

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

Welchen Einfluss hat ein akuter Schlaganfall auf die Effizienz und Dauer der endogenen Schmerzhemmung?

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Vorgelegt von
Jana Steinbrecher aus Hanau
Mainz, 2025

CC-BY-4.0

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

Tag der Promotion: 15.10.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Schlaganfall	3
2.2 Chronische Schmerzsyndrome nach Schlaganfall	4
2.2.1 Zentrale Schmerzen nach Schlaganfall (Central Post Stroke Pain (CPSP))	4
2.2.2 Schulterschmerzen durch Hemiplegie („Hemiplegic Shoulder Pain“)	8
2.3 Körpereigene Schmerzmodulation	12
2.4 Erfassung von Schmerzkontrollmechanismen	14
2.4.1 QST: Quantitatives Sensorisches Testen (QST)	14
2.4.2 Konditionierte Schmerzhemmung (Conditioned Pain Modulation (CPM))	15
2.4.3 Kontrastanalgesie (Offset Analgesie (OA))	20
2.5 Ziele und Fragestellung der Dissertation	25
3 Material und Methoden	26
3.1 Probandenkollektiv	26
3.2 Patientenkollektiv	26
3.3 Untersuchungsablauf	27
3.4 Allgemeine Anamnese und Symptomerfassung	27
3.5 Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle	28
3.6 Erfassung von Schmerzkontrollmechanismen	30
3.6.1 Konditionierte Schmerzmodulation (Conditioned Pain Modulation (CPM))	30
3.6.2 CPM-Effekt in den ersten Minuten nach Aktivierung	31
3.6.3 Offset Analgesie	33
3.6.4 OA-Effekt in den ersten Minuten nach Aktivierung	34
3.7 Statistische Analyse	36

4	Ergebnisse	37
4.1	Deskriptive Statistik	37
4.2	Seitenunterschiede in den Effekten der CPM und der OA.....	41
4.3	Gruppenunterschiede in der Aktivität und Dauer der körpereigenen..... Schmerzhemmung	45
4.4	Verhalten der experimentell aktivierten Schmerzhemmung in den ersten ... Minuten nach Testung.....	54
5	Diskussion	58
5.1	Seitenunterschiede in den Effekten der CPM und der OA.....	59
5.2	Unterschiede in der Aktivität der körpereigenen Schmerzhemmung zwischen Schlaganfallpatienten und Gesunden.....	62
5.3	Dauer der experimentell aktivierten Schmerzhemmung	64
5.4	Stärken und Limitation der Studie.....	66
5.5	Ausblick	66
6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis.....	68
8	Danksagung	VII
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	VIII

Abkürzungsverzeichnis

CRPS	Chronisch Regionales Schmerzsyndrom
CPM	konditionierte Schmerzhemmung
OA	Offset Analgesie
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
WDR-Neurone	Wide-dynamic-range Neurone
TS	Teststimulus
CS	konditionierender Stimulus
CPSP	zentrale Schmerzen nach Schlaganfall
IASP	International Association for the Study of Pain
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
TZA	Trizyklische Antidepressiva
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
PAG	Periaquäduktales Grau
QST	Quantitative Sensorische Testung
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
NRS	Numerische Ratingskala
CS	Konditionierender Reiz
T	Temperaturreize
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
HPT	Hitzeschmerzschwelle
TSA	Thermal Sensory Analyzer
ISI	Interstimulusintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Mögliche betroffene Körperareale eines einseitigen Infarktes	7
Abbildung 2 Körperschemaabbildung	28
Abbildung 3 Thermal Sensory Analyzer	29
Abbildung 4 Testung der Hitzeschmerzschwelle	29
Abbildung 5 Ablauf der CPM-Testung	32
Abbildung 6 Testung der konditionierten Schmerzhemmung	32
Abbildung 7 Testung der Offset Analgesie	33
Abbildung 8 Ablauf der Trials des OA-Testparadigmas	35
Abbildung 9 CPM-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle gesunden Teilnehmer einzeln	43
Abbildung 10 OA-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle gesunden Teilnehmer einzeln	43
Abbildung 11 CPM-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle Patienten einzeln	44
Abbildung 12 OA-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle Patienten einzeln	44
Abbildung 13 Gruppenvergleich Initiale Testung CPM	48
Abbildung 14 Gruppenvergleich Post 1 CPM	48
Abbildung 15 Gruppenvergleich Post 2 CPM	49
Abbildung 16 Gruppenvergleich Post 3 CPM	49
Abbildung 17 Gruppenvergleich Post 4 CPM	50
Abbildung 18 Gruppenvergleich Post 5 CPM	50
Abbildung 19 Gruppenvergleich Initiale Testung OA	51
Abbildung 20 Gruppenvergleich Post 1 OA	51
Abbildung 21 Gruppenvergleich Post 2 OA	52
Abbildung 22 Gruppenvergleich Post 3 OA	52
Abbildung 23 Gruppenvergleich Post 4 OA	53
Abbildung 24 Gruppenvergleich Post 5 OA	53
Abbildung 25 Gesunde: Verlauf der in der initialen CPM-Testung aktivierten Schmerzhemmung	56
Abbildung 26 Patienten: Verlauf der in der initialen CPM-Testung aktivierten Schmerzhemmung	56
Abbildung 27 Gesunde: Verlauf der in der initialen OA-Testung aktivierten Schmerzhemmung	57
Abbildung 28 Patienten: Verlauf der in der initialen OA-Testung aktivierten Schmerzhemmung	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Pathophysiologie, Symptome und mögliche Behandlung von CPSP und Schulterschmerz nach Schlaganfall	11
Tabelle 2 Untersuchungsablauf.....	27
Tabelle 3 Häufigkeitstabelle der Infarktlokalisationen	39
Tabelle 4 Infarktlokalisation, Symptome	40
Tabelle 5 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der CPM-Scores.....	47
Tabelle 6 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der OA-Scores	47

Anmerkung:

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

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Der Schlaganfall ist weltweit noch immer eine der häufigsten Todesursachen mit einer Lebenszeitprävalenz in Deutschland von 15% (1, 2). Abhängig vom Ausmaß der Hirnschädigung überleben 80% der Patienten das erstmalige Ereignis eines Schlaganfalls. Von diesen wiederum entwickeln ungefähr 30% Schmerzen (3). Häufig treten die Schmerzen als neuropathische oder Schulterschmerzen, Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS), Kopfschmerzen oder zentrale Schmerzstörungen auf (4, 5). Es ist also wichtig, adäquate Behandlungen für chronische Schmerzen nach Schlaganfall zu entwickeln, weil diese nicht nur die Patienten und deren Lebensqualität stark belasten, sondern auch die Rehabilitationsmaßnahmen erschweren und zu Folgeerkrankungen (u.a. Depressionen) führen können (6, 7). Hieraus entstehen umfangreiche Kosten für die weltweiten Gesundheitssysteme (1, 8-10). Es fehlt jedoch auch heutzutage noch an Verständnis für die Pathophysiologie der Entstehung zentraler neuropathischer Schmerzen (11-15). Ein weiteres Problem liegt in der adäquaten Behandlung neuropathischer Schmerzen nach Schlaganfall. Ein größeres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, sowie eine bessere Kenntnis über die genaue Verschaltung und die beteiligten Neurotransmitter könnten helfen, bessere Therapien zu entwickeln (16).

In der Vergangenheit konnten viele Publikationen zeigen, dass chronische Schmerzen mit Veränderungen in den endogenen schmerzhemmenden Systemen einhergehen (17, 18). Doch auch bei Gesunden gibt es diverse Faktoren, die die endogene Schmerzhemmung beeinflussen. Das Schmerzprofil einer Person ist zum Beispiel von Alter, Geschlecht, sportlicher Aktivität, psychologischen Faktoren, aber auch der Einnahme von Medikamenten abhängig (19). Die Konditionierte Schmerzhemmung (CPM= Conditioned Pain Modulation) und die Offset-Analgesie (OA= Offset Analgesia) sind zwei in der Schmerzforschung etablierte, humanexperimentelle Methoden, um die endogenen, schmerzhemmenden Systeme zu testen.

Die CPM basiert auf der „Diffuse Noxious Inhibitory Control“-Theorie (DNIC), die durch Le Bars et al. 1979 erstmals bei Nagetieren beschrieben wurde (20, 21). Genauer misst DNIC die Inhibition der multimodalen Wide-Dynamic-Range Neurone (WDR-Neurone) durch Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung. CPM ist das humanexperimentelle Testparadigma, um DNIC-Effekte beim Menschen zu messen (18). Bei der Testung des CPM-Mechanismus wird zunächst ein nozizeptiver Reiz als Teststimulus (TS) dargeboten. Im Anschluss wird der Teststimulus erneut, diesmal jedoch gleichzeitig mit einem zeitlich länger andauernden konditionierenden Stimulus (CS), appliziert. Der CPM-Effekt eines gesunden nozizeptiven Systems äußert sich durch eine abgeschwächte Antwort auf den TS in Anwesenheit des CS

im Vergleich zu einer Applikation des TS allein (22). CPM bewirkt vor allem eine räumliche Filterung von schmerzhaften Reizen, um z.B. einen optimalen Schutzreflex für örtlich getrennte Reize abzurufen (23).

Die OA ist ein weiterer Test zur Untersuchung der endogenen Schmerzhemmung (24). Sie wurde 2002 von Grill und Coghill zum ersten Mal beschrieben: „OA ist ein Schmerzhemmungsmechanismus, bei dem eine stärker empfundene Reduktion der subjektiven Schmerzintensität eintritt, als von der geringen Reduktion der Reizintensität zu erwarten wäre“ (25, 26). Sie konnten zeigen, dass ein Absinken der Temperatur von 1-3°C eine Veränderung in der Schmerzwahrnehmung hervorbringt, die so groß ist, dass nicht zwischen einem Abfall zu eindeutig nicht schmerzhaften Temperaturen unterschieden werden kann (25, 27). Dabei wird normalerweise Kontakthitze auf ein einziges Körperareal appliziert. Daher geht man von einem zeitlichen Filtermechanismus aus, der die Wahrnehmung von unterschiedlichen, aufeinanderfolgenden schmerzhaften Reizintensitäten verstärkt (28). Die Temperaturdifferenz, die zur Unterscheidung zweier schmerzhafter Temperaturreize notwendig ist, wird vermindert (29). Dies gibt dem Organismus die Möglichkeit zu erkennen, ob die Flucht oder der Schutzreflex, erfolgreich waren (30).

Um diese Testparadigmen und dadurch die Funktionsweise der endogenen Schmerzhemmung besser zu verstehen, untersucht die vorliegende Studie diese im Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und Gesunden. Gleichzeitig könnten die CPM und OA helfen, die Früherkennung und Diagnosestellung zu unterstützen und die zugrundeliegenden Mechanismen der Entstehung zentraler neuropathischer Schmerzen nach Schlaganfall besser zu verstehen.

Ist die körpereigene Schmerzhemmung nach Schlaganfall beeinträchtigt? Ist sie nur kontraläsional (symptomatische Körperhälfte) oder auch ipsiläsional (nicht symptomatische Körperhälfte) beeinträchtigt? Gibt es Unterschiede zwischen rechter und linker Körperhälfte auch bei Gesunden? Wie lange bleiben die körpereigenen Mechanismen der Schmerzhemmung aktiv, nachdem diese aktiviert wurden? Für all diese Fragen gibt es noch keine ausreichenden Daten und diese werden benötigt, um das Phänomen der körpereigenen Schmerzhemmung und die Veränderungen nach einer Läsion in verschiedenen Regionen des Gehirns besser zu verstehen. Dies ist auch Voraussetzung dafür, adäquate Behandlungskonzepte für die betroffenen Patienten zu entwickeln.

Um Antworten auf die oben gestellten Fragen zu finden, wurden die CPM und die OA verwendet, um die endogenen schmerzhemmenden Systeme zu testen. Beide Testparadigmen wurden inklusive ihres Verhaltens in den ersten Minuten nach Aktivierung untersucht, um Hinweise auf die Dauer der endogenen Schmerzhemmung zu erfassen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Schlaganfall

Die Schlaganfallinzidenz in Deutschland wird bei den 55- bis 64- Jährigen auf 300 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt und steigt mit dem Alter auf 800 Fälle pro 100.000 Einwohner (Altersgruppe 65 bis 74 Jahre) an (1). In der Todesursachenstatistik steht der Schlaganfall weltweit auf Platz 2 und ist eine der häufigsten Ursachen für Einschränkungen der Lebensqualität im höheren Lebensalter.

Unterteilt wird der Schlaganfall je nach Ursache in ischämische Insulte, die ca. 80% und hämorrhagische Insulte, die ca. 20% aller Fälle ausmachen. Zur Differenzierung der möglichen Ursachen und der Einleitung einer spezifischen Therapie bedarf es bildgebender Diagnostik (cCT, cMRT).

Die Klinik kann je nach betroffenem Versorgungsgebiet sehr unterschiedlich sein. Der Circulus arteriosus cerebri (Willisii) wird aus der rechten und linken A. carotis interna und den Vertebralisarterien versorgt. Hiervon gehen 3 große Arterien zur Versorgung des Gehirns ab: A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior.

Am häufigsten von ischämischen Schlaganfällen betroffen ist mit ca. 70% das Stromgebiet der A. cerebri media, die eine direkte Fortsetzung der A. carotis interna darstellt. Sie zieht von der Hirnbasis durch den Sulcus lateralis und versorgt große Teile der lateralen Hirnoberfläche. Zu ihrem Versorgungsgebiet gehören im Frontallappen der Prä-/Motorische Kortex, das Broca-Zentrum, das Wernicke-Zentrum des Temporallappens, der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex des Parietallappens sowie die Capsula Interna, Teile des Thalamus und der Basalganglien. Bei einem Verschluss der A. cerebri media kommt es dementsprechend zum Beispiel zu Arm- und gesichtsbetonten Ausfällen der Sensomotorik der kontralateralen Körperseite, sowie Sprachstörungen.

In ca. 10% der Fälle ist das Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior von einem Verschluss betroffen. Sie entstammt der A. basilaris und versorgt die unteren Teile des Temporallappens, den hinteren Pol des Okzipitallappens, Thalamus, Corpus callosum und das Mes- und Diencephalon. Folgen von arteriellen Verschlüssen der A. cerebri posterior sind Sehstörungen, Störungen der Motorik und Tiefensensibilität inklusive schmerzhafter Hyperästhesien.

Mit ca. 5% am seltensten betroffen ist das Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior, die aus der A. carotis interna hervorgeht. Sie versorgt unter anderem den Frontallappen, die sensomotorischen Kortex-Areale nahe der Mantelkante, Gyrus cinguli und Corpus callosum, sowie Anteile der Basalganglien. Ein Verschluss der A. cerebri anterior kann daher zum

Beispiel zu beinbetonten sensomotorischen Hemiparesen der kontralateralen Körperseite führen aber auch zu unspezifischen Antriebsstörungen (1, 2, 31).

Neben den oben genannten akuten Symptomen kommt es als Langzeitfolge häufig zu chronischen Schmerzen. Je nach Studie entwickeln ungefähr 10 bis 50 % der Schlaganfallpatienten chronische Schmerzen (3, 32). Trotz der Häufigkeit werden chronische Schmerzen immer noch zu selten diagnostiziert und noch seltener können sie adäquat behandelt werden. Die Folgen sind vielfältig. Betroffene haben eine niedrigere Lebensqualität (33), erleben kognitive Einschränkungen, Erschöpfung, Depressionen und begehen als Folge daraus häufiger Selbstmord. Schmerzsyndrome, die nach einem Schlaganfall auftreten können, sind zum Beispiel der Zentrale Schmerz nach Schlaganfall (Central Post-Stroke Pain (CPSP)), das Komplexe regionale Schmerzsyndrom (Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)), Muskuloskelettale Schmerzen (zum Beispiel Schultersubluxation), durch Spastik ausgelöster Schmerz und Kopfschmerzen (34, 35).

2.2 Chronische Schmerzsyndrome nach Schlaganfall

Es gibt unterschiedliche allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung von chronischen Schmerzen nach Schlaganfall. Umso älter die Patienten beim Ereignis des Schlaganfalls sind, desto häufiger entwickeln sie danach Schmerzen. Auch mit einem erhöhten Muskeltonus, sensorischen Ausfällen und einem ischämischen Schlaganfall steigt das Risiko Schmerzen zu entwickeln. Sind der Thalamus oder der Hirnstamm vom Schlaganfall betroffen, entwickeln sich im Anschluss besonders häufig chronische Schmerzen (34). Viele Patienten leiden an mehreren Schmerzsyndromen gleichzeitig. Nachfolgend soll vor allem auf den Zentralen Schmerz nach Schlaganfall (CPSP) eingegangen werden. Zum besseren Verständnis wird dieser dem Schulterschmerz nach Schlaganfall gegenübergestellt.

2.2.1 Zentrale Schmerzen nach Schlaganfall (Central Post Stroke Pain (CPSP))

Edinger war 1891 die erste Person, die das Konzept von Schmerzen zentralen Ursprungs beschrieb. Er berichtete über eine Frau, die Läsionen in Anteilen des Thalamus hatte und zu Lebzeiten an Hemiparese, Hyperästhesie und Schmerzen nach Schlaganfall litt (36). In ihrer Arbeit „Le syndrome thalamique“ waren Dejerine und Roussey 15 Jahre später (im Jahr 1906) die ersten, die eine ausführliche Beschreibung und Definition eines zentralen Schmerzsyndroms nach Schlaganfall mit Läsion des Thalamus veröffentlichten. Hierfür obduzierten Sie eine kleine Gruppe von Personen, die eine Läsion im optischen Thalamus, bzw. im posterioren Anteil der Capsula Interna hatten (16). Sie definierten das Thalamus-Syndrom durch Hemiplegie, Hemianästhesie bzw. Hyperästhesie, Hemiataxie, Astereognosie, Beeinträchtigung der Propriozeption und starke, anhaltende Schmerzen, die nicht auf

herkömmliche Analgetika ansprechen (37-39). Weitere 5 Jahre später (im Jahr 1911) beschrieben Head und Holmes in ihrem Buch „Sensory disturbances from cerebral lesions“ detailliert die sensorischen Defizite von 24 Patienten, die nach einem Schlaganfall die typischen Symptome einer Läsion des Thalamus zeigten (16). Behan prägte 1914 in seinem Buch „Pain: Its Origin, Conduction, Perception and Diagnostic Significance“ den Begriff des zentralen Schmerzes (11). 20 Jahre (im Jahr 1926) nachdem Dejerine und Roussy das Thalamus-Syndrom erstmals ausführlich beschrieben hatten, entdeckten Foix, Masson und Hillemand, dass der Verschluss, der den Thalamus versorgenden Äste der A. cerebri posterior die häufigste Ursache hierfür ist (40). George Riddoch definierte 1938 den Begriff des zentralen Schmerzes als einen spontan auftretenden Schmerz mit schmerzhafter Überreaktion bei Reizung, der durch Läsionen des zentralen Nervensystems entsteht (38).

Lange Zeit wurde der Begriff des Thalamusschmerzes synonym mit dem Begriff des zentralen Schmerzes eingesetzt. Da zentrale Schmerzen aber auch durch Läsionen anderer Teile des somatosensorischen Systems (z.B. Basalganglien, Hirnstamm, Somatosensibler Kortex) entstehen können, wurde in den 50er Jahren der Begriff des „Central Post Stroke Pain“ (CPSP) für zentrale Schmerzen, die ihre Ursache in einem Schlaganfall haben, eingeführt (5, 39, 41, 42).

CPSP macht heute circa ein Drittel der Fälle der Schmerzsyndrome nach Schlaganfall aus und entwickelt sich zumeist 3-6 Monate nach dem zerebralen Ereignis. Risikofaktoren hierfür sind junges Alter bei Schlaganfall, weibliches Geschlecht, vorher bestehende Depression, Rauchen und das Ausmaß sowie die Lokalisation des Schlaganfalls. Es wird vermutet, dass CPSP eine Folge zentraler Sensibilisierung auf afferente Reize ist und nicht nur durch eine Spontanaktivität des zentralen Nervensystems entsteht (43). Dies könnte eine Folge vom Verlust inhibitorischer Neurone (z.B. im Thalamus) durch den vorangegangenen Schlaganfall sein. Durch diese Dysinhibition kommt es zu einer Imbalance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen und daraus folgend zu einer gestörten deszendierenden endogenen Schmerzhemmung (44-46). Die Diagnosestellung von CPSP ist wegen der variablen Symptome und häufig mehreren gleichzeitig auftretenden Schmerztypen schwierig zu stellen (16).

Die International Association for the Study of pain (IASP) definierte den Begriff neuropathische Schmerzen 2008 neu: „Schmerz, der durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems auftritt“ (47).

Zur klinischen Diagnosestellung wurde von der IASP 2019 eine neue Klassifikation für das zukünftige ICD-11 erstellt, die eine genaue Definition neuropathischer Schmerzen im klinischen Alltag ermöglichen soll.

Alle chronischen, neuropathischen Schmerzen müssen demnach zunächst folgende Kriterien erfüllen: „Eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems muss dem Schmerz vorangehen. Der Schmerz tritt spontan auf oder wird ausgelöst und tritt dann als übersteigerte Antwort auf einen schmerzhaften Reiz (Hyperalgesie) oder eine schmerzhafte Antwort auf einen nicht schmerzhaften Reiz (Allodynie) auf. Außerdem muss ein plausibler neuroanatomischer Bezug zwischen Verletzung und schmerzhaftem Körperareal vorliegen. Es können negativ- (Sensibilitätseinschränkung oder Verlust) und positiv-Symptome (Allodynie oder Hyperalgesie) vorliegen.“

Für die weitere Klassifikation als Chronische zentrale neuropathische Schmerzen muss die Ursache eine zentrale Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems sein.

Voraussetzung für die Diagnose „Chronischer zentraler Schmerz nach Schlaganfall“ (CPSP) ist zusätzlich ein im zeitlichen Zusammenhang stehender Schlaganfall und eine nachvollziehbare neuroanatomische Verbindung zwischen Läsion des ZNS und der Lokalisation des Schmerzes. Als Ursache wird sowohl der ischämische Infarkt als auch eine Blutung im Gehirn oder Hirnstamm miteingeschlossen (48).

Die typischen klinischen Symptome ähneln anderen zentralen und peripheren Schmerzsyndromen und unterliegen einer hohen Variabilität zwischen den Patienten. Es wird vermutet, dass CPSP lebenslang anhalten kann (16, 49). Das häufigste Symptom bei Patienten mit Schmerzen nach Schlaganfall ist die Allodynie mit Auftreten bei 2/3 der Patienten. Brennende Schmerzen ausgelöst durch Kältereize sind ebenso typisch. Viele der Patienten leiden unter Hyperalgesie. Weitere Symptome sind Jucken, Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, kognitive Einschränkungen, Schlafstörungen und Störungen der Temperaturwahrnehmung. Propriozeption und Vibrationswahrnehmung hingegen sind häufig intakt.

In der Regel setzt sich das Syndrom des CPSP aus drei Schmerzkomponenten zusammen: ein konstanter Schmerz, eine intermittierende Schmerzkomponente und Hyperalgesie sowie Allodynie (34). Spontanschmerzen werden hierbei durch eine Übererregbarkeit beziehungsweise durch spontane Entladungen in deafferentierten Neuronen des Thalamus verursacht (16). Normalerweise sind die Körperregionen der zum Schlaganfall kontralateralen Körperseite betroffen. Bei Infarkten der lateralen Medulla kann auch die ipsilaterale Gesichtshälfte betroffen sein (41). Eine Übersicht zur möglichen Verteilung betroffener Körperareale bietet Abbildung 1 (43, 50).

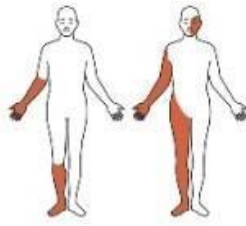


Abbildung 1 Mögliche betroffene Körperareale eines einseitigen Infarktes (aus (43))

Noch immer sind neuropathische Schmerzen im Allgemeinen und zentrale neuropathische Schmerzen im Speziellen eine therapeutische Herausforderung. Diese Tatsache zeigt, dass es auch heutzutage noch an Verständnis für die Pathophysiologie der Entstehung zentraler neuropathischer Schmerzen fehlt (11). Vor der Behandlung muss eine ausführliche Diagnostik stehen um die verschiedenen Schmerzkomponenten gezielt behandeln zu können. Schwierigkeiten der Behandlung, Therapieziele und mögliche Verzögerungen des Therapieerfolges müssen mit den Patienten individuell besprochen werden. Auch off-label Behandlungen kommen zum Einsatz, soweit Wirksamkeit und günstiges Nutzen-Risiko-Profil bekannt sind und es keine sinnvolle Alternative mit zugelassenen Medikamenten gibt. Häufig ist eine Kombinationstherapie notwendig. Sinnvoll und hilfreich in der Therapie chronischer neuropathischer Schmerzerkrankungen ist ein interdisziplinäres Therapiekonzept, welches neben medikamentöser Behandlung auch Physiotherapie, Ergotherapie und Psychotherapie beinhalten sollte. Eine begleitende Psychotherapeutische Behandlung bei schwierig zu behandelnden Patienten kann unter anderem helfen Stress abzubauen, die individuelle Belastbarkeit besser einzuschätzen und Perspektiven zu entwickeln.

Die Studienlage zur Behandlung von CPSP ist aktuell limitiert. Erste Studien zeigen jedoch eine positive Wirkung für Antikonvulsiva wie Lamotrigin und Pregabalin.

Die Leitlinie zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat Therapieziele definiert, die im Rahmen einer Behandlung neuropathischer Schmerzen anzustreben sind. Sie empfiehlt sich an der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen zu orientieren. Deshalb beziehen sich die im Folgenden genannten Therapiemöglichkeiten im Wesentlichen auf die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen. Dazu gehören die Schmerzreduktion um mindestens 30%, die Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität, sowie die Erhaltung der sozialen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit und eine Verbesserung der Alltagsfunktionalität (4).

Als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen empfiehlt die DGN Gabapentin, Pregabalin, Trizyklische Antidepressiva (TZA) und Duloxetin als selektiven Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)(16, 51). Bei nicht ausreichender Wirkung können zudem Opioide empfohlen werden. Hierbei muss jedoch das Risiko einer Abhängigkeit bedacht werden. Zudem ist Psychotherapie im Rahmen einer interdisziplinären Behandlung sinnvoll. Botulinumtoxin, sowie die topische Anwendung von Lidocain und Capsaicin sind nur bei fokal begrenzten, neuropathischen Schmerzen sinnvoll.

Nicht generell empfohlen sind Cannabinoide, Methylprednisolon, eine Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) oder transkraniale magnetische Stimulation (TMS), eine kalorische Stimulation oder eine Spiegeltherapie. Diese können jedoch in Einzelfällen erwogen werden(5, 34, 41, 42, 52).

Sollte trotz all der bisher genannten Therapiemöglichkeiten keine ausreichende Verbesserung eintreten, können in letzter Instanz invasive Behandlungsansätze zum Einsatz kommen. Dazu gehören die Thalamektomie beziehungsweise die Mesencephalische Traktektomie als Ultima Ratio (4).

2.2.2 Schulterschmerzen durch Hemiplegie („Hemiplegic Shoulder Pain“)

Mehr als die Hälfte der Patienten nach Schlaganfall entwickeln Schulterschmerzen (53). Die Schmerzen beginnen meist in den ersten 2-3 Monaten nach Schlaganfall und resultieren in längerer Hospitalisationsdauer, erheblicher Beeinträchtigung von Rehabilitations-Programmen und verminderter Lebensqualität (54). Oft bilden sich die Schulterschmerzen innerhalb von 6 Monaten nach Schlaganfall zurück, 20% der Patienten leiden jedoch unter anhaltenden Beschwerden (50).

