

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

Erfassung von Veränderungen der somatosensorischen Wahrnehmung bei Patienten  
in der akuten Phase nach einem ischämischen Schlaganfall

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

Vorgelegt von

Besa Sopi  
aus Hünfeld

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 30. Juli 2026

Nachnutzungslizenz: Namensnennung, keine Bearbeitungen  
(CC-BY-ND-4.0)

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                     | <b>I</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                     | <b>II</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                       | <b>III</b> |
| <b>1 Einleitung und Ziel der Dissertation .....</b>                    | <b>5</b>   |
| <b>2 Literaturdiskussion .....</b>                                     | <b>7</b>   |
| 2.1 Pathophysiologie von Schmerzen .....                               | 7          |
| 2.2 Grundlagen der somatosensorischen Verarbeitung .....               | 8          |
| 2.3 Zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall .....          | 10         |
| 2.3.1 Die international konsentierten Diagnosekriterien von CPSP ..... | 11         |
| 2.3.2 Somatosensorische Veränderungen bei CPSP .....                   | 12         |
| 2.3.3 Pathophysiologie von CPSP .....                                  | 12         |
| 2.4 Quantitative Sensorische Testung .....                             | 14         |
| <b>3 Material und Methoden .....</b>                                   | <b>17</b>  |
| 3.1 Patientenkollektiv .....                                           | 17         |
| 3.2 Untersuchungsablauf .....                                          | 18         |
| 3.3 Fragebogen .....                                                   | 18         |
| 3.4 Quantitative Sensorische Testung .....                             | 19         |
| 3.4.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen .....                | 19         |
| 3.4.1.1 Kälteerkennungsschwelle .....                                  | 20         |
| 3.4.1.2 Wärmedetektionsschwelle .....                                  | 20         |
| 3.4.1.3 Thermische Unterschiedsschwelle .....                          | 21         |
| 3.4.1.4 Paradoxe Hitzeempfindung .....                                 | 21         |
| 3.4.1.5 Kälteschmerzschwelle .....                                     | 21         |
| 3.4.1.6 Hitzeschmerzschwelle .....                                     | 21         |
| 3.4.2 Taktile Detektionsschwelle .....                                 | 22         |
| 3.4.3 Mechanische Schmerzschwelle .....                                | 23         |
| 3.4.4 Wind-up-Quotient .....                                           | 24         |
| 3.4.5 Vibrationsschwelle .....                                         | 24         |
| 3.4.6 Druckschmerzschwelle .....                                       | 24         |
| 3.5 Statistische Analyse .....                                         | 26         |

|          |                                                                                                                                        |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse .....</b>                                                                                                                | <b>28</b> |
| 4.1      | Deskriptive Statistik .....                                                                                                            | 28        |
| 4.2      | Quantitative Sensorische Testung.....                                                                                                  | 31        |
| 4.2.1    | Unterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung im Vergleich zu publizierten Werten eines Referenzkollektivs (Fragestellung 1)..... | 31        |
| 4.2.2    | Kontra- versus ipsiläsionale Körperseitenunterschiede (Fragestellung 2).....                                                           | 33        |
| 4.2.3    | Unterschiede in Abhängigkeit der Infarktlokalisation .....                                                                             | 36        |
| 4.2.3.1  | Einfluss der hemisphärischen Infarktlokalisation (Fragestellung 3a) ..                                                                 | 36        |
| 4.2.3.2  | Einfluss der kortikalen versus subkortikalen Infarktlokalisation (Fragestellung 3b) .....                                              | 40        |
| <b>5</b> | <b>Diskussion .....</b>                                                                                                                | <b>46</b> |
| 5.1      | Vergleich der QST-Daten mit den Referenzdaten des DFNS .....                                                                           | 46        |
| 5.2      | Somatosensorische Veränderungen in Abhängigkeit der Körperseite (kontra- versus ipsiläsional).....                                     | 49        |
| 5.3      | Somatosensorische Wahrnehmung in Abhängigkeit der Läsionslokalisation.....                                                             | 51        |
| 5.3.1    | Rechts- versus linkshemisphärische Läsionslokalisation .....                                                                           | 51        |
| 5.3.2    | Kortikale versus subkortikale Läsionslokalisation .....                                                                                | 53        |
| 5.4      | Limitationen der Studie.....                                                                                                           | 54        |
| 5.5      | Schlussfolgerung und Ausblick.....                                                                                                     | 56        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung.....</b>                                                                                                            | <b>57</b> |
| <b>7</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>                                                                                                      | <b>58</b> |
| <b>8</b> | <b>Danksagung .....</b>                                                                                                                | <b>63</b> |
| <b>9</b> | <b>Lebenslauf.....</b>                                                                                                                 | <b>64</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |                                                                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANOVA   | Varianzanalyse; <u>A</u> nalysis <u>o</u> f <u>V</u> ariance                                                           |
| CDT     | Kälteerkennungsschwelle; <u>C</u> old <u>D</u> etection <u>T</u> hreshold                                              |
| cMRT    | <u>C</u> raniale <u>M</u> agnetresonanztomographie                                                                     |
| CPSP    | Zentrale Schmerzen nach Schlaganfall; <u>C</u> entral <u>P</u> ost- <u>s</u> troke <u>P</u> ain                        |
| CPT     | Kälteschmerzschwelle; <u>C</u> old <u>P</u> ain <u>T</u> hreshold                                                      |
| DFNS    | <u>D</u> eutscher <u>F</u> orschungsverbund <u>N</u> europathischer <u>S</u> chmerz                                    |
| fMRT    | <u>F</u> unktionelle <u>M</u> agnetresonanztomographie                                                                 |
| HPT     | Hitzeschmerzschwelle; <u>H</u> eat <u>P</u> ain <u>T</u> hreshold                                                      |
| IASP    | Weltschmerzorganisation; <u>I</u> nternational <u>A</u> ssociation for the <u>S</u> tudy of <u>P</u> ain               |
| MDT     | Taktile Erkennungsschwelle; <u>M</u> echanical <u>D</u> etection <u>T</u> hreshold                                     |
| MPT     | Mechanische Schmerzschwelle; <u>M</u> echanical <u>P</u> ain <u>T</u> hreshold                                         |
| PHS     | Paradoxe Hitzeempfindung; <u>P</u> aradoxical <u>H</u> eat <u>S</u> ensation                                           |
| PPT     | Druckschmerzschwelle; <u>P</u> ressure <u>P</u> ain <u>T</u> hreshold                                                  |
| QST     | <u>Q</u> uantitative <u>S</u> ensorische <u>T</u> estung                                                               |
| rmANOVA | Varianzanalyse mit Messwiederholung; <u>R</u> epeated <u>M</u> easurement <u>A</u> nalysis <u>o</u> f <u>V</u> ariance |
| SD      | Standardabweichung; <u>S</u> tandard <u>D</u> eviation                                                                 |
| TSA     | <u>T</u> hermal <u>S</u> ensory <u>A</u> nalyzer                                                                       |
| TSL     | Thermische Unterschiedsschwelle; <u>T</u> hermal <u>S</u> ensory <u>L</u> imen                                         |
| VDT     | Vibrationsschwelle; <u>V</u> ibration <u>D</u> etection <u>T</u> hreshold                                              |
| WDT     | Wärmedetektionsschwelle; <u>W</u> arm <u>D</u> etection <u>T</u> hreshold                                              |
| WHO     | Weltgesundheitsorganisation; <u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganization                                         |
| WUR     | Wind-up-Quotient; <u>W</u> ind- <u>u</u> p <u>R</u> atio                                                               |
| ZNS     | <u>Z</u> entrales <u>N</u> ervensystem                                                                                 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Thermotester TSA II .....                                      | 19 |
| <b>Abbildung 2:</b> Thermode .....                                                 | 20 |
| <b>Abbildung 3:</b> Von-Frey-Filamente .....                                       | 22 |
| <b>Abbildung 4:</b> Pinprick-Stimulatoren und oben links ein Metronom .....        | 23 |
| <b>Abbildung 5:</b> Versuchsaufbau der Testung der Druckschmerzschwelle .....      | 25 |
| <b>Abbildung 6:</b> Verteilung der z-transformierten Werte der QST-Parameter ..... | 35 |

## Tabellenverzeichnis

|                    |                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabelle 1:</b>  | Missempfindungen und Schmerzen nach dem ischämischen Infarkt. Unterteilung nach kontra- und ipsiläsionaler Körperseite .....                                                                                                         | 29 |
| <b>Tabelle 2:</b>  | Funktionelle Beeinträchtigungen nach dem ischämischen Hirninfarkt..                                                                                                                                                                  | 29 |
| <b>Tabelle 3:</b>  | Einteilung der ischämischen Infarkte nach Versorgungsgebiet und Infarktlokalisierung rechts- und linkshemisphärisch.....                                                                                                             | 30 |
| <b>Tabelle 4:</b>  | Einteilung der ischämischen Infarkte nach Versorgungsgebiet und Infarktlokalisierung kortikal und subkortikal sowie gemischt kortikal und subkortikal.....                                                                           | 30 |
| <b>Tabelle 5:</b>  | Vergleich der Mittelwerte der z-Werte der QST-Parameter, der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn, sowie pathologischen Werten. ....                                                        | 32 |
| <b>Tabelle 6:</b>  | Ergebnisse der Varianzanalyse für wiederholte Messungen (rmANOVA) zum Seitenvergleich kontra- versus ipsiläsional .....                                                                                                              | 34 |
| <b>Tabelle 7:</b>  | Deskriptive Statistik der QST-Werte. Unterteilung nach links- und rechtshemisphärischer Infarktlokalisierung sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse .....                                                               | 37 |
| <b>Tabelle 8:</b>  | Vergleich der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn sowie pathologischen Werten bezogen auf die Infarktlokalisierung links- versus rechtshemisphärisch.                                      | 39 |
| <b>Tabelle 9:</b>  | Deskriptive Statistik der QST-Werte Unterteilung nach der Infarktlokalisierung kortikal-, subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse.....                                 | 41 |
| <b>Tabelle 10:</b> | Vergleich der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn sowie pathologischen Werten bezogen auf die Infarktlokalisierung kortikal versus subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal ..... | 44 |

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet, die weibliche Form ist dabei gleichermaßen mit eingeschlossen.

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Als Schlaganfall bezeichnet man nach der WHO (World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation) ein plötzlich auftretendes globales oder fokales neurologisches Defizit, welches auf ein zerebrovaskuläres Geschehen zurückzuführen ist und mindestens 24 Stunden andauert (1). Der ischämische Hirninfarkt macht ungefähr 80 % der Schlaganfälle aus, die intrazerebrale Blutung 15 % und die Subarachnoidalblutung circa 5 % (2). Der Schlaganfall stellt weltweit die zweithäufigste Todesursache dar und führt als eine der häufigsten Erkrankungen zu bleibender Behinderung und Pflegebedürftigkeit (3-7). In Deutschland erleiden jährlich zwischen 243000 und 260000 Menschen einen Schlaganfall (8, 9). Aufgrund des demographischen Wandels ist in Zukunft mit einem Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit zu rechnen (9-11). Unter den häufigsten Folgen eines Insultes sind motorische Funktionsdefizite, Sensibilitätsstörungen, Wahrnehmungsstörungen und neuropsychologische Defizite in den höheren kognitiven Funktionen, wie beispielsweise Sprachstörungen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen (2, 12). Chronische Schmerzen nach einem Schlaganfall werden von 6,5–55 % der Patienten berichtet (13-19). Sie werden oft unterdiagnostiziert, wobei sie die Lebensqualität erheblich einschränken. Am häufigsten kommen Schulterschmerzen, zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall (Central Post-Stroke Pain, CPSP), Schmerzen aufgrund von Spastik, Kopfschmerzen vom Spannungstyp sowie das komplexe regionale Schmerzsyndrom vor (20, 21).

Die Hypothese zentraler Schmerzen nach einem Schlaganfall wurde erstmals 1892 durch Edinger beschrieben (22). Déjerine und Roussy untersuchten 1906 Patienten nach einem Schlaganfall im Bereich des Thalamus, die kontraläsionale Hemiparesen, Hemihypästhesien sowie kontraläsionale Schmerzen entwickelten. Die Schmerzen waren persistierend oder traten paroxysmal auf und zeigten sich resistent gegenüber Schmerzmedikation. Die Autoren etablierten den Begriff des „Thalamus-syndroms“ (23). Nach heutigem Wissensstand ist davon auszugehen, dass zentrale Schmerzen nicht nur nach Schlaganfällen des Thalamus, sondern grundsätzlich nach Läsionen entstehen können, die den spinothalamischen Trakt, dessen kortikale Projektionen (14, 24-26) oder die korrespondierende Trigemusbahn betreffen (24).

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein psychophysisches Testverfahren, das sowohl in der klinischen Untersuchung neuropathischer Schmerzen als auch in Studien zur Untersuchung der somatosensorischen Wahrnehmung Anwendung findet. Mithilfe der QST lassen sich Positiv- und Negativsymptome bei neuropathischen Schmerzen erfassen und quantifizieren (27).

Bisher wurden in nur wenigen Studien Temperatur-, Schmerz- und Berührungsempfindungen in der akuten Phase nach einem Schlaganfall analysiert. Die vorliegende Dissertation untersucht daher, ob somatosensorische Veränderungen bei Patienten zwei bis zehn Tage nach einem Schlaganfall feststellbar sind und vergleicht die Ergebnisse mit Normwerten einer publizierten Referenzdatenbank (28). Zur Korrelation der Befunde mit der Läsionslokalisation wird eine cMRT-Untersuchung (kraniale Magnetresonanztomographie) durchgeführt.

Im Rahmen der Studie werden mittels der QST-Testbatterie mit elf Parametern die basale sowie die Schmerzsensibilität für thermische und mechanische Reize erfasst (29). Eine solche umfassende somatosensorische Untersuchung von Patienten in der Akutphase nach einem Infarkt kann Hinweise für die Früherkennung von CPSP liefern und sensitive prädiktive Parameter für die Entstehung von zentralen neuropathischen Schmerzen nach einem Schlaganfall identifizieren. Das Ziel der Dissertation ist die Erstellung von QST-Profilen bei Patienten in der akuten Phase nach einem Schlaganfall, um mögliche Veränderungen der somatosensorischen Wahrnehmung durch umschriebene zentralnervöse Läsionen zu detektieren und in diesem Zusammenhang Hypothesen für die Bedeutung der betroffenen Hirnareale aufzustellen.

Hierzu sollen die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

1. Sind bei Patienten in der akuten Phase nach einem Schlaganfall Unterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung im Vergleich zu publizierten Werten eines gesunden Referenzkollektivs nachweisbar?
2. Sind somatosensorische Unterschiede zwischen der betroffenen (kontraläsionalen) und der nicht betroffenen (ipsiläsionalen) Körperseite vorhanden?
3. Unterscheiden sich die somatosensorischen Veränderungen in Abhängigkeit der Infarktlokalisation?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Pathophysiologie von Schmerzen

Die IASP (International Association for the Study of Pain; Weltschmerzorganisation) definiert Schmerz als eine unangenehme Sinnes- und Gefühlserfahrung aufgrund einer bestehenden oder potenziellen Gewebeschädigung (30).

Akute Schmerzen haben eine Dauer von bis zu drei Monaten. Halten Schmerzen länger als drei Monate an, bezeichnet man diese als chronisch (31). Schmerzen lassen sich zudem nach ihrer Pathogenese in nozizeptive, neuropathische und nozioplastische Schmerzen unterteilen (32-34). Akute Schmerzen entstehen aufgrund einer Gewebeschädigung. Sie sind protektiv und haben eine Warn- und Schutzfunktion vor einer weiteren Gewebeschädigung. Chronische Schmerzen hingegen haben keine Schutzfunktion, sondern stellen ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Die subjektive Schmerzstärke hängt im Vergleich zu akuten Schmerzen nicht mehr mit dem ursächlichen Ereignis zusammen (35, 36).

Der Nozizeptorschmerz entsteht durch die Aktivierung von Nozizeptoren infolge einer Verletzung. Nozizeptive Schmerzen können in somatische und viszerale Schmerzen unterteilt werden. Das Nervensystem ist dabei intakt (32, 33).

Nozioplastische Schmerzen werden durch eine veränderte Nozizeption verursacht, ohne den Hinweis einer bestehenden oder potenziellen Gewebeschädigung und ohne den Nachweis einer Schädigung des somatosensorischen Systems (34).

Neuropathische Schmerzen entstehen aufgrund einer Schädigung oder Dysfunktion des somatosensorischen Systems. Die Läsion betrifft somatosensorische Bahnen mit Schädigungen peripherer Nerven oder einer Schädigung des spinothalamokortikalen Systems im zentralen Nervensystem. Für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen ist eine Schädigung der afferenten Bahnen notwendig. Die Schmerzen können evoziert oder spontan auftreten. Spontan auftretende Schmerzen sind oft brennend, einschießend, stechend oder stromschlagartig. Zudem können Parästhesien auftreten (14, 15, 37). Spontane Schmerzen, Positiv- und Negativsymptome sind charakteristisch für neuropathische Schmerzen. Beispiele für neuropathische Schmerzen sind Schmerzen infolge einer diabetischen Polyneuropathie, einer Post-Zoster-Neuralgie oder Phantomschmerzen. Neuropathische Schmerzen werden

zudem üblicherweise in periphere und zentrale neuropathische Schmerzen unterteilt (32, 34, 37-40).

## **2.2 Grundlagen der somatosensorischen Verarbeitung**

Die zentrale Verarbeitung somatosensorischer Reize erfolgt über aufsteigende Bahnsysteme, die der Weiterleitung peripherer Afferenzen zum zentralen Nervensystem dienen. Die zentralen sensorischen Leitungsbahnen übertragen die von Hautrezeptoren aufgenommenen Signale über definierte neuronale Umschaltstationen im Rückenmark, Hirnstamm und Thalamus bis in kortikale Areale, wo die bewusste Wahrnehmung der Reize entsteht. Die Vermittlung mechanischer Reize wie Berührung, Vibration und Druck erfolgt überwiegend über großkalibrige myelinisierte A $\beta$ -Fasern. Schnelle stechende Schmerzempfindungen sowie Kältereize werden primär über dünn myelinisierte A $\delta$ -Fasern weitergeleitet, während unmyelinisierte C-Fasern langsame, brennende oder dumpfe Schmerzen sowie Wärmereize vermitteln. Die afferenten Fasern projizieren über unterschiedliche aufsteigende Bahnsysteme. A $\beta$ -vermittelte Reize werden überwiegend über das Hinterstrang-Lemniscus-medialis-System weitergeleitet, während thermische und nozizeptive Stimuli vorwiegend über anterolaterale Rückenmarkstränge vermittelt werden (41, 42).

