention profitieren.

6 Zusammenfassung

Ziel der Dissertation war es, die Auswirkungen eines akuten Schlaganfalls auf die endogenen Schmerzkontrollmechanismen zu untersuchen. Hierzu wurden mit Patienten und gesunden Probanden Messungen nach dem Protokoll der Testparadigmen CPM und Offset Analgesie durchgeführt. In der Literatur finden sich bisher sehr wenige Studien zum Thema endogene Schmerzhemmung nach Schlaganfall. Im Rahmen unserer Studie wurden zum ersten Mal die Körperseitenunterschiede in der endogenen Schmerzhemmung nach akutem Schlaganfall analysiert. Des Weiteren wurde der Einfluss der Läsionslokalisation untersucht.

Es konnte ein Unterschied in der Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung zwischen Patienten nach akutem Schlaganfall und gesunden Probanden festgestellt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass durch die Läsion eine Dysbalance in dem fein abgestimmten System der Schmerzkontrollmechanismen entstanden ist. Es wäre von Interesse, nachfolgende Untersuchungen anzuschließen, um nachvollziehen zu können, wie sich diese Dysbalance im Verlauf verändert oder ob sie bestehen bleibt. Die Veränderungsmuster der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall unterschieden sich je nach getestetem Paradigma. Bei der CPM haben die meisten Patienten beidseits noch eine Inhibition gezeigt. Es gab eine Tendenz, dass die Inhibition kontraläsional stärker funktionierte und bei den Patienten, die kontraläsional inhibierten, eine größere Abweichung im Ausmaß der Hemmung im Vergleich zur ipsiläsionalen Körperseite bestand. Die Hemmung bei der Offset Analgesie-Testung funktionierte bei den Patienten hingegen oftmals nicht mehr. Im Kontrast zu den Ergebnissen der CPM-Testung zeigte sich die Tendenz, dass die Patienten eher ipsiläsional noch inhibieren konnten und wenn dies der Fall war, der Unterschied zur Effizienz der Inhibition auf der kontraläsionalen Körperseite auffiel. Schließlich konnte kein Einfluss der Läsionslokalisation (kortikal/subkortikal und rechts-/linkshemisphärisch) auf die endogene Schmerzhemmung nachgewiesen werden. Hierzu bedarf es einer größeren Kohorte und einer genauen Eingrenzung der Lokalisation, um eine Aussage darüber machen zu können, welche Zentren die endogene Schmerzhemmung besonders beeinflussen.

Die beschriebenen Veränderungsmuster in der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall könnten die Grundlage dafür bieten, weitere Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses auf die Entstehung von zentralen Schmerzen neuropathischer Art (CPSP) durchzuführen und neue therapeutische Optionen zu entwickeln.

7 Literaturverzeichnis

1. Henry JL, Lalloo C, Yashpal K. Central poststroke pain: an abstruse outcome. *Pain Res Manag.* 2008;13(1):41-9.
2. Warlow C, Dennis, M., van Gijn, J., et al.,. *Stroke: A Practical Guide to Management*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Science. 3 ed: Blackwell Publishing; 2001.
3. Engelhardt E. Apoplexy, cerebrovascular disease, and stroke: Historical evolution of terms and definitions. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4):449-53.
4. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet.* 2008;371(9624):1612-23.
5. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W, editor. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 179-240.
6. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(9):857-68.
7. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain.* 2012;16(8):1128-36.
8. O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S, et al. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: P_{Ro}FESS trial. *Stroke.* 2013;44(5):1238-43.
9. Dejerine J. RG. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol.* 1906;12:521–32.
10. Déjerine J EJ. Contribution à l'étude de la physiologie pathologique de l'incoordination motrice. *Rev Neurol.* 1903;11:397-405.
11. Langworthy OR FH. Thalamic syndrome: Syndrome of the posterior cerebral artery: A review. *Arch Intern Med.* 1937;60:203-24.
12. Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology.* 1998;51(5):1352-8.
13. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain.* 1989;37(2):173-85.
14. de Oliveira RA, de Andrade DC, Machado AG, Teixeira MJ. Central poststroke pain: somatosensory abnormalities and the presence of associated myofascial pain syndrome. *BMC Neurol.* 2012;12:89.