Um die hohe Beweglichkeit des Gelenkes zu ermöglichen, sitzt der Humeruskopf frei in der Gelenkpfanne des Schulterblatts. Die Hauptstabilität des Gelenks geht von den Muskeln und Bändern des Schultergürtels aus, deshalb ist das Schultergelenk besonders anfällig für Verletzungen (50).

Prädiktoren für die Entstehung von Schulterschmerzen nach Schlaganfall sind vielfältig. So sind einige zum Beispiel die schlaffe oder spastische Parese, weibliches Geschlecht, Veränderungen der Sensibilität und Propriozeption, Bewegungseinschränkungen vor allem in der Abduktion und Außenrotation und Läsionen der rechten Gehirnhälfte (34, 54, 55). Die Entstehung von Schulterschmerzen im Zusammenhang mit Hemiplegie nach einem Schlaganfall ist in der Regel multifaktoriell und in einer Störung des biomechanischen Gleichgewichtes begründet. Diese Dysbalance führt zu einem veränderten Bewegungsmechanismus, der die Verletzungsanfälligkeit erhöht (56). Es wird davon

ausgegangen, dass den Schmerzen zusätzlich zur muskuloskelettalen Genese auch Mechanismen neuropathischer Schmerzen zu Grunde liegen. So hatten Patienten mit Hemiplegie bedingten Schulterschmerzen nach Schlaganfall auch Positivzeichen wie Allodynie und Hyperalgesie, die typisch für Schmerzen mit neuropathischer Genese sind (57).

Die Faktoren, die dem Schulterschmerz zu Grunde liegen, können in neurologische und mechanische Ursachen unterteilt werden. Neurologische Ursachen sind zum Beispiel eine schlaffe oder spastische Parese nach Schlaganfall, Verletzungen des Plexus brachialis, Komplexes Regionales Schmerzsyndrom und zentrale Sensibilisierung (17). Zu den mechanischen Ursachen gehören unter anderem die Subluxation der Schulter, Verletzungen der Rotatorenmanschette und Entzündungen der Gelenkkapsel oder Bizepssehne (34, 54, 55).

Unklar ist, warum die Schmerzen bei manchen Patienten spontan oder nach adäquater Therapie sistieren und bei anderen trotz Therapie chronisch werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine nicht ausreichende oder beeinträchtigte endogene Schmerzhemmung nach Schlaganfall sein.

Klare Diagnosekriterien des Schulterschmerzes durch Hemiplegie nach Schlaganfall gibt es bisher nicht. Die Diagnose erfolgt klinisch. Wichtigste Tests, die Schulterschmerz bei Hemiplegie aufzeigen können, sind ein positiver Neer-Test, Schmerzen bei der Durchführung des Nackengriffes und eine Differenz in den passiven Bewegungsgraden der beiden Schultergelenke von mehr als 10°. Zusätzlich kann eine Bildgebung mit Ultraschall, Röntgen, CT oder MRT erfolgen, um die Ursache der Schmerzen festzustellen und eine Fraktur oder Subluxation zu erkennen oder auszuschließen. Bei Patienten mit einer Hemiparese nach Schlaganfall spielt die Prävention von chronischen Schulterschmerzen eine wichtige Rolle. In der akuten Phase der schlaffen Parese sollte eine Armschlinge oder ähnliches zur richtigen Positionierung und dem Schutz vor Subluxation eingesetzt werden. Der Arm soll jedoch nicht ruhiggestellt, sondern schon frühzeitig mit Hilfe von medizinischen Therapeuten zunächst passiv bewegt werden, damit keine Kontrakturen entstehen. Bei Patienten im Rollstuhl ist eine Ablage in Form von Armlehnen oder einem Tablett notwendig, um die richtige Positionierung beibehalten zu können (50). Sobald der Muskeltonus zunimmt, sollte die Schulterschlinge nicht mehr benutzt werden, weil sie das Risiko von Kontrakturen erhöhen kann (34, 53). Sowohl der Patient als auch ihn versorgende Angehörige müssen im richtigen Umgang mit der Hemiplegie geschult werden.

Zur Behandlung Hemiplegie assoziierter Schulterschmerzen nach Schlaganfall gibt es diverse Therapieansätze. Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um eine klare Therapieempfehlung zu geben. Vasudevan und Browne haben 2014 ein Stufenschema zur

Behandlung vorgeschlagen (55). Dieses basiert vor allem auf einer ausführlichen Untersuchung und Diagnostik der zugrunde liegenden Ursachen des Schulterschmerzes. Die Behandlung selbst soll wie oben bereits beschrieben, vor allem präventiv mit Lagerung und physiotherapeutischen Übungen begonnen werden. Darüber hinaus sind weitere nicht invasive Maßnahmen, die Transkutane elektrische Nervenstimulation beziehungsweise die funktionelle elektrische Stimulation des M. Supraspinatus oder M. Deltoideus zur Aufrechterhaltung der Schulterstabilität, kinesiologisches Taping und funktionelles physiotherapeutisches Training sinnvoll. Analgetika (Paracetamol, NSAR) oder Muskelrelaxantien können zur Unterstützung der Bewegungstherapien zusätzlich gegeben werden. Nur wenn die Schmerzen trotz aller konservativen Therapiemaßnahmen persistieren, sollte eine invasive Therapie in Erwägung gezogen werden. So kann zum Beispiel die Injektion von Botulinum Toxin zur Reduktion lokaler Muskelspastik oder Kontrakturen helfen. Injektion von Kortikosteroiden kann bei entzündlichen Schmerzen helfen, sollte aber nicht zu oft gegeben werden, da dann das Risiko von atrophischen Veränderungen steigt. Im Rahmen operativer Eingriffe können zum Beispiel therapieresistente Kontrakturen oder Verletzungen der muskulären Rotatorenmanschette oder der Gelenkkapsel behandelt werden (34, 42, 50, 55).

	CPSP	Schulter Schmerzen nach Schlaganfall
Pathophysiologie	Läsion im zentralen somatosensorischen System durch einen Schlaganfall	<ul style="list-style-type: none"> • Schlanfe oder spastische Parese • Kontrakturen • Entzündungen • Verletzungen des Plexus Brachialis • Verletzungen der Muskeln der Rotatorenmanschette
Symptome	<p><u>Schmerzkomponenten:</u></p> <p>Konstanter Dauerschmerz, intermittierender Spontanschmerz, Allodynie und Hyperalgesie</p> <p><u>Typische Lokalisation:</u></p> <p>Peripher, kontraläsionale Körperhälfte, ggf. ipsiläsionale Gesichtshälfte</p> <p><u>Sonstige:</u></p> <p>Affektive Störungen kognitive Einschränkungen Störung der Temperaturwahrnehmung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Positiver Neer-Test • Schmerzhafter Nackengriff • Differenz der Bewegungsgrade >10°
Behandlung	<p><u>First Line:</u></p> <p>Gabapentin, Pregabalin, TZA, SSNRI, Lamotrigin</p> <p><u>Second Line:</u></p> <p>Opioide, Carbamazepin, Cannabinoide, Methylprednisolon, TENS, TMS, kalorische Stimulation, Spiegeltherapie</p> <p><u>Invasiv:</u></p> <p>Thalamektomie, Mesencephalische Traktektomie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Armschlinge und Armstützen am Rollstuhl • Physiotherapie • Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) • Funktionelle elektrische Muskelstimulation • Kinesiologisches Taping • Analgetika (Paracetamol, NSAR) • Muskelrelaxantien • Injektionen (Botulinumtoxin, Kortikosteroide) • Operative Eingriffe

Tabelle 1 Pathophysiologie, Symptome und mögliche Behandlung von CPSP und Schulter Schmerz nach Schlaganfall

2.3 Körpereigene Schmerzmodulation

Schmerz ist eine eigenständige Sinnesmodalität mit spezifischen Rezeptoren (Nozizeptoren), eigenen Leitungsbahnen und zentralen Verarbeitungsstrukturen. Periphere Nozizeptoren werden durch freie Nervenendigungen dünn myelinisierter A δ -Fasern und nicht- myelinisierten C-Fasern gebildet. A δ -Fasern gewährleisten eine schnelle Weiterleitung mechano- oder thermosensibler Nozizeptoren zur Generierung von Reflexen. Sie vermitteln den sogenannten ersten Schmerz, der gut zu lokalisieren ist. Polymodale Nozizeptoren, sind nicht selektiv für chemische, mechanische oder thermische Reize. Ihre Afferenzen sind hauptsächlich die langsamer leitenden C-Fasern. Mengenmäßig sind diese die größte Gruppe. Sie adaptieren sehr langsam und melden daher eher länger andauernde Reize, zum Beispiel bei Verletzungen. Sie sind für den sogenannten zweiten, verzögerten Schmerz verantwortlich. Zusätzlich gibt es als dritte Gruppe die „Silent Nociceptors“, die im gesunden Gewebe nicht aktiv sind und erst durch Entzündungsreaktionen in verletztem Gewebe aktiviert werden.

Die Nozizeptiven Afferenzen des Körpers erreichen über ihre A δ - oder C-Fasern die Hinterwurzel des Rückenmarks. Der größte Teil kreuzt noch auf Segmentebene und zieht dann über die Vorderseitenstrangbahnen v.a. zu Thalamus und Kernen des Hirnstammes (z.B. Medulla Oblongata, Periaquäduktales Grau, Hypothalamus, Amygdala) (16, 58). Vom Thalamus projizieren die Neurone u.a. in somatotoper Ordnung in den ipsilateralen, primären somatosensorischen Kortex, wo die örtliche Zuordnung stattfindet. Von hier aus werden sie u.a. an den sekundären somatosensorischen Kortex weitergeleitet, wo die Interpretation der Reize stattfindet. Darüber hinaus projizieren sie u.a. in den anterioren Gyrus cinguli, welcher in der affektiven Komponente und den Inselkortex, welcher in der emotionalen Bewertung des Schmerzes beteiligt ist (59-62).

Die Nozizeption des Kopfes erfolgt über den N. trigeminus, dessen Zellkern im Hirnstamm liegt. Im Hirnstamm kreuzen die Fasern auf die Gegenseite und ziehen dann mit dem Trct. Spinothalamicus lateralis zum Thalamus. Von hier aus projizieren sie ebenfalls in den somatosensorischen Kortex.

Aufgrund der Komplexität kann diese Beschreibung jedoch nur ein Überblick einiger wichtiger Punkte der nozizeptiven Verschaltung sein.

Die Wahrnehmung von schmerzhaften Reizen kann sowohl verstärkt als auch gehemmt werden. Die Inhibition ankommender Reize findet auf verschiedenen Ebenen statt.

Bereits auf Segmentebene findet im Hinterhorn eine Modulation der ankommenden Reize statt. Schmerzreize werden hier weitergegeben, wenn diese gegenüber anderen Reizen bzw.

gegenüber hemmenden Einflüssen (z.B. von Interneuronen oder der absteigenden endogenen Schmerzhemmung) überwiegen.

Eine Schlüsselrolle in der Verarbeitung und Vermittlung der absteigenden endogenen Schmerzhemmung spielt das Periaquäduktale Grau (PAG). Es erhält Informationen kortikaler und subkortikaler sensorischer Systeme (z.B. Inselkortex, Präfrontaler Kortex, Gyrus Cinguli und Amygdala) und gibt dann Informationen an das noradrenerge System mit Ursprung im Locus Coeruleus und das serotonerge System mit Ursprung in den Raphé-Kernen (Ncl. Raphé magnus) weiter (63). Diese wiederum hemmen anschließend auf Rückenmarksebene ankommende nozizeptive Reize über Interneurone, vor allem in den multimodalen Wide-dynamic-range-Neuronen (WDR- Neurone). Dafür benutzen sie γ - Aminobuttersäure (GABA) und endogene Opiode (Endorphine, Enkephaline, Dynorphin). Endorphin befindet sich u.a. in hypothalamischen Neuronen, Enkephaline und Dynorphin u.a. in Neuronen des PAG, den Raphé-Kernen, der rostralen ventralen Medulla und der Substantia Gelatinosa des Rückenmarks. Außer den bisher genannten, sind noch diverse andere zentrale Regionen in die absteigende endogene Schmerzhemmung involviert. Dazu gehören unter anderem die Formatio Reticularis (Subnucleus Reticularis Dorsalis), der Hypothalamus, der anteriore Gyrus Cinguli, die Amygdala und der Inselkortex (58, 64, 65). Die emotionale Bewertung ankommender Schmerzreize, aber auch eine kognitive Verarbeitung für behaviorale Antworten (z.B. „fight or flight“), findet vor allem durch reziproke Verschaltung zwischen der Rostralen Ventromedialen Medulla (Ncl. Raphe magnus), der Ventrolateralen Medulla und dem Subnucleus Retucularis Dorsalis der Formatio Retikularis statt. Die Triade erhält Informationen von höheren Hirnarealen und sendet diese nach Modulation zum Rückenmark. Zusätzlich dazu sorgt die Rostrale Ventromediale Medulla für ein Gleichgewicht zwischen antinozizeptiven und pronozizeptiven Effekten der Schmerzmodulation (16, 66, 67). Die Kaudale Ventromediale Medulla integriert Funktionen der Schmerzantwort und des Blutdrucks (68).

Im physiologischen Zustand zeigen die unmyelinisierten C-Fasern und die dünn myelinisierten A δ - Fasern potenzielle Gewebeschäden an. Treten Gewebeschäden auf, werden weitere, im gesunden Gewebe inaktive Nozizeptoren aktiviert. Dieser Vorgang wird als periphere Sensibilisierung bezeichnet. Natrium- und Kaliumkanäle werden verstärkt exprimiert. Bei Gesunden kommt es durch die periphere Gewebeschädigung und die dadurch andauernde Aktivität der peripheren Nozizeptoren zur zentralen Sensibilisierung. Im Hinterhorn des Rückenmarks werden verstärkt Neuropeptide ausgeschüttet. Dies führt zu postsynaptischen Veränderungen. NMDA- und AMPA-Kanäle (Glutamat) werden durch Phosphorylierung aktiviert. Dies wiederum führt zu neuronaler Übererregbarkeit und Spontanaktivität. Die Schmerzschwelle ist herabgesetzt und normalerweise nicht schmerzhaft Reize werden als

schmerzhaft wahrgenommen (59). Andauernde nozizeptive Reize führen also auch in Gesunden zu neuroplastischen Veränderungen.

Die Pathophysiologie von CPSP ist bisher nur unzureichend verstanden. Für die Entstehung gibt es verschiedene Theorien. Es wird z.B. davon ausgegangen, dass ähnliche Mechanismen auch auf supraspinaler Ebene stattfinden. Durch zentrale Läsionen, von an der Schmerzverarbeitung beteiligten Gehirnarealen nach Schlaganfall, kommt es zu einem Umbau synaptischer Übertragungsprozesse (Neuroplastizität). Dies kann zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit bis hin zu Spontanaktivität führen. Zusammen mit einem Verlust der Inhibition, der unter anderem durch Läsionen im lateralen Thalamus verursacht sein kann, führen diese Mechanismen zu einer zentralen Sensibilisierung (17),(69). Andere Studien lassen vermuten, dass eine Läsion des Tractus Spinothalamicus an beliebiger Stelle CPSP auslösen kann.

Funktionelle MRT-Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit CPSP Teile des zentralen Schmerzsystems aktiver sind als in der gesunden Vergleichsgruppe. Eine höhere Aktivität zeigten vor allem der Thalamus, der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, sowie der Inselkortex (59). Zusätzlich verändert sich die Balance zwischen den inhibitorischen und exzitatorischen Systemen, sowie die normalerweise ausgleichende Aktivität der Rostralen Ventromedialen Medulla hin zu einem pronozizeptivem Profil (49). Diese Prozesse können durch eine erfolgreiche analgetische Behandlung reversibel sein.

2.4 Erfassung von Schmerzkontrollmechanismen

2.4.1 QST: Quantitatives Sensorisches Testen (QST)

Die Quantitative sensorische Testung (QST) ist ein psychophysisches Verfahren, bei dem die Oberflächensensibilität mittels kontrollierter, somatosensorischer Testreize untersucht wird. Getestet wird in der Regel nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) (70, 71). Das Protokoll ermöglicht es, innerhalb circa einer Stunde ein umfangreiches Sensibilitätsprofil der somatosensorischen Funktionen, von zwei Körperarealen zu erstellen. Mit Hilfe der durchgeführten Tests kann die Funktion der dick myelinisierten A β - (taktile Detektionsschwelle, Vibrationsdetektionsschwelle), der dünn myelinisierten A δ - (Kälte-detektionsschwelle, mechanische Schmerzschwelle) und der nicht myelinisierten C-Fasern (Wärmedetektionsschwelle, Hitzeschmerzschwelle), sowie die Funktion der zentralen Bahnen (Tractus Spinothalamicus, Hinterstränge des Rückenmarks) und die Verschaltung im Gehirn getestet werden.

Im QST-Protokoll werden sowohl statische als auch dynamische Testungen durchgeführt. Statische Schmerzmessungen wie zum Beispiel die Hitzeschmerzschwelle messen die Wahrnehmung von einem einzelnen Reiz an einem einzelnen Testareal (Schmerzschwelle, Schmerzintensität). Sie bilden die Schmerzverarbeitung somit nur bedingt ab. Dynamische Schmerzparadigmen (z.B. CPM) hingegen bestehen aus mindestens zwei Stimuli. Sie sollen die Verarbeitung ankommender Reize, die im zentralen Nervensystem geschieht, messbar machen (72).

Maier et. al. konnten 2010 in einer Studie an über 1200 Patienten mit neuropathischen Erkrankungen zeigen, dass 92% der Teilnehmenden eine Auffälligkeit in zumindest einem der im Protokoll enthaltenen Tests aufwiesen (14). Sieben Testparadigmen werden im Seitenvergleich der Körperhälften erhoben. Hierfür ist die aktive Mitarbeit des Patienten nötig. Folgende Parameter werden laut dem standardisierten Protokoll bestimmt: Kälte- und Wärmedetektionsschwelle, thermische Unterschiedsschwelle, Kälte- und Hitzeschmerzschwelle, paradoxe Hitze- bzw. Kälteempfindung, Taktile Detektionsschwelle, Mechanische Schmerzschwelle, Mechanische Schmerzsensitivität und dynamische mechanische Allodynie, Wind-Up-Ratio (temporale Summation), Vibrationsdetektionsschwelle und Druckschmerzschwelle. Die Quantifizierung für die Wahrnehmungs- und Reizschwellen findet über physikalische Größen (z.B. Temperatur in °C) statt. Die Quantifizierung überschwelliger, schmerzhafter Reize findet über Intensitätsangaben mittels der Numerischen Rating Skala (NRS (0-100)) statt. Für standardisierte Testareale (Gesicht, Hand, Fuß) existieren große Normwert-Datenbanken des DFNS. Diese können als alters und geschlechtsspezifische Referenzdaten genutzt werden. Mit Hilfe der quantitativen sensorischen Testung können neurologische Auffälligkeiten erkannt und den zugrunde liegenden Pathomechanismen zugeordnet werden. So kann die Therapieauswahl individuell an die Patienten angepasst werden. Eine Höhenlokalisierung oder die Unterscheidung zwischen peripheren und zentralen Läsionen kann durch das Testprotokoll jedoch nicht erfolgen (4, 73).

2.4.2 Konditionierte Schmerzhemmung (Conditioned Pain Modulation (CPM))

Mit der CPM wird die Funktion der endogenen Schmerzhemmung untersucht. Sie basiert auf der „Diffuse Noxious Inhibitory Control“-Theorie (DNIC), die durch Le Bars et al. 1979 erstmals bei Nagetieren beschrieben wurde (20, 21). Genauer misst DNIC die Inhibition der multimodalen Wide-Dynamic-Range Neurone (WDR-Neurone) durch Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung. CPM ist das humanexperimentelle, psychophysikalische Testparadigma, um DNIC-Effekte im Menschen zu messen. Die Aufgabe der DNIC ist die Inhibition eines andauernden Schmerzes, wenn ein neuer, akuter Schmerz

hinzukommt. Es handelt sich um eine Hemmung der Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Ankommende Schmerzreize werden an supraspinale Zentren weitergeleitet, welche dann über absteigende Bahnen eine Schmerzhemmung aktivieren (22).

Yarnitsky et al. veröffentlichten 2015 Empfehlungen für die Durchführung des CPM-Paradigmas zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den Studien (74, 75). Bei der Testung des CPM-Mechanismus wird ein akuter nozizeptiver Reiz als Teststimulus gleichzeitig mit einem zeitlich länger andauernden konditionierenden Stimulus dargeboten: Zum Beispiel ein schmerzhafter nozizeptiver Reiz an oder oberhalb der Schmerzschwelle, kombiniert mit einem tonischen, nozizeptiven Reiz oberhalb der Schmerzschwelle. Der CPM-Effekt eines gesunden nozizeptiven Systems äußert sich durch eine abgeschwächte Antwort auf den Teststimulus (erhöhte Schmerzschwelle oder niedrigeres Schmerzzrating des schmerzhaften Reizes) im Vergleich zu einer Baseline-Erfassung des gleichen Stimulus. Um die endogene Schmerzhemmung zuverlässig zu aktivieren, ist die Applikation des Konditionierenden Stimulus (Conditioning Stimulus (CS)) über eine ausreichende Dauer und auf ein ausreichend großes Areal (zum Beispiel Eintauchen der Hand in ein Wasserbad) wichtig (76).

Unter standardisierten Bedingungen konnte eine gute Test-Retest-Reliability gezeigt werden. Wird CPM ausgelöst, werden Schmerzreize nicht nur lokal, sondern systemisch gehemmt. So kann die individuelle Kapazität der endogenen Schmerzhemmung eines Menschen gemessen werden, solange man die Stimuli auf ein gesundes Körperareal appliziert (22). Ist die Intensität eines Reizes hoch genug, um die CPM zu aktivieren, kommt es durch einen noch schmerzhafteren Reiz nicht zu einer weiteren Erhöhung der Schmerzhemmung. Man geht davon aus, dass die Schmerzhemmung, die durch CPM ausgelöst wird, bis zu einem Plateau ansteigt und dann gleichbleibt. Dies ist sinnvoll, da ein schmerzhafter Reiz für den Körper eine Warnung vor potenziellen Gewebeschäden darstellt und deshalb nicht komplett ausgeblendet werden sollte. Hierbei ist die maximal zu erreichende Schmerzhemmung bei jedem Menschen verschieden (77).

Die physiologischen und anatomischen Grundlagen der endogenen Schmerzhemmung wurden ausgiebig in tierexperimentellen Studien untersucht. Ankommende Schmerzreize werden über afferente A δ - und C-Fasern an Wide-Dynamic-Range Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet. Diese können durch schmerzhafte und nicht schmerzhafte, thermische, mechanische, viszerale und chemische Reize aktiviert werden. Von hier aus projizieren afferente Fasern über den Tractus Spinoreticularis im Vorderseitenstrang des Rückenmarks zum Ncl. Reticularis der Formatio Reticularis in der Medulla Oblongata (78). Anschließend laufen die Fasern zum Thalamus und weiter zum somatosensorischen Kortex. Im Kortex erfolgt dann die bewusste Schmerzwahrnehmung. Außerdem ziehen Fasern zum

Inselkortex und über den Ncl. Parabrachialis zum Limbischen System, welches die affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung generiert (79). Durch die konditionierte Schmerzhemmung wird die Aktivität in Gehirnregionen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, gehemmt.

Die deszendierende Schmerzhemmung hat ihren Ursprung im Periaquäduktalen Grau (PAG) des Mesencephalons. Außerdem konnte eine Aktivierung der Rostralen Ventromedialen Medulla nachgewiesen werden (78). Die Tatsache, dass Patienten mit Wallenberg Syndrom (einem Verschluss der den Hirnstamm versorgenden Arterien) eine verminderte CPM-Effektstärke aufweisen, unterstreicht die wichtige Rolle des Hirnstamms. Deshalb geht man bei der CPM von einer Modulation aus, welche vor allem spinal, auf Segmentebene stattfindet.

Die Schmerzhemmung wird durch absteigende, monoamine Leitungsbahnen auf das Hinterhorn des Rückenmarks übertragen. Vor allem Serotonin, Noradrenalin und Dopamin tragen zu einer komplexen Schmerzverarbeitung nach einem schmerzhaften Reiz bei (79, 80). Die Axone ziehen über den serotonergen Ncl. Raphe Magnus und den noradrenergen Ncl. Caeruleus im Hirnstamm als Efferenzen zum Hinterhorn des Rückenmarks. Serotonerge Fasern vermitteln auf Segmentebene je nach Konzentration eine direkte Schmerzhemmung oder Sensibilisierung, während noradrenerge Fasern hemmende Interneurone aktivieren (2, 36, 58). Durch die absteigende Schmerzhemmung werden vor allem die WDR-Neurone (C-Fasern) gehemmt, weniger stark auch die spezifischen Nozizeptoren (A δ -Fasern) (21).

Die Balance zwischen Inhibition und Exzitation durch Monoamine (Serotonin, Noradrenalin) ist die Basis einer funktionierenden Schmerzmodulation (79, 81). Die DNIC, welche mit dem CPM Paradigma getestet wird, ist eine Form dieses absteigenden, schmerzhemmenden Systems und konnte sowohl in tier- als auch in humanexperimentellen Studien ausgelöst und gemessen werden (75). Hierbei bewirkt CPM vor allem eine räumliche Filterung von schmerzhaften Reizen, um mehrere örtlich unterschiedliche, potenziell schädliche Reize zu lokalisieren und einen optimalen Schutzreflex für örtlich getrennte Reize abzurufen (23). Unter physiologischen Bedingungen gibt es im menschlichen Körper eine kontinuierliche Kommunikation zwischen dem Gehirn und dem Rückenmark, um eingehende Reize zu verarbeiten. Normalerweise herrscht ein Gleichgewicht zwischen Schmerzhemmung und Schmerzverstärkung und zwischen noradrenergen und serotonergen Leitungsbahnen. Kommt es hier zu einer Dysbalance, kann dies zu vermehrter Schmerzwahrnehmung bis hin zu chronischen Schmerzen führen (82).

Mit Hilfe von CPM kann ein Profil der individuellen Schmerzmodulation erstellt werden und Individuen können in pro-nozizeptiv und anti-nozizeptiv eingeteilt werden. Auch bei Gesunden ist die CPM-Effektivität variabel. Es konnte gezeigt werden, dass ein jüngeres Lebensalter,

männliches Geschlecht, die ovulatorische Phase des weiblichen Zyklus, positive Erwartungshaltung, Aufmerksamkeit für den konditionierenden Reiz und sportliche Aktivität die CPM verbessern. Das Schmerzprofil einer Person ist zusätzlich abhängig von Koffeinkonsum, der Einnahme pharmakologischer Substanzen, der Tageszeit und den genetischen und psychologischen Faktoren der Versuchsperson (78). Die Effektivität der endogenen Schmerzhemmung nimmt auch in schmerzfreien, gesunden Individuen mit dem Alter ab (19). Die Beziehung zwischen der endogenen Schmerzhemmung, psychologischen Faktoren und Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen etc.) ergibt sich aus der Übereinstimmung der vermittelnden Neurotransmitter (Noradrenalin und Serotonin). Medikamente, die den Serotonin- oder Noradrenalinspiegel beeinflussen, werden sowohl für psychologische- als auch für Schmerzerkrankungen (z.B. bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie) erfolgreich eingesetzt. Depressionen und Angststörungen sind außerdem häufige Komorbiditäten chronischer Schmerzpatienten (83).

In der klinischen Anwendung konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Verminderung der Effizienz der konditionierten Schmerzhemmung bei Patienten mit verschiedenen Schmerzsyndromen kommt. Dazu gehören zum Beispiel das Reizdarmsyndrom, die Temporomandibuläre Dysfunktion, die Fibromyalgie und der Spannungskopfschmerz (18). Hier zeigt sich eine verminderte Kapazität der endogenen Schmerzhemmung als möglicher pathogenetischer Faktor für die Schmerzentstehung.