### **Hinterstrang-Lemniscus-medialis-System**

Das Hinterstrangsystem besteht aus dem Fasciculus cuneatus und dem Fasciculus gracilis. Über diese Bahnen werden exterozeptive mechanische Informationen wie feine Berührung, Vibration sowie propriozeptive Impulse weitergeleitet. Die afferenten Impulse werden hierbei vorwiegend über dick myelinisierte A $\beta$ -Fasern weitergeleitet. Während der Fasciculus cuneatus die Impulse aus der oberen Extremität und des Halses vermittelt, leitet der Fasciculus gracilis die Afferenzen aus der unteren Extremität. Die Fasern verlaufen ohne Umschaltung nach kranial und erreichen ipsilateral die Medulla oblongata. Dort erfolgt die Verschaltung auf das zweite Neuron im Nucleus cuneatus beziehungsweise im Nucleus gracilis. Die Axone dieser Neurone kreuzen als Lemniscus medialis nach kontralateral und projizieren zum Thalamus. Der Thalamus dient hierbei als wichtiger Filter- und Integrationspunkt, an dem eine primäre Modulation sensorischer Afferenzen erfolgt. Läsionen der Hinterstrangbahnen führen zu ipsiläsionalen Defiziten in der Berührungsempfindung, des Vibrationsempfindens

und der Propriozeption, während Läsionen von Strukturen oberhalb der Medulla oblongata kontralaterale Defizite verursachen (41).

### **Sensibles anterolaterales (spinothalamisches) System**

Das sensible anterolaterale System ist maßgeblich für die Weiterleitung von Schmerz- und Temperaturempfindung zuständig. Die afferenten Informationen werden überwiegend über A $\delta$ - und C-Fasern sowie in geringem Ausmaß auch über A $\beta$ -Fasern ins Hinterhorn des Rückenmarks beziehungsweise in den Nucleus spinalis nervi trigemini (für den Kopfbereich) weiterleitet und dort auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Axone dieser Neurone kreuzen auf Segmentebene zur kontralateralen Seite und verlaufen im Anschluss somatotopisch organisiert als Tractus spinothamicus anterior und lateralis. Die Projektion erfolgt vorwiegend zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus, wo auch die Umschaltung auf das dritte Neuron erfolgt. Die entsprechenden Informationen werden im Anschluss zum Gyrus postcentralis und dem hinteren Inselanteil weitergeleitet, was die primäre somatosensorische Rinde repräsentiert. In diesen Hirnarealen findet die bewusste Wahrnehmung, die räumliche Zuordnung sowie die Differenzierung der Intensität und Qualität der Reize statt (41).

Nach dem von Craig beschriebenen interozeptiven Modell erfordert die bewusste Schmerzwahrnehmung nicht nur die sensorische Weiterleitung nozizeptiver Reize, sondern auch eine zentrale Integration nozizeptiver Afferenzen mit emotionalen und motivationalen Bewertungsprozessen (42).

Lang anhaltende, dumpfe Schmerzen werden zudem über spinoretikuläre Bahnen vermittelt, welche nach der spinalen Umschaltung zur kontralateralen Seite projizieren und als Formatio reticularis des Hirnstamms zu medialen und interlaminären Thalamuskernen weitergeleitet werden. Die entsprechenden Informationen projizieren vor allem zum Gyrus cinguli und zur Inselrinde. Die Inselrinde nimmt eine zentrale Rolle in der bewussten und affektiven Wahrnehmung thermischer und interozeptiver Reize ein, während der Gyrus cinguli wesentlich an der affektiven Bewertung von Schmerz beteiligt ist. Der Tractus spinothamicus und der Tractus spinoreticularis werden gemeinsam als sensibles anterolaterales System zusammengefasst. Die frühe spinale Kreuzung dieser Bahnen erklärt, dass supraspinale Läsionen typischerweise zu kontralateralen Defiziten der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung führen (41-43).

Auf Grundlage der dargestellten neuroanatomischen und -physiologischen Zusammenhänge der somatosensorischen Verarbeitung kann die Einordnung und Interpretation der Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung erfolgen.

### **2.3 Zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall**

Zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall (CPSP) sind eine direkte Folge der Läsion im zentralen Nervensystem, welche das somatosensorische System betrifft. Da derzeit noch kein Goldstandard für die Diagnose von CPSP existiert und das klinische Bild sehr variabel ist, ist die Diagnosestellung erschwert (20, 44). CPSP treten bei 3–12 % der Patienten nach einem Schlaganfall auf (13, 15, 20, 21, 45). Die Angabe der Inzidenz ist neben fehlenden Diagnosekriterien unter anderem vom Untersuchungszeitpunkt bezogen auf die Zeitspanne zwischen der Untersuchung und dem Ereignis des Schlaganfalls beeinflusst (15, 16, 46). Es wird beschrieben, dass Schmerzen nach einem Schlaganfall im zeitlichen Verlauf abnehmen, sodass die Inzidenz bei einem späteren Untersuchungszeitpunkt geringer ist (16). Zudem erschweren oft die Kommunikationsfähigkeiten des Patienten die Diagnosestellung (47). CPSP ist gekennzeichnet durch Schmerzen und sensorische Veränderungen in den betroffenen Körperarealen. Zentrale neuropathische Schmerzen nach einem Schlaganfall treten bei tendenziell jüngeren Patienten auf. Die Lokalisation der Schmerzen und Sensibilitätsstörungen entspricht der Region, welche durch die Läsion im zentralen Nervensystem (ZNS) betroffen ist (14, 15, 20, 48, 49). Die Schmerzen haben den Charakter neuropathischer Schmerzen und sind meist brennend, drückend, stechend oder reißend. Die Schmerzen können spontan auftreten oder durch verschiedene Reize ausgelöst werden (14, 36), sie können dauerhaft bestehen oder paroxysmal auftreten. Die Intensität kann durch äußere Reize wie Kälte, Wärme, Berührung oder Bewegung steigen. Zudem ist ein Intensitätsanstieg durch Stimmungsschwankungen beschrieben. Die meisten Patienten geben mehr als einen Reiz an, durch welchen die Schmerzen stärker werden (14, 24).

Neuropathische Schmerzen sind charakterisiert durch das Vorhandensein von Plus- und Minuszeichen. Dabei deuten Pluszeichen auf eine Sensibilisierung im peripheren oder zentralen Nervensystem hin, Minuszeichen dagegen auf eine gestörte Informationsweiterleitung afferenter Neurone. Zu den Pluszeichen gehören neben einschließenden Schmerzattacken die Hyperalgesie und die Allodynie. Die Hyperalgesie stellt eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit gegenüber einem schmerzhaften Reiz dar und die Allodynie eine Schmerz Wahrnehmung als Antwort auf

einen nicht-nozizeptiven Reiz. Hypästhesie und Hypalgesie zählen zu den Minuszeichen. Die Hypästhesie ist durch eine geringere Empfindlichkeit für nicht schmerzhaft Reize gekennzeichnet (48, 50, 51). Die Hypalgesie ist charakterisiert durch eine herabgesetzte Empfindlichkeit für schmerzhaft Reize (48, 50, 51). Zentrale neuropathische Schmerzen entwickeln sich in der Regel innerhalb der ersten Wochen bis wenige Monate nach dem zerebrovaskulären Ereignis, können jedoch auch zeitlich direkt nach dem Schlaganfall auftreten und in seltenen Fällen auch Jahre später (14, 46, 52, 53). Für die Diagnosestellung von CPSP sollten andere mögliche Ursachen für die Schmerzen ausgeschlossen sein (54). Zentrale neuropathische Schmerzen können mit Medikamenten behandelt werden, die bei anderen neuropathischen Schmerzerkrankungen eingesetzt werden, wie beispielsweise trizyklische Antidepressiva (55, 56) und Antikonvulsiva (57). Zudem könnten auch nichtmedikamentöse Therapien wie die Neurostimulation Anwendung bei der Behandlung von CPSP finden (58, 59). Die Schmerzen lassen sich jedoch oft unzureichend behandeln (16, 60). Patienten mit CPSP zeigen in den meisten Fällen eine pathologische Temperatur- und Schmerzwahrnehmung. Andere Wahrnehmungen, wie das Berührungs- und Vibrationsempfinden sind seltener betroffen (14, 24, 25, 61).

### **2.3.1 Die international konsentierten Diagnosekriterien von CPSP**

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Diagnosekriterien für CPSP, wodurch die Diagnosestellung erschwert ist (44).

Zu den empfohlenen Hauptkriterien der Diagnose gehören:

- Schmerzen im korrelierenden Körperareal, welches aufgrund der Gehirnläsion betroffen ist;
- Darstellung der Läsion durch Bildgebung;
- Positiv- beziehungsweise Negativsymptome im korrelierenden Körperareal;
- Beginn zum Zeitpunkt des Schlaganfalls oder später;
- Ausschluss anderer Ursachen (54).

In den Nebenkriterien werden Allodynie und Dysästhesie bei Berührung oder Kälte genannt. Hinzu kommt die Beschreibung der Schmerzqualität neuropathischer Schmerzen. Zudem sollten andere Schmerzauslöser wie Bewegung, Entzündung oder Gewebeverletzungen ausgeschlossen werden (54). Die aufgeführten Kriterien orientieren sich an den Diagnosekriterien neuropathischer Schmerzen nach Treede und Kollegen (37).

### **2.3.2 Somatosensorische Veränderungen bei CPSP**

Bislang liegen nur wenige prospektive Studien zu zentralen Schmerzen nach Schlaganfall vor. Die meisten Studien sind retrospektiv angelegt, ohne klare Ein- und Ausschlusskriterien und zudem ist nicht immer erkenntlich, ob die Untersuchungen anhand eines standardisierten Testprotokolls durchgeführt wurden. Darüber hinaus erfolgen die Nachuntersuchungen häufig zu unterschiedlichen Zeitpunkten (20, 21, 48). In der Literatur zeigen sich konsistente Hinweise dafür, dass die Charakteristika zentraler neuropathischer Schmerzen nach einem Schlaganfall anderen zentralen oder peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen ähneln (25). Patienten mit CPSP weisen in den meisten Fällen eine veränderte Temperatur- und Schmerzsensitivität auf. Dabei sind die Schmerz- und Temperaturwahrnehmung meistens reduziert, was sich in erhöhten Detektions- und Schmerzschwellen äußert. Des Weiteren sind Positivsymptome wie Allodynie oder Dysästhesie für CPSP charakteristisch, welche durch thermische oder mechanische Stimuli ausgelöst werden können. Die Wahrnehmung von Berührung und Vibration ist vergleichsweise seltener beeinträchtigt (14, 15, 20, 24, 25, 52, 62-64). Vor diesem Hintergrund wird in der Literatur davon ausgegangen, dass bei Patienten mit CPSP primär das spinothalamokortikale System betroffen ist, während Läsionen der medialen lemniskalen Bahnen seltener als Ursache angesehen werden (14, 24-26).

### **2.3.3 Pathophysiologie von CPSP**

Die genaue Pathogenese zentraler neuropathischer Schmerzen nach einem Schlaganfall ist bislang nicht bekannt. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass CPSP durch eine Übererregung in den geschädigten sensorischen Bahnen oder der Schädigung inhibitorischer Bahnen entsteht (54, 65). Auch eine Kombination beider Mechanismen ist möglich. Darüber hinaus werden neuroplastische Veränderungen und Prozesse der zentrale Sensibilisierung als mögliche Ursachen diskutiert (54, 60).

Zentrale neuropathische Schmerzen nach einem Schlaganfall bilden sich in der Regel kontralateral zur Läsion aus (14, 15, 25). Selten können jedoch auch ipsiläsionale oder bilaterale somatosensorische Veränderungen nach einer unilateralen Schädigung auftreten (66, 67). Ipsiläsionale Schmerzen werden insbesondere nach lateralen medullären Infarkten beschrieben (68).

Für die Entstehung von CPSP existieren verschiedene Hypothesen. Infolge einer Läsion werden Makrophagen aktiviert, wandern in das betroffene Gebiet und schütten

proinflammatorische Zytokine frei. Diese Prozesse können daraufhin Schmerzen induzieren (69).

Eine weitere Theorie für die Entstehung von CPSP sind zentrale neuroplastische Veränderungen im Sinne einer zentralen Sensibilisierung. Diese äußert sich in Schmerzantworten auf normalerweise nicht schmerzhaft oder unterschwellige Reize (51, 60, 70). Eine Stimulierung peripherer C-Fasern kann im ZNS neuroplastische Veränderungen induzieren (51). Solche Veränderungen können durch einen Verlust inhibitorischer Mechanismen und einer gesteigerten Erregbarkeit zustande kommen (71). Eine zentrale Sensibilisierung führt vermutlich zur Entstehung der Hyperalgesie und mechanischen Allodynie (70-72).

Nach der Disinhibitionstheorie von Head und Holmes von 1911 führt eine Läsion des lateralen Thalamus zu einer Enthemmung des medialen Thalamus. Durch die reduzierte Aktivität des Tractus spinothalamicus zum lateralen Thalamus kommt es zur Disinhibition des medialen Thalamus, was zur Entstehung spontaner Schmerzen oder Allodynie führen kann (73).

Die lateralen Anteile des spinothalamischen Traktes sind primär an der Temperaturwahrnehmung beteiligt, während die des medialen Traktes überwiegend für die Schmerzwahrnehmung zuständig sind. Die abgewandelte „thermosensorische Disinhibitionstheorie“ postuliert, dass es bei CPSP infolge eines Verlustes der Schmerzinhibition des kältesensitiven lateralen spinothalamischen Traktes zu einer Imbalance zwischen lateralem und medialem spinothalamischen Trakt kommt. Daraus ergibt sich die mögliche Entstehung einer kombinierten Störung der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung (74, 75).

Bei Patienten mit CPSP konnten zudem mittels Positronen-Emissions-Tomographie Veränderungen des zerebralen Blutflusses nachgewiesen werden. So zeigte sich in einer Untersuchung bei Patienten nach lateralem medullärem Infarkt während schmerzhafter Stimulation ein verändertes Aktivierungsmuster, insbesondere im Thalamus und in kortikalen Arealen der somatosensorischen Verarbeitung. Diese Befunde werden als Hinweis auf funktionelle Veränderungen innerhalb der somatosensorischen Bahnen interpretiert (76).

Nach heutigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass CPSP infolge jeder Läsion, die den spinothalamokortikalen Trakt oder die korrespondierende Trigemusbahn betrifft, entstehen kann (14, 24, 25).

Im Gegensatz dazu wird das mediale lemniskale System, welches für die Vibrationswahrnehmung, die taktile Diskrimination und Propriozeption verantwortlich ist, nicht als primär ursächlich für die Entstehung von CPSP gesehen. Diese Aussage wird dadurch gestützt, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit CPSP Störungen in der Wahrnehmung von Berührung und Vibration verspürt (14, 24, 25). Haroutounian und Kollegen stellten die Hypothese auf, dass zentrale Schmerzen nicht nur aufgrund der Spontanaktivität zentraler Neurone beruhen, sondern auch durch eine gestörte Interpretation afferenter neuronaler Aktivität bedingt sind. Diese Fehlverarbeitung wird als Ausdruck einer zentralen Sensibilisierung geschädigter neuronaler Netzwerke im ZNS verstanden. Die Autoren konnten diese Hypothese durch eine gezielte periphere Nervenblockade mit Lidocain bekräftigen. Mithilfe des Lokalanästhetikums wurde bei CPSP-Patienten der afferente sensorische Input blockiert, was zu einer Schmerzlinderung beziehungsweise einer Schmerzfreiheit sowie zur Normalisierung mechanischer und thermischer Überempfindlichkeit führte (77).

Zur differenzierten Erfassung der beschriebenen somatosensorischen Störungen hat sich die Quantitative Sensorische Testung als standardisiertes und sensibles Untersuchungsverfahren etabliert (78).

## **2.4 Quantitative Sensorische Testung**

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein nicht-invasives psychophysisches Untersuchungsverfahren zur standardisierten Erfassung sensibler Plus- und Minuszeichen (50). Sie stellt eine Erweiterung der klinisch-neurologischen Sensibilitätsprüfung dar und dient der quantitativen Erfassung des somatosensorischen Systems. Die QST wird in modifizierter Form seit über 100 Jahren in klinischen Studien zur Erfassung somatosensorischer Wahrnehmung, insbesondere in der Schmerzforschung, angewendet. In der klinischen Diagnostik wird die QST zunehmend bei der Untersuchung neuropathischer Schmerzsyndrome genutzt, vor allem bei der Diagnostik und dem Staging von Polyneuropathien (27, 79, 80). Die QST kann beispielsweise bei der Verlaufsuntersuchung von Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie oder komplexem regionalem Schmerzsyndrom angewandt werden (81-83).

Temperatur- und Schmerzreize werden über den spinothalamischen Trakt weitergeleitet, während Berührungs- und Vibrationsreize über die Hinterstrangbahnen

zum Gehirn projiziert werden. Die Quantitative Sensorische Testung kann somit indirekt Hinweise über die Läsionslokalisation im zentralen Nervensystem geben (82).

Während durch die konventionelle Elektrophysiologie primär die Funktion der dick myelinisierten Nervenfasern erfasst wird, erlaubt die Quantitative Sensorische Testung zusätzlich die Quantifizierung der Funktion und der dünn myelinisierten als auch der unmyelinisierten Nervenfasern. Durch die Applikation definierter Reize können Temperatur-, Schmerz- und Berührungsempfinden untersucht werden (50, 79). Zur Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen werden die Levels- und die Limits-Methoden genutzt. Bei dem Verfahren der Levels-Methode werden Reize mehrmalig unter- und oberhalb der jeweiligen Schwelle dargeboten und von der Testperson hinsichtlich der Wahrnehmung und Schmerzhaftigkeit beurteilt. Bei der Limits-Methode werden hingegen Reize ansteigender Intensität appliziert und der erste wahrgenommene beziehungsweise schmerzhaft Reiz stellt die entsprechende Schwelle dar (50, 84, 85).

Mit einem standardisierten Testprotokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS), welches genaue Handlungsanweisungen für den Untersucher enthält, können folgende Parameter bestimmt werden:

- Kälteerkennungsschwelle;
- Wärmedetektionsschwelle;
- thermische Unterschiedsschwelle;
- Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen;
- Kälteschmerzschwelle;
- Hitzeschmerzschwelle;
- taktile Detektionsschwelle;
- mechanische Schmerzschwelle;
- Wind-up-Quotient;
- Vibrationsschwelle;
- Druckschmerzschwelle;
- mechanische Schmerzsensitivität und dynamische mechanische Allodynie (29, 86).

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Ausnahme der mechanischen Schmerzsensitivität und der dynamischen mechanischen Allodynie alle der oben genannten Parameter untersucht.

Die Funktion der A $\beta$ -Fasern wird anhand der taktilen Detektionsschwelle (MDT) mit von-Frey-Filamenten und der Vibrationsschwelle (VDT) mit einer Stimmgabel nach Rydel-Seiffert untersucht. Die A $\delta$ -Faserfunktion wird unter anderem durch die Untersuchung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) mithilfe von Pinprick-Reizen sowie der Kälteerkennungsschwelle (CDT) erfasst. Die thermischen Tests geben Auskunft über die Funktion der C- und A $\delta$ -Fasern. Mit der Untersuchung der thermischen Unterschiedsschwelle bestimmt man die Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen. Paradoxe Hitzeempfindungen deuten auf eine gestörte Funktion der A $\delta$ -Fasern hin. Sie können jedoch auch durch eine Schädigung der zentralen Bahnen entstehen, welche die Kältewahrnehmung kodieren. Die Wärmedetektionsschwelle (WDT) und die Hitzeschmerzschwelle (HPT) repräsentieren die Funktion der C-Fasern (29, 85).

Das Wind-up-Phänomen beschreibt eine temporale Summation des wahrgenommenen Schmerzes und untersucht die Funktion der C- und A $\delta$ -Fasern (72, 87, 88).