15. Kalita J, Kumar B, Misra UK, Pradhan PK. Central post stroke pain: clinical, MRI, and SPECT correlation. *Pain Med.* 2011;12(2):282-8.
16. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain.* 1995;61(2):187-93.
17. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain--neurological symptoms and pain characteristics. *Pain.* 1989;36(1):13-25.
18. Jönsson A-C, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(5):590-5.
19. Widar M, Ahlström G, Ek A-C. Health-related quality of life in persons with long-term pain after a stroke. *Journal of Clinical Nursing.* 2004;13(4):497-505.
20. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):611-5.
21. Ligato D, Petersen KK, Morch CD, Arendt-Nielsen L. Offset analgesia: The role of peripheral and central mechanisms. *Eur J Pain.* 2018;22(1):142-9.
22. Lundstrom E, Smits A, Terent A, Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol.* 2009;16(2):188-93.
23. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain.* 2011;152(4):818-24.
24. Misra UK, Kalita J, Kumar B. A study of clinical, magnetic resonance imaging, and somatosensory-evoked potential in central post-stroke pain. *J Pain.* 2008;9(12):1116-22.
25. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1645-57.
26. Osama A, Abo Hagar A, Elkholy S, Negm M, Abd El-Razek R, Orabi M. Central post-stroke pain: predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):40.
27. Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *Eur J Neurol.* 2004;11 Suppl 1:22-30.
28. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlstrom G. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med.* 2002;34(4):165-70.
29. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain.* 1995;61(2):177-86.

30. Oh H, Seo W. A Comprehensive Review of Central Post-Stroke Pain. *Pain Manag Nurs*. 2015;16(5):804-18.
31. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain*. 2004;109(3):357-66.
32. Guédon A, Thiebaut JB, Benichi S, Mikol J, Moxham B, Plaisant O. Dejerine-Roussy syndrome: Historical cases. *Neurology*. 2019;93(14):624-9.
33. Kim JS. Post-stroke pain. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):711-21.
34. Hirato M, Miyagishima T, Gouda T, Takahashi A, Yoshimoto Y. Electrical Thalamic Stimulation in the Anterior Part of the Ventral Posterolateral Nucleus for the Treatment of Patients With Central Poststroke Pain. *Neuromodulation*. 2020.
35. Jensen TS, Lenz FA. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Pain*. 1995;61(2):161-4.
36. Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, et al. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016;139(Pt 3):708-22.
37. Krause T, Brunecker P, Pittl S, Taskin B, Laubisch D, Winter B, et al. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):776-84.
38. Nagasaka K, Takashima I, Matsuda K, Higo N. Late-onset hypersensitivity after a lesion in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: A macaque model of central post-stroke pain. *Scientific Reports*. 2017;7(1):10316.
39. Nagasaka K, Takashima I, Matsuda K, Higo N. Brain activity changes in a monkey model of central post-stroke pain. *Exp Neurol*. 2020;323:113096.
40. Weng HR, Lee JI, Lenz FA, Schwartz A, Vierck C, Rowland L, et al. Functional plasticity in primate somatosensory thalamus following chronic lesion of the ventral lateral spinal cord. *Neuroscience*. 2000;101(2):393-401.
41. Wang G, Thompson SM. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(46):11959-69.
42. Pierre C, Mann MW, Moretti JL, Defer G, Roualdès B, Nguyen JP, et al. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain*. 1991;47(3):329-36.
43. Jang S, Lee J, Yeo S. Central post-stroke pain due to injury of the spinothalamic tract in patients with cerebral infarction: a diffusion tensor tractography imaging study. *Neural Regeneration Research*. 2017;12(12):2021-4.

44. Hong JH, Bai DS, Jeong JY, Choi BY, Chang CH, Kim SH, et al. Injury of the spino-thalamo-cortical pathway is necessary for central post-stroke pain. *Eur Neurol.* 2010;64(3):163-8.
45. Akyuz G, Kuru P. Systematic Review of Central Post Stroke Pain: What Is Happening in the Central Nervous System? *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;95(8):618-27.
46. Hull C, Scanziani M. It's about time for thalamocortical circuits. *Nat Neurosci.* 2007;10(4):400-2.
47. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):214-25.
48. HEAD H, HOLMES G. SENSORY DISTURBANCES FROM CEREBRAL LESIONS¹. *Brain.* 1911;34(2-3):102-254.
49. Craig AD. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum.* 1998;7(1):1-14.
50. Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science.* 1994;265(5169):252-5.
51. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, et al. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain.* 1998;121 (Pt 2):345-56.
52. Hermans L, Calders P, Van Oosterwijck J, Verschelde E, Bertel E, Meeus M. An Overview of Offset Analgesia and the Comparison with Conditioned Pain Modulation: A Systematic Literature Review. *Pain Physician.* 2016;19(6):307-26.
53. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010;149(3):573-81.
54. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(5):577-85.
55. Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain.* 2009;144(1-2):16-9.
56. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain.* 2010;14(4):339-.
57. Lebars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse Noxious Inhibitory Controls (Dnic) .1. Effects on Dorsal Horn Convergent Neurons in the Rat. *Pain.* 1979;6(3):283-304.
58. Morton CR, Maisch B, Zimmermann M. Diffuse Noxious Inhibitory Controls of Lumbar Spinal Neurons Involve a Supraspinal Loop in the Cat. *Brain Res.* 1987;410(2):347-52.