Labor basierte Schmerzmodulation, für die der Begriff des Schmerzmodulationsprofils empfohlen wird, variiert zwischen Inhibition und Verstärkung. Es wird vorgeschlagen, dass Menschen auf der Basis von Testungen der konditionierten Schmerzhemmung, die die Balance zwischen Inhibition und Schmerzverstärkung aufzeigen können, in einem klinischen Spektrum zwischen Pronozizeption und Antinozizeption eingeordnet werden können. So wird zum Beispiel eine Person, die einen niedrigen CPM-Effekt aufweist, auf der pronozizeptiven Seite des Spektrums eingeordnet und hätte ein höheres Risiko, Schmerzen zu haben. Eine Person mit einem effizienten CPM-Effekt wäre auf der antinozizeptiven Seite des Schmerzspektrums anzuordnen und hätte ein niedrigeres Risiko Schmerzen zu haben. Nun könnte es sein, dass ein vorbestehendes pronozizeptives Schmerzprofil eher zu einer Manifestation einer chronischen Schmerzerkrankung führt. Es könnte aber auch sein, dass die Manifestation eines Schmerzsyndroms zu einem pronozizeptiven Schmerzprofil führt (18).

Bisherige Studien weisen darauf hin, dass die Effektivität von CPM vor einer Thorakotomie chronische Schmerzen nach dem Eingriff vorhersagen kann. Patienten mit einer geringeren CPM-Effektivität im Vorfeld der Operation hatten in dieser Studie ein höheres Risiko, chronische Schmerzen nach dem Eingriff zu entwickeln (84). Dies würde nahelegen, dass ein

pronozeptives Schmerzprofil zuerst besteht und ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung chronischer Schmerzen ist. Gleiches konnte für abdominelle Eingriffe und Sectio Cesarea gezeigt werden. Auf der anderen Seite konnten Kosek und Ordberg, sowie Graven Nielsen et al. beobachten, dass Patienten mit Hüftarthrose eine weniger effektive endogene Schmerzhemmung aufwiesen, die sich nach einer Hüft-Totalendoprothese parallel zur Minderung der Schmerzen verbesserte (57). Yarnitsky et al. und Niesters et al. belegten, dass eine pharmakologische Reduktion polyneuropathischer Schmerzen die Effektivität der CPM proportional zur Schmerzreduktion verbessern konnte. In Übereinstimmung damit konnte für Patienten mit CRPS eine Verbesserung der endogenen Schmerzhemmung nach einer Sympathikusblockade festgestellt werden (84). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Effektivität der endogenen Schmerzhemmung in Anwesenheit von andauernden Schmerzen dynamischen Veränderungen unterliegt (85). Auch Krebspatienten mit einem erhöhten Risiko für Opioid induzierte Hyperalgesie können durch CPM erkannt werden. Die Wirksamkeit einer analgetischen Behandlung kann mit CPM vorhergesagt werden. So konnten Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und vermindertem CPM-Effekt besser von einer Behandlung mit Duloxetin (ein SSNRI) profitieren, als Patienten mit intaktem CPM (77, 84). In der ersten Gruppe konnte gleichzeitig zur Schmerzreduktion eine Verbesserung des CPM-Effekts gemessen werden, während es in der zweiten Gruppe keine Veränderung des CPM-Effektes gab (86).

Bei Erkrankungen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen ohne Schmerzen zu verursachen, zum Beispiel Parkinson und neurodegenerative Erkrankungen, bleibt die endogene Schmerzhemmung intakt. Dies lässt vermuten, dass erst die Anwesenheit von Schmerz die endogene Schmerzhemmung beeinflusst (87).

Das individuelle Schmerzprofil scheint sich also an Veränderungen klinischer Schmerzen anzupassen und durch die Präsenz chronischer Schmerzen beeinträchtigt zu sein. Diese Erkenntnisse können in der Schmerzbehandlung nutzbar gemacht werden. Die Gate-Control-Theorie von Melzack und Wall (1965) besagt, dass durch periphere, transkutane, elektrische Stimulation markhaltiger Nervenfasern, die Schmerzübertragung in dünnen marklosen Fasern auf Rückenmarksebene unterdrückt werden kann (88). Sowohl Opiate als auch deren Antagonisten können die endogene Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Da auch Emotionen sowie psychologische Erkrankungen die Schmerzwahrnehmung beeinflussen, wäre ein Behandlungsansatz, eine psychologische Schmerztherapie. Diese könnte zum Beispiel Aufmerksamkeitslenkung, Imagination, Suggestion oder Hypnose enthalten. Auch gibt es Hinweise auf einen schmerzhemmenden Effekt von Blutdruckerhöhung und Sexualhormonen (87, 89).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass eine schmerzfreie Person ein bestimmtes Profil der Schmerzhemmung besitzt. Eine höhere klinische Schmerzintensität und ein höheres Risiko der Entwicklung von Schmerzen charakterisiert die „pronozizeptiven“ Personen. Gibt es ein bedeutendes schmerzhaftes Ereignis, verändert sich das individuelle Profil der endogenen Schmerzhemmung und eine Entwicklung hin zu einem pronozizeptiven Schmerzprofil findet statt (13, 90). Durch eine Pharmakotherapie mit Analgetika kann die Schmerzhemmung verbessert werden. Eine präventive Schmerzbehandlung (z.B. von Migräne, oder eine präoperative Analgesie) verhindert die Entwicklung eines pronozizeptiven Schmerzprofils und vermindert das Risiko chronischer Schmerzen. In einer Studie von Bruehl et al. konnte ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des CPM-Effekts und dem Erfolg einer Behandlung mit Opioiden hergestellt werden. Individuen mit besserer Schmerzhemmung profitierten besser von einer Behandlung mit Opiaten und hatten weniger Nebenwirkungen(91). Die CPM-Messung kann zur Vorhersage eines Therapieerfolges mit Analgetika beitragen und helfen, die Schmerztherapie individuell anzupassen (66, 92). Außerdem kann die CPM das Risiko für auftretende Schmerzen nach einem operativen Eingriff abschätzen (86).

2.4.3 Kontrastanalgesie (Offset Analgesie (OA))

Die OA ist ein weiterer Test zur Untersuchung der endogenen Schmerzhemmung (24). Sie ist in der experimentellen Anwendung eher neu und wurde 2002 von Grill und Coghill das erste Mal wie folgt beschrieben: „OA ist ein Schmerzhemmungsmechanismus, bei dem eine stärker empfundene Reduktion der subjektiven Schmerzintensität eintritt, als von der geringen Reduktion der Reizintensität zu erwarten wäre“ (25, 26). Sie konnten zeigen, dass ein Absinken der Temperatur von 1-3°C im Bereich von schmerzhaften Temperaturen (46-50°C) eine Veränderung in der Schmerzwahrnehmung hervorbringt, die so groß ist, dass nicht zwischen einem Abfall zu eindeutig nicht schmerzhaften Temperaturen unterschieden werden kann (25, 27).

Um OA auszulösen, werden drei aufeinanderfolgende Kontakthitze-Stimuli auf ein Körperareal (meist die Innenseite des Unterarms) appliziert. Alle applizierten Temperaturen sollten oberhalb der Hitzeschmerzschwelle liegen. Temperatur 1 und 3 sind dabei gleich und Temperatur 2 in der Regel 1-3°C höher (siehe Abbildung 8). Während der Applikation der Testreize bewerten die Studienteilnehmer die Schmerzintensität kontinuierlich (z.B. auf einer Numerischen Ratingskala (NRS) von 0= kein Schmerz, bis 100= stärkster vorstellbarer Schmerz). Die Intensitätsreduktion des nozizeptiven Reizes vom zweiten auf den dritten Stimulus induziert eine OA. Die Höhe des OA-Effekts wird hierbei durch die Differenz der Schmerzratings während T3 und T1 errechnet. Dabei zeigt ein negatives Ergebnis einen

inhibitorischen Effekt an. Ein zeitlich begrenzter Abfall der Schmerz Wahrnehmung tritt gleichzeitig zum Übergang von Temperatur 2 zu 3 auf und hält bei andauerndem schmerzhaften Reiz ca. 15 Sekunden an (25). Hierbei sind die Schmerzratings signifikant niedriger als bei einer konstanten Gabe von Stimuli gleicher Intensität (Adaption) (93-95).

OA agiert physiologischer Weise als ein zeitlicher Filtermechanismus, der die Wahrnehmung von unterschiedlichen, aufeinanderfolgenden, schmerzhaften Reizintensitäten verstärkt (28). Die Temperaturdifferenz, die zur Unterscheidung zweier schmerzhafter Temperaturreize notwendig ist, wird vermindert. OA kann so schon bei einem Temperaturabfall von 0.4°C ausgelöst werden (29). Die Beeinträchtigung durch schmerzhaft Reize kann kurzzeitig reduziert werden. Die kurze Dauer der Hemmung gibt dem Organismus die Möglichkeit zu erkennen, ob die Flucht oder der Schutzreflex, um dem schädlichen Reiz zu entkommen, erfolgreich war (30).

Nilsson et al. führten eine Studie durch, bei der die OA an zwei aufeinanderfolgenden Tagen getestet wurde. Es zeigte sich, dass OA ein robustes Testparadigma für die Messung der endogenen Schmerzhemmung ist, denn die OA-Effekte blieben an den darauffolgenden Tagen gleich (30).

Studien liefern Hinweise darauf, dass die OA hauptsächlich durch zentrale (supraspinale) Mechanismen vermittelt wird, aber auch spinale und periphere Mechanismen zur Funktion beitragen (96). Erste Hinweise auf eine zentrale Verarbeitung lieferten Studien, die OA-Testungen an unterschiedlichen Körperarealen durchführten (24, 26, 97, 98). Hermans et al. applizierten die für das OA-Testparadigma notwendigen Temperaturreize (T1-3) abwechselnd auf beide Unterarme und konnten so einen inhibitorischen OA-Effekt erzielen. Der OA-Effekt war jedoch größer, wenn alle drei Temperaturreize auf das gleiche Dermatom appliziert wurden (23). Dies spräche für eine Beteiligung von peripheren und zentralen Verarbeitungsmechanismen (93). Martucci et al. applizierten auf das Hautareal der Teilnehmenden vor der Testung Capsaicin, um eine Sensibilisierung hervorzurufen und die Auswirkungen auf den OA-Effekt zu messen. Auch unter dieser starken peripheren Sensibilisierung blieb die Effekthöhe stabil und war nicht störungsanfällig (99). Dies bestärkt die wichtige Rolle von zentralen Mechanismen für die OA (93). Sprenger et al. konnten dies zusätzlich durch spinale MRT-Aufnahmen während der OA-Testung bestätigen (100). Yelle et al. zeigten durch funktionelle cMRT-Bildgebung eine erhöhte Aktivität des Periaquäduktalen Graus, der Rostralen Ventromedialen Medulla und dem Locus Caeruleus während der Testung der OA. Diese spielen eine zentrale Rolle in der Verarbeitung der absteigenden endogenen Schmerzhemmung (100, 101). Vor allem das Periaquäduktale Grau hat eine wichtige Rolle in der Vermittlung der endogenen Schmerzhemmung. Es integriert

ankommende Reize aus dem Rückenmark, dem Kortex und verschiedenen subkortikalen Kernzentren (Ncl. Raphe Magnus, Locus Ceruleus, etc.) und sendet Efferenzen an das Hinterhorn des Rückenmarks, wo ankommende Schmerzreize der primären Nozizeptoren inhibiert werden (94, 102, 103). Auch eine vermehrte Aktivierung des Kleinhirns konnte von Yelle et al. gezeigt werden (101). Passend dazu untersuchten Ruscheweyh et al. 2014 Patienten, welche 1-11 Jahre zuvor einen zerebellären Schlaganfall hatten. Diese Patienten hatten vor allem ipsilateral zur Läsion eine Hyperalgesie für Hitzereize. Außerdem zeigten sie einen reduzierten OA-Effekt (104). Zusätzlich konnte die OA in einer MRT-Studie mit einer Aktivierung des Belohnungssystems in Verbindung gebracht werden, vor allem des Ncl. Accumbens (105). Auch überlappen die Aktivitätsänderungen im Gehirn mit den Regionen für den Placeboeffekt und denen für Ablenkung und Achtsamkeit, deswegen nimmt man zusätzlich eine kognitive Komponente für die OA an. Um die zentrale Verschaltung genauer zu bestimmen und herauszufinden welche Transmittersysteme beteiligt sind, fehlt für das humanexperimentelle Paradigma der OA ein tierexperimentelles Korrelat (24).

Eine Studie testete OA an vorher spinal anästhesierten Patienten und konnte so zeigen, dass anästhesierte Körperareale einen verminderten OA-Effekt aufwiesen. Dies lässt auf eine Verarbeitung auf spinaler Ebene schließen (106).

Asplund et al. zeigten, dass kaum ein OA-Effekt bei gleichem Testparadigma erzielt werden kann, wenn die Stimuli auf die Handinnenfläche appliziert werden (im Vergleich zur Applikation auf den Handrücken oder die Innenseite des Unterarms). Sie untersuchten den Effekt unterschiedlicher Stimulus Zeiten für T1 und T3. So konnte ein höherer OA-Effekt bei einer Stimulus-Dauer von 6 Sekunden im Vergleich zu einer Sekunde erzielt werden. Für beide Applikationszeiten gab es jedoch keinen OA-Effekt bei Applikation auf die Handinnenfläche (107). Es wurde angenommen, dass dies an einer unterschiedlichen Verteilung der peripheren Nozizeptoren liegen könnte. Die Beteiligung peripherer Nozizeptoren und deren Faserklassen wurde in vielen Studien untersucht. Für die primäre Wahrnehmung von Schmerzreizen sind vor allem zwei Klassen afferenter Fasern verantwortlich. Den größten Teil nehmen die langsam leitenden, nicht myelinisierten Klasse C-Fasern ein. Sie vermitteln vor allem den sogenannten „zweiten, verzögerten Schmerz“ dumpfer Qualität, der sich schlecht lokalisieren lässt. Außerdem gibt es zur Vermittlung des sogenannten „ersten, frühen Schmerzes“ noch die dünn myelinisierten und dadurch schneller leitenden A δ -Fasern, die man weiter in zwei Unterklassen unterteilen kann. Die A δ -Fasern Typ 1 haben eine hohe Aktivierungsschwelle von 53°C, eine lange Latenzzeit bis zur Antwort von 5-10 Sekunden und eine sehr langsame Adaptationsgeschwindigkeit von >30 Sekunden. Die A δ -Fasern Typ 2 haben eine kurze Latenzzeit von unter einer Sekunde, eine Aktivierungsschwelle von ca. 44-48°C und adaptieren sehr schnell. C-Fasern sind in ihrem Adaptationsverhalten den A δ -Fasern Typ 2

ähnlich und haben eine Aktivierungsschwelle von 41°C (108). Sowohl die A δ - als auch die C-Fasern sind sensibel für mechanische und Hitzereize.

In ihrer Studie von 1995 kamen Treede et al. zu dem Schluss, dass A δ -Fasern vom Typ 2 nur in der behaarten, nicht jedoch in der unbehaarten Haut der untersuchten Affen vorkommen. A δ -Fasern vom Typ 1 und C-Fasern konnten sowohl in der behaarten, als auch in der unbehaarten Haut gefunden werden (108). Iannetti et al. fanden später heraus, dass eine den A δ -Fasern vom Typ 2 entsprechende Antwort durch Laserstimulation, sowohl auf dem Handrücken als auch auf der Handinnenfläche erzielt werden konnte. Sie schlussfolgerten, dass die bisherige Annahme, dass es keine A δ -Fasern vom Typ 2 in der nicht behaarten Haut von Primaten gibt, darin begründet ist, dass bisher als Reiz immer Kontakthitze eingesetzt wurde. Durch eine dickere Hautschicht an nicht behaarten Hautarealen ist es schwerer hier einen OA-Effekt durch das klassische Paradigma zu erzielen (109). Das Fehlen eines OA-Effekts bei Applikation von Kontakthitze auf die Handinnenfläche, lässt eine wichtige Rolle der A δ -Fasern vom Typ 2 vermuten (98). Eine längere Applikationsdauer der Hitzestimuli steigert den OA-Effekt. Es ist wichtig, dass die oben genannten Schwellen für Stimuli mit einer kurzen Applikationsdauer gelten. Bei einer länger andauernden Stimulation reduzieren sich diese Schwellen um einige Grad Celsius. Deshalb könnte auch bei den angewandten Temperaturen jeder der Rezeptortypen zur OA-Antwort beitragen (28, 107). Dass ein OA-Effekt bei einer Reizapplikation von nur einer Sekunde nicht erzielt werden konnte, könnte darauf hindeuten, dass eine bewusste Wahrnehmung der Temperaturveränderungen notwendig ist, um OA zu aktivieren (26). Diese Reizdauer ist dabei zu kurz, um in der bewussten Wahrnehmung anzukommen. So haben sowohl die Dauer der applizierten Reize als auch das Hautareal, auf das die Reize appliziert werden, eine signifikante Auswirkung auf die Größe des OA-Effekts (15, 110).

Zusätzlich gibt es noch von der Testperson abhängige Parameter, die den OA-Effekt beeinflussen. In einer Studie zeigte schon ein sechsjähriger Teilnehmer einen voll entwickelten OA-Effekt (111). Die Effektivität der OA sinkt genauso wie der CPM-Effekt mit dem Alter. Über Unterschiede zwischen den Geschlechtern, gibt es verschiedene Aussagen. Manche Studien konnten keinen Unterschied aufzeigen, während in anderen Studien der OA-Effekt analog zum CPM-Effekt beim männlichen Geschlecht größer war (24, 110).

Studien, bei denen den Teilnehmenden Opioid Agonisten (Ketamin) und Antagonisten (Naloxon) appliziert wurden, konnten im Gegensatz zum CPM-Paradigma, die Höhe des OA-Effektes nicht beeinflussen (95, 110, 112, 113). Endorphine scheinen demnach im Gegensatz zum CPM-Paradigma, bei der OA keine Rolle spielen (111).

Parallel zur Auswirkung auf den CPM-Effekt konnten Niesters et al. in einer Untersuchung an 10 Patienten mit neuropathischen Schmerzen einen abgeschwächten OA-Effekt im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Sie konnten zeigen, dass eine längere Applikationsdauer des T2-Stimulus zu einem verbesserten OA-Effekt der Patienten führte. Demzufolge benötigt die OA vermutlich eine ausreichende zeitliche Summation der Stimuli. Bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden; ist diese zeitliche Summation verzögert. Chronische Schmerzpatienten konnten so von Gesunden unterschieden werden (15, 113).

In einer cMRT-Studie sah man, dass bei chronischen Schmerzpatienten während der OA-Testung, Schmerzhemmende- und Belohnungssysteme weniger aktiv waren (23, 25, 94, 110). Eine Dysfunktion in diesen Arealen könnte mit der Entwicklung chronischer Schmerzen assoziiert sein (105). Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen haben demzufolge eine verminderte OA und eine verminderte CPM. Durch die Testung der versetzten Analgesie kann ein individuelles Profil der Schmerzhemmung erstellt werden (114).

Einen Mehrwert hat die Durchführung des OA-Paradigmas nur, wenn sich die zugrunde liegenden Mechanismen von denen des CPM-Paradigmas unterscheiden. OA wird zur Messung des zeitlichen Filters der Nozizeption eingesetzt, während CPM zur Messung des örtlichen Filtermechanismus der Nozizeption eingesetzt wird. Um zu untersuchen, ob sich die zugrunde liegenden Mechanismen der beiden Testparadigmen unterscheiden, führten Honigman et al. eine Studie durch, bei der den Studienteilnehmern beide Paradigmen gleichzeitig appliziert wurden. Hierbei wurde ein größerer schmerzhemmender Effekt erzielt, als bei der alleinigen Applikation eines der beiden Paradigmen. Jedoch war der gemessene Effekt nicht so hoch, wie durch Addition der einzelnen Effekte zu erwarten gewesen wäre. Dies spricht dafür, dass CPM und OA zu Teilen gleiche und zu Teilen unterschiedliche Mechanismen aktivieren und nicht identisch sind (110, 115). Man geht davon aus, dass CPM und OA sich die absteigenden Bahnen vom Hirnstamm bis zur spinalen Segmentebene teilen, auf spinaler Ebene dann aber unterschiedlich verschaltet werden. Dafür sprechen unter anderem die oben genannten Unterschiede in der Neurotransmitter Sensibilität (115). In einer Studie von Naham-Averbruch et al. wurden funktionelle MRT-Bilder bei Aktivierung durch OA und CPM verglichen. Hierbei gab es keine Überschneidungen von aktivierten und inhibierten Arealen. Das Forscherteam geht davon aus, dass CPM vor allem auf spinaler Ebene moduliert wird und dies vor allem in einer Inhibition schmerzvermittelnder Hirnareale (z.B. Thalamus, Insula, Hirnstamm) resultiert. Die OA hingegen ist vor allem mit einer Aktivierung schmerzhemmender Areale im Gehirn (z.B. Insula, Hirnstamm, primärer somatosensorischer Kortex, Periaquäduktales Grau) assoziiert (23, 116). Den beiden Testparadigmen liegen also

wahrscheinlich unterschiedliche Mechanismen zugrunde und somit können sie unterschiedliche Aspekte der endogenen Schmerzhemmung aufzeigen.

2.5 Ziele und Fragestellung der Dissertation

Schmerzen nach einem Schlaganfall treten bei 10 bis fast 50% der Betroffenen auf. Sie sind bis heute eine therapeutische Herausforderung für den praktischen Arzt und erfordern oft eine lange Reihe an Versuchen der individuellen Anpassung an den Patienten. Bisher ist die Datenlage zur Veränderung der endogenen Schmerzhemmung nach Schlaganfall noch sehr dünn. Es gibt keine Studien, die untersucht haben, ob die endogene Schmerzhemmung nach Schlaganfall schon vor dem Eintreten der Schmerzsymptomatik verändert ist. Auch gibt es bisher keine Daten zu einem Vergleich der betroffenen und nicht betroffenen Körperhälfte der Schlaganfallpatienten. In der vorliegenden Studie wurden Patienten 1-14 Tage nach Schlaganfall untersucht, die zum Zeitpunkt der Testung keine Schmerzen hatten. Die Testungen wurden auf beiden Körperhälften durchgeführt, um Vergleiche der Schmerzhemmung zwischen der symptomatischen und nicht symptomatischen Seite ziehen zu können. Bei allen Teilnehmenden wurden sowohl CPM als auch OA als Testparadigmen eingesetzt, da diese unterschiedliche Aspekte der endogenen Schmerzhemmung darstellen.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist herauszufinden, ob die körpereigene Schmerzhemmung nach Schlaganfall im Vergleich zu Gesunden im gleichen Alter verändert ist. Und zu beantworten, ob es Unterschiede zwischen symptomatischer und nicht symptomatischer Körperhälfte bei akut von Schlaganfall Betroffenen gibt. Zusätzlich wurde untersucht, wie sich die experimentell aktivierte Schmerzhemmung in den ersten Minuten nach der Aktivierung verhält. Die Ergebnisse sollen erste, wichtige Hinweise auf die Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung, bei akut von Schlaganfall Betroffenen liefern.

Die spezifischen Fragestellungen definieren sich wie folgt:

1. Gibt es Unterschiede in der Schmerzhemmung zwischen symptomatischer und nicht symptomatischer Körperhälfte bei akut von Schlaganfall Betroffenen?
2. Ist die körpereigene Schmerzhemmung nach Schlaganfall im Vergleich zu Gesunden im gleichen Alter verändert?
3. Wie verhält sich die experimentell aktivierte Schmerzhemmung in den ersten Minuten nach der Aktivierung?

3 Material und Methoden

Die Studie wurde im Rahmen des DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) 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 positiv bewertet. Alle gesunden Probanden und Patienten wurden über Nutzen und Risiko der Studie aufgeklärt und gaben freiwillig ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Die gesunden Probanden erhielten eine einmalige Aufwandsentschädigung von 50€ nach Abschluss der vollständigen Testung.

3.1 Probandenkollektiv

Die Probanden wurden durch Aushänge auf dem Gelände der Universitätsmedizin und dem Stadtgebiet von Mainz rekrutiert. Es nahmen 30 Probanden im Alter zwischen 45 und 69 Jahren (mittleres Alter $M = 53,6$ Jahre, $SD = 5,0$ Jahre, 10 Männer, 20 Frauen) an der Studie teil. Alle Probanden waren gesund und hatten zum Studienzeitpunkt eine unauffällige medizinische Anamnese sowie anamnestisch eine unauffällige Sensibilität der oberen und unteren Extremitäten. Einschlusskriterium war außerdem ein Mindestalter von 45 Jahren. Im Vorfeld wurden Schwangerschaft und Stillzeit (die Probandinnen waren (post-)menopausal), aktuell bestehende psychologische, psychiatrische und neurologische Erkrankungen, chronische Erkrankungen (v.a. Schmerzerkrankungen) durch eine detaillierte Abfrage ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch Personen mit regelmäßiger Einnahme von Medikamenten oder der Einnahme in den letzten 3 Tagen vor der Untersuchung, die das Schmerzempfinden und das vegetative Nervensystem beeinflussen können.

3.2 Patientenkollektiv

Es wurden 18 Patienten mit einem akuten ischämischen Infarkt (mittleres Alter $M = 66,4$ Jahre, $SD = 11,5$ Jahre, Min/Max 48/90 Jahre, 9 Männer, 9 Frauen) von den neurologischen Stationen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz (Stroke- Unit und Stationen 2a und b) innerhalb ihres stationären Aufenthaltes eingeschlossen (1-14 Tage nach dem zerebralen Ereignis).

Die Ausschlusskriterien waren vorbestehende Schmerzerkrankungen, schwerwiegende (die Kommunikation mit dem Patienten behindernde) Sprachstörungen infolge des Schlaganfalls, Schwangerschaft und Stillzeit (alle Patientinnen waren bereits (post-)menopausal) oder ein

früherer stattgehabter Schlaganfall. Weitere Erkrankungen wurden dokumentiert, führten aber nicht zum Ausschluss.

3.3 Untersuchungsablauf

Reihenfolge	Ablauf der Sitzung
1.	Aufklärung und Einwilligung
2.	Anamnese und Symptomerfassung
3.	Bestimmung der Schmerzschwelle für Hitzeschmerzempfindung
4.	CPM-Protokoll Hitze
5.	CPM-Effekt in den ersten Minuten nach Aktivierung
6.	OA-Protokoll-Hitze
7.	OA-Effekt in den ersten Minuten nach Aktivierung

Tabelle 2 Untersuchungsablauf

Die Teilnehmenden wurden vor der eigentlichen Untersuchung über die Studie aufgeklärt, Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft und es erfolgte die schriftliche Einwilligung. Der im Folgenden beschriebene Untersuchungsablauf erfolgte bei den gesunden Teilnehmenden in einer, bei den Patienten aufgrund der schnelleren Ermüdbarkeit in der Regel in zwei Sitzungen. Insgesamt dauerte die Untersuchung maximal drei Stunden. Zunächst wurden demographische und studienbezogene Daten mittels eines Screening-Bogens erfasst. Die Schmerztests wurden vor der eigentlichen Versuchsdurchführung vorgestellt und geübt. Während der Tests hatten die Teilnehmenden keine Einsicht auf den Computermonitor. Die Reihenfolge der Testung der Körperseiten war randomisiert.

Die Testung wurde mit der Bestimmung der individuellen Hitzeschmerzschwelle des QST-Protokolls begonnen (70, 71, 117). Gefolgt von der Testung der Konditionierten Schmerzmodulation (Conditioned Pain Modulation, CPM) und der Versetzten Analgesie (Offset Analgesie, OA). Sowohl im Anschluss an die CPM-Testung als auch im Anschluss an die OA-Testung erfolgten fünf Nachmessungen der Effektdauer mit einem Interstimulus Intervall von einer Minute.