Anhand einer Normdatenbank mit QST-Daten von gesunden Probanden können die gemessenen Werte mit lokalisations-, alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwerten verglichen werden (28). Die genaue Anpassung an Lokalisation, Alter und Geschlecht ist wichtig, da die Werte der QST-Parameter alters- und mit Ausnahme des Wind-up-Quotienten, lokalisationsabhängig sind. Zudem haben Frauen für einige QST-Parameter niedrigere Schwellen als Männer (29).

Unter Punkt 3.5 Statistische Analyse wird das Procedere des Vergleichs der QST-Daten der Patienten mit den Referenzdaten beschrieben.

### **3 Material und Methoden**

Der Studienplan wurde der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vorgelegt und von dieser als unbedenklich eingestuft. Alle Patienten wurden über Nutzen und Risiko der Studie aufgeklärt und willigten schriftlich zur Studienteilnahme und Datenerhebung ein.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Studienteilnehmer wurden während des stationären Aufenthaltes zwei bis zehn Tage nach ihrem ischämischen Schlaganfall auf den Stationen der Neurologischen Klinik und Poliklinik beziehungsweise auf der Stroke Unit der Universitätsmedizin Mainz in die klinische Studie eingeschlossen und in diesem Zeitraum untersucht. Insgesamt nahmen 42 Patienten (N = 42) im Alter von 29 bis 88 Jahren (mittleres Alter:  $67,5 \pm 11,9$  Jahre) an der Studie teil, darunter 27 männliche und 15 weibliche Personen.

Die Einschlusskriterien waren:

- Alter über 18 Jahre;
- durch cMRT (kraniale Magnetresonanztomographie) nachgewiesene zerebrale Ischämie, welche klar umgrenzt ist;
- Ischämie vor zwei bis zehn Tagen;
- Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit zur Studienteilnahme und Datenerhebung.

Die Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren:

- Schwangerschaft und Stillzeit;
- durch cMRT nachgewiesenes Hirnödem;
- Ischämien in der Vorgeschichte;
- vorbestehende Schmerzerkrankungen, wie beispielsweise Polyneuropathie oder Migräne;
- Sensibilitätsstörungen, die schon vor dem Schlaganfall bestanden haben;
- aktive Tumorerkrankungen.

Da eine cMRT-Untersuchung für den Einschluss nötig war, führten Ausschlusskriterien für eine MRT zum Studienausschluss. Diese sind begründet durch das Vorhandensein nicht-MRT-kompatibler Materialien im Körper des Patienten, wie beispielsweise Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Infusionspumpen, Metallplatten, Schrauben, Implantate, Prothesen, Permanent-Makeup oder Tätowierungen.

### **3.2 Untersuchungsablauf**

Alle Untersuchungen wurden im Schmerz-Labor (Arbeitsgruppe [REDACTED] [REDACTED]) der Neurologischen Klinik und Poliklinik an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Zu Beginn erfolgte eine umfassende Aufklärung der Patienten über die Zielsetzung, die Risiken und den Ablauf der Studie. Es wurde insbesondere auf die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie hingewiesen.

Den Patienten wurde erläutert, dass sie die Untersuchungen jederzeit abbrechen und ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen zurückziehen können.

Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Datenerhebung erfolgte eine ausführliche Anamnese. Dabei wurden Vorerkrankungen, demographische Daten, Alkohol- und Drogenkonsum, Medikamenteneinnahmen und chronische Schmerzen erfasst. Mithilfe eines Fragebogens wurden die Patienten zudem zu Spontanschmerzen, Missempfindungen und subjektiven Veränderungen seit dem Schlaganfall befragt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand der Anamnese sorgfältig geprüft. Eine cMRT-Untersuchung war Bestandteil der Studie. Die Indikation zur Magnetresonanztomographie stellte der behandelnde Stationsarzt beziehungsweise Neuroradiologe. Da eine MRT-Untersuchung routinemäßig nach einem Schlaganfall durchgeführt wird, konnte sie problemlos in das Studiendesign integriert werden. Zusätzlich wurde für Studienzwecke eine funktionelle MRT-Aufnahme (EPI-Sequenz) durchgeführt, welche für die Teilnehmenden einen Mehraufwand von etwa 15 Minuten bedeutete.

### **3.3 Fragebogen**

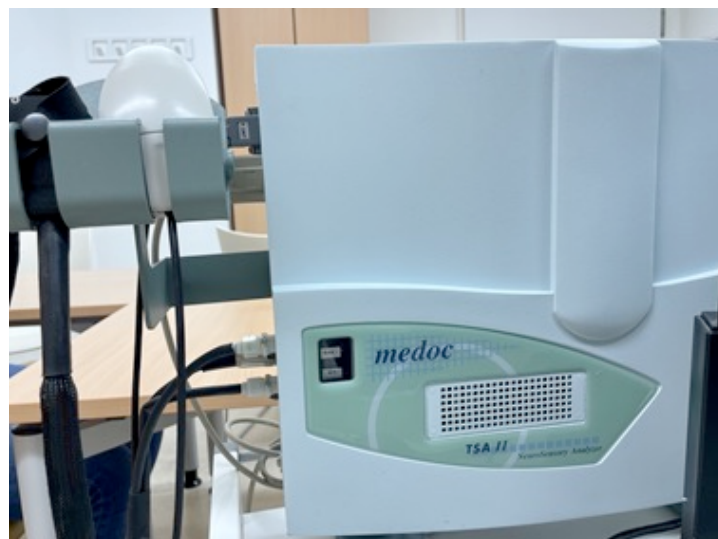
Mithilfe eines strukturierten Fragebogens wurden demografische Daten, Vorerkrankungen sowie Ein- und Ausschlusskriterien erhoben. Zusätzlich wurden die Stimmung, Spontanschmerzen, Missempfindungen sowie subjektiv wahrgenommene Veränderungen seit dem Schlaganfall erfasst.

### 3.4 Quantitative Sensorische Testung

Die Untersuchungen zur Quantitativen Sensorischen Testung wurden anhand der Handlungsanweisungen des DFNS durchgeführt (86). Eine vollständige Untersuchung dauerte circa eine Stunde. Zur Gewährleistung einer einheitlichen Durchführung und für ein vollständiges Verständnis der Testprozedur, erfolgte zunächst ein Probedurchlauf, welcher auf einem Unterarm des Patienten durchgeführt wurde. Jede Testuntersuchung wurde anschließend im Seitenvergleich ausgeführt. Begonnen wurde mit der Seite, die durch die Randomisierung vorgegeben wurde. Im Anschluss erfolgte die Messung auf der Gegenseite.

#### 3.4.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen

Die Messungen der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen erfolgten mit dem Thermostimulator TSA (Thermal Sensory Aalyzer) 2001-II MEDOC, Ramat Yishai, Israel) (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Thermotester TSA II; Quelle: eigene Darstellung.

Der Untersucher übertrug die gemessenen Daten anschließend in das Studienprotokoll. Die Thermode (siehe Abbildung 2) funktioniert nach dem Peltier-Prinzip und hat eine Kontaktfläche von 3 x 3 cm zur Hautoberfläche.

Die thermischen Schwellen wurden mittels Limits-Methode bestimmt. Dabei wurden die Erwärmung oder Erkaltung der Thermode durch Mausklick oder automatisch nach Erreichen der Mindesttemperatur von 0 °C beziehungsweise der Höchsttemperatur von 50 °C gestoppt, um Verletzungen vorzubeugen. Die Ausgangstemperatur der Thermode betrug 32 °C. Dies stellte die Indifferenztemperatur dar, sodass weder Wärme noch Kälte empfunden wurden. Von dieser Temperatur ausgehend kühlte sich

die Thermode ab oder erwärmte sich mit einer Geschwindigkeit von 1 °C pro Sekunde. Alle Messungen erfolgten im Seitenvergleich auf beiden medialen Handrücken. Es wurde mit der Seite begonnen, die durch die Randomisierung vorgegeben wurde. Mit der freien Hand bedienten die Patienten eine Computer-Maus, um den Anweisungen zu folgen. War dies motorisch nicht möglich, erfolgte das Stoppen durch den Untersucher nach dem verbalen Signal „Stopp“ des Patienten. Die Messungen wurden je dreimal pro Seite durchgeführt.



**Abbildung 2:** Thermode; Quelle: eigene Darstellung.

### **3.4.1.1 Kälteerkennungsschwelle**

Für die Bestimmung der Kälteerkennungsschwelle (Cold Detection Threshold, CDT) drückte der Patient die Maustaste, sobald er ausgehend von der Basistemperatur eine Abkühlung der Thermode wahrnahm. Die Kälteerkennungsschwelle wurde als arithmetischer Mittelwert der drei Differenzen der Schwellentemperaturen (in °C) zu der Basistemperatur von 32 °C bestimmt. Im Anschluss wurde dieser Wert logarithmisch transformiert (29, 86).

### **3.4.1.2 Wärmedetektionsschwelle**

Die Wärmedetektionsschwelle (Warm Detection Threshold, WDT) wurde bestimmt, indem der Patient die Maustaste betätigte, sobald er ausgehend von der Basistemperatur eine Erwärmung der Thermode spürte. Die Wärmedetektionsschwelle wurde als arithmetischer Mittelwert der drei Differenzen der Schwellentemperaturen (in °C) zu der Basistemperatur von 32 °C bestimmt. Im Anschluss wurde dieser Wert logarithmisch transformiert (29, 86).

### **3.4.1.3 Thermische Unterschiedsschwelle**

Zur Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (Thermal Sensory Limen, TSL) erwärmte und erkaltete sich die Thermode sechsmal alternierend und der Patient sollte bei jeder Temperaturänderung unverzüglich die Maus betätigen und die empfundene Wahrnehmung (warm/kalt) verbalisieren. Der Endparameter der thermischen Unterschiedsschwelle stellte die Differenz zwischen den arithmetischen Mittelwerten der Wärme- und Kälte-detektionsschwellen (in °C) dar und wurde im Anschluss logarithmisch transformiert (29, 86).

### **3.4.1.4 Paradoxe Hitzeempfindung**

Wurde beim Test der thermischen Unterschiedsschwelle beim Abkühlen der Thermode Wärme oder Hitze empfunden, wurde diese Empfindung als paradoxe Hitzeempfindung (Paradoxical Heat Sensation, PHS) notiert. Als Endparameter wurde der arithmetische Mittelwert der Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen bestimmt (29, 86).

### **3.4.1.5 Kälteschmerzschwelle**

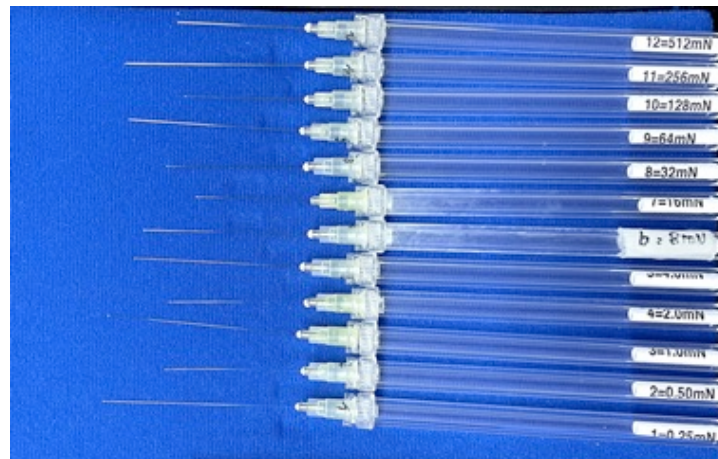
Die Kälteschmerzschwelle (Cold Pain Threshold, CPT) wurde bestimmt, indem der Patient die Maustaste betätigte, sobald er bei der Abkühlung der Thermode zusätzlich zur Kälte eine stechende, brennende, bohrende oder ziehende Empfindung wahrnahm. Die Kälteschmerzschwelle stellte den arithmetischen Mittelwert der drei Schwellentemperaturen (in °C) dar (29, 86).

### **3.4.1.6 Hitzeschmerzschwelle**

Um die Hitzeschmerzschwelle (Heat Pain Threshold, HPT) zu ermitteln, drückte der Patient die Maustaste, sobald er zusätzlich zur Wärmewahrnehmung eine dieser in 3.4.1.5 genannten weiteren Empfindungen wahrnahm. Die Hitzeschmerzschwelle stellte den arithmetischen Mittelwert der drei Schwellentemperaturen (in °C) dar (29, 86).

### 3.4.2 Taktile Detektionsschwelle

Die taktile Detektionsschwelle (Mechanical Detection Threshold, MDT) wurde bestimmt mittels standardisierter Glasfilamente (Optihair<sub>2</sub>-Set, MARSTOCK Nervtest, Schriesheim, Deutschland) (siehe Abbildung 3) mit einer jeweiligen Kraft von 0,25 mN, 0,5 mN, 1 mN, 2 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN und 256 mN.



**Abbildung 3:** Von-Frey-Filamente; Quelle: eigene Darstellung.

Die von-Frey-Haare wurden senkrecht zur medialen Handfläche für ein bis zwei Sekunden aufgesetzt, sodass sich das Filament S-förmig bog.

Der Patient hatte die Augen geschlossen und wurde instruiert direkt „Ja“ zu sagen, wenn er eine Berührung spürte. Zunächst wurde mit einem Filament von 16 mN begonnen. Danach wurden die von-Frey-Haare in absteigender Intensität appliziert, bis der Patient keine Berührung beim Aufsetzen der Filamente mehr wahrnahm. Die Stärke dieses Reizes stellte den ersten unter-schweligen Wert dar. Im Anschluss daran folgte eine Serie aufsteigender Reize, bis der Patient wieder eine Berührung spürte. Dies war der erste überschwellige Wert. Pro Seite wurden jeweils fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten appliziert, um je fünf unter- und überschwellige Reize zu bestimmen.

Die finale taktile Detektionsschwelle wurde als geometrischer Mittelwert (in mN) der fünf auf- und absteigenden Stimuli berechnet. Im Anschluss wurde der Wert logarithmisch transformiert (29, 86).

### 3.4.3 Mechanische Schmerzschwelle

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (Mechanical Pain Threshold, MPT) dienten standardisierte Pinprick-Metallstifte mit einer Kraft von 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN und 512 mN (modifizierten Grenz-Wert-Methode, Ø 0.2 mm; Pinprick-Stimulatoren, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Pinprick-Stimulatoren und oben links ein Metronom;  
Quelle: eigene Darstellung.

Die Pinprick-Stimulatoren besaßen eine stumpfe Nadel und wurden senkrecht für eine Sekunde auf den Handrücken appliziert. Es wurde darauf geachtet, dass lediglich die Nadel und nicht das Führungsrohr die Haut berührte. Begonnen wurde mit dem Nadelreizstimulator mit einer Kraft von 8 mN. Danach wurde der Stift mit der nächsthöheren Kraft verwendet, bis der Patient statt nur einer stumpfen Wahrnehmung erstmalig einen stechenden Reiz spürte. Die ermittelte Kraft stellte den ersten überschwelligen Wert dar. Anschließend wurde der Stift mit der nächst niedrigeren Intensität gewählt, bis der Patient den Reiz als stumpf wahrnahm. Dieser Wert war der erste unterschwellige Wert.

Ermittelt wurden auf diese Weise fünf über- und unterschwellige Werte, aus denen der geometrische Mittelwert (in mN) bestimmt wurde, welcher die mechanische Schmerzschwelle darstellte. Dieser Wert wurde logarithmisch transformiert (29, 86).

#### **3.4.4 Wind-up Quotient**

Bei dieser Untersuchung wurde ein Pinprick-Metallstift mit der Kraft von 256 mN verwendet. Zunächst wurde ein einzelner Reiz mit dem Stift auf den Handrücken appliziert und der Patient gab auf einer numerischen Rating-Skala (Numerical Rating Scale, NRS) an, wie schmerzhaft sich der Reiz anfühlte, wobei 0 kein Schmerz bedeutete und 100 der stärkste vorstellbare Schmerz. Danach erfolgte innerhalb desselben Areals die Applikation von zehn Pinprick-Reizen mit der Frequenz von 1/s. Der Takt dafür wurde mit einem Metronom vorgegeben. Der Patient schätzte die Schmerzhaftigkeit wieder anhand der NRS ein. Dies erfolgte insgesamt fünf Mal, wobei die Applikation auf fünf verschiedenen Hautarealen des Handrückens erfolgte. Der Wind-up-Quotient (Wind-up Ratio, WUR) wurde berechnet als Quotient aus der Schmerzstärke des Mittelwertes der Reizserie geteilt durch den Mittelwert der Einzelreize. Im Anschluss wurde der Wind-up-Quotient logarithmisch transformiert (29, 39, 82, 86).

#### **3.4.5 Vibrationsschwelle**

Die Vibrationsschwelle (Vibration Detection Threshold, VDT) wurde mittels Stimmgabel nach Rydel-Seiffer (64 Hz, 8/8 Skala) bestimmt. Dabei wurde eine vibrierende Stimmgabel in drei Serien auf den Knochenvorsprung Processus styloideus radii aufgesetzt. Der Patient wurde instruiert „Jetzt“ zu sagen, sobald er keine Vibration mehr wahrnahm. Die Vibrationsschwelle wurde als arithmetischer Mittelwert aus den drei abgelesenen Werten (in x/8) bestimmt (29, 86).

#### **3.4.6 Druckschmerzschwelle**

Die Ermittlung der Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold, PPT) erfolgte mithilfe eines Druckalgometers (Algometer SBMEDIC, Solna, Sweden), welches eine gummierte Kontaktfläche von 1 cm<sup>2</sup> sowie eine digitale Druckanzeige besaß. Das Algometer wurde in drei aufeinanderfolgenden Serien auf den Thenar aufgesetzt (siehe Abbildung 5). Dabei wurde die Intensität schrittweise mit circa 0,5 kg/s gesteigert. Sobald neben dem Druck eine weitere Empfindung, wie Brennen, Ziehen, Stechen oder Bohren hinzukam, drückte der Patient den Handschalter. Der letzte applizierte Druck konnte digital auf dem Druckalgometer abgelesen werden. Die Druckschmerzschwelle wurde als arithmetischer Mittelwert der gemessenen Werte (in kPa) errechnet. Anschließend wurde dieser Wert logarithmisch transformiert (29, 86).



**Abbildung 5:** Versuchsaufbau der Testung der Druckschmerzschwelle.  
Dargestellt ist das Druckalgometer auf dem Thenar der rechten Hand, in der linken Hand der Handschalter; Quelle: eigene Darstellung.

### 3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 27 für Mac; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p = 0,05$  gesetzt.

Eingangs erfolgte eine deskriptive Statistik mit der Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte. Die grafischen Darstellungen wurden mit der Software GraphPad Prism 9 für Mac erstellt. Die Dokumentation der Infarktlokalisationen erfolgte anhand der Befunde der cMRT-Untersuchungen. Anschließend wurden die Läsionen den jeweiligen arteriellen Versorgungsgebieten zugeordnet. Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung nach links- und rechtshemisphärischer Läsionslokalisation sowie nach kortikal und subkortikal.