59. Lebars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse Noxious Inhibitory Controls (Dnic) .2. Lack of Effect on Non-Convergent Neurons, Supraspinal Involvement and Theoretical Implications. *Pain*. 1979;6(3):305-27.
60. Cadden SW, Villanueva L, Chitour D, Le Bars D. Depression of activities of dorsal horn convergent neurones by propriospinal mechanisms triggered by noxious inputs; comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*. 1983;275(1):1-11.
61. De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain*. 1990;113 (Pt 4):1223-34.
62. Gerhart KD, Yeziarski RP, Giesler GJ, Jr., Willis WD. Inhibitory receptive fields of primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol*. 1981;46(6):1309-25.
63. McGaraughty S, Henry JL. Effects of Noxious Hindpaw Immersion on Evoked and Spontaneous Firing of Contralateral Convergent Dorsal Horn Neurons in Both Intact and Spinalized Rats. *Brain Research Bulletin*. 1997;43(3):263-7.
64. Le Bars D, Willer J-C. Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). *The Senses: A Comprehensive Reference*. 2010;5:762-73.
65. Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Studies of the brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls: the mesencephalon. *J Neurophysiol*. 1990;64(6):1712-23.
66. Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Effects of lesions of locus coeruleus/subcoeruleus on diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res*. 1992;571(1):140-4.
67. Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, le Bars D. Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res*. 1992;595(2):353-7.
68. Le Bars D, Willer J-C. Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implication for acupuncture analgesia? *International Congress Series*. 2002;1238:11-29.
69. Chitour D, Dickenson AH, Lebars D. Pharmacological Evidence for the Involvement of Serotonergic Mechanisms in Diffuse Noxious Inhibitory Controls (Dnic). *Brain Res*. 1982;236(2):329-37.
70. Lockwood SM, Bannister K, Dickenson AH. An investigation into the noradrenergic and serotonergic contributions of diffuse noxious inhibitory controls in a monoiodoacetate model of osteoarthritis. *J Neurophysiol*. 2019;121(1):96-104.
71. Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*. 2015;156(9):1803-11.

72. Torta DM, Churyukanov MV, Plaghki L, Mouraux A. The effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on A-, C- and A-fibre brain responses in humans. *Eur J Neurosci.* 2015;42(9):2707-15.
73. Chen ACN, Treede RD, Bromm B. Tonic Pain Inhibits Phasic Pain - Evoked Cerebral Potential Correlates in Man. *Psychiat Res.* 1985;14(4):343-51.
74. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects. *Pain.* 2007;130(1-2):137-43.
75. France CR, Burns JW, Gupta RK, Buvanendran A, Chont M, Schuster E, et al. Expectancy Effects on Conditioned Pain Modulation Are Not Influenced by Naloxone or Morphine. *Ann Behav Med.* 2016;50(4):497-505.
76. Nir RR, Yarnitsky D, Honigman L, Granot M. Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain.* 2012;153(1):170-6.
77. Nahman-Averbuch H, Martucci KT, Granovsky Y, Weissman-Fogel I, Yarnitsky D, Coghill RC. Distinct brain mechanisms support spatial vs temporal filtering of nociceptive information. *Pain.* 2014;155(12):2491-501.
78. Sprenger C, Bingel U, Buchel C. Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *Pain.* 2011;152(2):428-39.
79. Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain.* 2000;89(1):89-96.
80. Pud D, Sprecher E, Yarnitsky D. Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett.* 2005;380(3):209-13.
81. Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P. Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain.* 2005;116(3):359-65.
82. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain.* 2015;19(6):805-6.
83. Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain.* 2008;136(1-2):142-9.
84. Lautenbacher S, Roscher S, Strian F. Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition. *European Journal of Pain.* 2002;6(5):365-74.