3.4 Allgemeine Anamnese und Symptomerfassung

Jede Untersuchung bestand zu Beginn aus der Erhebung der Charakteristika. Mittels eines Screening-Bogens wurden Ein- und Ausschlusskriterien, demographische und studienbezogene Daten erfasst. Zusätzlich wurden die Patienten zur Symptomerfassung

aufgefordert in einer Körperschemaabbildung, die in Abbildung 2 zu sehen ist einzutragen, wo sie zum aktuellen Testzeitpunkt Missempfindungen oder Schmerzen hatten. Bei bestehenden Schmerzen oder Dysästhesien sollte im Anschluss nach der Intensität (Numerische-Rating-Skala (NRS) von 0-10), Schmerzqualität (Brennen, elektrische Stöße, schmerzhaft Kälte) sowie der Qualität und Intensität der Dysästhesien (Kribbeln, Stecknadeln, Taubheitsgefühl, Juckreiz) gefragt werden (entsprechend DN4 Fragebogen (118)). Zum Zeitpunkt der Testung hatte keiner der Patienten Schmerzen.

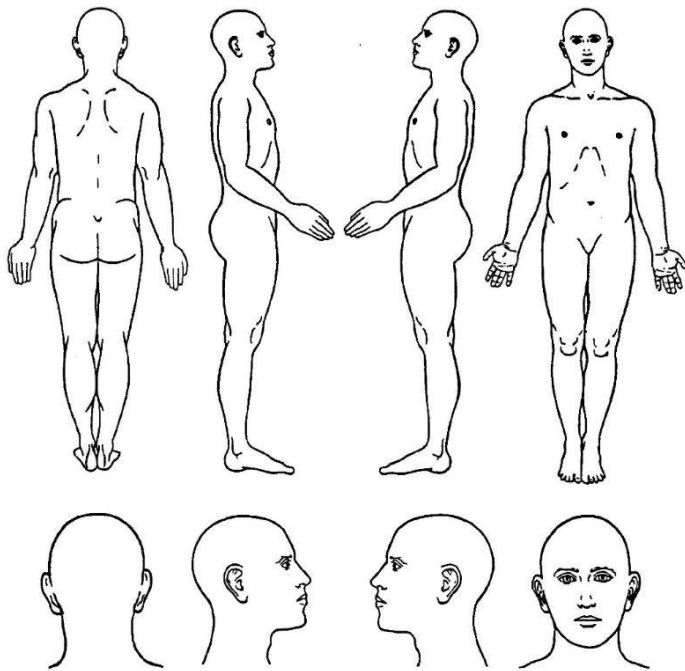


Abbildung 2 Körperschemaabbildung zur Eintragung möglicher sensibler Symptome oder Ausfälle

3.5 Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle

Die Hitzeschmerzschwelle wurde beidseits nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbands Neuropathischer Schmerz (DFNS), Quantitativ Sensorische Testung, durchgeführt (119, 120). Der Applikationsort des Kontakthitzestimulus war der Bereich des volaren Unterarms mittig zwischen Handgelenk und Ellenbeuge. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle (Heat Pain Threshold, HPT) erfolgte mit dem *Thermal Sensory Analyzer* (TSA; 2001-II, Ramat Yishai, Israel), siehe Abbildung 3. Durch die Thermode des Geräts (Fläche von 9,0cm²) wurde eine ansteigende Kontakthitze im Testareal von 32°C bis maximal 50°C mit einer Temperaturrampe von 1°C/s appliziert. Der Teilnehmer wurde aufgefordert, die Messung per Mausklick zu beenden, sobald eine beginnende, schmerzhaft Wärmeempfindung auftrat, die als „Stechen, Brennen, Ziehen oder Bohren“

wahrgenommen wurde. Die HPT wurde dreimalig getestet und durch Bildung des Mittelwerts der drei Messungen ermittelt.



Abbildung 3 Thermal Sensory Analyzer (TSA, 2001-II, Ramat Yishai, Israel)

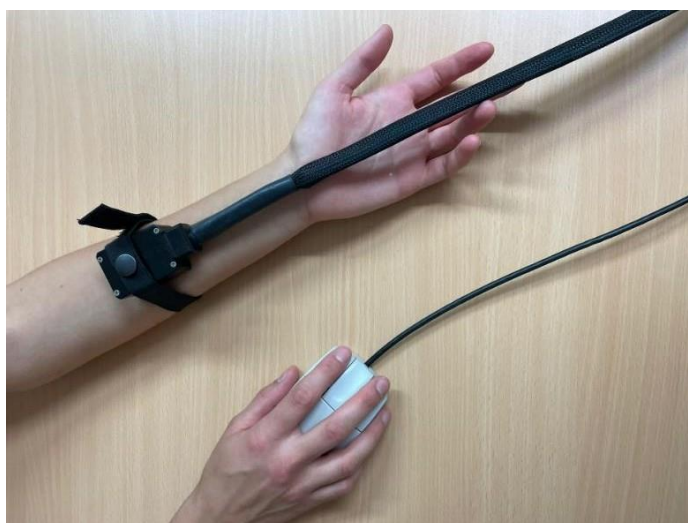


Abbildung 4 Testung der Hitzeschmerzwelle, Versuchsaufbau

3.6 Erfassung von Schmerzkontrollmechanismen

3.6.1 Konditionierte Schmerzmodulation (Conditioned Pain Modulation (CPM))

Das in der vorliegenden Studie angewandte CPM-Paradigma orientiert sich an den publizierten standardisierten Instruktionen (74, 75). Hierbei wurde ein akuter nozizeptiver Reiz oberhalb der Schmerzschwelle als Teststimulus gleichzeitig mit einem zeitlich länger andauernden konditionierenden Stimulus oberhalb der Schmerzschwelle dargeboten (121). Der CPM-Effekt äußerte sich, wenn eine abgeschwächte Antwort auf den Teststimulus (niedrigeres Schmerzrating des schmerzhaften, akuten, nozizeptiven Reizes oberhalb der Schmerzschwelle) im Vergleich zur Baseline-Erfassung des gleichen Stimulus erreicht werden konnte.

Als Teststimulus wurde ein 30 Sekunden andauernder Kontakthitzestimulus dargeboten (*Thermal Sensory Analyzer* (TSA; 2001-II, Ramat Yishai, Israel)). Die individuelle Intensität wurde durch vorherige Testung der Hitzeschmerzschwelle festgelegt. Die Temperatur des Teststimulus errechnete sich wie folgt: individuell ermittelte Hitzeschmerzschwelle + 3°C oder maximal 46°C, falls die individuelle Bestimmung des Teststimulus diese Temperaturobergrenze überschritt. Als Stimulationsort diente der mittlere Bereich des volaren Unterarms (mittig zwischen Handgelenk und Ellenbeuge). Der Teststimulus entsprach somit einem Schmerzrating von ca. 40/100 auf der verbalen numerischen Ratingskala. Als konditionierender Stimulus wurde bei allen Studienteilnehmern ein Gefäß mit Wasser mit einer Temperatur von 43°C verwendet (Abbildung 6).

Das Design des CPM-Paradigmas ist in Abbildung 5 dargestellt. Zunächst wurde der Teststimulus einzeln für 30 Sekunden dargeboten. Während der Applikation war es die Aufgabe des Studienteilnehmers, viermal in Folge die Schmerzintensität auf einer NRS von 0-100 zu schätzen. Einmal zu Beginn der Applikation und nachfolgend alle 10 Sekunden. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 6 exemplarisch dargestellt.

Im Anschluss an die Bestimmung des Baseline-Ratings wurde ein Interstimulus Intervall von mindestens 5 Minuten eingehalten, um Sensibilisierungseffekte zu vermeiden. Nach dieser Zeit tauchte der Studienteilnehmer die kontralaterale Hand bis zum Handgelenk für 60 Sekunden in ein mit Wasser gefülltes Gefäß. Das Wasser war auf 43°C temperiert. Nach 30 Sekunden im Wasserbad wurde nun erneut der Teststimulus am gleichen Testareal dargeboten, sodass konditionierender und Teststimulus gleichzeitig für 30 Sekunden appliziert wurden. Nach Ablauf dieser 30 Sekunden wurden beide Stimuli gleichzeitig beendet. Während der Einzelapplikation des Konditionierenden Stimulus sollte der Studienteilnehmer die Schmerzintensität einmal zu Beginn und im Anschluss alle 10 Sekunden (insgesamt viermal)

auf der NRS von 0-100 bewerten. Sobald der Teststimulus parallel dazu dargeboten wurde, sollte der Studienteilnehmer erneut die Schmerzintensität des Teststimulus einmal zu Beginn und im Anschluss alle 10 Sekunden (insgesamt viermal) bewerten.

Der CPM Effekt wurde aus der NRS-Einschätzung der Studienteilnehmer nach folgender Formel ermittelt (74):

$$\text{CPM score: } \Delta \text{NRS}_{\text{teststimulus}} = \text{meanNRS}_{\text{testphase1-4}} - \text{meanNRS}_{\text{baseline1-4}}$$

Ein negativer CPM-Score deutet hierbei auf eine endogene schmerzhemmende Reaktion hin.

Dieses Vorgehen wurde bei allen Studienteilnehmern beidseits durchgeführt.

3.6.2 CPM-Effekt in den ersten Minuten nach Aktivierung

Im Anschluss an die eigentliche Testung wurde in einem Abstand von je einer Minute Interstimulus Intervall die Applikation des Teststimulus für 30 Sekunden fünfmal wiederholt. Die letzte Gabe des Teststimulus endete somit 7,5 Minuten nach der Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung durch den konditionierenden Reiz. Auch hier war es wieder die Aufgabe der Studienteilnehmer, die Schmerzintensität einmal zu Beginn und anschließend alle 10 Sekunden erneut einzuschätzen. Dieses Vorgehen schlossen wir an die eigentliche CPM-Testung an, um festzustellen, wie sich die schmerzhemmende Reaktion bei den Studienteilnehmern darauffolgend verhielt (Abbildung 5).

Um den CPM-Score zum jeweiligen Zeitpunkt zu ermitteln, wurde erneut oben genannte Formel herangezogen. Die jeweilige Differenz zum Baseline CPM-Score konnte nun die Änderung der endogenen schmerzhemmenden Reaktion im Testverlauf aufzeigen.

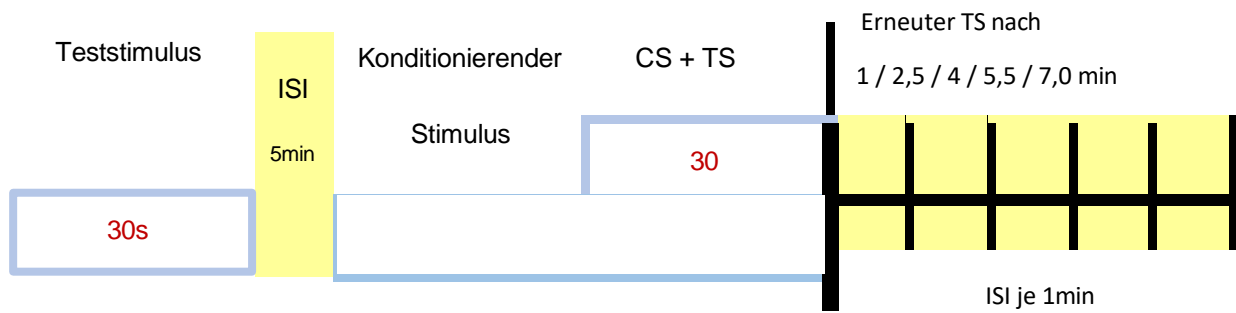


Abbildung 5 Ablauf der CPM-Testung inklusive Testung des CPM-Effektes in den ersten Minuten nach Aktivierung, ISI=Interstimulusintervall (5 Minuten), CS=Konditionierender Stimulus, TS=Teststimulus



Abbildung 6 Testung der konditionierten Schmerzhemmung (CPM), Versuchsaufbau

3.6.3 Offset Analgesie

Die Offset Analgesie (OA) ist ein weiterer Test zur Untersuchung der endogenen Schmerz-inhibition. Das Design der Paradigmen ist in der Abbildung 8 dargeboten, für den Versuchsaufbau siehe Abbildung 7. Eine Serie von Reizen wurde in der folgenden Reihenfolge und Intensität auf den mittleren volaren Unterarm (mittig zwischen Handgelenk und Ellenbeuge) dargeboten: zunächst wurde für 5 Sekunden die Baseline-Temperatur von 35°C dargeboten, darauf folgten 5 Sekunden bei 46°C, 5 Sekunden bei 48°C und schließlich 20 Sekunden bei 46°C. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert den Hitzeschmerz alle 5 Sekunden auf der NRS 0-100 einzuschätzen (für die 5s langen Reize jeweils Einmal und während dem 20s langen Reiz viermal).



Abbildung 7 Testung der Offset Analgesie (OA), Versuchsaufbau

Der OA-Effekt wurde nach folgender Formel ermittelt:

$$\text{OA score: } \Delta \text{NRS}_{\text{teststimulus}} = \text{meanNRS}_{46^{\circ}\text{C N}^{\circ}2} - \text{meanNRS}_{46^{\circ}\text{C N}^{\circ}1}$$

Ein negativer OA-Score deutet hierbei auf eine Schmerz-inhibition hin.

Dieses Vorgehen wurde bei allen Studienteilnehmern auf beiden Seiten durchgeführt.

Zum Vergleich gab es vor dem eigentlichen Testtrial eine als Baselinetrial bezeichnete Serie aus einem neutralen Reiz und drei schmerzhaften Reizen. Zunächst wurde für 5 Sekunden die Baseline-Temperatur von 35°C appliziert, darauf folgten 5 Sekunden bei 46°C, 5 Sekunden bei 48°C und schließlich 20 Sekunden bei 35°C (Baseline-Temperatur als klar nicht schmerzhafter Reiz). Auch hier wurden die Studienteilnehmer aufgefordert alle 5 Sekunden ein Rating abzugeben.

Nach dem Testtrial erfolgte als dritter Durchgang eine als „Adaptation-Trial“ bezeichnete Abfolge aus einem neutralen Reiz und einem schmerzhaften Reiz: 35°C für 5 Sekunden und anschließend 46°C für 30 Sekunden (die Applikationszeit des 46°C Stimulus entspricht der Summe der Sekunden der schmerzhaften Reize im Test Trial). Hiermit sollte die Höhe der Schmerzreduktion durch OA mit der Höhe von Adaptationseffekten durch einen konstanten Reiz verglichen werden (110).

Zwischen den einzelnen Trials und vor dem Wechsel der Körperseite wurde ein Interstimulus Intervall von mindestens 5 Minuten eingehalten, um Sensibilisierungs- und Adaptationseffekte zu vermeiden.

3.6.4 OA-Effekt in den ersten Minuten nach Aktivierung

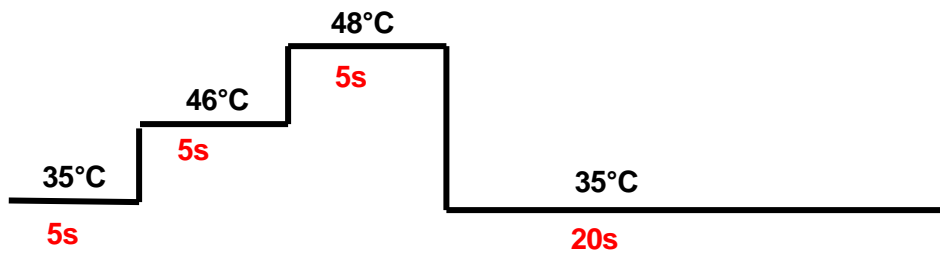
Direkt im Anschluss an die eigentliche Testung wurde in einem Abstand von je 1 Minute Interstimulus Intervall die Applikation des Teststimulus von 46°C für 20 Sekunden fünfmal wiederholt. Auch hier war es die Aufgabe der Studienteilnehmer, die Schmerzintensität einmal zu Beginn und anschließend alle 5 Sekunden erneut einzuschätzen. Dieses Vorgehen schlossen wir an die eigentliche OA-Testung an, um festzustellen, wie sich die durch die OA ausgelöste, endogene Schmerzhemmung bei den Studienteilnehmern im darauffolgenden Zeitraum veränderte.

Um den OA-Score zum jeweiligen Zeitpunkt zu ermitteln, wurde oben genannte Formel wie folgt herangezogen:

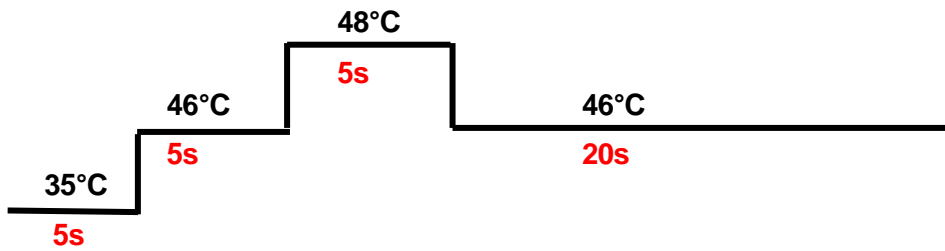
$$\text{OA score: } \Delta \text{NRS}_{\text{teststimulus}} = \text{meanNRS}_{46^{\circ}\text{C Min1/2/3/4/5}} - \text{meanNRS}_{46^{\circ}\text{C N}^{\circ}1}$$

Ein negativer OA-Score deutete hierbei auf eine anhaltende Schmerzhemmung über den jeweiligen Zeitraum hin.

Baseline Trial



Test-Trial



Adaptation Trial

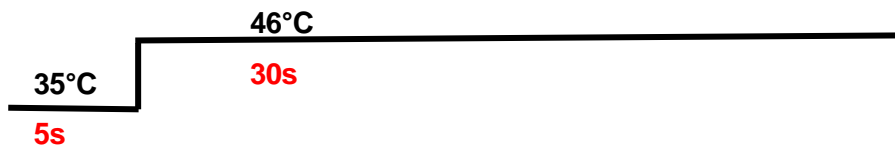


Abbildung 8 Ablauf der Trials des OA-Testparadigmas mit Informationen über die jeweiligen Applikationszeiten und Temperaturen. Das Test-Trial wurde zur Berechnung der OA-Scores benutzt.

3.7 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 Probanden-Kollektiv mit Hilfe einer deskriptiven Analyse hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung sowie CPM- und OA-Scores beschrieben. Das Alter der Gruppen wurde mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Die Lokalisation der Gehirnläsionen der Patientengruppe wurde in einer Häufigkeitstabelle dargestellt (Tabelle-3).

Danach wurden die Daten mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung überprüft. Pro Gruppe gab es je 6 Messzeitpunkte pro Körperseite für die CPM-, sowie die OA-Testung (insgesamt 24 Messungen). Bei den Patienten waren die Scores von 8 der 24 Messzeitpunkte normalverteilt. Bei den Gesunden waren die Scores von 21 der 24 Messzeitpunkte normalverteilt. Die Verletzung der Normalverteilung ist am ehesten durch Ausreißer bei gleichzeitig geringer Probandenanzahl begründet. Unter der Annahme, dass alle Teilnehmenden die Testungen richtig durchgeführt haben, die Ausreißer also korrekte Messwerte sind, wurden keine Werte ausgeschlossen. Es wurde eine Z-Transformation der Testergebnisse der Patienten durchgeführt und die Fragestellung 1 wurde für diese Gruppe sowohl mit den ursprünglichen Ergebnissen als auch mit den z-transformierten Ergebnissen durchgeführt. Im Vergleich zeigten sich keine Signifikanzunterschiede. Zudem konnten bereits diverse Studien zeigen, dass die ANOVA robust gegenüber der Verletzung der Normalverteilung ist (122, 123). Die Auswertung erfolgte anhand der erhobenen, nicht z-transformierten Daten. Darüber hinaus zeigte sich ein Ausreißer im Datensatz der Patienten für die CPM-Testung der kontraläsionalen Körperseite (siehe Abbildung 11, Probandennummer P_003). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass alle an der Studie teilnehmenden Personen die Anweisungen verstanden und dementsprechend die Testungen korrekt durchgeführt haben. Zudem zeigten sich die übrigen Messwerte der betroffenen Person (CPM ipsiläsional, OA bds.) unauffällig. Dementsprechend wurden keine Versuchspersonen von der Analyse ausgeschlossen.

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung, ob es Unterschiede in der körpereigenen Schmerzhemmung von Patienten nach Schlaganfall zwischen der kontraläsionalen (symptomatischen) und ipsiläsionalen (nicht symptomatischen) Seite gibt, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (rmANOVA) mit dem Innersubjektfaktor „Körperseite“ durchgeführt. Die Vergleiche der beiden Körperseiten wurden für die OA- und CPM-Scores zu jedem Zeitpunkt (Testzeitpunkt und Nacheffekte) mit separaten rmANOVAs analysiert. Dieses Vorgehen wurde auch für den Vergleich der Körperseiten der gesunden Kohorte verwendet.

Daraufhin wurde aus den Werten der beiden Körperseiten der gesunden Kohorte ein mittlerer CPM- und OA-Score errechnet.

In der zweiten Fragestellung sollte gezeigt werden, ob sich die körpereigene Schmerzhemmung nach Schlaganfall von der körpereigenen Schmerzhemmung der Gesunden unterscheidet. Hierfür wurde eine einfaktorielle ANOVA angewandt. Verglichen wurden die gemittelten Werte beider Körperseiten der CPM- und OA-Scores der gesunden Kohorte, mit den Scores der Patientenkohorte, getrennt nach kontraläsionaler und ipsiläsionaler Seite. Die unabhängige Variable war die Gruppenzugehörigkeit.

Fragestellung 3 sollte beantworten, wie lange die körpereigenen, schmerzhemmenden Mechanismen aktiv bleiben, nachdem diese aktiviert wurden. Diese Frage wurde mit der Durchführung einer ANOVA mit Messwiederholung analysiert. Um auszuwerten, welche Zeitpunkte der Nachmessungen der CPM- und OA-Effekte sich unterschieden, wurde eine Post-Hoc Analyse der paarweisen Vergleiche der einzelnen Testzeitpunkte durchgeführt. Die Durchführung der ANOVA erfolgte getrennt nach Gruppe und Schmerzparadigma. Für die Patienten wurde zusätzlich getrennt nach ipsi- und kontraläsionaler Seite.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die Untersuchungen wurden an 30 gesunden Probanden und 18 Patienten innerhalb der ersten 14 Tage nach einem Schlaganfall durchgeführt. In der Gruppe der Patienten zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung, in der Gruppe der gesunden Teilnehmenden war dies jedoch nicht der Fall (10 männliche, 20 weibliche Probanden). Zum Zeitpunkt der Untersuchung war das mittlere Alter der Gesunden signifikant geringer als das der Patienten ($p < 0,001$). Das Alter der Patienten betrug im Mittel $66,39 \pm 11,84$ Jahre (min/max.: 48 Jahre/90 Jahre, $n = 9$ männlich) und war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt ($p = 0,761$). Das Alter der gesunden Probanden betrug im Mittel $53,57 \pm 5,03$ Jahre (min/max.: 45 Jahre/69 Jahre, $n = 10$ männlich, 20 weiblich) und war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($p = 0,029$).

Die Häufigkeitsverteilung der Infarktlokalisierung ist in Tabelle 3 abgebildet. Für jeden Patienten ist die Infarktlokalisierung anhand der klinisch vorhandenen Bildgebung (cCT, cMRT) nach Stromgebiet, Hemisphäre sowie kortikaler/subkortikaler Lokalisation dargestellt. 14 Patienten hatten einen Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri media. Von diesen waren 4 kortikal rechts lokalisiert und einer dieser Patienten hatte gleichzeitig einen rechtsseitigen kortikalen Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri anterior. 10 Patienten hatten einen subkortikalen Infarkt im

Stromgebiet der A. cerebri media. Davon 5 links- und 5 rechtsseitig. Von diesen wiederum hatte ein Patient gleichzeitig einen linksseitigen kortikalen Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri posterior. Ein Patient hatte einen rechtsseitigen kortikalen Infarkt der A. cerebri anterior. Ein Patient hatte einen rechtsseitigen subkortikalen Infarkt der A. cerebri posterior. Zwei Patienten hatten einen Infarkt der A. Basilaris, davon einer rechts und einer links.

Die Symptome der Patienten sind mit der jeweiligen Infarktlokalisierung und dem Testzeitpunkt nach Schlaganfall (in Tagen) in Tabelle 4 aufgelistet. Kein Patient litt zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Schmerzen als Folge des Schlaganfalls.

Patienten	Infarktlokalisierung													
	A. Cerebri Anterior				A. Cerebri Media				A. Cerebri posterior				A. Basilaris	
	Kortikal		Subkortikal		Kortikal		Subkortikal		Kortikal		Subkortikal		re	li
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li		
01								X						
02													X	
03							X							
04							X							
05							X							
06											X			
07								X						
08														X
09					X									
10							X					X		
11					X									
12								X						
13								X						
14	X				X									
15								X						
16					X									
17	X													
18							X							

Tabelle 3 Häufigkeitstabelle der Infarktlokalisierungen unterteilt nach Versorgungsgebiet, sowie kortikal und subkortikal.

Patienten	Infarktlokalisierung	Zeitpunkt Testung (Tage nach Schlaganfall)	Symptome zum Zeitpunkt des Schlaganfalls
1	A. Cerebri Media, subkortikal, links	14	Hemiparese rechts
2	A. Basilaris, rechts	12	Hemiparese links
3	A. Cerebri Media, subkortikal, rechts	8	Hemiparese links, Dysarthrie
4	A. Cerebri Media, subkortikal, rechts	14	Hemiparese links, Dysarthrie
5	A. Cerebri Media, subkortikal, rechts	14	Hemiparese links
6	A. Cerebri posterior, subkortikal, rechts	7	Gangstörung, Hemiparese rechts, Hypästhesie rechts, optisches Flimmern
7	A. Cerebri Media, subkortikal, links	3	Aphasie, Paraparese der oberen Extremitäten
8	A. Basilaris, links	3	Doppelbilder, Gesichtsfeldausfälle
9	A. Cerebri Media, kortikal, rechts	6	Hemiparese links, nicht näher bezeichnete Sensibilitätsstörungen
10	A. Cerebri Media, subkortikal, rechts; A. cerebri posterior, subkortikal, links	12	Hemiparese und Hypästhesie links
11	A. Cerebri Media, kortikal, rechts	8	Neglect, Hemiparese und Anästhesie links, Hemianopsie, Babinski pos.
12	A. Cerebri Media, subkortikal, links	4	faziale Mundastschwäche rechts, expressive Aphasie, latente Armparese rechts
13	A. Cerebri Media, subkortikal, links	7	Hemiparese und Anästhesie rechts, Wortfindungsstörungen und motorische Aphasie
14	A. Cerebri Media, kortikal, rechts; A. Cerebri Anterior, kortikal, rechts	2	motorische Aphasie, Hemiparese links
15	A. Cerebri Media, subkortikal, links	4	Hemiparese und Anästhesie links, Wortfindungsstörungen und motorische Aphasie
16	A. Cerebri Media, kortikal, rechts	1	Dysarthrie, faziale Mundastschwäche und Hemiparese links
17	A. Cerebri Anterior, kortikal, rechts	4	Wortfindungsstörungen, Sensibler Neglect links
18	A. Cerebri Media, subkortikal, rechts	4	beinbetonte Hemiparese links

Tabelle 4 Infarktlokalisierung, Zeitpunkt der Testung, Symptome zum Zeitpunkt des Schlaganfalls

4.2 Seitenunterschiede in den Effekten der CPM und der OA

In Frage 1 wurden die CPM- und OA-Scores für die Patienten und die Gesunden getrennt auf Unterschiede zwischen den Körperseiten untersucht. Hierfür wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Körperseite, für beide Gruppen (Gesunde, Patienten nach Schlaganfall) durchgeführt. Der Zwischensubjektfaktor war die Gruppenzugehörigkeit. Die Vergleiche erfolgten für jeden Messzeitpunkt.