Für die Werte der paradoxen Hitzeempfindung, der Kälteschmerzschwelle, der Hitzeschmerzschwelle sowie der Vibrationsschwelle wird in der Literatur eine Standardnormalverteilung angenommen. Alle anderen Parameter (Kälteerkennungsschwelle, Wärmedetektionsschwelle, thermische Unterschiedsschwelle, mechanische Detektionsschwelle, mechanische Schmerzschwelle, Wind-up-Quotient, Druckschmerzschwelle) wurden nach den Empfehlungen des DFNS nach der logarithmischen Transformation als sekundär normalverteilt angesehen (78).

Mit Ausnahme der PHS wurden alle Werte z-transformiert, um sie mit alters-, geschlechts- und lokalisationsbezogenen Referenzdaten vergleichen zu können. Die Anzahl der PHS wurde als Rohwert angegeben, da das Auftreten paradoxer Hitzeempfindungen in der Regel als pathologisch zu werten ist (84, 89).

Z-transformierte Werte außerhalb des 95 %-igen Konfidenzintervalls eines gesunden Referenzkollektivs wurden als pathologisch gewertet. Negative z-Werte deuten auf einen sensorischen Funktionsverlust (loss of function) hin, positive z-Werte auf einen sensorischen Funktionsgewinn (gain of function) (29).

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung, ob in der akuten Phase nach einem Schlaganfall Unterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung im Vergleich zu publizierten Werten eines gesunden Referenzkollektivs vorliegen, wurden die Mittelwerte der z-Werte betrachtet.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde hierbei bei den QST-Parametern MDT, MPT, WUR, VDT und PPT auf eine statistische Testung verzichtet. Der Vergleich erfolgte ausschließlich deskriptiv.

\_\_\_\_\_ aus der Arbeitsgruppe von \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Es nahmen 42 Patienten ( $N = 42$ ) im Alter von 29 bis 88 Jahren (mittleres Alter:  $67,5 \pm 11,9$  Jahre) an der Studie teil. Das Alter war nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt ( $p = 0,91$ ). Das Geschlecht war gleich verteilt ( $\chi^2 = 3,439$ ;  $p = 0,064$ ) mit 27 männlichen (64,3 %) und 15 weiblichen Personen (35,7 %). Die Frauen waren 29 bis 88 Jahre alt (mittleres Alter:  $68,5 \pm 14,8$  Jahre), die Männer 50 bis 85 Jahre (mittleres Alter:  $67,0 \pm 10,3$  Jahre). Die Infarkte wurden unterteilt nach den arteriellen Hauptversorgungsgebieten des Gehirns (siehe Tabellen 3 und 4). In der klinischen Untersuchung konnte bei 12 Patienten eine Parese festgestellt werden. Davon hatten sieben eine leichte und drei eine schwere Parese. Zwei Patienten hatten eine Plegie eines Armes (Monoplegie). Die Auswertung des Fragebogens bezüglich Missempfindungen und Schmerzen ist in Tabelle 1 aufgeführt. Sieben Patienten berichteten, dass sich die Missempfindungen und Schmerzen zum Zeitpunkt der Befragung wieder zurückgebildet hätten.

Die Patienten wurden bezüglich subjektiver Veränderungen nach dem Schlaganfall befragt. Die Antworten wurden unterteilt in Motorik, Stimmung, Kognition, Sehen, Sprache und Sensibilität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Patienten sollten auf einer Skala von null (gar nicht depressiv) bis zehn (so depressiv, wie nur vorstellbar) einschätzen, wie ihre Stimmungslage zum Untersuchungszeitpunkt war. Der Mittelwert lag bei vier, sodass daraus eine leichtgradige depressive Verstimmung geschlussfolgert werden kann. Missempfindungen und Schmerzen sowie funktionelle Beeinträchtigungen kamen subjektiv nur auf der kontraläsionalen Körperseite vor. Am häufigsten waren motorische Defizite, gefolgt von Einschränkungen der Sensibilität, der Sprachproduktion und des Sehens. Spontane Schmerzen, Schulterschmerzen und kognitive Defizite gaben jeweils zwei Patienten an, eine Verschlechterung der Stimmung wurde von einem Patienten berichtet (siehe Tabellen 1 und 2).

Insgesamt kamen bei 40 / 42 Patienten (95,2 %) in mindestens einem durchgeführten Test pathologische Werte vor.

**Tabelle 1:** Missempfindungen und Schmerzen nach dem ischämischen Infarkt. Unterteilung nach kontra- und ipsiläsionaler Körperseite. Dargestellt sind die Häufigkeiten in Anzahl und Prozentanteil.

| Missempfindungen und Schmerzen | Kontraläsionale Körperseite |                               | Ipsiläsionale Körperseite |                               |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|                                | Anzahl                      | Anteilig von 42 Patienten (%) | Anzahl                    | Anteilig von 42 Patienten (%) |
| Missempfindungen               | 11                          | 26,2                          | 0                         | 0,0                           |
| Spontane Schmerzen             | 2                           | 4,8                           | 0                         | 0,0                           |
| Schulterschmerzen              | 2                           | 4,8                           | 0                         | 0,0                           |

**Tabelle 2:** Funktionelle Beeinträchtigungen nach dem ischämischen Hirninfarkt. Dargestellt sind die Häufigkeiten in Anzahl und Prozentanteil.

| Funktionelle Beeinträchtigungen | Anzahl | Anteilig von 42 Patienten (%) |
|---------------------------------|--------|-------------------------------|
| Motorik                         | 27     | 64,3                          |
| Stimmung                        | 1      | 2,4                           |
| Kognition                       | 2      | 4,8                           |
| Sehen                           | 8      | 19,0                          |
| Sprache                         | 8      | 19,0                          |
| Sensibilität                    | 12     | 28,6                          |

Die Infarktlokalisation war in unserer Stichprobe gleichmäßig auf rechts- und linkshemisphärische Infarkte verteilt. Am häufigsten wiesen die Patienten einen Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (66,7 %) auf, gefolgt von der Arteria cerebri posterior (23,8 %). Infarkte im Versorgungsgebiet der Arteria choroidea anterior (7,1 %) und der Arteria cerebri anterior (2,4 %) kamen seltener vor. Die Unterteilung der Infarktlokalisation erfolgte zudem nach der betroffenen Hirnregion. Hierbei erfolgte die Einteilung in Infarkte, die den Kortex, subkortikale Bereiche (insbesondere die Capsula interna, den Thalamus und die Basalganglien) sowie kortikale und subkortikale Strukturen gleichzeitig betrafen.

Kortikale Infarkte kamen bei 35,7 % der Patienten vor, subkortikale Infarkte ebenfalls bei 35,7 % und gemischt kortikale und subkortikale Infarkte bei 28,6 % (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 3:** Einteilung der ischämischen Infarkte nach Versorgungsgebiet und Infarktlokalisation rechts- und linkshemisphärisch. Dargestellt sind die Häufigkeiten in Anzahl und Prozentanteil.

| Infarktlokalisation<br>Versorgungsgebiet | Rechts-<br>hemisphärisch |               | Links-<br>hemisphärisch |               | Summe  |               |
|------------------------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|---------------|--------|---------------|
|                                          | Anzahl                   | Anteil<br>(%) | Anzahl                  | Anteil<br>(%) | Anzahl | Anteil<br>(%) |
| Arteria cerebri anterior                 | 1                        | 2,4           | 0                       | 0,0           | 1      | 2,4           |
| Arteria cerebri media                    | 14                       | 33,3          | 14                      | 33,3          | 28     | 66,7          |
| Arteria cerebri posterior                | 4                        | 9,5           | 6                       | 14,3          | 10     | 23,8          |
| Arteria choroidea anterior               | 2                        | 4,8           | 1                       | 2,4           | 3      | 7,1           |
| Gesamt                                   | 21                       | 50,0          | 21                      | 50,0          | 42     | 100,0         |

**Tabelle 4:** Einteilung der ischämischen Infarkte nach Versorgungsgebiet und Infarktlokalisation kortikal und subkortikal sowie gemischt kortikal und subkortikal. Dargestellt sind die Häufigkeiten in Anzahl und Prozentanteil.

| Infarktlokalisation<br>Versorgungsgebiet | Kortikal |               | Subkortikal |               | Gemischt kortikal<br>und subkortikal |               |
|------------------------------------------|----------|---------------|-------------|---------------|--------------------------------------|---------------|
|                                          | Anzahl   | Anteil<br>(%) | Anzahl      | Anteil<br>(%) | Anzahl                               | Anteil<br>(%) |
| Arteria cerebri anterior                 | 0        | 0,0           | 1           | 2,4           | 0                                    | 0,0           |
| Arteria cerebri media                    | 11       | 26,2          | 8           | 19,0          | 9                                    | 21,4          |
| Arteria cerebri posterior                | 3        | 7,1           | 4           | 9,5           | 3                                    | 7,1           |
| Arteria choroidea anterior               | 1        | 2,4           | 2           | 4,8           | 0                                    | 0,0           |
| Gesamt                                   | 15       | 35,7          | 15          | 35,7          | 12                                   | 28,6          |

## **4.2 Quantitative Sensorische Testung**

### **4.2.1 Unterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung im Vergleich zu publizierten Werten eines Referenzkollektivs (Fragestellung 1)**

Die Ergebnisse der QST-Parameter unserer Patienten wurden mit alters-, lokalisations- und geschlechtsadjustierten publizierten Werten verglichen (28). Ergebnisse außerhalb des 95 %-igen Konfidenzintervalls wurden als pathologisch gewertet. Werte mit einer Standardabweichung von  $\geq +1$  wurden als sensorischer Funktionsgewinn mit einer erniedrigten Wahrnehmungsschwelle, Werte von  $\leq -1$  als Funktionsverlust mit einer erhöhten Wahrnehmungsschwelle gewertet.

Die Ergebnisse zur Beantwortung der ersten Fragestellung sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Die Parameter CDT, WDT und TSL zeigten im Vergleich zu den publizierten Referenzdaten sowohl ipsi- als auch kontraläsional einen sensorischen Funktionsverlust, der auf der kontraläsionalen Körperseite jeweils stärker ausgeprägt war. Für die MDT ergab sich kontraläsional ein pathologischer Funktionsverlust (z-Wert = -2,02), während der Wert ipsiläsional im Normbereich lag. Auch die VDT zeigte kontraläsional einen Funktionsverlust bei normwertigem ipsiläsionalem Befund.

Die Mittelwerte der z-Werte der CPT, HPT, MPT, WUR sowie der PPT lagen sowohl kontra- als auch ipsiläsional im Normbereich und unterschieden sich nicht von den Werten des Referenzkollektivs.

**Tabelle 5:** Vergleich der Mittelwerte der z-Werte der QST-Parameter, der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn, sowie pathologischen Werten. Die Patientendaten wurden mit alters-, geschlechts- und lokalisationsbezogenen publizierten Daten eines Referenzkollektivs verglichen. Die Mittelwerte der PHS wurden anhand der Rohwerte bestimmt.

| QST-Parameter | Ipsiläsionale Körperseite              |                                                   |                                                  |                                                                             | Kontraläsionale Körperseite            |                                                   |                                                  |                                                                             |
|---------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|               | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und $\leq -1,95$ SD) | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und $\leq -1,95$ SD) |
| CDT           | -1,06                                  | 21 (52,5 %)                                       | 1 (2,5 %)                                        | 12 (30,0 %)                                                                 | -1,83                                  | 26 (65,0 %)                                       | 2 (5,0 %)                                        | 18 (45,0 %)                                                                 |
| WDT           | -1,32                                  | 24 (60,0 %)                                       | 1 (2,5 %)                                        | 11 (27,5 %)                                                                 | -1,87                                  | 28 (70,0 %)                                       | 1 (2,5 %)                                        | 21 (52,5 %)                                                                 |
| TSL           | -1,13                                  | 23 (57,5 %)                                       | -                                                | 8 (20,0 %)                                                                  | -1,83                                  | 28 (70,0 %)                                       | -                                                | 23 (57,5 %)                                                                 |
| PHS*          | 0,25                                   | 7 (17,5 %)                                        | -                                                | 7 (17,5 %)                                                                  | 0,58                                   | 13 (32,5 %)                                       | -                                                | 13 (32,5 %)                                                                 |
| CPT           | 0,74                                   | 2 (5,1 %)                                         | 17 (43,6 %)                                      | 8 (20,5 %)                                                                  | 0,26                                   | 3 (7,7 %)                                         | 11 (28,2 %)                                      | 5 (12,8 %)                                                                  |
| HPT           | 0,59                                   | 5 (12,8 %)                                        | 13 (33,3 %)                                      | 8 (20,5 %)                                                                  | 0,14                                   | 12 (30,8 %)                                       | 10 (25,6 %)                                      | 7 (17,9 %)                                                                  |
| MDT           | -0,79                                  | 12 (38,7 %)                                       | 5 (16,1 %)                                       | 7 (22,6 %)                                                                  | <b>-2,02</b>                           | 18 (58,1 %)                                       | 1 (3,2 %)                                        | 15 (48,4 %)                                                                 |
| MPT           | 0,98                                   | 2 (6,5 %)                                         | 16 (51,6 %)                                      | 9 (29,0 %)                                                                  | 0,52                                   | 5 (16,1 %)                                        | 13 (41,9 %)                                      | 8 (25,8 %)                                                                  |
| WUR           | -0,53                                  | 8 (34,8 %)                                        | 1 (4,3 %)                                        | 1 (4,3 %)                                                                   | -0,48                                  | 7 (30,4 %)                                        | 2 (8,7 %)                                        | 1 (4,3 %)                                                                   |
| VDT           | -0,69                                  | 11 (39,3 %)                                       | 4 (14,3 %)                                       | 8 (28,6 %)                                                                  | -1,60                                  | 20 (71,4 %)                                       | 1 (3,6 %)                                        | 10 (35,7 %)                                                                 |
| PPT           | 0,80                                   | 2 (6,9 %)                                         | 12 (41,4 %)                                      | 3 (10,3 %)                                                                  | 0,68                                   | 2 (6,9 %)                                         | 12 (41,4 %)                                      | 3 (10,3 %)                                                                  |

#### **4.2.2 Kontra- versus ipsiläsionale Körperseitenunterschiede (Fragestellung 2)**

Die Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung 2 sind in den Tabellen 5 und 6 sowie in der Abbildung 6 aufgeführt.

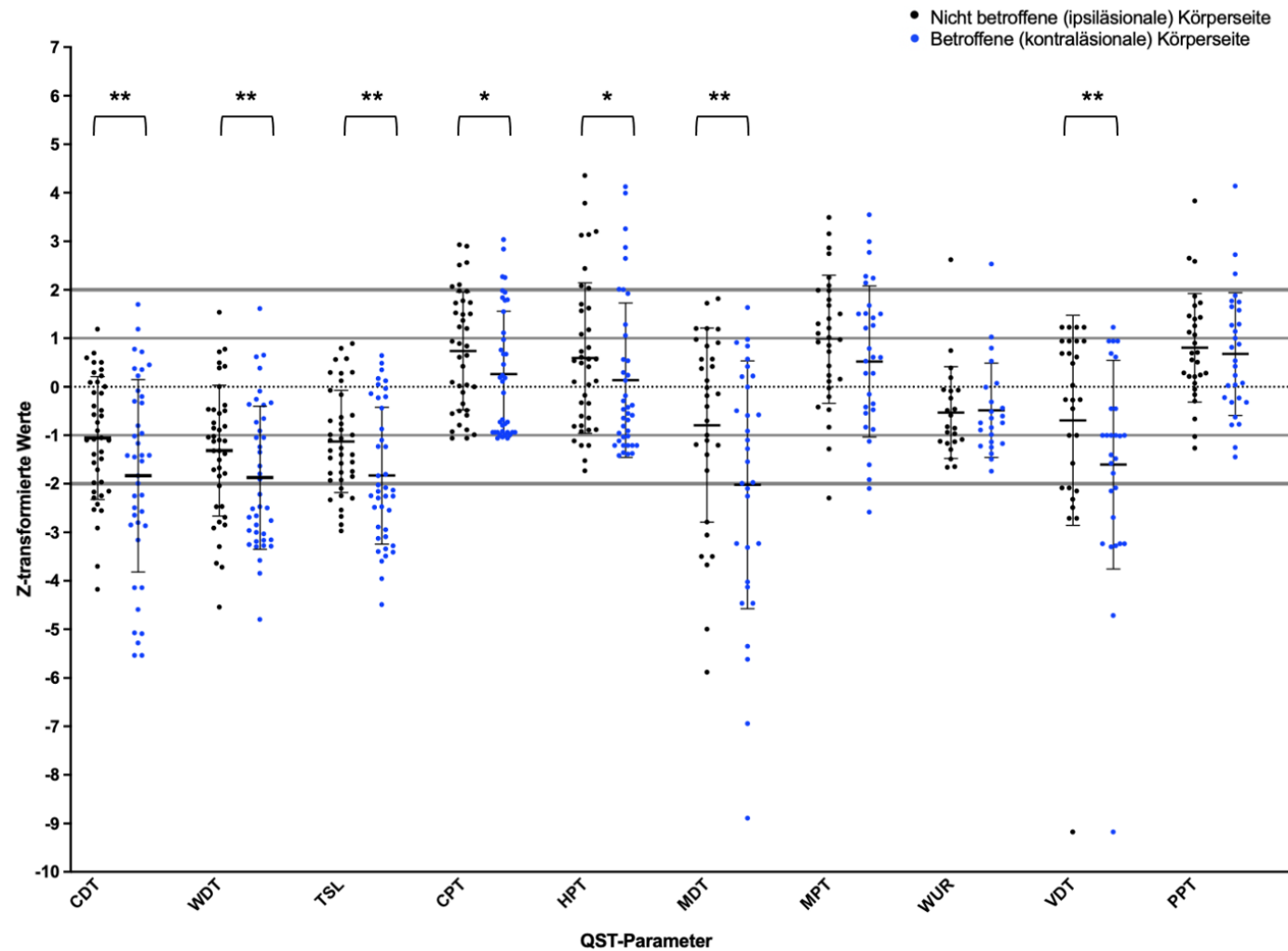
Die Analyse mittels rmANOVA zeigte in den QST-Parametern CDT, WDT, TSL, PHS, CPT, HPT, MDT und VDT signifikante Seitenunterschiede zwischen der betroffenen (kontraläsionalen) und der nicht betroffenen (ipsiläsionalen) Körperseite. Die Kälte-detektions- und Wärmedetektionsschwellen, die thermische Unterschiedsschwelle, die taktile Detektionsschwelle sowie die Vibrationsschwelle waren kontraläsional signifikant niedriger als ipsiläsional. Bei den Parametern CDT, WDT, TSL und VDT zeigten sich die Mittelwerte der z-Werte sowohl ipsi- als auch kontraläsional im Sinne eines Funktionsverlustes verändert, kontraläsional manifestierte sich die Veränderung ausgeprägter.

Wie unter 4.2.1 bereits erwähnt, lässt der Mittelwert der z-Werte der MDT kontraläsional auf einen pathologischen Funktionsverlust (z-Wert = -2,02) schließen, während der Wert ipsiläsional im Normbereich lag. Der Mittelwert der z-Werte der VDT spricht kontraläsional für einen Funktionsverlust. Ipsiläsional entsprach dieser Wert dem Referenzbereich. Auf der kontraläsionalen Körperseite wurden signifikant mehr paradoxe Hitzeempfindungen wahrgenommen als auf der ipsiläsionalen Körperseite. Ipsiläsional zeigten sich bei den Parametern CPT und HPT statistisch signifikant höhere Mittelwerte der z-Werte als kontraläsional, die Mittelwerte an sich waren jedoch normwertig. Die Ergebnisse für die MPT, WUR, PPT ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der ipsi- und kontraläsionalen Körperseite.