85. Willer JC, De Broucker T, Le Bars D. Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol.* 1989;62(5):1028-38.
86. Price DD, McHaffie JG. Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain.* 1988;34(3):245-52.
87. Niri R-R, Granovskiy Y, Yarnitskiy D, Sprecher E, Granotl M. A psychophysical study of endogenous analgesia: The role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *European Journal of Pain.* 2011;15(5):491-7.
88. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain.* 1997;13(3):189-96.
89. Honigman L, Yarnitskiy D, Sprecher E, Weissman-Fogel I. Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia. *Exp Brain Res.* 2013;228(4):493-501.
90. Firouzian S, Osborne NR, Cheng JC, Kim JA, Bosma RL, Hemington KS, et al. Individual variability and sex differences in conditioned pain modulation and the impact of resilience, and conditioning stimulus pain unpleasantness and salience. *Pain.* 2020.
91. Niesters M, Dahan A, Swartjes M, Noppers I, Fillingim RB, Aarts L, et al. Effect of ketamine on endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Pain.* 2011;152(3):656-63.
92. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain.* 2004;110(1-2):72-8.
93. Rezaii T, Hirschberg AL, Carlström K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *J Pain.* 2012;13(7):646-55.
94. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain.* 2009;146(1-2):47-55.
95. Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain.* 2003;101(1-2):155-65.
96. Lo SF, Chen SY, Lin HC, Jim YF, Meng NH, Kao MJ. Arthrographic and clinical findings in patients with hemiplegic shoulder pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(12):1786-91.
97. Távora DG, Gama RL, Bomfim RC, Nakayama M, Silva CE. MRI findings in the painful hemiplegic shoulder. *Clin Radiol.* 2010;65(10):789-94.
98. Zeilig G, Rivel M, Weingarden H, Gaidoukov E, Defrin R. Hemiplegic shoulder pain: evidence of a neuropathic origin. *Pain.* 2013;154(2):263-71.
99. Kashi Y, Ratmansky M, Defrin R. Deficient Pain Modulation in Patients with Chronic Hemiplegic Shoulder Pain. *Pain Pract.* 2018;18(6):716-28.

100. Roosink M, Renzenbrink GJ, Buitenweg JR, van Dongen RT, Geurts AC, Ijzerman MJ. Somatosensory symptoms and signs and conditioned pain modulation in chronic post-stroke shoulder pain. *J Pain*. 2011;12(4):476-85.
101. Tuveson B, Leffler AS, Hansson P. Influence of heterotopic noxious conditioning stimulation on spontaneous pain and dynamic mechanical allodynia in central post-stroke pain patients. *Pain*. 2009;143(1-2):84-91.
102. Grill JD, Coghill RC. Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset. *Journal of Neurophysiology*. 2002;87(4):2205-8.
103. Yelle MD, Rogers JM, Coghill RC. Offset analgesia: a temporal contrast mechanism for nociceptive information. *Pain*. 2008;134(1-2):174-86.
104. Yelle MD, Oshiro Y, Kraft RA, Coghill RC. Temporal filtering of nociceptive information by dynamic activation of endogenous pain modulatory systems. *J Neurosci*. 2009;29(33):10264-71.
105. Derbyshire SWG, Osborn J. Offset analgesia is mediated by activation in the region of the periaqueductal grey and rostral ventromedial medulla. *NeuroImage*. 2009;47(3):1002-6.
106. Kwon M, Altin M, Duenas H, Alev L. The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. *Pain Pract*. 2014;14(7):656-67.
107. Niesters M, Hoitsma E, Sarton E, Aarts L, Dahan A. Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and ketamine. *Anesthesiology*. 2011;115(5):1063-71.
108. Martucci KT, Eisenach JC, Tong C, Coghill RC. Opioid-independent mechanisms supporting offset analgesia and temporal sharpening of nociceptive information. *Pain*. 2012;153(6):1232-43.
109. Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, Riley JL. Offset analgesia is reduced in older adults. *Pain*. 2013;154(11):2381-7.
110. Ruscheweyh R, Kuhnel M, Filippopoulos F, Blum B, Eggert T, Straube A. Altered experimental pain perception after cerebellar infarction. *Pain*. 2014;155(7):1303-12.
111. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede DR, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *PAIN*. 2006;123(3):231-43.
112. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1992(4):55-65.
113. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *PAIN*. 2015;156:S24-S31.

114. Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, van Goor H, Wilder-Smith OH. Pregabalin and placebo responders show different effects on central pain processing in chronic pancreatitis patients. *J Pain Res.* 2015;8:375-86.
115. Roosink M, Van Dongen RT, Buitenweg JR, Renzenbrink GJ, Geurts AC, MJ IJ. Multimodal and widespread somatosensory abnormalities in persistent shoulder pain in the first 6 months after stroke: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(11):1968-74.
116. Krause T, Asseyer S, Taskin B, Floel A, Witte AV, Mueller K, et al. The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb Cortex.* 2016;26(1):80-8.
117. Hosp J, Triem S, Luft A. Neurorehabilitation und Plastizität nach Schlaganfall. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie.* 2010(11):32-5.
118. Daphne AR, Amelita AC, Feng W, Gerald FG, Min Z. Endogenous Facilitation: From Molecular Mechanisms to Persistent Pain. *Current Neurovascular Research.* 2004;1(1):11-20.
119. Waters AJ, Lumb BM. Descending control of spinal nociception from the periaqueductal grey distinguishes between neurons with and without C-fibre inputs. *PAIN.* 2008;134(1):32-40.
120. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic Modulation of Spinal Nociceptive Transmission From the Medullary Raphe Nuclei in the Rat. *Journal of Neurophysiology.* 1997;78(2):746-58.
121. Klit H, Hansen AP, Marcussen NS, Finnerup NB, Jensen TS. Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *PAIN.* 2014;155(12):2699-706.
122. Sprenger T, Seifert CL, Valet M, Andreou AP, Foerschler A, Zimmer C, et al. Assessing the risk of central post-stroke pain of thalamic origin by lesion mapping. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2536-45.
123. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *PAIN.* 2008;138(1):22-8.
124. Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MMB. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2003;74(3):317.

8 Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater für die Idee dieser spannenden klinischen Studie und die Bereitstellung des Themas sowie für die freundliche Hilfestellung bei Fragen bedanken.

Weiterhin danke ich insbesondere meiner Betreuerin für die gute Betreuung und die zahlreichen hilfreichen Tipps. Du hast mich stets motiviert und Dir Zeit für meine Anfragen genommen. Außerdem danke ich der gesamten Arbeitsgruppe „Schmerz“ für die tolle Teamarbeit und für die fröhlichen gemeinsamen Runden beim Proben der Messungen.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die sich trotz des erschütternden Erlebnisses eines Schlaganfalls bereit erklärt haben, einige Tage nach dem Ereignis an den Messungen teilzunehmen.

Ich danke meiner Familie und insbesondere meiner Mutter für die Unterstützung, das Zuhören und die liebevolle Begleitung. Meinem Freund danke ich für den emotionalen Beistand und für aufbauende Worte an arbeitsreichen Tagen. Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freundinnen und Freunden, die mir zu jeder Zeit zur Seite stehen.

9 Lebenslauf

Name: Victoria Eva Maria John von Freyend

Geburtsdatum: 26.11.1995

Geburtsort: Frankfurt am Main



Ausbildung:

2002 - 2006	Grundschule Heiligenstock-Schule, Hofheim am Taunus
2006 – 06/2014	Gymnasium Main-Taunus-Schule, Hofheim am Taunus, Abitur
10/2014 – 02/2015	Vorlesungsbesuche an der Goethe-Universität Frankfurt
Seit 10/2015	Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
08/2017	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Erstes Staatsexamen)
04/2021	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Zweites Staatsexamen)
05/2022	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Drittes Staatsexamen)

Praktika:

01/2011	Praktikum Unfallchirurgie Bad Soden
02/2013	Praktikum Zukunftsinstitut in Kelkheim
04 - 06/2015	Main-Taunus-Kliniken Bad Soden Innere Medizin (Pflegepraktikum)
09/2016	Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden Neonatologie (Pflegepraktikum)
02/2018	Famulatur in der Anästhesiologie Bad Soden
03/2019	Famulatur in der Hämatologie/Onkologie der Universitätsklinik Mainz
09/2019	Famulatur in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Litsch

02/2020	Famulatur in der Pädiatrie des Krankenhauses der Diakonie in Bad Kreuznach
05 - 08/2021	PJ Tertial Innere Medizin Universitätsmedizin Mainz
09 - 12/2021	PJ Tertial Chirurgie Kantonsspital Uri, Altdorf (Schweiz)
01 - 04/2022	PJ Tertial Anästhesie Diakonie Bad Kreuznach

Soziales Engagement:

05/2011 – 04/2016 Leiterin einer Pfadfindergruppe von 10 Mädchen
Mehrfache Teilnahme am Projekt „Teddyklinik Mainz“, das
Kindern die Angst vor dem Arztbesuch nehmen soll

Persönliche Interessen:

Sport	Tennis: Landessieger Hessen mit der Mixed-Mannschaft der Main-Taunus-Schule bei „Jugend trainiert für Olympia“ (06/2012), Damenmannschaft Bezirksoberliga Fitness Yoga
Musik	Instrument: Saxophon Teilnahme an Musicals der Main-Taunus-Schule
Reisen	Kennenlernen fremder Kulturen

Sprachen:

Deutsch (Muttersprache)
Englisch (fließend, verhandlungssicher)
Französisch (Schulkenntnisse)

EDV:

IBM® SPSS® Statistics, intermediate skills