Für die Gruppe der gesunden Teilnehmenden wurde die rechte mit der linken Körperseite verglichen; für die Gruppe der Patienten wurde die symptomatische mit der nicht symptomatischen Körperseite verglichen.

Da die Voraussetzung der Sphärizität verletzt war, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen.

Bei der gesunden Kohorte zeigten sich zu keinem Testzeitpunkt signifikante Seitenunterschiede zwischen der rechten und linken Körperhälfte bei den CPM- und OA-Testungen. Die Werte waren dauerhaft negativ (siehe Tabellen 5 und 6). Dies spricht für eine erfolgreiche Aktivierung der körpereigenen Schmerzhemmung über den gesamten Zeitraum der Testung mit beiden Testparadigmen.

In der Patientenkohorte gab es für die CPM keine statistisch signifikanten Seitenunterschiede. Jedoch waren die Mittelwerte der CPM-Scores auf der kontraläsionalen Seite zu allen Zeitpunkten positiv. Dies weist auf eine Schmerzverstärkung hin. Auf der ipsiläsionalen Seite war der Mittelwert zum Zeitpunkt Post 1 positiv, während die CPM-Scores zu den anderen gemessenen Zeitpunkten negativ waren, was einer Schmerzhemmung entspricht (siehe Tabellen 5 und 6).

Für den Zeitpunkt 2 (2,5 Minuten nach Aktivierung) der OA bei den Patienten konnte ein signifikanter Seitenunterschied festgestellt werden ($F(1,14) = 7,191, p = 0,018$). Der OA-Score der symptomatischen Körperseite (kontraläsional) betrug im Mittel $-18,53 \pm 25,88$. Der OA-Score der nicht symptomatischen Körperseite (ipsiläsional) betrug im Mittel $-3,78 \pm 18,25$ (siehe Tabelle 6).

Die Ergebnisse der CPM-Scores, getrennt nach Kohorte und Körperseite, sind in den Abbildungen 9 und 11 dargestellt. Die Ergebnisse der OA-Scores, getrennt nach Kohorte und Körperseite, sind in Abbildung 10 und 12 dargestellt.

Um Hinweise darauf zu erhalten, welche Ursachen die Seitenunterschiede innerhalb der Patientenkohorte haben, wurde nachträglich ein T-Test für verbundene Stichproben der Baseline-Pain-Rating-Werte für den Testreiz und den konditionierenden Reiz der

Patientenkohorte durchgeführt. Der Innersubjektfaktor war die Körperseite (kontraläsional, ipsiläsional). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied; konditionierender Reiz: $T = -0,388$, $df = 15$, $p = 0,703$; Testreiz: $T = -0,852$, $df = 16$, $p = 0,407$.

Da in der Gruppe der Gesunden zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung signifikante Rechts-Links-Seitenunterschiede gefunden werden konnten, wurden für die Gruppenvergleiche die Mittelwerte beider Körperseiten gebildet und verwendet.

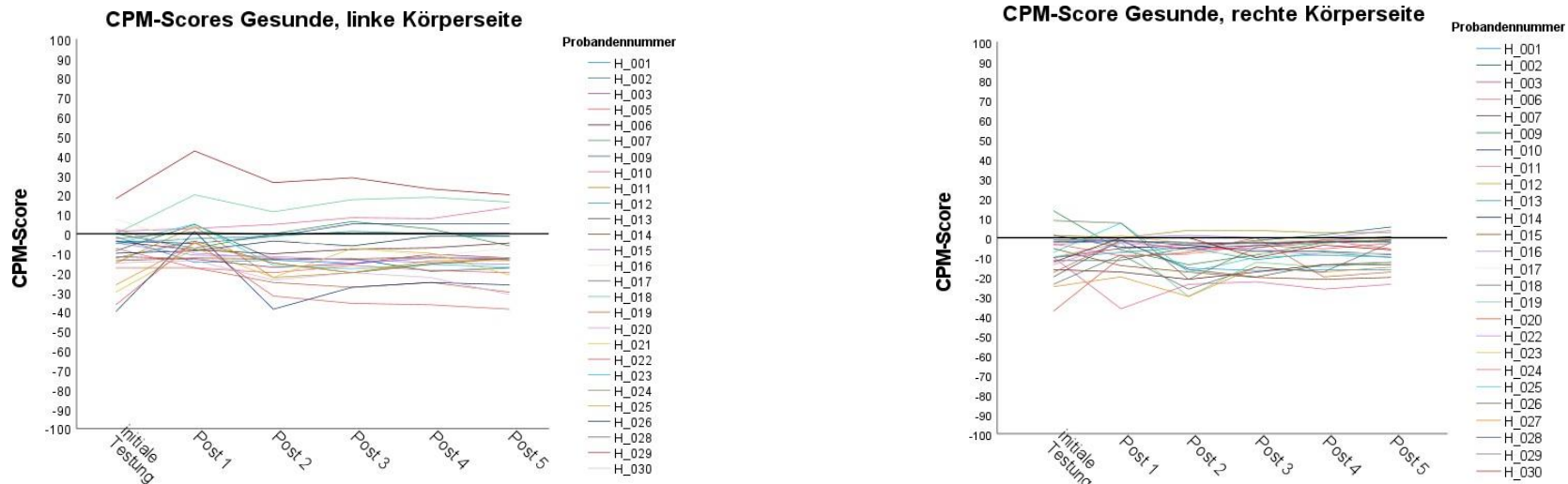


Abbildung 9 CPM-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle gesunden Teilnehmer einzeln. Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung (Jede Testung dauerte 30s, zwischen allen Testungen wurde eine Pause von je einer Minute eingehalten).

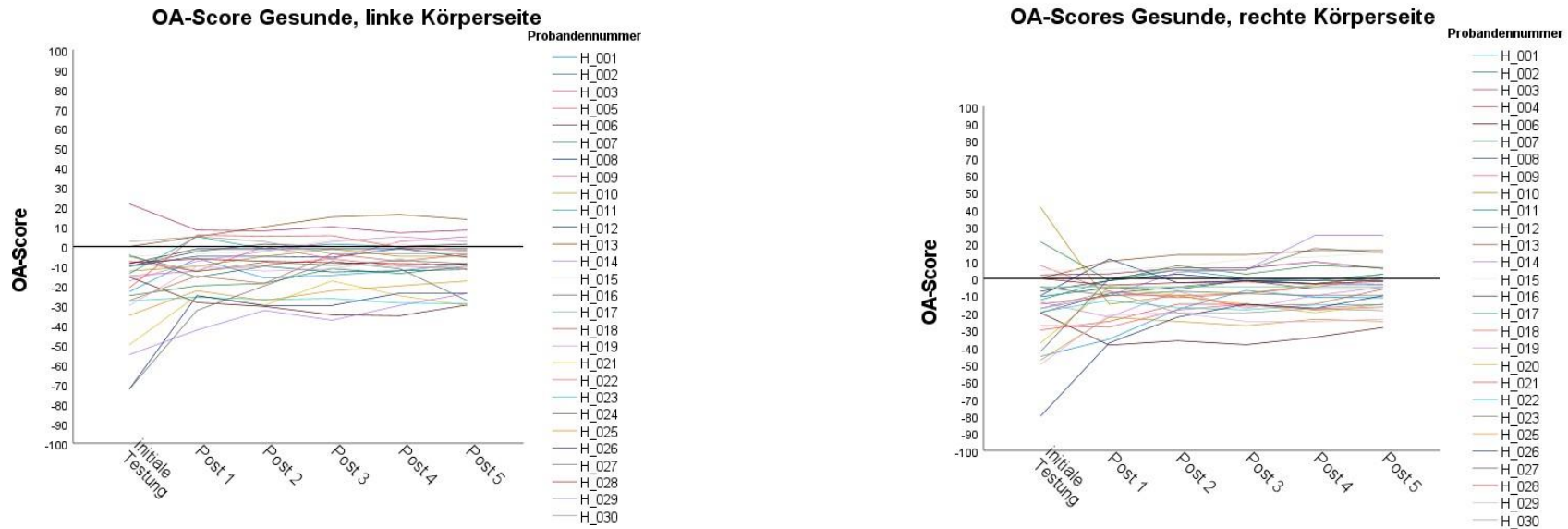


Abbildung 10 OA-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle gesunden Teilnehmer einzeln. Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung (Jede Testung dauert 30s, zwischen allen Testungen wurde eine Pause von je einer Minute eingehalten).

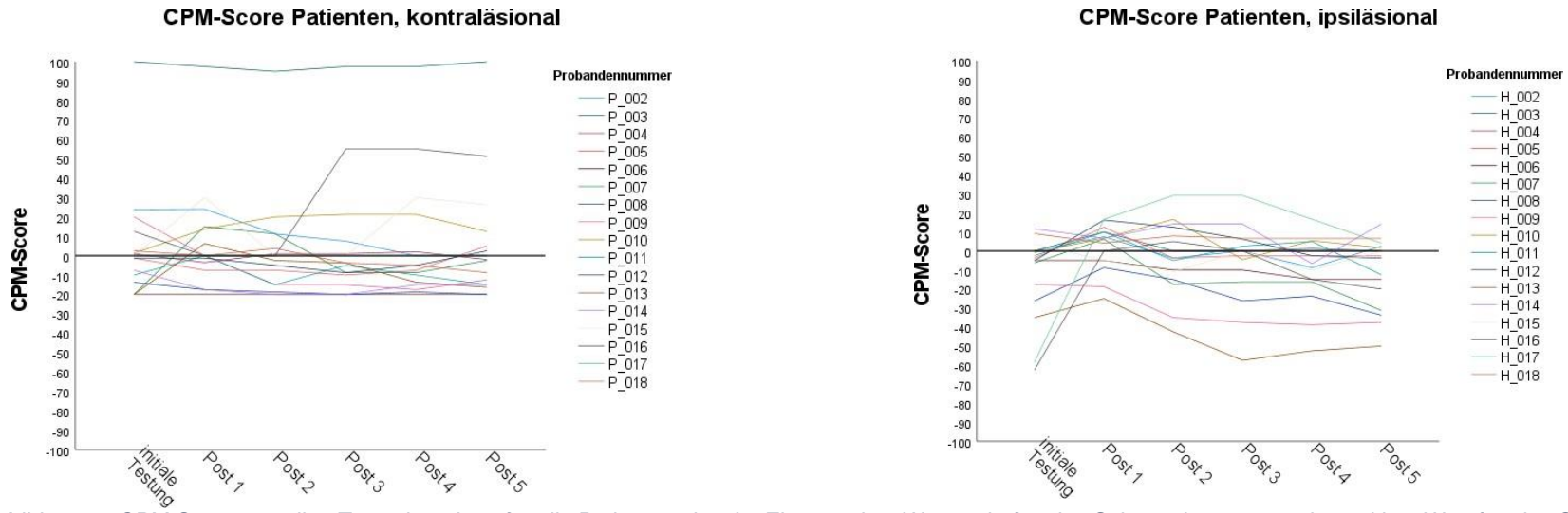


Abbildung 11 CPM-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle Patienten einzeln. Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

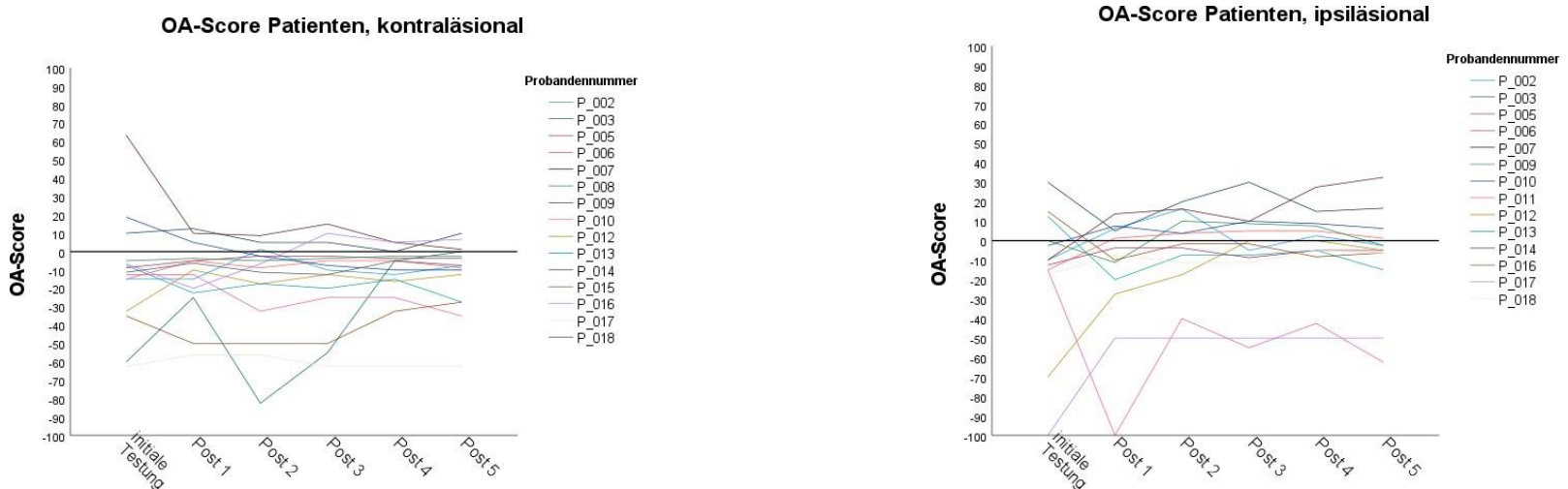


Abbildung 12 OA-Scores zu allen Testzeitpunkten für alle Patienten einzeln. Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

4.3 Gruppenunterschiede in der Aktivität und Dauer der Körpereigenen Schmerzhemmung

In Frage 2 wurden die Mittelwerte beider Körperhälften der gesunden Kohorte mit der kontraläsionalen (symptomatischen) und ipsiläsionalen (nicht symptomatischen) Körperseite der Patientenkohorte auf Gruppenunterschiede untersucht. Für CPM und OA und zu allen Zeitpunkten getrennt. Es wurde eine einfaktorische ANOVA verwendet, um zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Schmerzhemmung zwischen den Gesunden und den Schlaganfallpatienten gab. Die abhängige Variable waren die CPM- und OA-Scores, der Zwischensubjektfaktor (die unabhängige Variable) die Gruppenzugehörigkeit (Gesunde, Patienten nach Schlaganfall). Da die Voraussetzung der Sphärizität verletzt war, wurden die hierfür robuste Welch-ANOVA sowie der Games-Howell post-hoc Test interpretiert.

Laut Welch-ANOVA gab es signifikante Gruppenunterschiede für die Zeitpunkte Post 1 ($F(2;27,46) = 4,00, p=0,03$) und Post 2 ($F(2;25,49) = 3,497, p=0,046$) der CPM. Zum Zeitpunkt Post 1 ($M=-5,59; SD=8,46$) zeigten die Gesunden einen negativen CPM-Score (Schmerzhemmung), während die Patienten ipsiläsional ($M=7,01; SD=27,02$) und kontraläsional ($M=2,0; SD=11,55$) einen positiven CPM-Score (Schmerzverstärkung) aufwiesen. Zum Zeitpunkt Post 2, fand bei den Gesunden eine stärkere Schmerzhemmung ($MW -11,94, SD=9,19$) statt als auf der ipsiläsionalen Körperseite der Patienten ($MW=-3,41, SD=18,04$). Die kontraläsionale Körperseite der Patienten verstärkte den Schmerz ($MW=2,26, SD=26,57$) (siehe Tabelle 5, sowie Abbildung 15). Jedoch gab es laut dem Games-Howell post-hoc Test für beide Testparadigmen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Mittelwerte der CPM-Scores waren bei der gesunden Kohorte zu allen Zeitpunkten negativ (siehe Tabelle 5). Dies entspricht einer Schmerzhemmung über den gesamten Zeitraum der Messung. Für die ipsiläsionale Seite der Schlaganfallpatienten zeigte sich zum Zeitpunkt Post 1 (s.o.) eine Schmerzverstärkung, während die CPM-Scores zu allen anderen Zeitpunkten (initiale Testung, Post 2-5) negativ waren. Dies entspricht einer Schmerzhemmung. Die kontraläsionale Seite der Patientenkohorte zeigte für alle CPM-Testzeitpunkte positive Werte, die einer Schmerzverstärkung über den gesamten Testzeitraum entsprechen (siehe Tabelle 5).

Die CPM-Scores zum Testzeitpunkt der gesunden Kohorte waren ähnlich der ipsiläsionalen Seite der Schlaganfallpatienten (Gesunde: $M= -9,15, SD= 7,92$; ipsiläsional: $M= -11,67, SD= 21,74$). Jedoch kam es auf der ipsiläsionalen Seite der Patienten zum Zeitpunkt Post 1 zu einer Schmerzverstärkung, woraufhin die Schmerzhemmung erst über den Testzeitraum wieder zunahm. Die Schmerzhemmung der Gesunden blieb hingegen über den gesamten

Testzeitraum konstant (siehe Tabelle 5, sowie Abbildung 25). Am Ende des Testzeitraumes war die Schmerzhemmung beider Gruppen wieder auf ähnlichem Niveau. Zudem waren die Standardabweichungen der Gesunden zu allen Zeitpunkten kleiner als die der beiden Körperseiten der Patientenkohorte.

Für die Vergleiche der OA-Scores gab es keinen signifikanten Unterschied. Alle Gruppen zeigten zu allen gemessenen Zeitpunkten eine Schmerzhemmung (siehe Tabelle 6).

Deskriptive Statistik, CPM-Scores			
Testzeitpunkt	Gesunde	Patienten	
	MW beider Körperseiten	kontraläsional	ipsiläsional
Test	M=-9,15 SD=7,92	M=3,96 SD=27,85	M=-11,67 SD=21,74
Post 1	M=-5,59 SD=8,46	M=7,01 SD=27,02	M=2,01 SD=11,55
Post 2	M=-11,94 SD=9,19	M=2,26 SD=26,57	M=-3,41 SD=18,04
Post 3	M=-8,83 SD=7,43	M=3,96 SD=30,12	M=-5,64 SD=19,99
Post 4	M=-9,07 SD=7,70	M=4,97 SD=30,84	M=-9,22 SD=17,15
Post 5	M=-9,47 SD=9,10	M=5,03 SD=30,44	M=-10,42 SD=18,11

Tabelle 5 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der CPM-Scores beider Kohorten zu allen Testzeitpunkten. Negative Werte stehen für eine Schmerzhemmung, positive Werte für eine Schmerzverstärkung.

Deskriptive Statistik, OA-Scores			
Testzeitpunkt	Gesunde	Patienten	
	MW beider Körperseiten	kontraläsional	ipsiläsional
Test	M=-17,76 SD=19,73	M=-14,17 SD=32,52	M=-14,15 SD=30,17
Post 1	M=-10,58 SD=10,56	M=-12,28 SD=19,56	M=-14,69 SD=28,18
Post 2	M=-9,07 SD=10,06	M=-18,53 SD=25,88	M=-6,04 SD=19,82
Post 3	M=-8,12 SD=10,23	M=-14,49 SD=22,71	M=-8,39 SD=23,76
Post 4	M=-7,03 SD=10,13	M=-10,94 SD=17,63	M=-3,51 SD=19,67
Post 5	M=-6,71 SD=9,66	M=-11,23 SD=18,79	M=-9,74 SD=24,75

Tabelle 6 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der OA-Scores beider Kohorten zu allen Testzeitpunkten. Negative Werte stehen für eine Schmerzhemmung, positive Werte für eine Schmerzverstärkung.

Ergebnisse

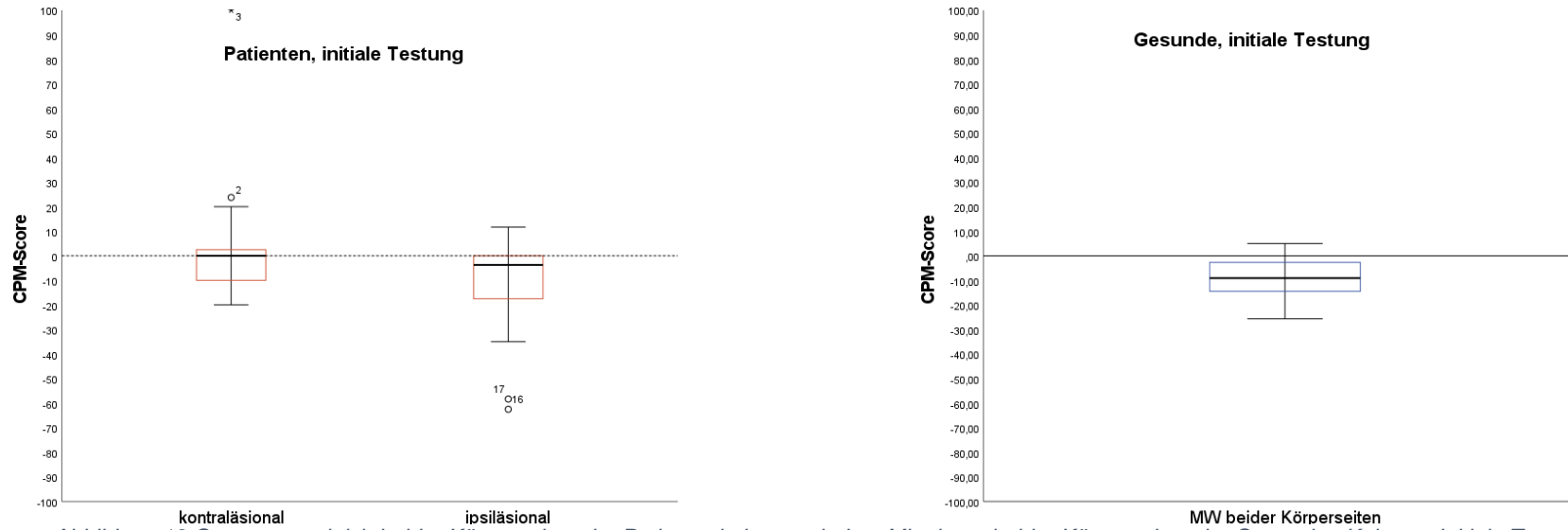


Abbildung 13 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Initiale Testung CPM. Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

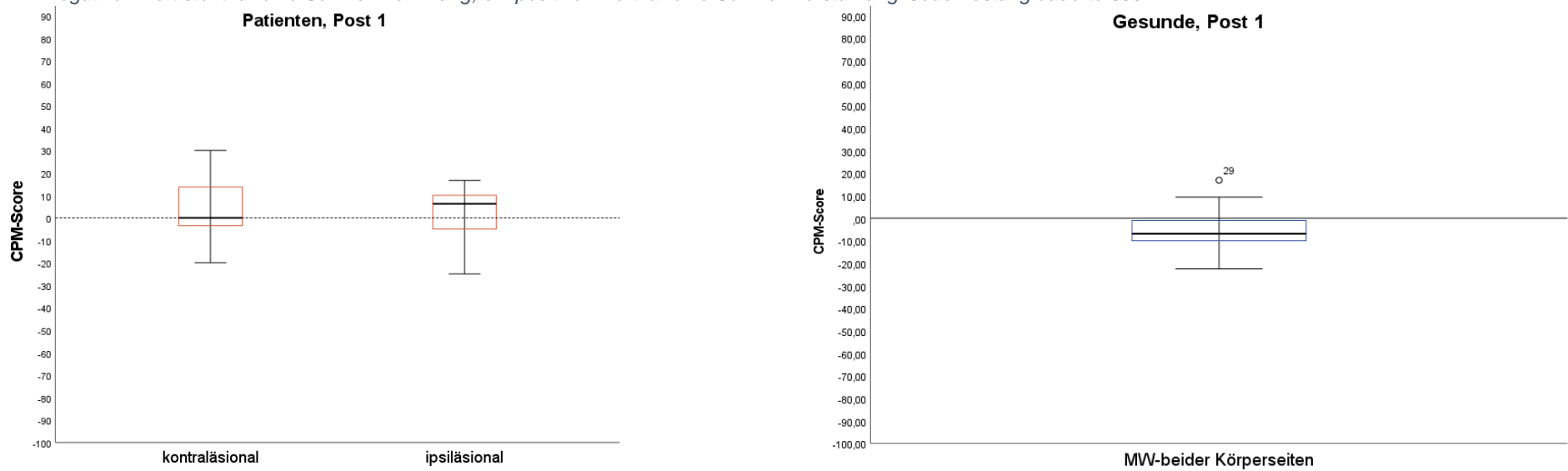


Abbildung 14 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 1 (1min nach initialer Testung CPM). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

Ergebnisse

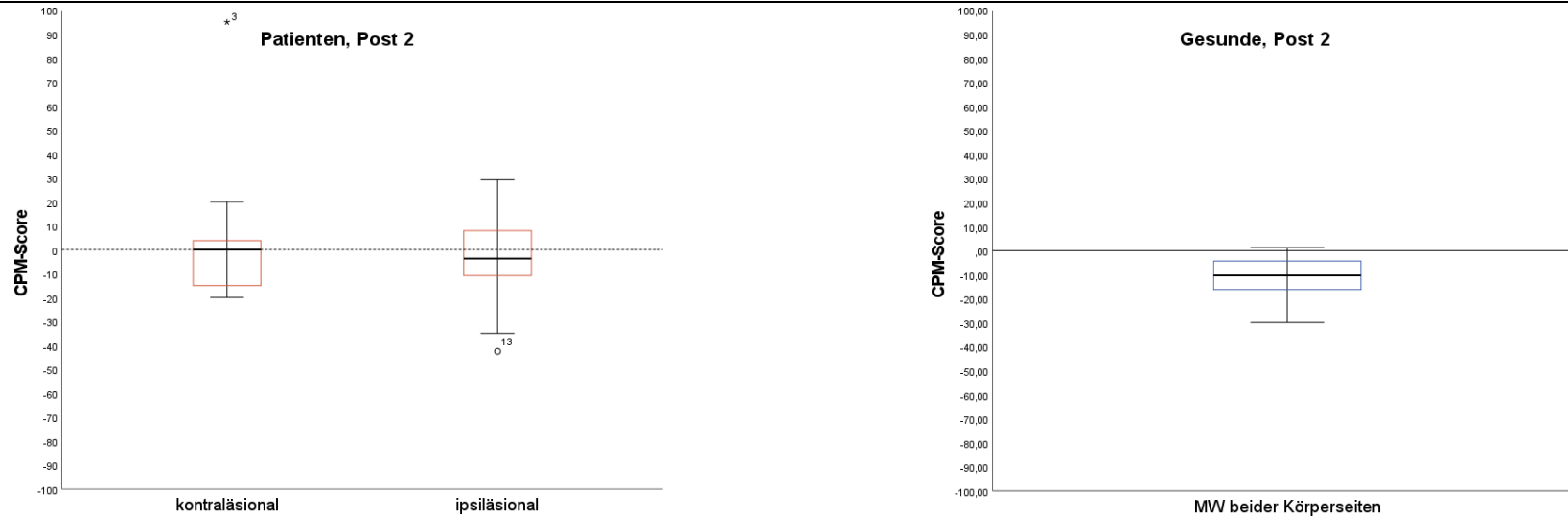


Abbildung 15 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 2 (2,5min nach initialer Testung CPM), . Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