Bei den QST-Parametern CDT, WDT, TSL, PHS, MDT und VDT traten kontraläsional häufiger pathologische Werte auf als ipsiläsional. Bei der CPT, HPT, und MPT fanden sich hingegen auf der ipsiläsionalen Körperseite relativ mehr pathologische Werte. Bei der WUR und der PPT war die Anzahl der pathologischen Werte kontra- und ipsiläsional gleich.

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Varianzanalyse für wiederholte Messungen (rmANOVA) zum Seitenvergleich kontra- versus ipsiläsional. Die Ausführung erfolgte an den z-transformierten Werten der QST-Parameter, mit Ausnahme der PHS, bei welcher die Rohwerte genutzt wurden. Signifikante p-Werte wurden fett dargestellt.

| QST-Parameter | Ipsiläsionale Körperseite | Kontraläsionale Körperseite | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | F-Wert | p-Wert            |
|---------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|--------|-------------------|
| CDT           | x                         |                             | -1,06                                  | 11,22  | <b>0,002</b>      |
|               |                           | x                           | -1,83                                  |        |                   |
| WDT           | x                         |                             | -1,32                                  | 8,23   | <b>0,007</b>      |
|               |                           | x                           | -1,87                                  |        |                   |
| TSL           | x                         |                             | -1,13                                  | 20,28  | <b>&lt; 0,001</b> |
|               |                           | x                           | -1,83                                  |        |                   |
| PHS*          | x                         |                             | 0,25                                   | 4,74   | <b>0,036</b>      |
|               |                           | x                           | 0,58                                   |        |                   |
| CPT           | x                         |                             | 0,74                                   | 7,28   | <b>0,010</b>      |
|               |                           | x                           | 0,26                                   |        |                   |
| HPT           | x                         |                             | 0,59                                   | 4,36   | <b>0,043</b>      |
|               |                           | x                           | 0,14                                   |        |                   |
| MDT           | x                         |                             | -0,79                                  | 9,01   | <b>0,005</b>      |
|               |                           | x                           | <b>-2,02</b>                           |        |                   |
| MPT           | x                         |                             | 0,98                                   | 2,09   | 0,158             |
|               |                           | x                           | 0,52                                   |        |                   |
| WUR           | x                         |                             | -0,53                                  | 0,35   | 0,558             |
|               |                           | x                           | -0,48                                  |        |                   |
| VDT           | x                         |                             | -0,69                                  | 11,28  | <b>0,002</b>      |
|               |                           | x                           | -1,60                                  |        |                   |
| PPT           | x                         |                             | 0,80                                   | 0,64   | 0,432             |
|               |                           | x                           | 0,68                                   |        |                   |



**Abbildung 6:** Verteilung der z-transformierten Werte der QST-Parameter. Es erfolgte jeweils eine Auftrennung nach nicht betroffener (ipsiläsionaler) und betroffener (kontraläsionaler) Körperseite. Signifikanzniveau \* entspricht  $p < 0,05$ ; Signifikanzniveau \*\* entspricht  $p < 0,01$ .

### **4.2.3 Unterschiede in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung**

#### **4.2.3.1 Einfluss der hemisphärischen Infarktlokalisierung (Fragestellung 3a)**

Die Ergebnisse zur Beantwortung dieser Fragestellung sind in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Es ergaben sich für die Mittelwerte der z-Werte bezüglich CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, MDT, MPT, VDT und PPT sowie für die Mittelwerte der Anzahl der PHS keine signifikanten Unterschiede zwischen der links- und rechtshemisphärischen Infarktlokalisierung.

Ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,039$ ) zwischen einer links- und rechtshemisphärischen Infarktlokalisierung zeigte sich ausschließlich für den Mittelwert der z-Werte der WUR auf der ipsiläsionalen Körperseite. Der Mittelwert des z-Wertes für die WUR auf der ipsiläsionalen Körperseite lag linkshemisphärisch bei -0,88, während der Mittelwert rechtshemisphärisch bei -0,07 lag. Beide Werte waren somit normwertig. Die Mittelwerte der z-Werte der WUR der betroffenen Körperseite ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen einem links- und rechtshemisphärischen Infarkt.

Zusammenfassend zeigten sich, auch aufgrund der kleinen Fallzahl, oft nur geringe Unterschiede bei der Anzahl der pathologischen Werte. Die absolute Anzahl der pathologischen Werte unterschied sich in einigen Tests oft nur um die Zahl eins, sodass kein sicherer Unterschied in Abhängigkeit der Lokalisation links- versus rechtshemisphärisch festgestellt werden konnte.

**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik der QST-Werte. Unterteilung nach links- und rechtshemisphärischer Infarktlokalisation sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse. Die Ausführung erfolgte an den z-transformierten Werten der QST-Parameter, mit Ausnahme der PHS, bei welcher der Rohwert genutzt wurde. Signifikante p-Werte wurden fett dargestellt.

| QST-Parameter | Ipsiläsionale Körperseite | Kontraläsionale Körperseite | Infarktlokalisation |        | Anzahl | Minimum | Maximum | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | SD   | F-Wert | p-Wert |
|---------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|--------|---------|---------|----------------------------------------|------|--------|--------|
|               |                           |                             | Links               | Rechts |        |         |         |                                        |      |        |        |
| CDT           | x                         |                             | x                   |        | 20     | -4,18   | 1,19    | -1,02                                  | 1,51 | 0,03   | 0,855  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -2,55   | 0,50    | -1,09                                  | 1,01 |        |        |
|               |                           | x                           | x                   |        | 20     | -5,07   | 1,19    | -1,53                                  | 1,75 | 0,96   | 0,333  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -5,54   | 1,70    | -2,14                                  | 2,19 |        |        |
| WDT           | x                         |                             | x                   |        | 20     | -3,64   | 1,54    | -1,32                                  | 1,44 | 0,00   | 0,991  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -4,54   | 0,72    | -1,31                                  | 1,29 |        |        |
|               |                           | x                           | x                   |        | 20     | -3,84   | 1,61    | -1,80                                  | 1,52 | 0,10   | 0,749  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -4,80   | 0,65    | -1,95                                  | 1,46 |        |        |
| TSL           | x                         |                             | x                   |        | 20     | -2,97   | 0,89    | -1,03                                  | 1,20 | 0,35   | 0,558  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -2,67   | 0,58    | -1,23                                  | 0,91 |        |        |
|               |                           | x                           | x                   |        | 20     | -3,59   | 0,49    | -1,68                                  | 1,43 | 0,47   | 0,499  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -4,49   | 0,65    | -1,98                                  | 1,42 |        |        |
| PHS*          | x                         |                             | x                   |        | 20     | 0,00    | 3,00    | 0,35                                   | 0,81 | 1,01   | 0,322  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | 0,00    | 1,00    | 0,15                                   | 0,37 |        |        |
|               |                           | x                           | x                   |        | 20     | 0,00    | 2,00    | 0,50                                   | 0,83 | 0,26   | 0,617  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | 0,00    | 3,00    | 0,65                                   | 1,04 |        |        |
| CPT           | x                         |                             | x                   |        | 19     | -1,06   | 2,93    | 0,78                                   | 1,25 | 0,40   | 0,842  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -1,06   | 2,56    | 0,70                                   | 1,21 |        |        |
|               |                           | x                           | x                   |        | 19     | -0,99   | 2,84    | 0,37                                   | 1,29 | 0,24   | 0,631  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -1,06   | 3,04    | 0,16                                   | 1,33 |        |        |
| HPT           | x                         |                             | x                   |        | 19     | -1,21   | 3,12    | 0,48                                   | 1,26 | 0,21   | 0,648  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -1,73   | 4,35    | 0,71                                   | 1,82 |        |        |
|               |                           | x                           | x                   |        | 19     | -1,39   | 3,26    | -0,14                                  | 1,42 | 1,15   | 0,291  |
|               |                           |                             |                     | x      | 20     | -1,42   | 4,13    | 0,40                                   | 1,73 |        |        |

**Fortsetzung Tabelle 7:** Deskriptive Statistik der QST-Werte. Unterteilung nach links- und rechtshemisphärischer Infarktlokalisation sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse. Die Ausführung erfolgte an den z-transformierten Werten der QST-Parameter, mit Ausnahme der PHS, bei welcher der Rohwert genutzt wurde. Signifikante p-Werte wurden fett dargestellt.

| QST-Parameter | Ipsiläsionale Körperseite | Kontraläsionale Körperseite | Infarktlokalisation |        | Anzahl | Minimum | Maximum | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte | SD   | F-Wert | p-Wert       |
|---------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|--------|---------|---------|---------------------------------------|------|--------|--------------|
|               |                           |                             | Links               | Rechts |        |         |         |                                       |      |        |              |
| MDT           | x                         |                             | x                   |        | 17     | -5,88   | 1,20    | -0,89                                 | 2,32 | 0,09   | 0,769        |
|               |                           |                             |                     | x      | 14     | -3,49   | 1,82    | -0,67                                 | 1,61 |        |              |
|               |                           | x                           | x                   |        | 17     | -5,35   | 0,97    | -1,76                                 | 2,01 | 0,37   | 0,545        |
|               |                           |                             |                     | x      | 14     | -8,89   | 1,63    | -2,33                                 | 3,14 |        |              |
| MPT           | x                         |                             | x                   |        | 18     | -1,28   | 3,49    | 1,21                                  | 1,37 | 1,26   | 0,270        |
|               |                           |                             |                     | x      | 13     | -2,29   | 2,75    | 0,67                                  | 1,23 |        |              |
|               |                           | x                           | x                   |        | 18     | -2,10   | 3,00    | 0,48                                  | 1,51 | 0,03   | 0,875        |
|               |                           |                             |                     | x      | 13     | -2,58   | 3,55    | 0,58                                  | 1,69 |        |              |
| WUR           | x                         |                             | x                   |        | 13     | -1,66   | 0,75    | -0,88                                 | 0,64 | 4,84   | <b>0,039</b> |
|               |                           |                             |                     | x      | 10     | -1,65   | 2,62    | -0,07                                 | 1,11 |        |              |
|               |                           | x                           | x                   |        | 13     | -1,74   | 1,03    | -0,73                                 | 0,84 | 2,03   | 0,169        |
|               |                           |                             |                     | x      | 10     | -1,38   | 2,53    | -0,16                                 | 1,08 |        |              |
| VDT           | x                         |                             | x                   |        | 16     | -2,49   | 1,23    | -0,35                                 | 1,29 | 0,95   | 0,338        |
|               |                           |                             |                     | x      | 12     | -9,17   | 1,23    | -1,15                                 | 2,97 |        |              |
|               |                           | x                           | x                   |        | 16     | -4,72   | 0,94    | -1,39                                 | 1,57 | 0,37   | 0,547        |
|               |                           |                             |                     | x      | 12     | -9,17   | 1,23    | -1,89                                 | 2,80 |        |              |
| PPT           | x                         |                             | x                   |        | 15     | -0,29   | 3,83    | 1,05                                  | 1,12 | 1,53   | 0,227        |
|               |                           |                             |                     | x      | 14     | -1,27   | 2,65    | 0,54                                  | 1,09 |        |              |
|               |                           | x                           | x                   |        | 15     | -1,45   | 4,14    | 0,91                                  | 1,43 | 1,10   | 0,304        |
|               |                           |                             |                     | x      | 14     | -0,79   | 2,33    | 0,42                                  | 1,06 |        |              |

**Tabelle 8:** Vergleich der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn sowie pathologischen Werten bezogen auf die Infarktlokalisierung links- versus rechtshemisphärisch. Die Patientendaten wurden mit alters-, geschlechts- und lokalisationsbezogenen publizierten Daten eines Referenzkollektivs verglichen. Die Mittelwerte der PHS wurden anhand der Rohwerte bestimmt.

| QST-Parameter | Infarktlokalisierung |        | Ipsiläsionale Körperseite                         |                                                  |                                                                                   | Kontraläsionale Körperseite                       |                                                  |                                                                                   |
|---------------|----------------------|--------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|               | Links                | Rechts | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer<br>Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und<br>$\leq -1,95$ SD) | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer<br>Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und<br>$\leq -1,95$ SD) |
| CDT           | x                    |        | 10 (50,0 %)                                       | 1 (5,0 %)                                        | 6 (30,0 %)                                                                        | 12 (60,0 %)                                       | 1 (5,0 %)                                        | 9 (45,0 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 11 (55,0 %)                                       | 0 (0,0 %)                                        | 6 (30,0 %)                                                                        | 14 (70,0 %)                                       | 1 (5,0 %)                                        | 9 (45,0 %)                                                                        |
| WDT           | x                    |        | 13 (65,0 %)                                       | 1 (5,0 %)                                        | 6 (30,0 %)                                                                        | 14 (70,0 %)                                       | 1 (5,0 %)                                        | 11 (55,0 %)                                                                       |
|               |                      | x      | 11 (55,0 %)                                       | 0 (0,0 %)                                        | 5 (25,0 %)                                                                        | 14 (70,0 %)                                       | 1 (5,0 %)                                        | 10 (50,0 %)                                                                       |
| TSL           | x                    |        | 10 (50,0 %)                                       | -                                                | 4 (20,0 %)                                                                        | 14 (70,0 %)                                       | -                                                | 10 (50,0 %)                                                                       |
|               |                      | x      | 13 (65,0 %)                                       | -                                                | 4 (20,0 %)                                                                        | 14 (70,0 %)                                       | -                                                | 13 (65,0 %)                                                                       |
| CPT           | x                    |        | 1 (5,3 %)                                         | 9 (47,4 %)                                       | 4 (21,1 %)                                                                        | 0 (0,0 %)                                         | 6 (31,6 %)                                       | 3 (15,8 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 1 (5,0 %)                                         | 8 (40,0 %)                                       | 4 (20,0 %)                                                                        | 3 (15,0 %)                                        | 5 (25,0 %)                                       | 2 (10,0 %)                                                                        |
| HPT           | x                    |        | 1 (5,3 %)                                         | 6 (31,6 %)                                       | 3 (15,8 %)                                                                        | 7 (36,8 %)                                        | 4 (21,1 %)                                       | 2 (10,5 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 4 (20,0 %)                                        | 7 (35,0 %)                                       | 5 (25,0 %)                                                                        | 5 (25,0 %)                                        | 6 (30,0 %)                                       | 5 (25,0 %)                                                                        |
| MDT           | x                    |        | 6 (35,3 %)                                        | 2 (11,8 %)                                       | 5 (29,4 %)                                                                        | 11 (64,7 %)                                       | 0 (0,0 %)                                        | 8 (47,1 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 6 (42,9 %)                                        | 2 (14,3 %)                                       | 2 (14,3 %)                                                                        | 7 (50,0 %)                                        | 1 (7,1 %)                                        | 7 (50,0 %)                                                                        |
| MPT           | x                    |        | 1 (5,6 %)                                         | 11 (61,1 %)                                      | 6 (33,3 %)                                                                        | 3 (16,7 %)                                        | 8 (44,4 %)                                       | 4 (22,2 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 1 (7,7 %)                                         | 5 (38,5 %)                                       | 3 (23,1 %)                                                                        | 2 (15,4 %)                                        | 5 (38,5 %)                                       | 4 (30,8 %)                                                                        |
| WUR           | x                    |        | 7 (53,8 %)                                        | 0 (0,0 %)                                        | 0 (0,0 %)                                                                         | 6 (46,2 %)                                        | 1 (7,7 %)                                        | 0 (0,0 %)                                                                         |
|               |                      | x      | 1 (10,0 %)                                        | 1 (10,0 %)                                       | 1 (10,0 %)                                                                        | 1 (10,0 %)                                        | 1 (10,0 %)                                       | 1 (10,0 %)                                                                        |
| VDT           | x                    |        | 6 (37,5 %)                                        | 2 (12,5 %)                                       | 3 (18,8 %)                                                                        | 12 (75,0 %)                                       | 0 (0,0 %)                                        | 5 (31,3 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 5 (41,7 %)                                        | 2 (16,7 %)                                       | 5 (41,7 %)                                                                        | 8 (66,7 %)                                        | 1 (8,3 %)                                        | 5 (41,7 %)                                                                        |
| PPT           | x                    |        | 0 (0,0 %)                                         | 7 (46,7 %)                                       | 2 (13,3 %)                                                                        | 2 (13,3 %)                                        | 8 (53,3 %)                                       | 2 (13,3 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 2 (14,3 %)                                        | 5 (35,7 %)                                       | 1 (7,1 %)                                                                         | 0 (0,0 %)                                         | 4 (27,6 %)                                       | 1 (7,1 %)                                                                         |
| PHS           | x                    |        | 4 (20,0 %)                                        | -                                                | 4 (20,0 %)                                                                        | 6 (30,0 %)                                        | -                                                | 6 (30,0 %)                                                                        |
|               |                      | x      | 3 (15,0 %)                                        | -                                                | 3 (15,0 %)                                                                        | 7 (35,0 %)                                        | -                                                | 7 (35,0 %)                                                                        |

#### **4.2.3.2 Einfluss der kortikalen versus subkortikalen Infarktlokalisation (Fragestellung 3b)**

Es erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl nur eine Einteilung der Infarktlokalisation nach kortikal, subkortikal sowie gemischt kortikal und subkortikal. In der durchgeführten Varianzanalyse für die Parameter CDT, WDT, TSL, PHS, CPT und HPT ergaben sich keine statistischen Unterschiede in Bezug auf die Infarktlokalisation. Bei den QST-Parametern MDT, MPT, WUR, VDT und PPT wurde aufgrund der geringen Fallzahl der Subgruppen auf die Durchführung eines statistischen Tests verzichtet. Die Ergebnisse zur Beantwortung dieses Teils der Fragestellung 3 sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Zusammenfassend traten am häufigsten pathologischen Werte bei Patienten mit Läsionen auf, die sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen umfassten. Eine Korrektur der Infarktgröße wurde in der vorliegenden Analyse jedoch nicht durchgeführt.