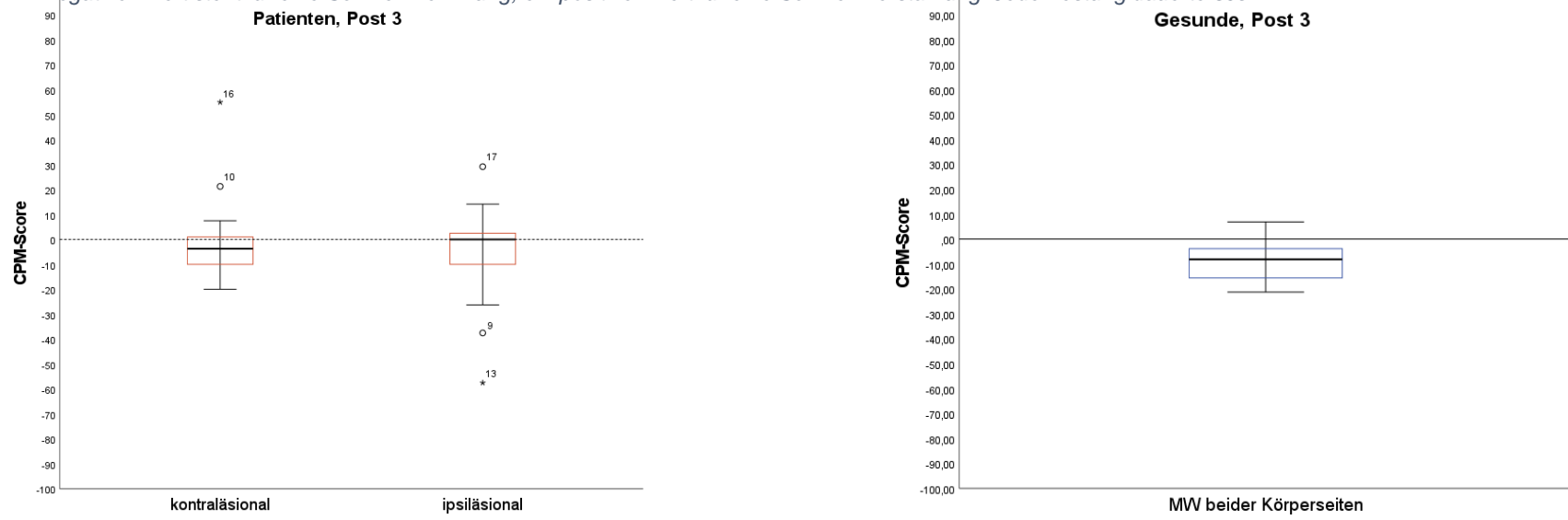


Abbildung 16 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 3 (4min nach initialer Testung CPM). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

Ergebnisse

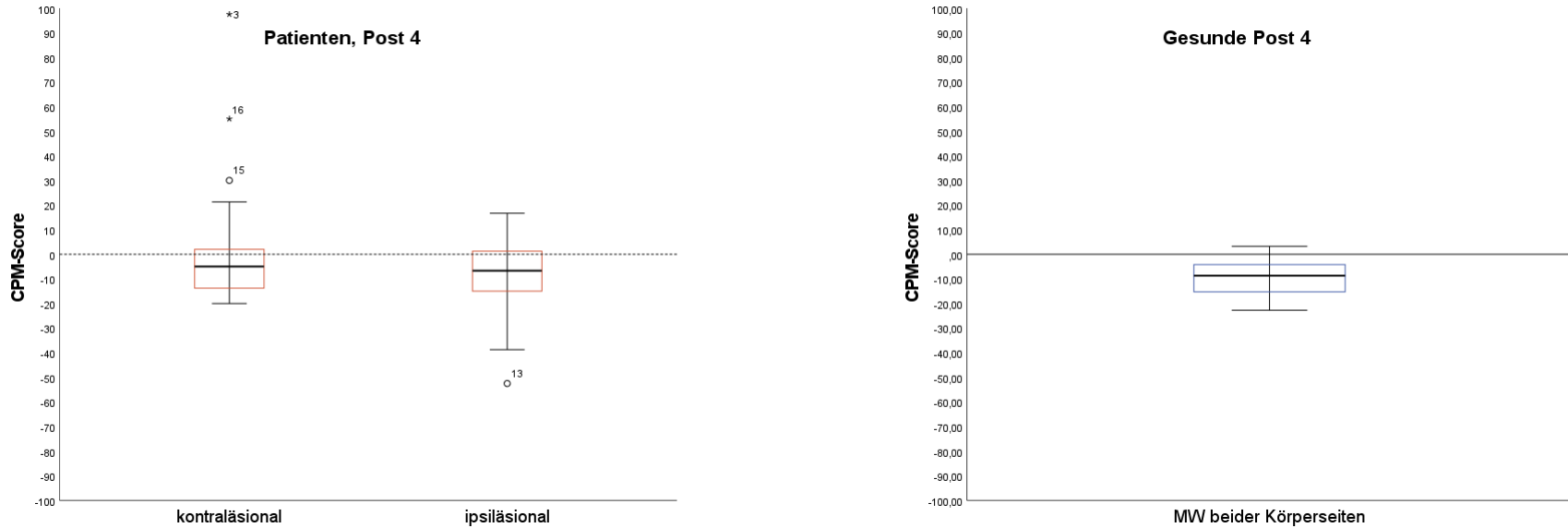


Abbildung 17 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 4 (5,5min nach initialer Testung CPM). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

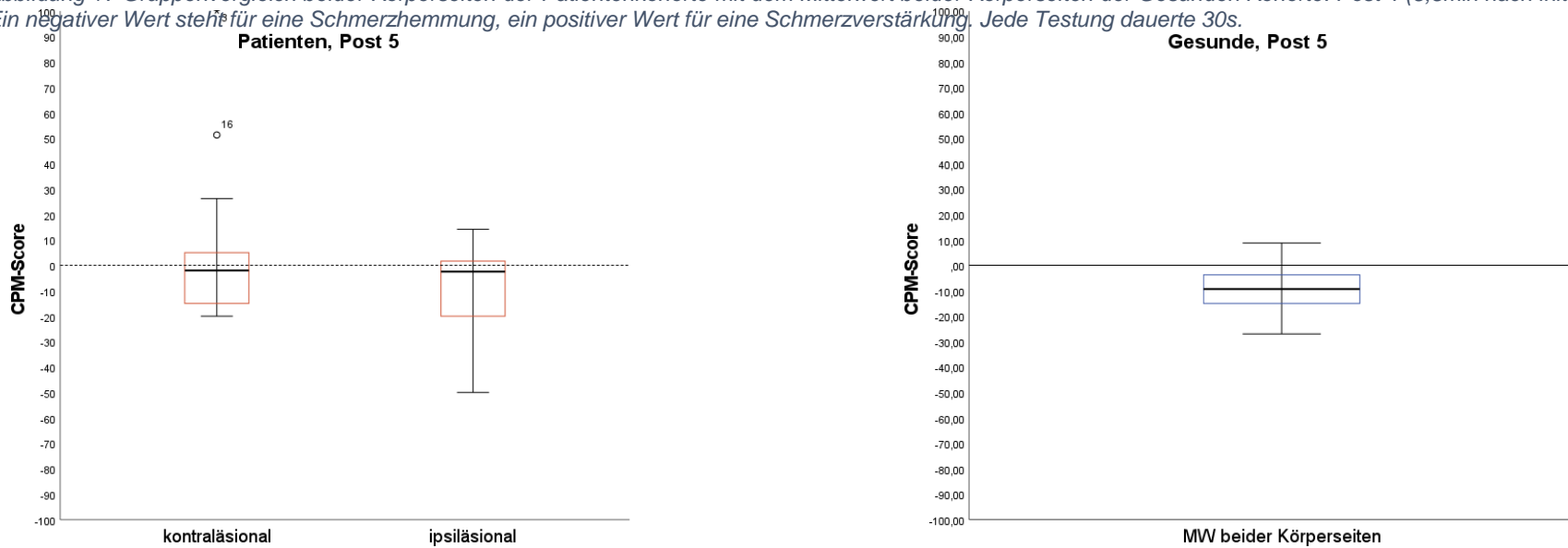


Abbildung 18 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 5 (7min nach initialer Testung CPM). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung. Jede Testung dauerte 30s.

Ergebnisse

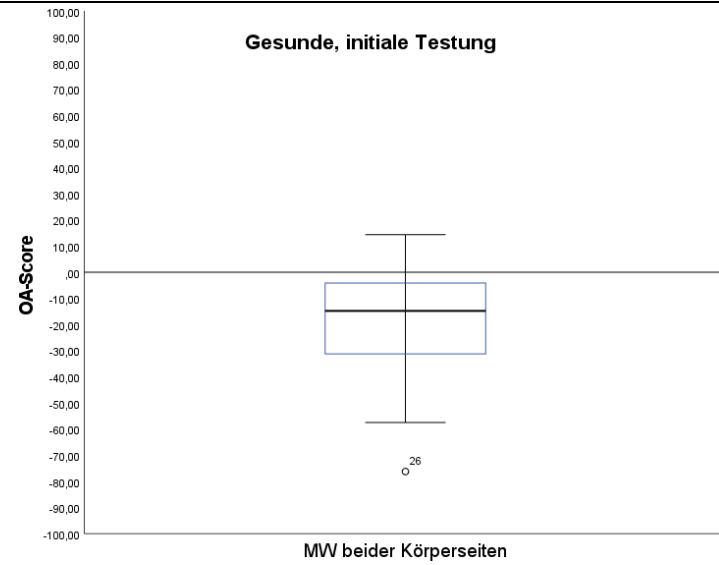
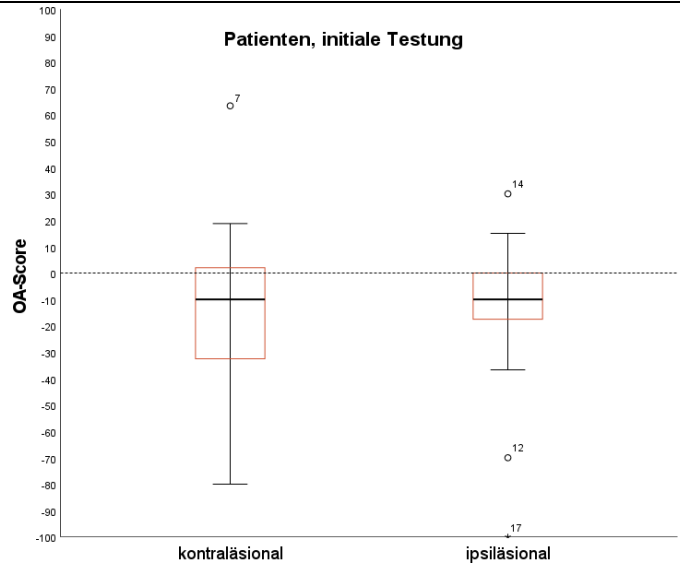


Abbildung 19 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Initiale Testung OA. Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

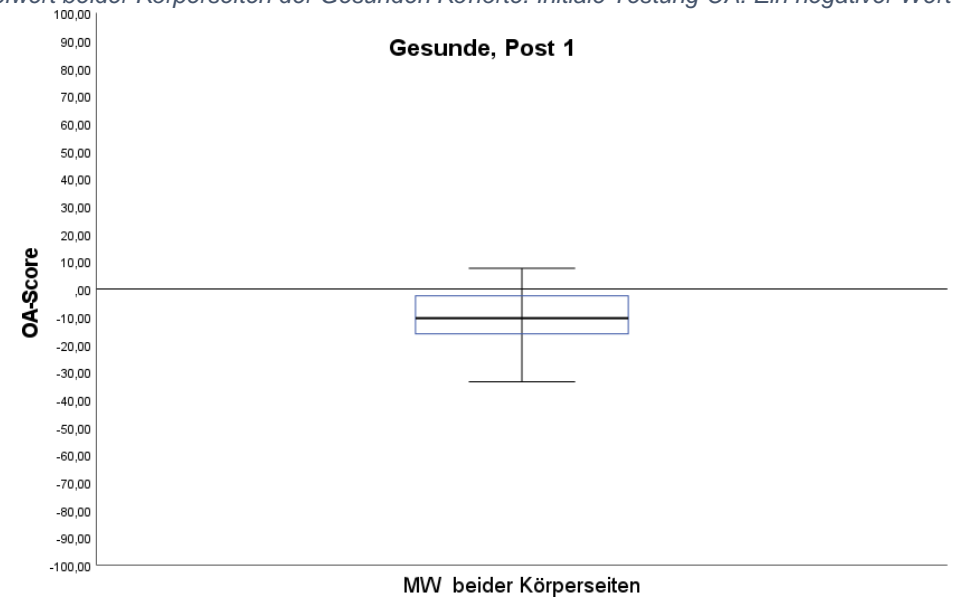
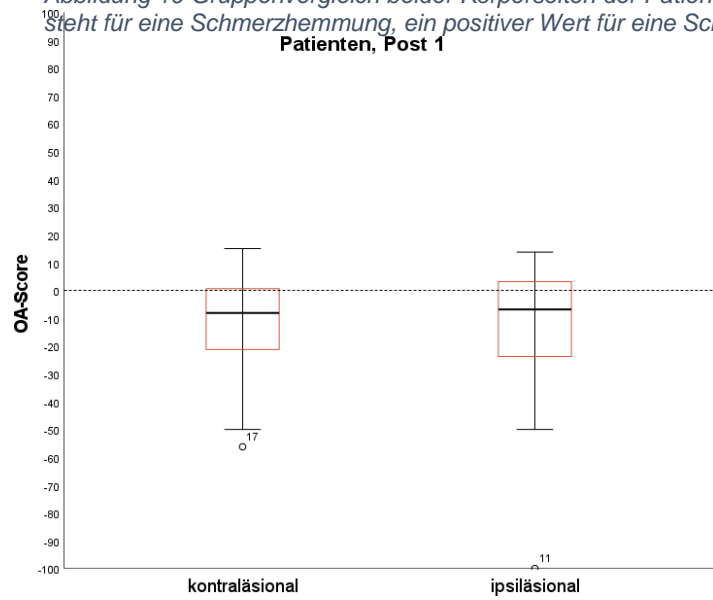


Abbildung 20 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 1(1min nach initialer Testung OA). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

Ergebnisse

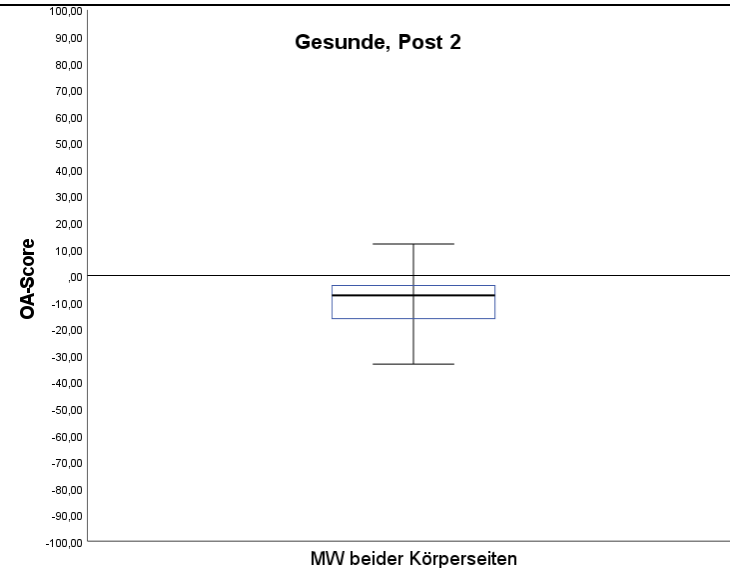
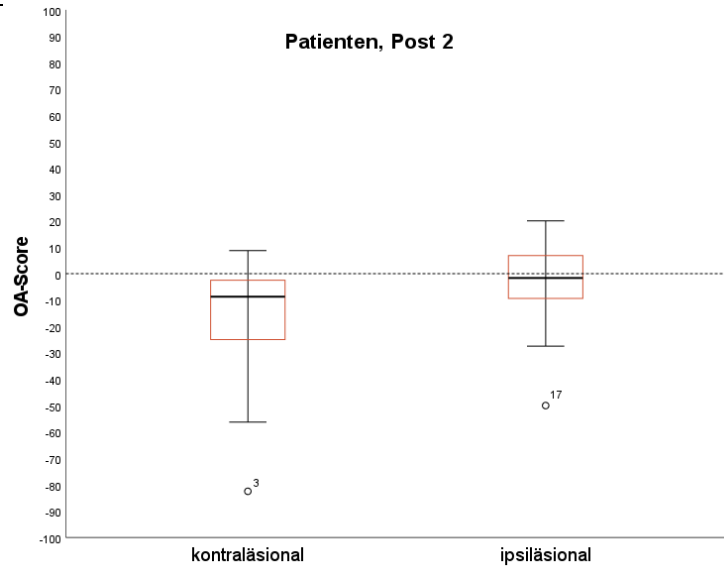


Abbildung 21 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 2 (2,5min nach initialer Testung OA). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

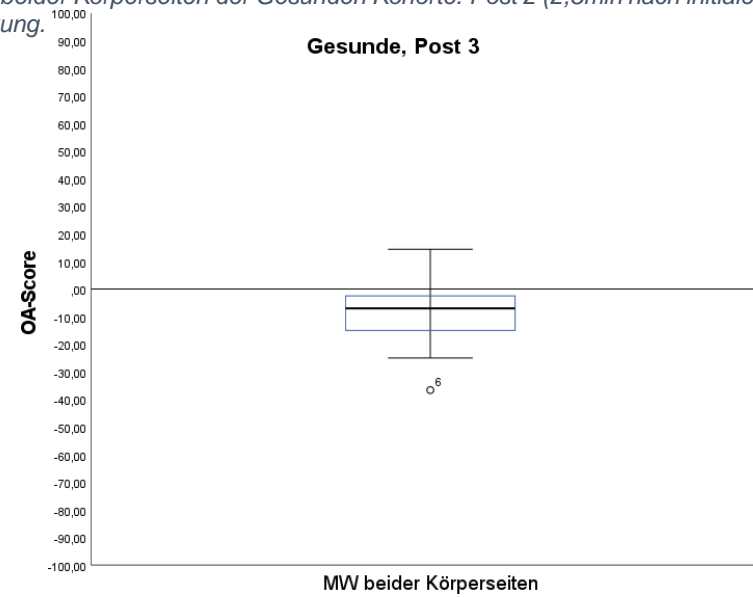
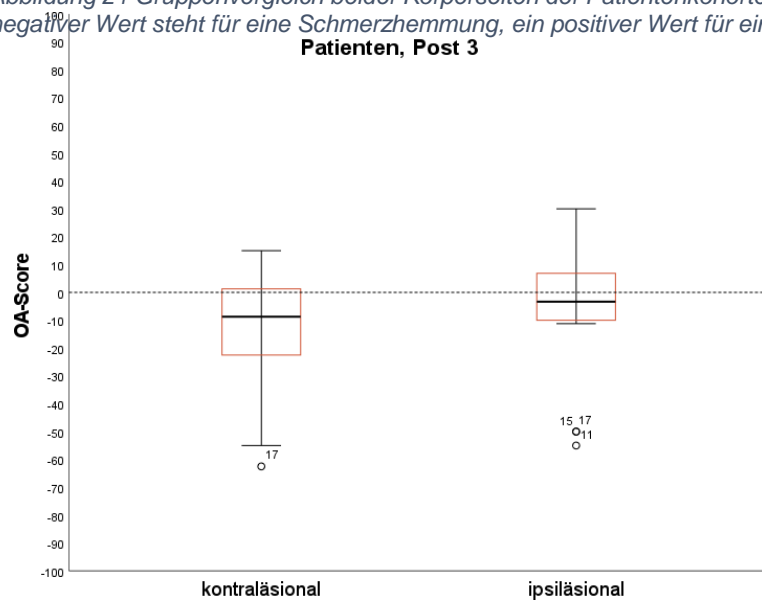


Abbildung 22 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 3 (4min nach initialer Testung OA). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

Ergebnisse

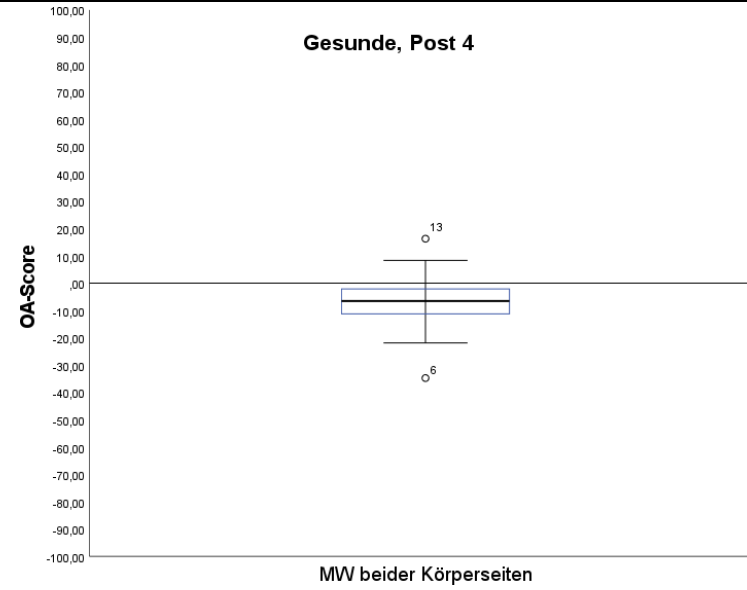
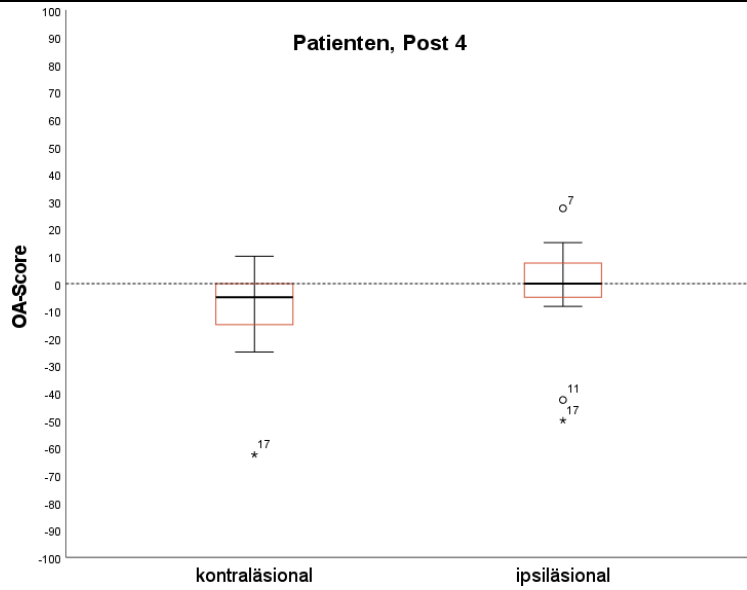


Abbildung 23 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 4 (5,5min nach initialer Testung OA). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

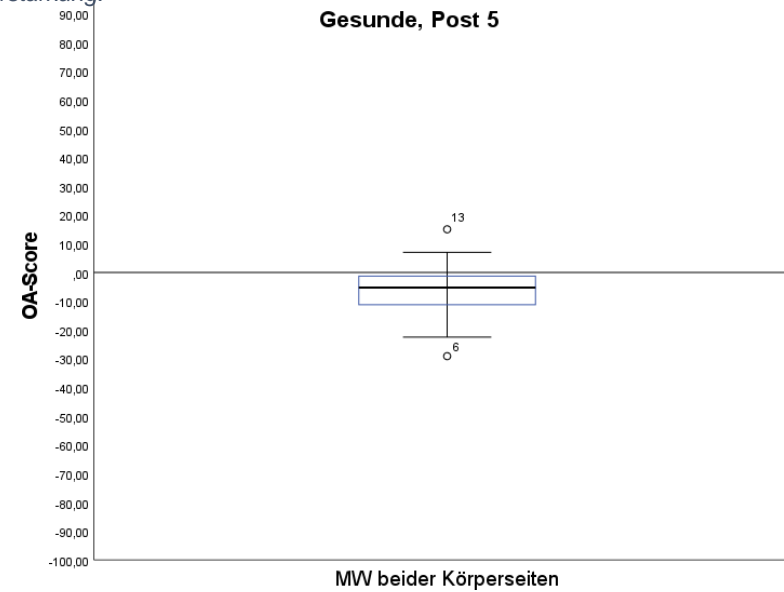
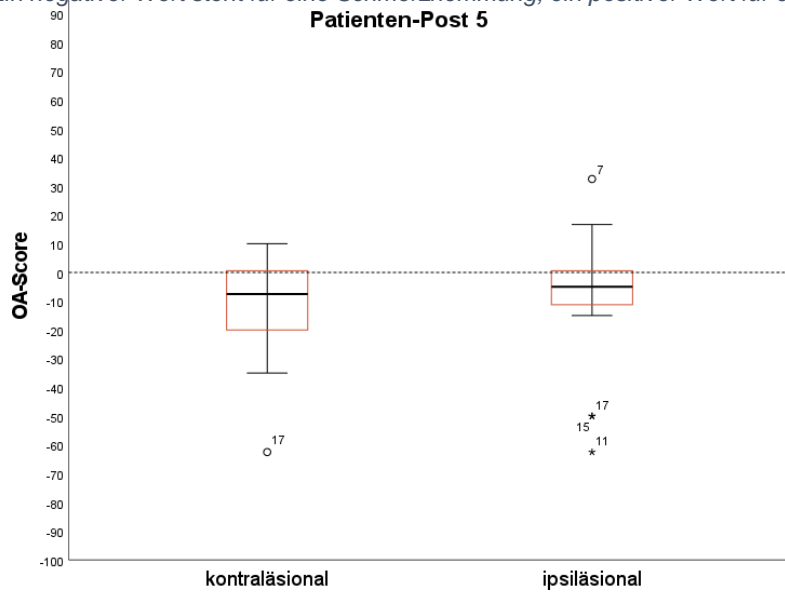


Abbildung 24 Gruppenvergleich beider Körperseiten der Patientenkohorte mit dem Mittelwert beider Körperseiten der Gesunden Kohorte. Post 5 (7min nach initialer Testung OA). Ein negativer Wert steht für eine Schmerzhemmung, ein positiver Wert für eine Schmerzverstärkung.

4.4 Verhalten der experimentell aktivierten Schmerzhemmung in den ersten Minuten nach Testung

Fragestellung 3 sollte beantworten, wie lange die körpereigenen schmerzhemmenden Mechanismen aktiv bleiben, nachdem diese durch OA oder CPM aktiviert wurden. Hierfür wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor des Testzeitpunktes (initiale Testung, Post 1-5) durchgeführt. Der Zwischensubjektfaktor war die Gruppenzugehörigkeit (Gesunde, ipsi- bzw. kontraläsionale Körperseite der Patienten). Zudem erfolgten Bonferroni korrigierte post-hoc Tests, um ggf. signifikante Ergebnisse den richtigen Zeitpunkten zuordnen zu können.

Da eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen.

Für keine der beiden Körperseiten der Patienten zeigte sich in der Greenhouse-Geisser korrigierten rmANOVA ein signifikanter Unterschied der CPM-Scores über die Zeit, (kontraläsional: $F(2,46, 39,34) = 0,38, p=0,73$; ipsiläsional: $F(1,59, 25,41) = 0,32, p=0,062$). Jedoch gab es in den Bonferroni korrigierten post-hoc Tests einen signifikanten Unterschied zwischen Post 1 (1min nach initialer Testung, $MW= 2,01; SD= 11,55$) und Post 4 (5,5min nach initialer Testung, $MW=-9,22; SD=17,15$), sowie Post 1 und Post 5 (7min nach initialer Testung, $M=- 10,42; SD=18,11$) der ipsiläsionalen Körperseite. Eine Minute nach Aktivierung sah man eine Schmerzverstärkung (Post 1: $MW=2,01, SD=11,55$), zu allen anderen Zeitpunkten wurden negative Werte ermittelt (entspricht einer Schmerzhemmung). Der niedrigste Wert zeigte sich zum Zeitpunkt der Testung ($MW= -11,67, SD=21,74$), die Hemmung verstärkte sich zwischen Post 2 und 5 (7,5 Minuten nach Aktivierung) wieder (Post 5, $MW=-10,42, SD=18,11$). Siehe Tabelle 5, sowie Abbildung 26.

Auf der kontraläsionalen Körperseite (symptomatisch) zeigte sich zu allen Messzeitpunkten eine Schmerzverstärkung (durchgängig positive CPM-Scores). Die Schmerzverstärkung, war eine Minute nach Aktivierung am stärksten (Post 1; $M=7,01, SD= 27,02$) und 7,5 Minuten nach CPM-Testung immer noch aktiv (Post 5; $MW=5,03, SD=30,44$). Siehe Tabelle 5, sowie Abbildung 26.

Für die OA zeigten die Patienten auf beiden Körperseiten eine Schmerzhemmung. Es gab keine signifikanten Unterschiede über die Zeit (kontraläsional: $F(2,13;29,81) = 0,631, p=0,55$ | ipsiläsional: $F(1,61;20,99) = 1,69, p=0,21$). Dies entspricht einer Schmerzhemmung über den gesamten Messzeitraum. Siehe Tabelle 6, sowie Abbildung 28.

In der gesunden Kohorte konnte mit beiden Testparadigmen und zu allen Zeitpunkten eine Schmerzhemmung gemessen werden. Es gab einen signifikanten Unterschied der CPM-Scores über die Messzeitpunkte $F(3,15;84,99) = 5,38$, $p=0,002$. Laut Bonferroni-korrigiertem post-hoc Test unterschied sich Post 2 (MW=-11,39; SD=8,87) signifikant von Post 3 (MW=-8,83; SD=7,43). Am stärksten war die durch CPM aktivierte Schmerzhemmung 2,5 Minuten nach Aktivierung (Post 2 MW=-11,39, SD=8,87) und blieb über 7,5 Minuten aktiv (Post 5; MW=-8,85, SD=8,61). Siehe Tabelle 5 sowie Abbildung 25.

Auch bei der OA der Gesunden sah man einen signifikanten Unterschied über die Zeit $F(1,43;41,39) = 9,67$, $p<0,001$. In den Bonferroni korrigierten post-hoc Tests lässt sich dieser signifikante Unterschied zwischen der initialen Testung und Post 4 ($p=0,03$), sowie der initialen Testung und Post 5 sehen ($p=0,016$) ((Initiale Testung: MW=-17,76; SD=3,60) (Post 4: MW=-7,03; SD=1,85) (Post 5: MW=-6,71; SD=1,76)). Die stärkste Schmerzhemmung durch OA wurde bei den Gesunden während der initialen Testung gemessen (MW=-17,76, SD=19,73) und ließ über die Zeit nach (Post 5; MW=-6,71, SD=9,66). Siehe Tabelle 6, sowie Abbildung 27.

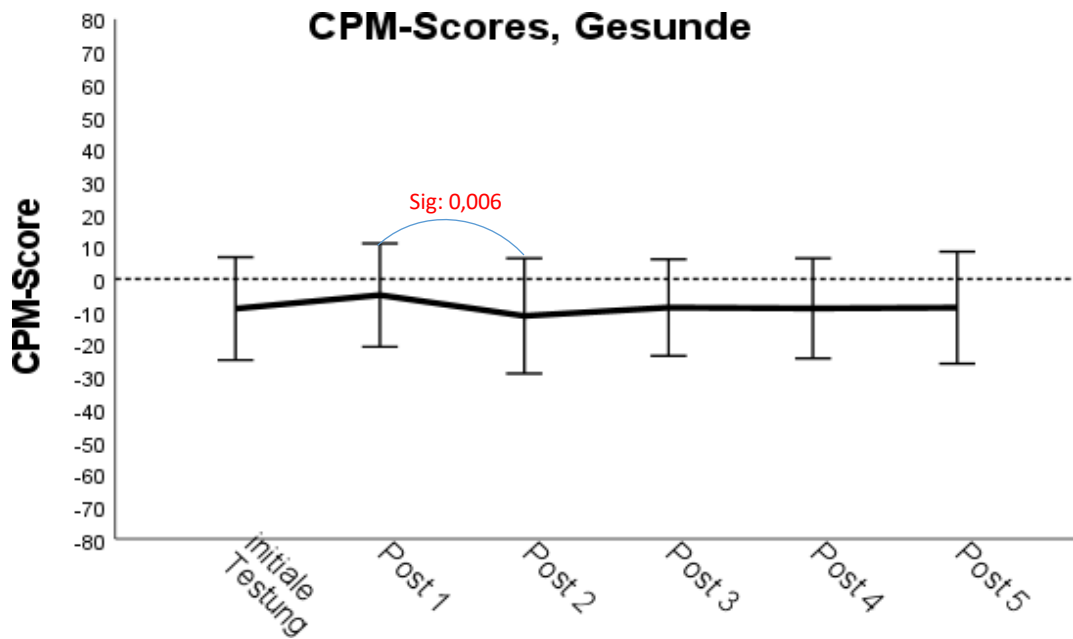
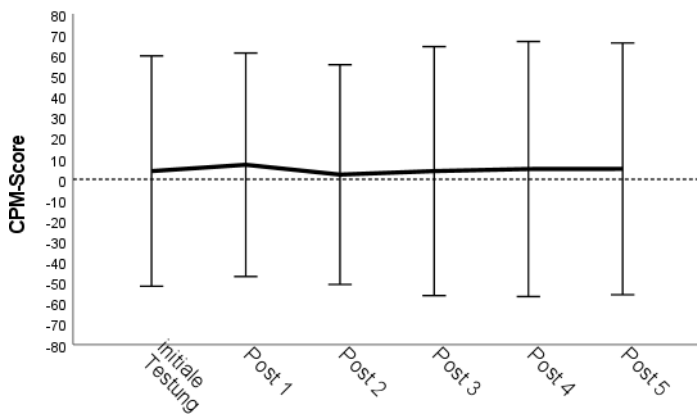


Abbildung 25 Gesunde: Verlauf der in der initialen CPM-Testung aktivierten Schmerzhemmung über insgesamt 7,5min und 5 Testzeitpunkte. Die Fehlerbalken umfassen das 95% Konfidenzintervall. Signifikanter Unterschied zwischen Post 1 (1min nach Aktivierung) und Post 2 (2,5min nach Aktivierung), Signifikanzniveau= 0,006. Negative Werte stehen für eine Schmerzhemmung, positive für eine Schmerzverstärkung.

CPM-Scores kontraläsionale Körperseite, Patienten



CPM-Scores ipsiläsionale Körperseite, Patienten

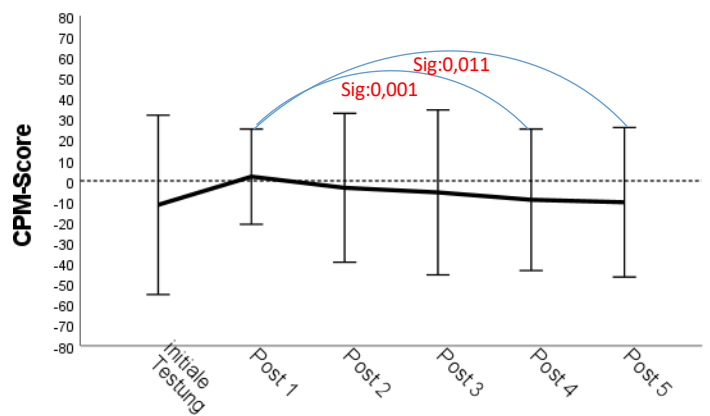


Abbildung 26 Patienten: Verlauf der in der initialen CPM-Testung aktivierten Schmerzhemmung über insgesamt 7,5min und 5 Testzeitpunkte. Die Fehlerbalken umfassen das 95% Konfidenzintervall. Kontraläsional zeigt sich kein signifikanter Unterschied über die Zeit. Ipsiläsional gibt es signifikante Unterschiede zwischen Post 1 (1min nach initialer Testung) und Post 4 (5,5min nach initialer Testung) mit einem Signifikanzniveau von 0,001, sowie zwischen Post 1 und Post 5 (7min nach initialer Testung) mit einem Signifikanzniveau von 0,011. Negative Werte stehen für eine Schmerzhemmung, positive für eine Schmerzverstärkung.

OA-Scores, Gesunde

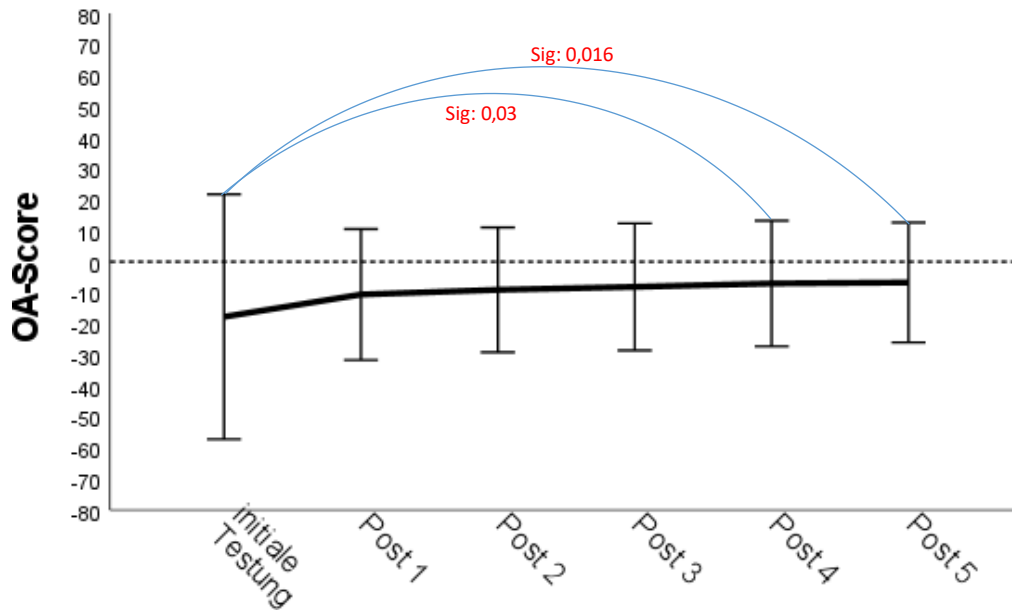
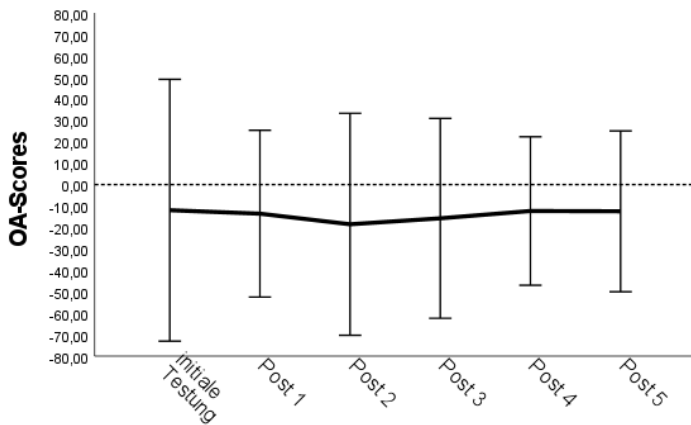


Abbildung 27 Gesunde: Verlauf der in der initialen OA-Testung aktivierten Schmerzhemmung über insgesamt 7,5min und 5 Testzeitpunkte. Die Fehlerbalken umfassen das 95% Konfidenzintervall. Signifikanter Unterschied zwischen der initialen Testung und Post 4 (5,5min nach initialer Testung) mit einem Signifikanzniveau von 0,03, sowie zwischen der initialen Testung und Post 5 (7min nach initialer Testung) mit einem Signifikanzniveau von 0,016. Negative Werte stehen für eine Schmerzhemmung, positive für eine Schmerzverstärkung.

OA-Scores, kontraläsionale Körperseite Patienten



OA-Scores ipsiläsionale Körperseite, Patienten

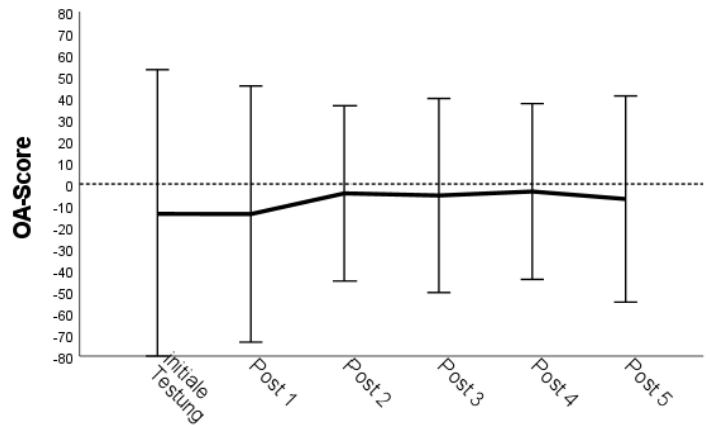


Abbildung 28 Patienten: Verlauf der in der initialen OA-Testung aktivierten Schmerzhemmung über insgesamt 7,5min und 5 Testzeitpunkte. Die Fehlerbalken umfassen das 95% Konfidenzintervall. Kein signifikanter Unterschied über die Zeit. Negative Werte stehen für eine Schmerzhemmung, positive für eine Schmerzverstärkung.

5 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurden 30 gesunde Probanden und 18 Patienten innerhalb der ersten 14 Tage nach Schlaganfall untersucht. Die körpereigene Schmerzhemmung wurde mit Hilfe der CPM und der OA untersucht. Zusätzlich erfolgten je 5 Messungen innerhalb der ersten 7,5 Minuten nach der initialen Aktivierung. Ziel war es herauszufinden, ob die körpereigene Schmerzhemmung nach Schlaganfall im Vergleich zu Gesunden im gleichen Alter verändert ist und ob es Unterschiede zwischen der kontraläsionalen (symptomatischen) und ipsiläsionalen (nicht symptomatischen) Körperhälfte bei akut von Schlaganfall Betroffenen gibt. Außerdem wurde untersucht, wie sich die aktivierte Schmerzhemmung in den ersten 7,5 Minuten nach der Aktivierung verhält. Die Ergebnisse sollen erste wichtige Hinweise auf die Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung liefern.

Bei der Auswertung der CPM- und OA-Scores der Gesunden gab es keinen Unterschied zwischen rechter und linker Körperhälfte.

Innerhalb der Patientenkohorte gab es für das CPM-Paradigma keine signifikanten Unterschiede zwischen der symptomatischen und nicht symptomatischen Körperseite. Auf der ipsiläsionalen Körperseite der Patienten ähnelten die ermittelten CPM-Scores denen der Gesunden. Allerdings war bei den Patienten eine Minute nach Aktivierung (Post 1) keine Schmerzhemmung vorhanden (positiver CPM-Score, siehe Tabelle 5). Auf der kontraläsionalen Körperseite konnte keine Aktivierung der konditionierten Schmerzhemmung gezeigt werden (positive CPM-Scores, siehe Tabelle 5, sowie Abbildung 26). Die positiven CPM-Scores stehen vielmehr für eine Schmerzverstärkung auf der kontraläsionalen Körperseite. Bei den Patienten konnte 2,5 Minuten nach Aktivierung der OA ein signifikanter Seitenunterschied festgestellt werden. Die kontraläsionale Körperseite zeigte eine stärkere Schmerzhemmung als die ipsiläsionale Körperseite.

Es gab Gruppenunterschiede eine Minute (Post 1), sowie 2,5 Minuten (Post2) nach der Aktivierung der körpereigenen Schmerzhemmung durch CPM, die sich im post-hoc Test jedoch nicht zeigten. Es konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für die OA festgestellt werden (Abbildungen 13-24).

Sowohl CPM als auch OA aktivierten die Schmerzhemmung der Gesunden über den gesamten gemessenen Zeitraum. Die bei den Gesunden durch OA aktivierte Schmerzhemmung nahm über den Messzeitraum kontinuierlich ab (die OA-Scores näherten sich der Nulllinie). Die Patientenkohorte zeigte ipsiläsional mit Ausnahme des Messzeitpunkts Post 1 eine Aktivierung der CPM. Kontraläsional führte CPM zu einer Schmerzverstärkung. Die OA konnte bei den Patienten auf beiden Körperseiten und über den gesamten Messzeitraum eine Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung bewirken.

5.1 Seitenunterschiede in den Effekten der CPM und der OA

Es wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Aktivität der endogenen Schmerzhemmung im Vergleich zwischen kontra- und ipsiläsionaler Körperseite der Patienten nach Schlaganfall gibt. Typischerweise kommt es in symptomatischen Körperarealen zu umfangreichen Veränderungen, unter anderem der sensorischen Wahrnehmung. Vor diesem Hintergrund liegt die Vermutung nahe, dass es bei Schlaganfallpatienten Unterschiede im endogenen schmerzhemmenden System zwischen ipsi- und kontraläsionalen Körperarealen geben könnte.

In der vorliegenden Studie zeigte sich weder für die CPM noch für die OA ein signifikanter Unterschied zwischen rechter und linker Körperseite der Gesunden. In der Patientenkohorte konnte für den Vergleich der CPM-Scores ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der kontra- und ipsiläsionalen Körperseite festgestellt werden. Jedoch kam es auf der kontraläsionalen Körperseite zu allen Testzeitpunkten zu einer Schmerzverstärkung (positive CPM-Scores), während es auf der ipsiläsionalen Körperseite (mit Ausnahme von Post 1, 1 Minute nach Aktivierung) eine Schmerzhemmung gab (negative CPM-Scores, siehe Tabelle 5). Eine Minute nach initialer Testung (Post1) zeigte sich ipsiläsional ein positiver CPM-Score. Dieser entspricht einer Schmerzverstärkung.

Eine mögliche Begründung der Seitenunterschiede wäre, dass die Patienten den konditionierenden Reiz auf der kontraläsionalen Seite nicht ausreichend schmerzhaft wahrnehmen konnten, um die endogene Schmerzhemmung zu aktivieren. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied der Schmerzratings zwischen den Körperseiten der einzeln applizierten Reize (Test- und konditionierender Reiz). Die Reize wurden auf beiden Körperseiten als gleich schmerzhaft bewertet. Es ist demnach nicht davon auszugehen, dass dies die Ursache der Schmerzverstärkung auf der kontraläsionalen Körperseite ist.

Bei einem Schlaganfall kommt es zur Beeinträchtigung zentraler neuronaler Netzwerke. Die nozizeptiven Afferenzen kreuzen noch auf Segmentebene (bzw. nozizeptive Bahnen des Kopfes im Hirnstamm) und verlaufen dann v.a. über den Tractus spinothalamicus (bzw. im Tractus trigeminothalamicus) u.a. zu lateralen und medialen Thalamuskernen. Im somatosensorischen Kortex kommt es schließlich zur Schmerzwahrnehmung. Zudem sind viele andere Gehirnregionen an der Schmerzverarbeitung beteiligt. Auch in die endogene Schmerzhemmung sind diverse Hirnareale involviert (u.a. PAG, Inseln, Gyrus cinguli (23, 24)). Die hier untersuchten Patienten hatten Infarkte in den Aa. cerebri anterior, media, posterior und der A. basilaris. All diese Gefäße sind u.a. für die arterielle Versorgung von Gehirnarealen verantwortlich, welche in CPM und OA involviert sind. Durch einen Schlaganfall kann es demzufolge zur Störung der für die endogene Schmerzhemmung notwendigen

neuronalen Netzwerke kommen. Dies könnte einen Einfluss auf die hier gemessene Schmerzverstärkung auf der kontraläsionalen Körperseite haben.

Studien bei Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen haben keine einheitlichen Ergebnisse erbracht. Wurde der Teststimulus auf ein symptomatisches und der konditionierende Reiz auf ein nicht symptomatisches Areal appliziert, konnte für Patienten mit Trigeminusneuralgie, peripherer Neuropathie und Schulterschmerzen nach Schlaganfall eine effiziente Schmerzhemmung für das CPM-Paradigma gemessen werden. Patienten mit idiopathischen Gesichtsschmerzen zeigten jedoch keine effiziente Schmerzhemmung. Bei Patienten mit peripheren traumatischen Nervenverletzungen wurde der Teststimulus auf ein nicht symptomatisches Körperareal und der konditionierende Stimulus auf ein symptomatisches Areal appliziert. Die endogene Schmerzhemmung konnte dadurch aktiviert werden(90).

Die Studienlage bezüglich eines direkten Vergleiches von kontra- und ipsiläsionaler Körperseite bei Schlaganfallpatienten ist begrenzt. Studien, die die endogene Schmerzhemmung mit Hilfe der CPM an Patienten nach Schlaganfall untersucht haben, konnten keine einheitlichen Ergebnisse erzielen. So testeten Tuveson et al. 10 Patienten mit zentralen Schmerzen in der chronischen Phase nach Schlaganfall. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigte sich kein signifikanter Unterschied des CPM-Effektes zwischen der ipsiläsionalen Körperseite der Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe (124). Kashi et al. hingegen konnten keinen Unterschied des CPM-Effektes für die kontraläsionale Körperseite von 30 Schlaganfallpatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigen. Jedoch wurden auch Patienten in die Studie eingeschlossen, die regelmäßig Medikamente einnehmen welche CPM potenziell beeinflussen (SSNRI, Pregabalin). Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse durch die Medikamenteneinnahme beeinflusst wurden (57).

Zum Zeitpunkt 2 der Nachmessungen der OA der Patienten konnte ein signifikanter Seitenunterschied festgestellt werden. Die OA war zu diesem Zeitpunkt interessanterweise auf der kontraläsionalen Körperseite signifikant stärker als auf der ipsiläsionalen Körperseite. Sie blieb über die gesamte Testzeit (7,5 Minuten) aktiv. Schaut man sich die OA-Effekte der Patienten an, sieht man auf beiden Körperseiten Schwankungen des OA-Effektes über den gemessenen Zeitraum. Der OA-Effekt der Gesunden nimmt über die Zeit kontinuierlich ab (siehe Abbildungen 27, 28).

Auch für die OA ist eine verminderte Effekthöhe bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen bekannt (15, 105, 113). Laut einer Studie von Zhang et al. zum Beispiel scheint der OA-Effekt in Anwesenheit von chronischen Schmerzen (z.B. Small-Fiber-

Neuropathie, Complex Regional Pain Syndrom, chronische Schmerzen im unteren Rücken, Fibromyalgie) im Vergleich zu Gesunden beeinträchtigt zu sein. (105). In unserer Studie waren die Schlaganfallpatienten zum Testzeitpunkt jedoch schmerzfrei.

Eine Studie von Ruscheweyh et al. ergab eine verminderte OA der nicht symptomatischen Körperseite bei Patienten in der chronischen Phase (1-11 Jahre) nach Kleinhirnfarkt. Bei einem Kleinhirnfarkt erwartet man Symptome auf der ipsiläsionalen Körperseite. Im Vergleich gibt es einige Unterschiede zu unserer Studie. Während Ruscheweyh et al. ausschließlich Patienten mit Kleinhirnfarkten einschlossen, gibt es in unserer Studie nur 2 Patienten mit einem Infarkt der A. Basilaris, wovon nur eine Person mögliche Symptome eines Kleinhirnfarktes aufweist (siehe Tabellen 3 und 4). Auch in den Methoden zeigten sich Unterschiede: Die Temperaturen, welche für die OA appliziert wurden, waren bei Ruscheweyh et al. individuell angepasst (Ziel war ein Schmerzrating bei 5/10 auf der NRS) und wurden nur um 1°C erhöht (wir erhöhten die Temperatur um 2°C, siehe Abbildung 8). Durch die individuelle Anpassung wurden den Patienten im Durchschnitt niedrigere Temperaturen appliziert als der gesunden Kontrollgruppe. Zudem verglichen Ruscheweyh et al. zur Ermittlung des OA-Effektes das OA-Trial mit einem Adaptations-Trial. Wir verglichen das OA-Trial zur Ermittlung des OA-Effektes mit dem in Abbildung 8 als „Baseline-Trial“ benannten Testablauf (Abfall auf eine nicht schmerzhafte Temperatur(104)). Aufgrund der genannten Unterschiede erscheint ein direkter Vergleich nur begrenzt sinnvoll.

Studien belegen eine unterschiedliche neuronale Verschaltung im Vergleich von CPM und OA (24). Dies wäre eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Paradigmen in der Patientenkohorte.

Diese Studie gibt erste Hinweise, wie sich CPM und OA im direkten Vergleich von symptomatischer und nicht symptomatischer Körperseite bei Patienten nach Schlaganfall verhalten. Die Unterschiede könnten an einer Beeinträchtigung von zentralen neuronalen Netzwerken liegen, welche in die Schmerzwahrnehmung und die endogene Schmerzhemmung involviert sind. CPM und OA zeigen hierbei verschiedene neuronale Mechanismen, was eine unterschiedliche Beeinträchtigung bei gleichem Läsionsort erklären könnte. Zurzeit stehen jedoch noch nicht genug Daten zur Verfügung, um verlässliche Aussagen zu treffen. Eine Studie mit einer größeren Teilnehmerzahl und idealerweise der Unterteilung der Patienten je nach Läsionsort des Schlaganfalles erscheint notwendig.

5.2 Unterschiede in der Aktivität der körpereigenen Schmerzhemmung zwischen Schlaganfallpatienten und Gesunden

In Fragestellung 2 wurde untersucht, ob es im Vergleich von Patienten nach Schlaganfall und Gesunden Unterschiede in der körpereigenen Schmerzhemmung gibt.

Da es bei den Gesunden keinen Seitenunterschied für OA oder CPM gab, wurden die Werte beider Körperseiten gemittelt. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurden anschließend die kontra- und ipsiläsionale Körperseite der Patienten einzeln mit den gemittelten Werten der Gesunden verglichen.

Auf der kontraläsionalen Körperseite der Patienten zeigten sich für die CPM-Effekte durchgängig positive Werte (eine Schmerzverstärkung). Im Vergleich zu den Gesunden gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Auf der ipsiläsionalen Seite ähnelten die CPM-Effekte denen der Gesunden (siehe Abbildungen 25 und 26).

Die Effekte der OA nahmen bei den Gesunden über den gemessenen Zeitraum (7,5 Minuten nach Aktivierung der OA) kontinuierlich ab, während sich für beide Körperseiten der Patienten stärkere Schwankungen zeigten (siehe Abbildungen 27 und 28). Diese Gruppenunterschiede waren jedoch ebenfalls nicht signifikant.

Wir haben uns bei den verwendeten Testparadigmen der CPM und OA an bereits etablierten Methoden orientiert (24). Es gibt jedoch noch immer kein einheitliches Protokoll, um CPM- und OA-Effekte zu messen. Auch wenn die hier verwendeten Methoden bereits in diversen Studien erfolgreich angewandt wurden, gibt es einige Hinweise darauf, dass auch die Druckschmerzschwelle als Teststimulus und ein Kaltwasserbad als konditionierender Reiz ein zuverlässiges Testprotokoll zur Messung der CPM darstellen (76). Da es noch immer nicht genügend Daten gibt, um ein bestimmtes CPM-Protokoll den anderen vorzuziehen, empfehlen Yarnitsky et al. sowohl einen thermischen als auch einen mechanischen Teststimulus zu integrieren. Wir haben jedoch nur einen thermischen Teststimulus genutzt (74). Die in anderen Studien für die OA-Testung verwendeten Temperaturen variieren in Höhe und Applikationsdauer. In einigen Studien wurden die applizierten Temperaturen individuell angepasst. In den meisten Studien jedoch wurden festgelegte Temperaturen appliziert. Wir haben uns an den am häufigsten genutzten Ablauf und Temperaturen orientiert (24, 125).

Die Erklärung bzw. Anleitung der Tests erfolgte nach standardisierten Formulierungen. Es gab jedoch keine Verblindung des Untersuchers. Ein Einfluss der fehlenden Verblindung kann nicht ausgeschlossen werden. Bei den Gesunden wurden die Testungen in einer Sitzung, bei den Patienten in zwei Sitzungen durchgeführt. Dies erfolgte, da die Patienten schneller ermüdeten. Dieser Unterschied im Versuchsablauf, kann ebenfalls die Ergebnisse beeinflusst haben.