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik der QST-Werte Unterteilung nach der Infarktlokalisation kortikal-, subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse. Die Ausführung erfolgte an den z-transformierten Werten der QST-Parameter, mit Ausnahme der PHS, bei welcher der Rohwert genutzt wurde.

| QST-Parameter | Ipsi-läsionale Körperseite | Kontra-läsionale Körperseite | Infarktlokalisation |              |                           | Anzahl | Minimum | Maximum | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | Standardabweichung | F-Wert | p-Wert |
|---------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|--------|---------|---------|----------------------------------------|--------------------|--------|--------|
|               |                            |                              | Kortikal            | Sub-kortikal | Kortikal und sub-kortikal |        |         |         |                                        |                    |        |        |
| CDT           | x                          |                              | x                   |              |                           | 14     | -2,91   | 0,70    | -0,72                                  | 1,16               | 1,41   | 0,257  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | -4,18   | 1,19    | -1,00                                  | 1,29               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | -3,70   | 0,50    | -1,56                                  | 1,32               |        |        |
|               |                            | x                            | x                   |              |                           | 14     | -5,54   | 1,70    | -1,77                                  | 2,35               | 0,67   | 0,519  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | -5,28   | 1,19    | -1,48                                  | 1,81               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | -5,09   | 0,23    | -2,39                                  | 1,74               |        |        |
| WDT           | x                          |                              | x                   |              |                           | 14     | -2,79   | 0,39    | -1,13                                  | 0,90               | 0,30   | 0,743  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | -4,54   | 1,54    | -1,52                                  | 1,79               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | -2,91   | 0,49    | -1,27                                  | 1,19               |        |        |
|               |                            | x                            | x                   |              |                           | 14     | -3,84   | 1,61    | -1,73                                  | 1,74               | 0,71   | 0,498  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | -4,80   | 0,62    | -1,67                                  | 1,51               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | -3,28   | -0,32   | -2,32                                  | 1,02               |        |        |
| TSL           | x                          |                              | x                   |              |                           | 14     | -2,54   | 0,58    | -1,02                                  | 0,89               | 1,22   | 0,31   |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | -2,97   | 0,89    | -0,93                                  | 1,31               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | -2,84   | 0,28    | -1,54                                  | 0,82               |        |        |
|               |                            | x                            | x                   |              |                           | 14     | -3,96   | 0,65    | -1,85                                  | 1,58               | 1,17   | 0,322  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | -4,49   | 0,35    | -1,46                                  | 1,40               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | -3,49   | 0,17    | -2,31                                  | 1,15               |        |        |
| PHS *         | x                          |                              | x                   |              |                           | 14     | 0,00    | 1,00    | 0,14                                   | 0,36               | 1,73   | 0,191  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | 0,00    | 1,00    | 0,13                                   | 0,35               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | 0,00    | 3,00    | 0,55                                   | 1,04               |        |        |
|               |                            | x                            | x                   |              |                           | 14     | 0,00    | 3,00    | 0,71                                   | 0,99               | 2,21   | 0,124  |
|               |                            |                              |                     | x            |                           | 15     | 0,00    | 3,00    | 0,20                                   | 0,78               |        |        |
|               |                            |                              |                     |              | x                         | 11     | 0,00    | 2,00    | 0,91                                   | 0,94               |        |        |

**Fortsetzung Tabelle 9:** Deskriptive Statistik der QST-Werte Unterteilung nach der Infarktlokalisierung kortikal-, subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse. Die Ausführung erfolgte an den z-transformierten Werten der QST-Parameter, mit Ausnahme der PHS, bei welcher der Rohwert genutzt wurde.

| QST-Parameter | Ipsi-läsionale Körperseite | Kontra-läsionale Körperseite | Infarktlokalisierung |              |                                    | Anzahl | Minimum | Maximum | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | Standardabweichung | F-Wert | p-Wert |
|---------------|----------------------------|------------------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|--------|---------|---------|----------------------------------------|--------------------|--------|--------|
|               |                            |                              | Kortikal             | Sub-kortikal | Gemischt kortikal und sub-kortikal |        |         |         |                                        |                    |        |        |
| CPT           | x                          |                              | x                    |              |                                    | 13     | -1,06   | 2,51    | 0,89                                   | 1,24               | 0,21   | 0,815  |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 15     | -0,99   | 2,90    | 0,59                                   | 1,29               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 11     | -1,06   | 2,93    | 0,76                                   | 1,17               |        |        |
|               |                            | x                            | x                    |              |                                    | 13     | -0,94   | 2,25    | 0,19                                   | 1,06               | 0,22   | 0,806  |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 15     | -1,06   | 3,04    | 0,43                                   | 1,53               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 11     | -1,06   | 2,84    | 0,11                                   | 1,29               |        |        |
| HPT           | x                          |                              | x                    |              |                                    | 13     | -1,21   | 4,35    | 0,46                                   | 1,42               | 1,42   | 0,255  |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 15     | -1,73   | 3,14    | 0,23                                   | 1,51               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 11     | -0,81   | 3,79    | 1,24                                   | 1,69               |        |        |
|               |                            | x                            | x                    |              |                                    | 13     | -1,39   | 3,99    | 0,07                                   | 1,64               | 0,12   | 0,885  |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 15     | -1,42   | 4,13    | 0,05                                   | 1,56               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 11     | -1,38   | 3,26    | 0,34                                   | 1,71               |        |        |
| MDT           | x                          |                              | x                    |              |                                    | 9      | -3,49   | 1,82    | -0,29                                  | 1,86               | -      | -      |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 14     | -3,67   | 1,19    | -0,63                                  | 1,61               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 8      | -5,88   | 1,72    | -1,64                                  | 2,68               |        |        |
|               |                            | x                            | x                    |              |                                    | 9      | -6,94   | 0,84    | -2,16                                  | 2,60               | -      | -      |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 14     | -4,47   | 0,97    | -1,34                                  | 1,98               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 8      | -8,89   | 1,63    | -3,06                                  | 3,28               |        |        |
| MPT           | x                          |                              | x                    |              |                                    | 10     | -2,29   | 3,49    | 0,53                                   | 1,73               | -      | -      |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 14     | -0,83   | 3,16    | 1,10                                   | 1,04               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 7      | -0,02   | 2,87    | 1,39                                   | 1,15               |        |        |
|               |                            | x                            | x                    |              |                                    | 10     | -2,58   | 3,00    | 0,30                                   | 1,66               | -      | -      |
|               |                            |                              |                      | x            |                                    | 14     | -2,10   | 2,77    | 0,34                                   | 1,55               |        |        |
|               |                            |                              |                      |              | x                                  | 7      | -0,88   | 3,55    | 1,20                                   | 1,45               |        |        |

**Fortsetzung Tabelle 9:** Deskriptive Statistik der QST-Werte Unterteilung nach kortikal-, subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal. Die Ausführung erfolgte an den z-transformierten Werten der QST-Parameter, mit Ausnahme der PHS, bei welcher der Rohwert genutzt wurde.

| QST-Parameter | Ipsiläsionale Körperseite | Kontra-läsionale Körperseite | Infarktlokalisierung |              |                                    | Anzahl | Minimum | Maximum | Mittelwert der z-Werte / der Rohwerte* | Standardabweichung | F-Wert | p-Wert |
|---------------|---------------------------|------------------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|--------|---------|---------|----------------------------------------|--------------------|--------|--------|
|               |                           |                              | Kortikal             | Sub-kortikal | Gemischt kortikal und sub-kortikal |        |         |         |                                        |                    |        |        |
| WUR           | x                         |                              | x                    |              |                                    | 7      | -1,29   | -0,58   | -0,98                                  | 0,23               | -      | -      |
|               |                           |                              |                      | x            |                                    | 10     | -1,66   | 0,39    | -0,63                                  | 0,68               |        |        |
|               |                           |                              |                      |              | x                                  | 6      | -1,65   | 2,62    | 0,17                                   | 1,46               |        |        |
|               |                           | x                            | x                    |              |                                    | 7      | -1,17   | -0,01   | -0,80                                  | 0,40               | -      | -      |
|               |                           |                              |                      | x            |                                    | 10     | -1,74   | 0,53    | -0,74                                  | 0,71               |        |        |
|               |                           |                              |                      |              | x                                  | 6      | -1,38   | 2,53    | 0,31                                   | 1,43               |        |        |
| VDT           | x                         |                              | x                    |              |                                    | 8      | -2,71   | 1,23    | -0,26                                  | 1,49               | -      | -      |
|               |                           |                              |                      | x            |                                    | 14     | -9,17   | 1,23    | -1,46                                  | 2,61               |        |        |
|               |                           |                              |                      |              | x                                  | 6      | -1,00   | 1,23    | 0,52                                   | 0,87               |        |        |
|               |                           | x                            | x                    |              |                                    | 8      | -3,30   | 0,94    | -1,18                                  | 1,57               | -      | -      |
|               |                           |                              |                      | x            |                                    | 14     | -9,17   | 1,23    | -2,15                                  | 2,58               |        |        |
|               |                           |                              |                      |              | x                                  | 6      | -3,23   | 0,94    | -0,90                                  | 1,56               |        |        |
| PPT           | x                         |                              | x                    |              |                                    | 8      | 0,24    | 3,83    | 1,19                                   | 1,23               | -      | -      |
|               |                           |                              |                      | x            |                                    | 13     | -1,03   | 2,59    | 0,66                                   | 0,98               |        |        |
|               |                           |                              |                      |              | x                                  | 8      | -1,27   | 2,65    | 0,65                                   | 1,27               |        |        |
|               |                           | x                            | x                    |              |                                    | 8      | -0,79   | 4,14    | 0,87                                   | 1,58               | -      | -      |
|               |                           |                              |                      | x            |                                    | 13     | -0,77   | 1,88    | 0,60                                   | 0,86               |        |        |
|               |                           |                              |                      |              | x                                  | 8      | -1,45   | 2,73    | 0,60                                   | 1,60               |        |        |

**Tabelle 10:** Vergleich der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn sowie pathologischen Werten bezogen auf die Infarktlokalisierung kortikal versus subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal. Die Patientendaten wurden mit alters-, geschlechts- und lokalisationsbezogenen publizierten Daten eines Referenzkollektivs verglichen. Die Mittelwerte der PHS wurden anhand der Rohwerte bestimmt.

| QST-Parameter | Infarktlokalisierung |             |                                   | Ipsiläsionale Körperseite                         |                                                  |                                                                             | Kontraläsionale Körperseite                       |                                                  |                                                                             |
|---------------|----------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|               | Kortikal             | Subkortikal | Gemischt kortikal und subkortikal | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und $\leq -1,95$ SD) | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und $\leq -1,95$ SD) |
| CDT           | x                    |             |                                   | 6 (42,9)                                          | 0 (0,0)                                          | 3 (21,4)                                                                    | 9 (64,3)                                          | 0 (0,0)                                          | 7 (50,0)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 8 (53,3)                                          | 1 (6,7)                                          | 3 (20,0)                                                                    | 9 (60,0)                                          | 1 (6,7)                                          | 5 (33,3)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 7 (63,6)                                          | 0 (0,0)                                          | 6 (54,5)                                                                    | 8 (72,7)                                          | 0 (0,0)                                          | 6 (54,5)                                                                    |
| WDT           | x                    |             |                                   | 8 (57,1)                                          | 0 (0,0)                                          | 3 (21,4)                                                                    | 9 (64,3)                                          | 1 (7,1)                                          | 7 (50,0)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 9 (60,0)                                          | 1 (6,7)                                          | 5 (33,3)                                                                    | 10 (66,7)                                         | 0 (0,0)                                          | 7 (46,7)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 7 (63,6)                                          | 0 (0,0)                                          | 3 (27,3)                                                                    | 9 (81,8)                                          | 0 (0,0)                                          | 7 (63,6)                                                                    |
| TSL           | x                    |             |                                   | 6 (42,9)                                          | -                                                | 2 (14,3)                                                                    | 10 (71,4)                                         | -                                                | 8 (57,1)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 7 (46,7)                                          | -                                                | 3 (20,0)                                                                    | 9 (60,0)                                          | -                                                | 6 (40,0)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 10 (90,9)                                         | -                                                | 3 (27,3)                                                                    | 9 (81,8)                                          | -                                                | 9 (81,8)                                                                    |
| PHS           | x                    |             |                                   | 2 (14,3)                                          | -                                                | 2 (14,3)                                                                    | 6 (42,9)                                          | -                                                | 6 (42,9)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 2 (13,3)                                          | -                                                | 2 (13,3)                                                                    | 1 (6,7)                                           | -                                                | 1 (6,7)                                                                     |
|               |                      |             | x                                 | 3 (27,3)                                          | -                                                | 3 (27,3)                                                                    | 6 (54,5)                                          | -                                                | 6 (54,5)                                                                    |
| CPT           | x                    |             |                                   | 1 (7,7)                                           | 7 (53,8)                                         | 4 (30,8)                                                                    | 0 (0,0)                                           | 2 (15,4)                                         | 1 (7,7)                                                                     |
|               |                      | x           |                                   | 0 (0,0)                                           | 6 (40,0)                                         | 3 (20,0)                                                                    | 2 (13,3)                                          | 6 (40,0)                                         | 3 (20,0)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 1 (9,1)                                           | 4 (36,4)                                         | 1 (9,1)                                                                     | 1 (9,1)                                           | 3 (27,3)                                         | 1 (9,1)                                                                     |
| HPT           | x                    |             |                                   | 2 (15,4)                                          | 3 (23,1)                                         | 1 (7,7)                                                                     | 4 (30,8)                                          | 3 (23,1)                                         | 3 (23,1)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 3 (20,0)                                          | 5 (33,3)                                         | 2 (13,3)                                                                    | 4 (26,7)                                          | 3 (20,0)                                         | 2 (13,3)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 0 (0,0)                                           | 5 (45,5)                                         | 5 (45,5)                                                                    | 4 (36,4)                                          | 4 (36,4)                                         | 2 (18,2)                                                                    |
| MDT           | x                    |             |                                   | 2 (22,2)                                          | 2 (22,2)                                         | 2 (22,2)                                                                    | 6 (66,7)                                          | 0 (0,0)                                          | 5 (55,6)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 7 (50,0)                                          | 1 (7,1)                                          | 2 (14,3)                                                                    | 6 (42,9)                                          | 0 (0,0)                                          | 5 (35,7)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 3 (37,5)                                          | 1 (12,5)                                         | 3 (37,5)                                                                    | 6 (75,0)                                          | 1 (12,5)                                         | 5 (62,5)                                                                    |

**Fortsetzung Tabelle 10:** Vergleich der absoluten und relativen Anzahl der QST-Werte mit Funktionsverlust und -gewinn sowie pathologischen Werten bezogen auf die Infarktklokalisation kortikal versus subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal. Die Patientendaten wurden mit alters-, geschlechts- und lokalisationsbezogenen publizierten Daten eines Referenzkollektivs verglichen. Die Mittelwerte der PHS wurden anhand der Rohwerte bestimmt.

| QST-Parameter | Infarktklokalisation |             |                                   | Ipsiläsionale Körperseite                         |                                                  |                                                                             | Kontraläsionale Körperseite                       |                                                  |                                                                             |
|---------------|----------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|               | Kortikal             | Subkortikal | Gemischt kortikal und subkortikal | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und $\leq -1,95$ SD) | Anzahl (%)<br>Loss of Function<br>( $\leq -1$ SD) | Anzahl (%)<br>Gain of Function<br>( $\geq 1$ SD) | Anzahl (%)<br>pathologischer Werte<br>( $\geq 1,95$ SD und $\leq -1,95$ SD) |
| MPT           | x                    |             |                                   | 2 (20,0)                                          | 4 (40,0)                                         | 3 (30,0)                                                                    | 2 (20,0)                                          | 3 (30,0)                                         | 3 (30,0)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 0 (0,0)                                           | 8 (57,1)                                         | 4 (28,6)                                                                    | 3 (21,4)                                          | 5 (35,7)                                         | 4 (28,6)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 0 (0,0)                                           | 4 (57,1)                                         | 2 (28,6)                                                                    | 0 (0,0)                                           | 5 (71,4)                                         | 1 (14,3)                                                                    |
| WUR           | x                    |             |                                   | 3 (42,9)                                          | 0 (0,0)                                          | 0 (0,0)                                                                     | 2 (28,6)                                          | 0 (0,0)                                          | 0 (0,0)                                                                     |
|               |                      | x           |                                   | 4 (40,0)                                          | 0 (0,0)                                          | 0 (0,0)                                                                     | 4 (40,0)                                          | 0 (0,0)                                          | 0 (0,0)                                                                     |
|               |                      |             | x                                 | 1 (16,7)                                          | 1 (16,7)                                         | 1 (16,7)                                                                    | 1 (16,7)                                          | 2 (33,3)                                         | 1 (16,7)                                                                    |
| VDT           | x                    |             |                                   | 2 (25,0)                                          | 1 (12,5)                                         | 2 (25,0)                                                                    | 5 (62,5)                                          | 0 (0,0)                                          | 2 (25,0)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 8 (57,1)                                          | 1 (7,1)                                          | 6 (42,9)                                                                    | 11 (78,6)                                         | 1 (7,1)                                          | 7 (50,0)                                                                    |
|               |                      |             | x                                 | 1 (16,7)                                          | 2 (33,3)                                         | 0 (0,0)                                                                     | 4 (66,7)                                          | 0 (0,0)                                          | 1 (16,7)                                                                    |
| PPT           | x                    |             |                                   | 0 (0,0)                                           | 3 (37,5)                                         | 1 (12,5)                                                                    | 0 (0,0)                                           | 3 (37,5)                                         | 1 (12,5)                                                                    |
|               |                      | x           |                                   | 1 (7,7)                                           | 6 (46,2)                                         | 1 (7,7)                                                                     | 0 (0,0)                                           | 6 (46,2)                                         | 0 (0,0)                                                                     |
|               |                      |             | x                                 | 1 (12,5)                                          | 3 (37,5)                                         | 1 (12,5)                                                                    | 2 (25,0)                                          | 3 (37,5)                                         | 2 (25,0)                                                                    |

## **5 Diskussion**

Die vorliegende klinische Studie schloss 42 Patienten ein, die in der akuten Phase nach einem ischämischen Schlaganfall hinsichtlich möglicher Veränderungen der somatosensorischen Wahrnehmung mithilfe der Quantitativen Sensorischen Testung auf dem medialen Handrücken untersucht wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden mit Referenzwerten einer Normdatenbank des DFNS verglichen (28). Mögliche somatosensorische Veränderungen wurden intraindividuell zwischen der kontra- und ipsiläsionalen Körperseite untersucht. Zudem erfolgte eine Untersuchung im Hinblick auf interindividuelle Unterschiede je nach Infarktlokalisation (links- und rechtshemisphärisch sowie kortikal, subkortikal und gemischt kortikal und subkortikal).

### **5.1 Vergleich der QST-Daten mit den Referenzdaten des DFNS**

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Patienten in der akuten Phase nach einem ischämischen Schlaganfall vor allem Defizite in den thermischen und mechanischen Detektionsschwellen. Die Veränderungen lagen bilateral vor, waren kontraläsional jedoch stärker ausgeprägt als ipsiläsional. Die Schmerzschwellenparameter lagen im Normbereich.

Die Quantitative Sensorische Testung stellt ein etabliertes Verfahren zur differenzierten Erfassung somatosensorischer Funktionen dar und dient insbesondere der Charakterisierung peripherer sowie zentraler somatosensorischer Defizite (29, 39).

Während die QST in der Schlaganfallforschung überwiegend zur Untersuchung chronischer sensibler Defizite oder bei der Erforschung neuropathischer Schmerzsyndrome eingesetzt wird, liegen bislang nur wenige Studien zur systematischen Untersuchung somatosensorischer Funktionen in der akuten Phase nach einem Schlaganfall vor.

Vor dem Hintergrund der begrenzten Datenlage leistet die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Erweiterung der bestehenden Literatur, da sie sensorische Funktionsveränderungen bereits in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall erfasst.

Prospektive QST-Daten bei akuten Schlaganfallpatienten zeigen, dass thermische Detektionsschwellen, insbesondere die Kälteerkennungsschwelle bereits wenige Tage

nach einem Schlaganfall signifikant unterschiedlich zu Referenzwerten sind, während die Schmerzparameter in der Akutphase häufig Normwerte zeigen (90). In Übereinstimmung damit zeigten sich in einer Studie bei Patienten nach einem akuten Infarkt des Inselkortex erhöhte Kälte- und Wärmedetektionsschwellen, während die Schmerz- sowie mechanischen Parameter unverändert waren (64).

Auch Maier und Kollegen beschreiben, dass die Veränderungen nicht schmerzhafter Parameter bei Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen ausgeprägter waren als Veränderungen nozizeptiver Parameter. Dies deutet darauf hin, dass die Detektionsschwellen teilweise auch im Verlauf verändert bleiben und die grundlegende Detektion zeitlich vor der Schmerzentwicklung beeinträchtigt ist (39).

Die Kälte- und Wärmedetektionsschwellen erfassen die Funktion niedrigschwelliger Thermorezeptoren, die bei nicht schmerzhaften Reizen aktiviert werden und an der bewussten sensorischen Wahrnehmung beteiligt sind (29). Die afferenten Fasern projizieren insbesondere in die Lamina I des Hinterhorns, wo eine Verschaltung auf das zweite Neuron erfolgt. Die Fasern kreuzen auf Segmentebene über die Commissura alba anterior nach kontralateral und steigen als Tractus spinothalamicus somatotopisch organisiert zum Gehirn auf. Die Projektion erfolgt vorwiegend zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus, wo auch die Umschaltung auf das dritte Neuron erfolgt. Im Anschluss werden die entsprechenden Informationen zum Gyrus postcentralis und den posterioren Inselkortex weitergeleitet (41). Der posteriore Inselkortex spielt eine wichtige Rolle in der Verarbeitung interozeptiver Informationen. Für die Wahrnehmung der Schmerzschwellen hingegen sind höhere Reizintensitäten sowie eine komplexere zentrale Verarbeitung erforderlich, darunter die Aktivierung des anterioren cingulären Kortex und des anterioren Inselkortex (91).

Das interozeptive Schmerzmodell von Craig beschreibt passend dazu, dass die bewusste Schmerzwahrnehmung nicht nur die sensorische Weiterleitung nozizeptiver Reize darstellt, sondern eine zentrale Integration nozizeptiver Afferenzen mit emotionalen und motivationalen Bewertungsprozessen erfordert, welche maßgeblich in den oben genannten Hirnstrukturen stattfindet (42).

Diese neurophysiologischen Unterschiede liefern eine Erklärung dafür, warum sich die thermischen Detektionsschwellen bereits in der Akutphase verändert zeigen, während die Schmerzschwellen häufig noch erhalten sind.

In Übereinstimmung zur Literatur lagen auch in unserer Studie die Schmerzschwellenparameter im Normbereich.

Insgesamt präsentierten 95,2 % unserer untersuchten Patienten in mindestens einem QST-Item pathologische Werte. Nur zwei Patienten wiesen in keinem der durchgeführten Tests pathologischen Werte auf, jedoch waren auch bei diesen Patienten Ergebnisse mit sensorischem Funktionsgewinn und Funktionsverlust vorhanden. Bei der Befragung der Patienten gaben 26,2 % Missempfindungen und 4,8 % spontane Schmerzen an.

In einer anderen prospektiven Studie zur Untersuchung der CPSP-Inzidenz wurden Post-Schlaganfall-Patienten innerhalb von sieben Tagen nach einem Schlaganfall sowie nach einem, sechs und zwölf Monaten mit QST untersucht. 42 % der Patienten wiesen somatosensorische Dysfunktionen in mindestens einer Untersuchung auf. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte nicht auf Grundlage von Referenzwerten sondern mittels intraindividuellem Seitenvergleich (15). Ebenso ging nicht aus der Arbeit hervor, ob ein standardisiertes Protokoll zur Durchführung der Tests genutzt wurde.

Lindgren und Kollegen untersuchten 49 Schlaganfallpatienten innerhalb von fünf bis 36 Monaten nach einem Schlaganfall mithilfe von QST. 24 Patienten gaben chronische Schulterschmerzen an, 25 hatten keine Schulterschmerzen. Als Kontrollgruppe dienten elf gesunde Probanden. Somatosensorische Defizite kamen bei 29 % der Patienten mit Schulterschmerzen und 28 % der Patienten ohne Schulterschmerzen vor. Zudem gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der QST zwischen den Gruppen (92).

95,2 % der untersuchten Patienten in unserer Studie hatte in mindestens einem Test pathologische QST-Werte. Diese Häufigkeit lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass somatosensorische Dysfunktionen abhängig von dem Untersuchungszeitpunkt sein könnten (93). Innerhalb der ersten Tage kann eine spontane Erholung somatosensorischer Defizite beispielsweise durch Rückgang von Ödemen und der Erholung von Gewebeschäden stattfinden. Eine mögliche Erklärung für eine Remission nach der Akutphase ist die neuronale Plastizität (94). Julkunen und Kollegen untersuchten fünf Patienten in der akuten Phase nach einem Schlaganfall und dreimalig innerhalb eines Jahres nach dem Ereignis klinisch und anhand der QST

bezüglich einer Erholung somatosensorischer Defizite. Die Autoren beobachteten, dass sich die Defizite aller Patienten zum Teil wieder besserten, wobei der stärkste Effekt innerhalb von drei Monaten nach dem Schlaganfall festzustellen war (95). Unsere Untersuchungen wurden wenige Tage nach einem Schlaganfall gemacht.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass in der akuten Phase nach einem Schlaganfall die Temperaturdetektion und die mechanische Sensibilität beidseitig beeinträchtigt sind, während sich die Schmerzschwellen kaum verändert zeigen. Die Abweichungen stehen im Einklang mit aktuellen Studien, die die zeitliche Entwicklung somatosensorischer Veränderungen nach einem Schlaganfall untersucht haben.

## **5.2 Somatosensorische Veränderungen in Abhängigkeit der Körperseite (kontra- versus ipsiläsional)**

Bei den meisten Parametern (ausgenommen MPT, WUR, PTT) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der kontraläsionalen und der ipsiläsionalen Körperseite. Es wurden zudem sowohl ipsi- als auch kontraläsionale Abweichungen von Normwerten festgestellt, wobei die Ausprägung kontraläsional stärker war.

Die Kälte- und Hitzeschmerzschwellen zeigten sich zwar im Seitenvergleich statistisch signifikant unterschiedlich, die Mittelwerte der z-Werte lagen jedoch unter einer Standardabweichung des Referenzkollektivs. Das Ergebnis spricht für eine statistisch erfassbare Veränderung nozizeptiver Verarbeitung ohne das Vorhandensein einer klinisch relevanten Schmerzschwellenstörung in der akuten Phase nach dem Ereignis.

Die ausgeprägten kontraläsionalen Defizite entsprechen der bekannten gekreuzten Organisation somatosensorischer Bahnen. Afferente Informationen kreuzen spinal oder auf Hirnstammebene und werden im Anschluss auf der kontralateralen Hemisphäre verarbeitet (91). Entsprechend zeigen sich typischerweise sensorische Defizite auf der kontraläsionalen Körperseite (54, 64, 96).

In einer prospektiven Studie von Baier und Kollegen erfolgte die Untersuchung von Patienten in der akuten Phase nach einem ischämischen Schlaganfall des Inselkortex. Die Bedingungen waren aufgrund der Nutzung des standardisierten DFNS-Testprotokolls und des Vergleichs der Patientendaten mit den Referenzdaten des DFNS ähnlich zu den Bedingungen unserer Studie. Der Großteil der Messwerte der

CDT und der WDT lag außerhalb des Normbereichs. Beim Seitenvergleich waren die Werte der Temperaturdetektions- und Schmerzschwellen sowie der MDT statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der kontra- und der ipsiläsionalen Körperseite (64). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studie von Baier und Kollegen zeigten sich auch in der vorliegenden Studie die genannten Parameter signifikant unterschiedlich im intraindividuellen Vergleich zwischen der kontra- und ipsiläsionalen Körperseite.

In einer weiteren prospektiven Studie von Asseyer und Kollegen wurden 75 Patienten mit somatosensorischen Defiziten innerhalb von 10 Tagen nach einem Schlaganfall untersucht. Ein Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Schlaganfalls, der zentrale Anteile des somatosensorischen Systems betraf, wie die Medulla oblongata, den Thalamus, die Capsula interna, den Pons oder den somatosensorischen Kortex. Es zeigten sich bei ca. 80 % der Patienten bilaterale Veränderungen in den QST-Ergebnissen nach einem unilateralen Schlaganfall. Bei Patienten, welche im Verlauf CPSP entwickelten, war häufiger ein bilateraler Funktionsverlust festzustellen, während die Schwellen bei Patienten, die keine Schmerzen im Verlauf entwickelten, weniger verändert waren (90).

Die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen bilateral veränderten Schwellen entsprechen den Ergebnissen anderer Studien, welche darauf hinweisen, dass somatosensorische Defizite nach einem unilateralen Schlaganfall nicht nur kontraläsional sondern auch ipsiläsional auftreten können (66, 67, 90, 97, 98).

In der Literatur ist beschrieben, dass der primär somatosensorische Kortex eine bilaterale Aktivierung nach einer unilateralen Stimulation zeigt (99, 100). Bei Patienten mit einem Thalamusinfarkt konnte nach einer einseitigen ipsiläsionalen Stimulation festgestellt werden, dass neben der Aktivierung des kontralateralen primär somatosensorischen sowie motorischen Kortex auch eine beidseitige Aktivierung des sekundär somatosensorischen Kortex erfolgte (101).

Zudem verläuft ein kleiner Teil sensorischer Bahnen ipsilateral (66, 102). Es ist demnach denkbar, dass eine Schädigung dieses Teils der sensorischen Bahn zu sensiblen Veränderungen auf der ipsiläsionalen Körperseite führt.

Zusammenfassend zeigen sich in der vorliegenden Arbeit insbesondere kontraläsionale thermische und mechanische Defizite, was konsistent mit der bekannten somatosensorischen Organisation ist. Ipsiläsionale Veränderungen weisen zudem auf übergeordnete Störungen zentraler sensorischer Integrationsprozesse hin.

### **5.3 Somatosensorische Wahrnehmung in Abhängigkeit der Läsionslokalisation**

#### **5.3.1 Rechts- versus linkshemisphärische Läsionslokalisation**

In der akuten Phase nach einem Schlaganfall konnten mit Ausnahme des Wind-up-Quotienten keine signifikanten Unterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung zwischen Patienten mit links- und rechtshemisphärischer Läsion festgestellt werden.

Für den Wind-up-Quotienten ergab sich auf der ipsiläsionalen Körperseite zwischen Patienten mit links- und rechtshemisphärischer Läsionslokalisation ein signifikanter Unterschied. Dabei hatten Patienten mit einem linksseitig lokalisierten Infarkt häufiger einen pathologischen Wind-up-Quotienten. Da sich der QST-Parameter jedoch isoliert verändert zeigte, ist der Effekt methodisch mit Vorsicht zu interpretieren. Die Messung des Wind-up-Quotienten erfolgte im späteren Verlauf des Studienprotokolls und konnte bei nur 23 der 42 eingeschlossenen Patienten überhaupt erhoben werden. Hauptgründe waren eine begrenzte Belastbarkeit der Patienten sowie die Entlassung aus der stationären Behandlung vor vollständigem Abschluss der QST-Testbatterie. Insgesamt ergibt sich hierdurch ein potenzieller Selektionsbias, sodass die Ergebnisse dieses Parameters möglicherweise nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv sind.

Seitenunterschiede zwischen links- und rechtshemisphärischen Läsionen standen nach aktueller Literaturrecherche bislang nicht im Fokus von QST-Studien in der Akutphase nach einem Schlaganfall, sodass nur begrenzt direkte Vergleichsdaten vorliegen.

In einer Studie von Goodin und Kollegen wurden Post-Schlaganfallpatienten frühestens drei Monate nach dem Ereignis mittels „resting-state“ funktioneller Magnetresonanztomographie (Ruhezustands-fMRT) untersucht. Es zeigten sich läsionsabhängige Veränderungen intra- und interhemisphärischer Verbindungen zwischen dem primären (S1) und dem sekundären somatosensorischen Kortex (S2).

Nach einer linkshemisphärischen Läsion zeigte sich eine geringere Konnektivität zwischen ipsi- und kontraläsionalem S1, während nach einer rechtshemisphärischen Läsion eine reduzierte Konnektivität vom kontraläsionalen S1 und den bilateralen S2-Arealen beschrieben wird. Es konnte gleichzeitig eine erhöhte Konnektivität innerhalb der rechten Hemisphäre beobachtet werden (103). Die Ergebnisse liefern somit Hinweise dafür, dass die zentrale sensorische Organisation nach einem Schlaganfall abhängig von der Läsionsseite sein könnte. Die Befunde aus subakuten oder chronischen Phasen lassen sich jedoch nicht unmittelbar auf die Akutphase nach einem Schlaganfall und nicht auf QST-Ergebnisse übertragen.

Baier und Kollegen untersuchten Patienten mit akuten unilateralen ischämischen Schlaganfällen des Inselkortex mittels QST-Testbatterie und voxelbasierter Läsionsanalyse. Die Patienten wiesen bei links- sowie rechtshemisphärischen Läsionen des posterioren Inselkortex signifikant erhöhte Kälte- und Wärmedetektionsschwellen kontraläsional auf. Die Veränderungen waren somit unabhängig davon, ob die Läsion links- oder rechtshemisphärisch lokalisiert war. Daraus kann geschlossen werden, dass nicht die Hemisphärenseite ausschlaggebend für die Veränderung der somatosensorischen Wahrnehmung ist sondern vielmehr die betroffene Struktur beziehungsweise Verbindungen zwischen Strukturen. Es konnte eine Assoziation zwischen einer Läsion des posterioren Inselkortex mit kontraläsionalen Defiziten der thermischen Detektion festgestellt werden, während die Autoren in der Läsionsanalyse zu den anderen QST-Parametern keine eindeutige Zuordnung sensorischer Defizite zu spezifischen Hirnarealen nachweisen konnten (64).

Zusammenfassend zeigten sich in unserer Studie keine relevanten Unterschiede zwischen links- und rechtshemisphärischer Infarktlokalisation. Die Abweichung der Werte des Wind-up-Quotienten ist am ehesten auf einen Bias zurückzuführen.

### **5.3.2 Kortikale versus subkortikale Läsionslokalisation**

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine statistischen Gruppenunterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung je nachdem, ob die Läsion kortikal, subkortikal oder gemischt kortikal und subkortikal gelegen war.

In der Literatur liegt bisher nur eine begrenzte Anzahl an Daten vor, die die somatosensorische Wahrnehmung auf Unterschiede zwischen den Infarktlokalisationen kortikal und subkortikal untersuchen. Vielmehr befassen sich die vorhandenen QST-Arbeiten überwiegend mit der Identifikation somatosensorischer Defizite allgemein oder vergleichen Patienten mit und ohne CPSP-Entwicklung. Insbesondere in der Akutphase nach einem Schlaganfall liegen zu dieser Fragestellung wenige Untersuchungen vor.

Voxelbasierte Läsionsanalysen, welche in der Akutphase nach einem Schlaganfall durchgeführt wurden, konnten nachweisen, dass somatosensorische Störungen durch kortikale als auch subkortikale Schlaganfälle hervorgerufen werden können (104, 105). Dabei zeigte sich, dass Läsionen subkortikaler Strukturen einen stärkeren Einfluss auf Sensibilitätsstörungen hatten als die Schädigung kortikaler Strukturen (105).

Meyer und Kollegen fanden zudem heraus, dass ein höheres Infarktvolumen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für somatosensorische Defizite assoziiert ist (104). Diese Aussage könnte erklären, dass in der vorliegenden Arbeit am häufigsten pathologischen QST-Werte bei Patienten mit Läsionen auftraten, die sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen umfassten.

Das Fehlen signifikanter Unterschiede in den QST-Parametern zwischen Patienten mit kortikalen und subkortikalen Infarkten spricht dafür, dass somatosensorische Defizite nicht von der groben Läsionslokalisation (kortikal versus subkortikal) abhängen, sondern von der Störung der Integrität sensorischer Netzwerke. Zudem waren bei einigen der untersuchten Patienten kortikale und subkortikale Strukturen gleichzeitig betroffen, was eine Klärung der Fragestellung erschwert.

Zur genaueren Differenzierung der Infarktlokalisationen und Korrelation mit somatosensorischen Defiziten und der möglichen Entstehung von CPSP, sind die Durchführung von Studien mit einer größeren Fallzahl sowie eine andere Methodik nötig.

Insgesamt erscheint es plausibel, dass sowohl kortikale als auch subkortikale Läsionen die zentralen Verarbeitungsprozesse beeinflussen können, sodass eine grobe Einteilung in kortikale und subkortikale Infarkte als nicht ausreichend erscheint.

#### **5.4 Limitationen der Studie**

Die Quantitative Sensorische Testung ist ein psychophysisches Verfahren, dessen Ergebnisse stark abhängig von der Mitarbeit der Probanden sind und eine ausreichende Konzentration sowie eine schnelle Reaktionszeit erfordert (50, 82, 106, 107). Vor dem Hintergrund des erst wenige Tage zurückliegenden Schlaganfalls und teilweise bestehender motorischer Defizite, ist eine Beeinträchtigung der Reaktionszeit nicht auszuschließen. Eine verzögerte Reaktionszeit kann insbesondere bei Schwellenbestimmungen nach der Limits-Methode zu einer Überschätzung der tatsächlichen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen führen. Dies liegt darin begründet, da der zu Untersuchende den Stimulus zunächst wahrnehmen, die sensorischen Informationen verarbeiten und anschließend eine Antwort generieren muss. Während dieser Informationsverarbeitung verändert sich die Reizintensität bereits, wodurch die ermittelte Schwelle leicht erhöht beziehungsweise erniedrigt ausfällt. Bei der Levels-Methode hingegen ist die Antwort auf den Reiz unabhängig von der Geschwindigkeit der Antwort, da die Bewertung vordefinierter Reizintensitäten erfolgt (106).

Alle QST-Messungen wurden nach den Handlungsanweisungen eines standardisierten Testprotokolls des DFNS durchgeführt (86).

Durch die Standardisierung wird gewährleistet, dass jeder Untersucher die Messungen anhand des Protokolls in der gleichen Vorgehensweise durchführt und reproduzierbare Ergebnisse und damit valide Messwerte entstehen (27). Dennoch können untersucherabhängige Unterschiede bei den Testungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die Reliabilität der Ergebnisse des Untersuchers ist stark von dessen Schulung abhängig (78). Von Kritikern werden die teilweise großen Referenzbereiche der DFNS-Normdatenbank und die damit einhergehenden Schwierigkeiten der Interpretation von Ergebnissen beim Vergleich mit DFNS-Daten angemerkt (108).