Außerdem wurden Patienten mit starker Beeinträchtigung (Sprachverständnis, Sprachproduktion, Bettlägerigkeit) nicht in die Studie eingeschlossen. Da diese aber einen signifikanten Anteil der Patienten nach Schlaganfall ausmachen, kann sich dies auf die Ergebnisse ausgewirkt haben.

Da Schlaganfälle mit zunehmendem Alter häufiger werden, wurde ein Mindestalter für die Gesunden Testpersonen festgelegt. Trotzdem gab es im Mittel einen Altersunterschied von fast 13 Jahren. Eine verminderte Effektivität der CPM und OA mit steigendem Lebensalter wurde in diversen Studien belegt, sodass dies wahrscheinlich eine Auswirkung auf die Ergebnisse hatte. Ein Unterschied in den CPM- und OA-Effekten wird auch zwischen den Geschlechtern vermutet. In unserer Studie war das Geschlechterverhältnis in den beiden Gruppen nicht einheitlich. Es wäre sinnvoll, in einer zukünftigen Studie auf eine gleiche Alters- und Geschlechterverteilung zu achten.

Die gesunden Probanden haben sich über Aushänge freiwillig gemeldet, weshalb die Stichprobe nicht sicher der Gesamtbevölkerung entspricht.

Darüber hinaus beeinflussen diverse persönliche Faktoren wie u.a. Aufmerksamkeit, Erwartungshaltung, Genetik und sportliche Aktivität die endogene Schmerzhemmung und somit auch den OA- bzw. CPM-Effekt. Nicht alle dieser Faktoren konnten in den Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden (126).

Wie in der Diskussion zu Frage 1 bereits beschrieben zeigen diverse Studien, dass es bei Menschen mit chronischen Schmerzerkrankungen zu einer Beeinträchtigung der endogenen Schmerzhemmung kommt (24, 127). Jedoch ist der zeitliche Verlauf noch nicht eindeutig geklärt. Die hier getesteten Patienten waren schmerzfrei und in der akuten Phase nach Schlaganfall. Es stellt sich die Frage, ob eine Beeinträchtigung der endogenen Schmerzhemmung die Entstehung von chronischen Schmerzen begünstigt, oder ob anhaltende Schmerzen zu einer Reduktion der endogenen Schmerzhemmung führen. Für beide Richtungen der Korrelation gibt es Hinweise. So zeigten Studien, dass die Messung der endogenen Schmerzhemmung (gemessen z.B. durch CPM und OA) vor einer Operation das Risiko des Auftretens von Schmerzen nach dem Eingriff vorhersagen kann (57, 84, 90, 128, 129). Dies lässt vermuten, dass eine verminderte Kapazität der endogenen Schmerzhemmung anfälliger für Schmerzen macht. Jedoch gibt es auch Hinweise darauf, dass eine medikamentöse Reduktion von chronischen Schmerzen die Effektivität der CPM proportional zur Schmerzreduktion verbessern kann (84). Zudem bleibt bei Erkrankungen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, ohne Schmerzen zu verursachen (zum Beispiel Parkinson und neurodegenerative Erkrankungen) die endogene Schmerzhemmung intakt. Diese Ergebnisse

sprechen wiederum dafür, dass die Effektivität der endogenen Schmerzhemmung in Anwesenheit von andauernden Schmerzen dynamischen Veränderungen unterliegt (85, 87).

Daten für die Untersuchung der körpereigenen Schmerzhemmung bei schmerzfreien Patienten in der akuten Phase nach Schlaganfall, sind bislang kaum vorhanden.

Yafit et al. verglichen die CPM-Effekte von Schlaganfallpatienten mit und ohne Schulterschmerzen durch Hemiplegie mit einer Gesunden Kontrollgruppe. Interessanterweise zeigte sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (57). Roosink et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis (17).

Defrin et al. untersuchten in einer longitudinalen Studie Patienten mit Verletzungen des zentralen Nervensystems im Bereich des Rückenmarks. Diese zeigten schon vor Auftreten von Schmerzen eine beeinträchtigte CPM. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen den sich entwickelnden Schmerzen und dem Nachlassen des CPM-Effektes gesehen werden (130). Andere Studien mit Patienten nach Verletzung des Rückenmarks sahen hingegen verminderte CPM-Effekte nur bei Patienten, die bereits Schmerzen hatten (85, 131).

Um herauszufinden, ob bei Schlaganfallpatienten chronische Schmerzen eine Folge der beeinträchtigten endogenen Schmerzhemmung durch zentrale Läsionen sind oder umgekehrt, wäre ein longitudinales Studiendesign sinnvoll.

Sollte sich herausstellen, dass als Folge eines Schlaganfalls die Kapazität der endogenen Schmerzhemmung beeinträchtigt ist und dies wiederum die Entstehung chronischer Schmerzen begünstigt, könnte die Messung der OA und CPM eine nicht invasive Möglichkeit darstellen, das Risiko für eine Schmerzentwicklung vorherzusagen. Die standardmäßige Durchführung der hier angewandten Testparadigmen könnte dann helfen, Beeinträchtigungen durch häufig auftretende Schmerzerkrankungen nach Schlaganfall früher zu erkennen. Eine adäquate Therapie könnte früher begonnen werden und die Lebensqualität dieser Patienten verbessern.

Dazu benötigt es jedoch zusätzlich Daten. Ein longitudinales Studiendesign mit größerer Teilnehmerzahl sollte erwogen werden. Zusätzlich könnten die Schlaganfallpatienten je nach Läsionsort unterteilt werden. So könnten zusätzlich Zusammenhänge zwischen Läsionsort und Beeinträchtigung der endogenen Schmerzhemmung herausgearbeitet werden.

5.3 Dauer der experimentell aktivierten Schmerzhemmung

In Frage 3 wurde untersucht, wie sich die durch CPM oder OA aktivierte Schmerzhemmung in den ersten 7,5 Minuten nach Aktivierung verhält. Die Gruppe der Gesunden zeigte für die Messung der CPM und der OA zu allen Messzeitpunkten eine Schmerzhemmung (negative

CPM- bzw. OA-Scores). Der CPM-Effekt war zum Zeitpunkt Post 2 signifikant stärker als zum Zeitpunkt Post 1. Direkt nach Aktivierung der OA war die Hemmung signifikant stärker als zu den Zeitpunkten Post 4 und 5. Auf Abbildung 25 sieht man, dass die CPM über den gemessenen Zeitraum bestehen bleibt. Die OA nimmt über den gemessenen Zeitraum kontinuierlich ab, ist jedoch auch nach 7,5 Minuten noch aktiv (Abbildung 27). Für die OA gab es einen signifikanten Unterschied zwischen dem initialen Testzeitpunkt und den Zeitpunkten Post 4 und 5. Die kontraläsionale Körperhälfte der Patienten zeigte keine Schmerzhemmung durch Testung der CPM (positive CPM-Scores). Die ipsiläsionale Körperseite zeigte in der initialen Testung, sowie 2,5-7,5 Minuten (Post 2-5) nach Aktivierung der CPM eine Hemmung. Eine Minute nach CPM-Aktivierung sah man eine Schmerzverstärkung (siehe Abbildung 26). Die Messungen der OA-Effekte ergaben zu jedem Zeitpunkt und für beide Körperseiten eine Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung. Der OA-Effekt schwankte über den gemessenen Zeitraum bei den Patienten stärker als bei den Gesunden.

Unsere Ergebnisse stimmen mit der aktuellen Studienlage für die Dauer der CPM nach experimenteller Aktivierung überein. Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die CPM-Effekte erst nach ca. 20-32 Minuten wieder zum Ausgangswert zurückkehrten (118, 134-137). Andere Studien gehen von einer Dauer zwischen 10 und 15 Minuten aus (76). Für Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall und Patienten mit Trigeminusneuralgie gab es Unterschiede in der Stärke und Dauer der Schmerzhemmung zwischen symptomatischen und nicht symptomatischen Körperarealen (132). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigten Tuveson et al. 2009, dass Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall auf der symptomatischen Seite keinen signifikanten CPM-Effekt hatten. Auf der nicht symptomatischen Körperseite gab es CPM-Effekte, welche 15 Minuten nach Aktivierung noch anhielten (133).

Für die Dauer der Schmerzhemmung durch OA gibt es hingegen für gesunde Probanden und insbesondere auch für Patienten nach Schlaganfall keine ausreichenden Studiendaten. Die vorliegende Studie bietet erste Anhaltspunkte dafür, dass die OA über den hier gemessenen Zeitraum von 7,5 Minuten anhält.

5.4 Stärken und Limitation der Studie

Die vorliegende Dissertation liefert die erste Beschreibung der Schmerzhemmung bei schmerzfreien Patienten im akuten Stadium nach Schlaganfall. Insbesondere hinsichtlich eines Vergleichs der symptomatischen mit der nicht-symptomatischen Körperseite und der Bestimmung der Dauer der experimentell aktivierten Schmerzhemmung kann die vorliegende Studie erste Daten bieten. Auch kann sie zu einer Verbesserung der Datenlage hinsichtlich der OA bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems beitragen.

Die größte Limitation der Studie stellen die kleinen Stichproben dar, die zu einer niedrigen statistischen Power der Studie führen. Dies ist ein möglicher Grund, warum einige Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht statistisch signifikant waren. Bei einer größeren Anzahl an Schlaganfallpatienten, könnten diese zusätzlich je nach Läsionsort in Untergruppen aufgeteilt werden. So könnten Zusammenhänge zwischen Läsionsort und Beeinträchtigung der endogenen Schmerzhemmung beschrieben werden. Des Weiteren ist es für zukünftige Studien wichtig, standardisierte Testprotokolle für CPM und OA zu etablieren. Dies verbessert die Vergleichbarkeit. Darüber hinaus wäre eine Verblindung des Untersuchers gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Testpersonen sinnvoll. Ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis und ein gleiches Durchschnittsalter in beiden Gruppen erscheint sinnvoll.

Patienten, welche durch den Schlaganfall zu sehr körperlich oder in ihrer Kommunikation eingeschränkt waren, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Rekrutierung von geeigneten Patienten gestaltete sich unter anderem aufgrund lokaler Begebenheiten (Anzahl der Fälle im Rekrutierungszeitraum, Lokalisation der Testgeräte innerhalb des Krankenhauses) schwieriger als gedacht.

Um herauszufinden, ob zuerst die körpereigene Schmerzhemmung beeinträchtigt ist und im Anschluss eher zu chronischen Schmerzen führt oder umgekehrt wäre ein longitudinales Studiendesign geeignet.

5.5 Ausblick

Die vorliegende Studie konnte erste Anhaltspunkte für eine mögliche Veränderung der Stärke und Dauer der endogenen Schmerzhemmung für Patienten aufzeigen, die akut von einem Schlaganfall betroffen sind. Für zukünftige Studien müssen höhere Patientenzahlen rekrutiert werden, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu belegen. Idealerweise sollten die Patienten je nach Läsionsort in Subgruppen unterteilt werden. Ein longitudinales Studiendesign würde der Frage nachgehen können, ob akute Schlaganfallpatienten mit Veränderungen ihrer endogenen Schmerzhemmung im Verlauf häufiger Schmerzen entwickeln. Die CPM-Testung sollte sowohl einen thermischen als auch einen mechanischen

Reiz als Teststimulus nutzen, um die Ergebnisse besser vergleichbar zu machen. Auch ein standardisiertes OA-Protokoll ist hierfür sinnvoll.

Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von chronischen Schmerzen könnten dann frühzeitig erkannt und therapiert werden.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, Veränderungen in der Effizienz und Dauer der endogenen Schmerzhemmung bei Patienten im akuten Stadium nach Schlaganfall herauszuarbeiten. Für das CPM-Paradigma wurde als Testreiz ein Kontakthitzestimulus, als konditionierender Reiz ein 43°C warmes Wasserbad verwendet. Für das OA-Paradigma wurde Kontakthitze verwendet.

Folgende Fragestellungen wurden daraufhin definiert: Gibt es Unterschiede in der körpereigenen Schmerzhemmung zwischen symptomatischer und nicht symptomatischer Körperseite bei akut von Schlaganfall Betroffenen? Ist die körpereigene Schmerzhemmung im akuten Stadium nach Schlaganfall im Vergleich zu Gesunden verändert? Wie lange bleibt die Schmerzhemmung aktiviert?

Die Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass die endogene Schmerzhemmung auch schon in der akuten Phase nach Schlaganfall in Dauer und Stärke verändert ist. Im Gruppenvergleich konnten Unterschiede zwischen gesunder Kohorte und Patientenkohorte festgestellt werden. Besonders für die symptomatische (kontraläsionale) Seite der Patientenkohorte zeigten sich Auffälligkeiten hinsichtlich der CPM-Effekte. Hier wurde zu allen Messzeitpunkten ein fehlender CPM-Effekt beobachtet. Außerdem wurden Anzeichen dafür gefunden, dass es Unterschiede der endogenen Schmerzhemmung für Patienten im Vergleich der symptomatischen mit der nicht symptomatischen Körperseite gibt. Die endogene Schmerzhemmung war zum letzten Messzeitpunkt nach 7,5 Minuten noch aktiv.

Sollte sich auch in zukünftigen Studien zeigen, dass eine verminderte Schmerzhemmung im akuten, schmerzfreen Stadium nach Schlaganfall häufiger zu Schmerzen führt, könnten diese Daten die Grundlage bilden, Patienten mit erhöhtem Risiko für chronische Schmerzen frühzeitig zu identifizieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2021. Berlin: De Gruyter; 2021. p. 811- 6.
2. Berrouschot J. Klinikleitfaden Neurologie. In: Klingelhöfer J, Berthele A, editors. Klinikleitfaden. 7. Auflage ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2021. p. 249-88.
3. Paolucci S, Iosa M, Toni D, Barbanti P, Bovi P, Cavallini A, et al. Prevalence and Time Course of Post-Stroke Pain: A Multicenter Prospective Hospital-Based Study. *Pain Med.* 2016;17(5):924-30.
4. (DEGAM) DGfAuFeV. Schlaganfall S-3 Leitlinie. AWMF online, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin [Internet]. 2020 17.02.2021, 2.30pm]; DEGAM- Leitlinie Nr.8.
5. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou GM, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2020;37(7):3278-91.
6. Ohayon MM, Stingl JC. Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J Psychiatr Res.* 2012;46(4):444-50.
7. Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence. *J Neurol Sci.* 2009;284(1-2):10-7.
8. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245-54.
9. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):656-60.
10. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-69.
11. Scadding JW. Treatment of neuropathic pain: historical aspects. *Pain Med.* 2004;5 Suppl 1:S3-8.
12. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain.* 2015;156 Suppl 1:S24-s31.
13. Granovsky Y, Yarnitsky D. Personalized pain medicine: the clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. *Rambam Maimonides Med J.* 2013;4(4):e0024.
14. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain.* 2010;150(3):439-50.
15. Kobinata H, Ikeda E, Zhang S, Li T, Makita K, Kurata J. Disrupted offset analgesia distinguishes patients with chronic pain from healthy controls. *Pain.* 2017;158(10):1951-9.
16. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(9):857-68.
17. 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.
18. Fernandes C, Pidal-Miranda M, Samartin-Veiga N, Carrillo-de-la-Peña MT. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. *Pain.* 2019;160(12):2679-90.
19. Hackett J, Naugle KE, Naugle KM. The Decline of Endogenous Pain Modulation With Aging: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation. *J Pain.* 2020;21(5-6):514-28.

20. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 1979;6(3):283-304.
21. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*. 1979;6(3):305-27.
22. Nir RR, Yarnitsky D. Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(2):131-7.
23. 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.
24. 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.
25. Grill JD, Coghill RC. Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset. *J Neurophysiol*. 2002;87(4):2205-8.
26. Yelle MD, Rogers JM, Coghill RC. Offset analgesia: a temporal contrast mechanism for nociceptive information. *Pain*. 2008;134(1-2):174-86.
27. Beck B, Gnanasampanthan S, Iannetti GD, Haggard P. No temporal contrast enhancement of simple decreases in noxious heat. *J Neurophysiol*. 2019;121(5):1778-86.
28. Derbyshire SWG, Long VJE, Asplund CL. Stepwise increasing sequential offsets cannot be used to deliver high thermal intensities with little or no perception of pain. *J Neurophysiol*. 2019;122(2):729-36.
29. Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. Loss of Temporal Inhibition of Nociceptive Information Is Associated With Aging and Bodily Pain. *J Pain*. 2017;18(12):1496-504.
30. Nilsson M, Piasco A, Nissen TD, Graversen C, Gazerani P, Lucas MF, et al. Reproducibility of psychophysics and electroencephalography during offset analgesia. *Eur J Pain*. 2014;18(6):824-34.
31. Schünke MS, Erik; Schumacher, Udo. Kopf, Hals und Neuroanatomie Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
32. 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.
33. Payton H, Soundy A. The Experience of Post-Stroke Pain and The Impact on Quality of Life: An Integrative Review. *Behav Sci (Basel)*. 2020;10(8).
34. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):190-201.
35. Choi-Kwon S, Choi SH, Suh M, Choi S, Cho KH, Nah HW, et al. Musculoskeletal and central pain at 1 year post-stroke: associated factors and impact on quality of life. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(4):419-25.
36. Edinger L. Gibt es central entstehende Schmerzen? *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1891;1(3):262-82.
37. Schott GD. From thalamic syndrome to central poststroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(6):560-4.
38. Riddoch G. THE CLINICAL FEATURES OF CENTRAL PAIN. *The Lancet*. 1938;231(5985):1093-8.
39. Henry JL, Lalloo C, Yashpal K. Central poststroke pain: an abstruse outcome. *Pain Res Manag*. 2008;13(1):41-9.
40. Wilkins RH, Brody IA. The thalamic syndrome. *Arch Neurol*. 1969;20(5):559-62.
41. 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.
42. Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying Poststroke Pain: From Etiology to Treatment. *Pm r*. 2017;9(1):63-75.
43. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.

44. Greenspan DJ, Ohara S, Sarlani E, Lenz AF. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain*. 2004;109(3):357-66.
45. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
46. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
47. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
48. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
49. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
50. Yang S, Chang MC. Poststroke Pain. *Semin Neurol*. 2021;41(1):67-74.
51. Schlereth PDT. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2019.
52. Dydyk AM, Munakomi S. Thalamic Pain Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

53. Coskun Benlidayi I, Basaran S. Hemiplegic shoulder pain: a common clinical consequence of stroke. *Pract Neurol*. 2014;14(2):88-91.
54. Anwer S, Alghadir A. Incidence, Prevalence, and Risk Factors of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14).
55. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(2):411-37.
56. Dyer S, Mordaunt DA, Adey-Wakeling Z. Interventions for Post-Stroke Shoulder Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Gen Med*. 2020;13:1411-26.
57. Kashi Y, Ratmansky M, Defrin R. Deficient Pain Modulation in Patients with Chronic Hemiplegic Shoulder Pain. *Pain Pract*. 2018;18(6):716-28.
58. Hans-Christian Pape AK, Stefan Silbernagl. *Physiologie*. Auflage u, editor. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 2018 2018. 1024 p.
59. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):515-23.
60. Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):10-6.
61. Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):10-6.
62. Laube W. Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung. In: Laube W, editor. *Schmerztherapie ohne Medikamente: Leitfaden zur endogenen Schmerzhemmung für Ärzte und Therapeuten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. p. 93-136.
63. Genaro K, Prado WA. The role of the anterior pretectal nucleus in pain modulation: A comprehensive review. *Eur J Neurosci*. 2021.
64. Bodnar RJ, Kelly DD, Brutus M, Glusman M. Stress-induced analgesia: neural and hormonal determinants. *Neurosci Biobehav Rev*. 1980;4(1):87-100.
65. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol*. 1995;46(6):575-605.
66. Martins I, Tavares I. Reticular Formation and Pain: The Past and the Future. *Front Neuroanat*. 2017;11:51.
67. Betancur DFA, Tarragó M, Torres I, Fregni F, Caumo W. Central Post-Stroke Pain: An Integrative Review of Somatotopic Damage, Clinical Symptoms, and Neurophysiological Measures. *Front Neurol*. 2021;12:678198.
68. Tavares I, Lima D. From neuroanatomy to gene therapy: searching for new ways to manipulate the supraspinal endogenous pain modulatory system. *J Anat*. 2007;211(2):261-8.

69. Bowsher D. Allodynia in relation to lesion site in central post-stroke pain. *J Pain*. 2005;6(11):736-40.
70. 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.
71. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598-605.
72. Bilika P, Paliouras A, Savvoulidou K, Arribas-Romano A, Dimitriadis Z, Billis E, et al. Psychometric properties of quantitative sensory testing in healthy and patients with shoulder pain: A systematic review. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2023;23(1):145-64.
73. Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):393-402.
74. 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.
75. Granovsky Y, Miller-Barmak A, Goldstein O, Sprecher E, Yarnitsky D. CPM Test-Retest Reliability: "Standard" vs "Single Test-Stimulus" Protocols. *Pain Med*. 2016;17(3):521-9.
76. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016;157(11):2410-9.
77. 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.
78. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2012;13(10):936-44.
79. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008;71(3):217-21.
80. 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.
81. Kucharczyk MW, Valiente D, Bannister K. Developments in Understanding Diffuse Noxious Inhibitory Controls: Pharmacological Evidence from Pre-Clinical Research. *J Pain Res*. 2021;14:1083-95.
82. Lockwood S, Dickenson AH. What goes up must come down: insights from studies on descending controls acting on spinal pain processing. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):541-9.
83. Nahman-Averbuch H, Nir RR, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2016;32(6):541-54.
84. 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.
85. Gagné M, Côté I, Boulet M, Jutzeler CR, Kramer JLK, Mercier C. Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(11):997-1008.
86. Nasri-Heir C, Khan J, Benoliel R, Feng C, Yarnitsky D, Kuo F, et al. Altered pain modulation in patients with persistent postendodontic pain. *Pain*. 2015;156(10):2032-41.
87. Lauterbacher S. Die Psychobiologie der Schmerzhemmung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, Hogrefe- Verlag Göttingen. 1999(28 (4)):235-2041.
88. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
89. Leone C, Truini A. The CPM Effect: Functional Assessment of the Diffuse Noxious Inhibitory Control in Humans. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(6):430-6.
90. Granovsky Y. Conditioned pain modulation: a predictor for development and treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(9):361.

91. Bruehl S, France CR, Stone AL, Gupta R, Buvanendran A, Chont M, et al. Greater Conditioned Pain Modulation Is Associated With Enhanced Morphine Analgesia in Healthy Individuals and Patients With Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain*. 2021;37(1):20-7.
92. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012;153(6):1193-8.
93. Ligato D, Petersen KK, Mørch CD, Arendt-Nielsen L. Offset analgesia: The role of peripheral and central mechanisms. *Eur J Pain*. 2018;22(1):142-9.
94. Kurata J. Neural Mechanisms of Offset Analgesia. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:141-6.
95. Fust J, Lalouni M, Vadenmark Lundqvist V, Wärnberg E, Jensen KB. Offset analgesia and onset hyperalgesia with different stimulus ranges. *Pain Rep*. 2021;6(1):e914.
96. Szikszay TM, Adamczyk WM, Hoegner A, Woermann N, Luedtke K. The effect of acute-experimental pain models on offset analgesia. *Eur J Pain*. 2021.
97. Petre B, Tetreault P, Mathur VA, Schurgin MW, Chiao JY, Huang L, et al. A central mechanism enhances pain perception of noxious thermal stimulus changes. *Sci Rep*. 2017;7(1):3894.
98. Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. Offset analgesia is reduced in older adults. *Pain*. 2013;154(11):2381-7.
99. Martucci KT, Yelle MD, Coghill RC. Differential effects of experimental central sensitization on the time-course and magnitude of offset analgesia. *Pain*. 2012;153(2):463-72.
100. Sprenger C, Stenmans P, Tinnermann A, Büchel C. Evidence for a spinal involvement in temporal pain contrast enhancement. *Neuroimage*. 2018;183:788-99.
101. 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.
102. Derbyshire SW, Osborn J. Enhancement of offset analgesia during sequential testing. *Eur J Pain*. 2008;12(8):980-9.
103. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46(3):295-309.
104. Ruscheweyh R, Kühnel M, Filippoulos F, Blum B, Eggert T, Straube A. Altered experimental pain perception after cerebellar infarction. *Pain*. 2014;155(7):1303-12.
105. Zhang S, Li T, Kobinata H, Ikeda E, Ota T, Kurata J. Attenuation of offset analgesia is associated with suppression of descending pain modulatory and reward systems in patients with chronic pain. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918767512.
106. Sitsen E, van Velzen M, de Rover M, Dahan A, Niesters M. Hyperalgesia and Reduced Offset Analgesia During Spinal Anesthesia. *J Pain Res*. 2020;13:2143-9.
107. Asplund CL, Kannangath A, Long VJE, Derbyshire SWG. Offset analgesia is reduced on the palm and increases with stimulus duration. *Eur J Pain*. 2020.
108. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol*. 1995;483 (Pt 3):747-58.
109. Iannetti GD, Zambreanu L, Tracey I. Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *J Physiol*. 2006;577(Pt 1):235-48.
110. Szikszay TM, Adamczyk WM, Luedtke K. The Magnitude of Offset Analgesia as a Measure of Endogenous Pain Modulation in Healthy Participants and Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2019;35(2):189-204.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Derbyshire SW, 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.

115. Honigman L, Yarnitsky 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.
116. Szikszay TM, Lévénéz JLM, von Selle J, Adamczyk WM, Luedtke K. Investigation of correlations between pain modulation paradigms. *Pain Med.* 2021.
117. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain.* 2011;152(3):548-56.
118. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.
119. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, 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.
120. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10(1):77-88.
121. Nir RR, Granovsky Y, Yarnitsky D, Sprecher E, Granot M. A psychophysical study of endogenous analgesia: the role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain.* 2011;15(5):491-7.
122. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema.* 2017;29(4):552-7.
123. Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is It Really Robust? *Methodology.* 2010;6(4):147-51.
124. Tuveson B, Leffler A-S, 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):84-91.
125. Larsen DB, Uth XJ, Arendt-Nielsen L, Petersen KK. Modulation of offset analgesia in patients with chronic pain and healthy subjects - a systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain.* 2022;22(1):14-25.
126. Hermans L, Van Oosterwijck J, Goubert D, Goudman L, Crombez G, Calders P, et al. Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Pract.* 2016;16(6):758-69.
127. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(5):577-85.
128. Braun M, Bello C, Riva T, Hönemann C, Doll D, Urman RD, et al. Quantitative Sensory Testing to Predict Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(1):3.
129. Kono R, Oono Y, Takagi S, Uth XJ, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, et al. Preoperatively assessed offset analgesia predicts acute postoperative pain following orthognathic surgery. *Scand J Pain.* 2023;23(4):720-8.
130. Defrin R, Gruener H, Gaidukov E, Bondi M, Rachamim-Katz O, Ringler E, et al. From acute to long-term alterations in pain processing and modulation after spinal cord injury: mechanisms related to chronification of central neuropathic pain. *Pain.* 2022;163(1):e94-e105.
131. Gruener H, Zeilig G, Gaidukov E, Rachamim-Katz O, Ringler E, Blumen N, et al. Biomarkers for predicting central neuropathic pain occurrence and severity after spinal cord injury: results of a long-term longitudinal study. *Pain.* 2020;161(3):545-56.
132. Joshi I, Mattoo B, Mohan VK, Bhatia R. Aberrant pain modulation in trigeminal neuralgia patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020.
133. 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.

8 Danksagung

Zuvorderst möchte ich mich bei meinem Doktorvater für die Bereitstellung des interessanten Themas bedanken. Außerdem dafür, dass er mich immer gefördert, unterstützt und mir zu jedem Zeitpunkt mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin. Danke, dass Du mir immer wieder ohne Vorbehalte weitergeholfen und mich zu besseren Leistungen angespornt hast. Ohne Deine Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich als Probanden unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freundeskreis für die Unterstützung bedanken.