Die Resultate dieser Studie wurden mit bereits vorhandenen multizentrisch erhobenen Normwerten verglichen, welche auf das Alter, das Geschlecht und das Untersuchungsareal unserer Patienten angepasst waren (28). Es kann sinnvoll sein,

dass jedes Labor eigene Referenzdaten erstellt, da unter anderem unterschiedliche Geräte verwendet werden und die Umgebung in jedem Labor individuell ist (106). Entsprechende Untersuchungen an gesunden Probanden erfolgten für die vorliegende Studie jedoch nicht in unserem Labor. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten in der vorliegenden Studie liegt mit 67,5 Jahren unter dem des Erkrankungsdurchschnitts für einen ersten Schlaganfall. Das Medianalter für das Auftreten eines Schlaganfalls beträgt in Europa 73 Jahre (109). Das jüngere Alter der eingeschlossenen Patienten kann unter anderem an den Ein- und Ausschlusskriterien liegen. Dies kann trotz altersadjustierter Ergebnisse die Repräsentativität der Studienergebnisse einschränken. Es konnten zudem nur Patienten mit intakten kognitiven Funktionen eingeschlossen werden, da eine erhaltene Kommunikationsfähigkeit für ein psychophysisches Verfahren notwendig ist (84, 110). Dies bedingt eine Vorauswahl der Patienten, welche die Repräsentativität ebenso einschränkt.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine läsionsbezogene Auswertung durchgeführt werden. Es erfolgte deshalb eine Subgruppenunterteilung in rechts- und linkshemisphärisch, kortikal, subkortikal sowie gemischt kortikal und subkortikal, was sich als nicht ausreichend herausstellte.

Zur Durchführung der Quantitativen Sensorischen Testung führten wir die Tests beidseitig lediglich auf dem medialen Handrücken sowie einem Knochenvorsprung der Hand durch. Da dies jedoch nur einer sehr kleinen Hautregion entspricht, ist diese gegebenenfalls nicht repräsentativ für das betroffene Hirnareal.

Schon aufgrund der zeitlichen Begrenzung durch die Aufmerksamkeitsspanne der Patienten sind komplette QST-Messungen an verschiedenen Körperstellen nur eingeschränkt möglich (108). Unaufmerksamkeit aufgrund der langen Untersuchungszeit könnte zu verfälschten Ergebnissen führen (111).

In unserer Studie beschränkten wir uns deshalb darauf, die Hände der Patienten zu untersuchen. Aufgrund der eingeschränkten Belastbarkeit der Patienten sowie Entlassungen aus der stationären Versorgung, liegen gesamte QST-Profile nicht für alle Patienten vor. Insbesondere Untersuchungen, die im fortgeschrittenen Abschnitt der Testbatterie bestimmt wurden, sind teilweise unvollständig. Dies reflektiert die klinische Realität der Akutversorgung und verdeutlicht die praktischen Limitationen umfangreicher sensorischer Testungen in der frühen Phase nach einem Schlaganfall.

Die klinisch-neurologische Bedside-Untersuchung liefert in diesem Punkt eine schnellere Untersuchung des Patienten in einem größeren Untersuchungsareal.

Die QST-Testung erfolgte zudem nur in der Akutphase nach dem Ereignis, sodass keine Aussagen über den zeitlichen Verlauf somatosensorischer Veränderungen getroffen werden können. Hierfür sind weitere longitudinale Studien notwendig.

### **5.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Quantitative Sensorische Testung ist eine etablierte Methode zur Erstellung eines umfassenden somatosensorischen Profils. In Zusammenschau der Ergebnisse anderer Studien erweist sich die QST-Testbatterie als ein geeignetes Instrument zur Identifikation subklinischer sensorischer Defizite, die in der klinischen Untersuchung nicht ausreichend erfasst werden, aber zur frühzeitigen Identifikation potenziell entstehender neuropathischer Schmerzen nach einem Schlaganfall notwendig wären (29, 39). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz pathologischer Werte in der Quantitativen Sensorischen Testung in der akuten Phase nach einem Schlaganfall sind weitere Studien im zeitlichen Verlauf erforderlich. Eine größere Fallzahl ist zudem notwendig, um eine genauere Differenzierung der Infarktlokalisation zu ermöglichen und diese mit dem Ort des sensiblen Funktionsdefizits korrelieren zu können.

Eine ausführliche Patientenbefragung inklusive einer detaillierten Schmerzanamnese in Kombination mit der Durchführung der QST in der Akutphase nach einem Schlaganfall könnte so möglicherweise das Risiko für zentrale Schmerzen vorhersagen (14). Die Einleitung der Schmerzbehandlung in einem frühen Stadium scheint sich laut Literatur positiv auf das Behandlungsergebnis auszuwirken (49, 52). Folglich könnten durch eine gezielte frühzeitige Behandlung sensibler Auffälligkeiten sowie möglicherweise auch Patientenedukation das Outcome und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Es wäre eine prophylaktische Therapie bei Patienten mit einem besonders hohen Risiko für die Entwicklung von CPSP denkbar.

## 6 Zusammenfassung

Zentrale neuropathische Schmerzen zählen zu den häufigsten chronischen Schmerzen nach einem Schlaganfall und können oft nur unzureichend behandelt werden (16, 60). Es gilt, sie frühzeitig zu detektieren. In der vorliegenden Studie erfolgte die Erstellung eines umfassenden somatosensorischen Profils von Patienten in der akuten Phase nach einem Schlaganfall anhand einer standardisierten Testbatterie mittels QST. Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel zu untersuchen, ob Unterschiede zwischen den Patientenergebnissen und publizierten Referenzwerten vorhanden sind und prüfte die QST-Daten auf Seitenunterschiede sowie auf Unterschiede in Bezug auf die Läsionslokalisation.

Es zeigten sich in der akuten Phase nach einem Schlaganfall signifikante Differenzen in der Temperatursensibilität und der mechanischen Sensibilität im Vergleich zu publizierten Daten eines Referenzkollektivs des DFNS. Die nozizeptiven Parameter lagen hingegen im Normbereich. Die Seitenanalyse ergab in den meisten Tests signifikante Unterschiede zwischen der kontra- und der ipsiläsionalen Körperseite. Gleichzeitig zeigten sich auch bilaterale somatosensorische Auffälligkeiten. Beim Vergleich von Patienten mit links- und rechtshemisphärischer Läsion ergaben sich keine relevanten Unterschiede in der somatosensorischen Wahrnehmung.

Zudem konnten keine Gruppenunterschiede in den gemessenen Parametern in Bezug auf die Infarktlokalisation (kortikal versus subkortikal) festgestellt werden. Hierfür war die von uns gewählte Einteilung zu grob.

Es sind in Zukunft Längsschnittstudien mit einer größeren Fallzahl notwendig, um eine genauere Differenzierung der Infarktlokalisation zu ermöglichen und diese mit dem sensiblen Funktionsdefizit zu korrelieren. Zudem sollten die Analysen der sensiblen Defizite und der zugehörigen Infarktlokalisationen verfeinert werden.

Mit einer gezielten frühzeitigen oder möglicherweise prophylaktischen Behandlung der Patienten mit sensiblen Auffälligkeiten könnten das Outcome und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53.
2. Schubert F, Lalouschek W. Schlaganfall. *Klinische Neuropsychologie*: Springer; 2011. p. 345-56.
3. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208-11.
4. Jungehülsing G, Müller-Nordhorn J, Nolte C, Roll S, Rossnagel K, Reich A, et al. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. *Neuroepidemiology.* 2008;30(1):51-7.
5. Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJ, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke.* 2013;44(10):2854-61.
6. Koch-Institut R. Wie steht es um unsere Gesundheit? : Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2015. p. 1-129.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
8. Kohler M, Deutschbein J, Peschke D, Schenk L. Stroke occurrence in Germany-on the comparability of insurance data and registry-based data. *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie.* 2014;82(11):627-33.
9. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, et al. Schlaganfallhäufigkeit und versorgung von schlaganfallpatienten in deutschland. *Aktuelle Neurologie.* 2010;37(07):333-40.
10. Foerch C, Misselwitz B, Sitzler M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. MEDIZIN-Originalarbeit-Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A.* 2008;105(26):467.
11. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.
12. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017;389(10069):641-54.
13. Kong KH, Woon VC, Yang SY. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(1):35-40.
14. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain—neurological symptoms and pain characteristics. *Pain.* 1989;36(1):13-25.
15. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain.* 1995;61(2):187-93.
16. Jönsson A-C, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(5):590-5.
17. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke.* 2008;39(2):414-20.
18. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *International journal of rehabilitation research.* 2006;29(4):329-33.
19. Sackley C, Brittle N, Patel S, Ellins J, Scott M, Wright C, et al. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke.* 2008;39(12):3329-34.
20. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain.* 2011;152(4):818-24.
21. 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.
22. Edinger L. Gibt es central entstehende Schmerzen? *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.* 1891;1(3):262-82.
23. Dejerine J. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol(Paris).* 1906;12:521-32.

24. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain—a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989;37(2):173-85.
25. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61(2):177-86.
26. Hong JH, Bai DS, Jeong JY, Choi BY, Chang CH, Kim SH, et al. Injury of the spino-thalamo-cortical pathway is necessary for central post-stroke pain. *European neurology*. 2010;64(3):163-8.
27. Backonja MM, Walk D, Edwards RR, Sehgal N, Moeller-Bertram T, Wasan A, et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain*. 2009;25(7):641-7.
28. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598-605.
29. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle 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.
30. Merskey H. The definition of pain. *European psychiatry*. 1991;6(4):153-9.
31. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *pain*. 2019;160(1):19-27.
32. Sittl R. Grundlagen der Schmerzphysiologie. *intensiv*. 2010;18(04):172-6.
33. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP basic pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
34. Schlereth T. S2k-Leitlinie: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. *DGNeurologie*. 2020;3(1):21-40.
35. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *The lancet*. 1999;353(9164):1607-9.
36. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The lancet*. 1999;353(9168):1959-64.
37. Treede R-D, Jensen T, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
38. Bernatzky G, Likar R. Wie Schmerzen entstehen: Schmerzphysiologie. *Schmerztherapie in der Pflege*: Springer; 2009. p. 21-35.
39. Maier C, Baron R, Tolle 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.
40. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith B, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *PAIN®*. 2014;155(4):654-62.
41. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 7 ed. München: Elsevier; 2019.
42. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):655-66.
43. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*. 2003;26(6):303-7.
44. Kim JS. Post-stroke pain. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(5):711-21.
45. Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *European journal of neurology*. 2009;16(2):188-93.
46. Kumar A, Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Central poststroke pain can occur with normal sensation. *The Clinical journal of pain*. 2016;32(11):955-60.
47. Weimar C, Kloke M, Schlott M, Katsarava Z, Diener H-C. Central poststroke pain in a consecutive cohort of stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2002;14(3-4):261-3.
48. Klit H, Hansen AP, Marcussen NS, Finnerup NB, Jensen TS. Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *PAIN®*. 2014;155(12):2699-706.

49. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *British medical bulletin*. 1991;47(3):644-66.
50. Rolke R. Diagnostischer „Work-up“ neuropathischer Schmerzen in der klinischen Praxis: Quantitative sensorische Testung als komplementäres Verfahren zur konventionellen Elektrophysiologie. *Klinische Neurophysiologie*. 2009;40(03):177-82.
51. Baron R. Neuropathische Schmerzen Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie. *Der Anaesthesist*. 2000;49(5):373-86.
52. Bowsher D. The management of central post-stroke pain. *Postgraduate medical journal*. 1995;71(840):598-604.
53. Misra UK, Kalita J, Kumar B. A study of clinical, magnetic resonance imaging, and somatosensory-evoked potential in central post-stroke pain. *The journal of pain*. 2008;9(12):1116-22.
54. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):857-68.
55. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, et al. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology*. 1997;49(1):120-5.
56. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989;36(1):27-36.
57. Vranken J, Dijkgraaf M, Kruis M, Van der Vegt M, Hollmann M, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136(1-2):150-7.
58. Cruccu G, Aziz T, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen T, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European journal of neurology*. 2007;14(9):952-70.
59. Hasan M, Whiteley J, Bresnahan R, MacIver K, Sacco P, Das K, et al. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain. *Neuromodulation*. 2014;17(8):731-6; discussion 6.
60. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):807-19.
61. Bowsher D, Leijon G, Thuomas K-Å. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology*. 1998;51(5):1352-8.
62. de Oliveira RAA, de Andrade DC, Machado AGG, Teixeira MJ. Central poststroke pain: somatosensory abnormalities and the presence of associated myofascial pain syndrome. *BMC neurology*. 2012;12(1):1-9.
63. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz F. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain*. 2004;109(3):357-66.
64. Baier B, Zu Eulenburg P, Geber C, Rohde F, Rolke R, Maihöfner C, et al. Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke. *European journal of pain*. 2014;18(10):1385-93.
65. Schott G. From thalamic syndrome to central poststroke pain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996;61(6):560.
66. Kim JS. Bilateral perioral sensory symptom after unilateral stroke: Does it have a localizing value? *Journal of the neurological sciences*. 1996;140(1-2):123-8.
67. Kim J-S. Delayed-onset ipsilateral sensory symptoms in patients with central poststroke pain. *European neurology*. 1998;40(4):201-6.
68. MacGowan D, Janal M, Clark W, Wharton R, Lazar R, Sacco R, et al. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology*. 1997;49(1):120-5.
69. Mueller M, Wacker K, Ringelstein EB, Hickey WF, Imai Y, Kiefer R. Rapid response of identified resident endoneurial macrophages to nerve injury. *The American journal of pathology*. 2001;159(6):2187-97.
70. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. 2011;152(3):S2-S15.

71. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual review of neuroscience*. 2009;32:1.
72. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999;79(1):75-82.
73. Head H, Holmes G. Researches INTO SENSORY DISTURBANCES FROM CEREBRAL LESIONS. *The Lancet*. 1912;179(4612):144-52.
74. Craig A, Bushnell M. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science*. 1994;265(5169):252-5.
75. Craig A, Bowsher D, Tasker R, Lenz F, Dougherty P, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain forum*; 1998: Churchill Livingstone.
76. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire M, Convers P, Lavenne F, Veyre L, et al. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain: a journal of neurology*. 1998;121(2):345-56.
77. Haroutounian S, Ford AL, Frey K, Nikolajsen L, Finnerup NB, Neiner A, et al. How central is central poststroke pain? The role of afferent input in poststroke neuropathic pain: a prospective, open-label pilot study. *PAIN*. 2018;159(7):1317-24.
78. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European journal of pain*. 2006;10(1):77-88.
79. Geber C, Scherens A, Pfau D, Nestler N, Zenz M, Tölle T, et al. [Procedure for certification of QST laboratories]. *Schmerz*. 2009;23(1):65-9.
80. Vinik AI. Diabetic neuropathies. *Controversies in Treating Diabetes*. 2008:135-56.
81. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;106(2):135-41.
82. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, et al. Quantitative sensorische Testung. *Weiterbildung Schmerzmedizin*: Springer; 2015. p. 101-12.
83. Haanpää ML, Laippala PA, Nurmikko TJ. Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster. *European Journal of Pain*. 1999;3(4):375-86.
84. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, et al. [Quantitative sensory testing]. *Schmerz*. 2014;28(6):635-46; quiz 47-8.
85. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Der Schmerz*. 2021;35(3):153-60.
86. Rolke R AK, Magerl W, Treede R-D. QST. Quantitative Sensorische Testung. Handlungsanweisung für den Untersucher. Eine standardisierte Testbatterie für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS). Lehrstuhl für Neurophysiologie Universitätsmedizin Mannheim. 2010.
87. Kimura S, Kontani H. Separate recording of A-delta and C fiber-mediated nociceptive flexor reflex responses of mouse hindlimb using electromyography and the characteristics of wind-up appearing in the responses. *J Pharmacol Sci*. 2008;108(2):172-8.
88. Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki K, et al. A Minimally Invasive Method for Observing Wind-Up of Flexion Reflex in Humans: Comparison of Electrical and Magnetic Stimulation. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;Volume 16 - 2022.
89. Maier C, Baron R, Tölle T, 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.
90. Asseyer S, Panagoulas E, Maidhof J, Villringer K, Al E, Chen X, et al. Prediction of Central Post-Stroke Pain by Quantitative Sensory Testing. *Ann Neurol*. 2025;97(3):507-20.
91. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(4):500-5.

92. Lindgren I, Ekstrand E, Lexell J, Westergren H, Brogårdh C. Somatosensory impairments are common after stroke but have only a small impact on post-stroke shoulder pain. *J Rehabil Med*. 2014;46(4):307-13.
93. Kessner SS, Bingel U, Thomalla G. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. *Topics in stroke rehabilitation*. 2016;23(2):136-46.
94. Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Reviews*. 2001;36(2):169-74.
95. Julkunen L, Tenovuo O, Jääskeläinen S, Hämäläinen H. Recovery of somatosensory deficits in acute stroke. *Acta neurologica scandinavica*. 2005;111(6):366-72.
96. Carey LM, Matyas TA. Frequency of discriminative sensory loss in the hand after stroke in a rehabilitation setting. *J Rehabil Med*. 2011;43(3):257-63.
97. Essing JP, Gersten J, Yarnell P. Light touch thresholds in normal persons and cerebral vascular disease patient: bilateral deficit after unilateral lesion. *Stroke*. 1980;11(5):528-33.
98. Körner SC. Die Beeinflussbarkeit der Sensibilität an symmetrischen Hautgebieten bei einseitiger Hirnschädigung und bei Gesunden. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1937;145:116-30.
99. Hlushchuk Y, Hari R. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(21):5819-24.
100. Zhu Z, Disbrow EA, Zumer JM, McGonigle DJ, Nagarajan SS. Spatiotemporal integration of tactile information in human somatosensory cortex. *BMC neuroscience*. 2007;8(1):1-14.
101. Taskin B, Jungehulsing GJ, Ruben J, Brunecker P, Krause T, Blankenburg F, et al. Preserved responsiveness of secondary somatosensory cortex in patients with thalamic stroke. *Cerebral Cortex*. 2006;16(10):1431-9.
102. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature reviews neuroscience*. 2009;10(12):861-72.
103. Goodin P, Lamp G, Vidyasagar R, McArdle D, Seitz RJ, Carey LM. Altered functional connectivity differs in stroke survivors with impaired touch sensation following left and right hemisphere lesions. *Neuroimage Clin*. 2018;18:342-55.
104. Meyer S, Kessner SS, Cheng B, Bönstrup M, Schulz R, Hummel FC, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping of stroke lesions underlying somatosensory deficits. *Neuroimage Clin*. 2016;10:257-66.
105. Kessner SS, Schlemm E, Gerloff C, Thomalla G, Cheng B. Grey and white matter network disruption is associated with sensory deficits after stroke. *Neuroimage Clin*. 2021;31:102698.
106. Shy M, Frohman E, So Y, Arezzo J, Cornblath D, Giuliani M, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60(6):898-904.
107. Jamal GA, Hansen S, Weir AI, Ballantyne JP. An improved automated method for the measurement of thermal thresholds. 1. Normal subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985;48(4):354-60.
108. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*. 2007;129(3):256-9.
109. Investigators EROs. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-63.
110. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlstrom G. Long-term pain conditions after a stroke. *Journal of rehabilitation medicine*. 2002;34(4):165-70.
111. Chong PST, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2004;29(5):734-47.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich auf dem Weg meiner Promotion begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, ohne den diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung und die kontinuierliche Unterstützung in jeder Phase der Arbeit sowie die Anregungen beim Erstellen dieser Dissertation.

Ein großer Dank gilt meiner Co-Betreuerin für die engagierte Betreuung mit einer ausführlichen Einarbeitung, zahlreichen Treffen, der Unterstützung und die Geduld während des gesamten Promotionsprozesses.

Ich danke [REDACTED] für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und die hilfreichen fachlichen Anregungen.

Vielen Dank an alle Patienten, die sich wenige Tage nach ihrem Schlaganfall bereit erklärt haben an unserer Studie teilzunehmen.

Ferner möchte ich allen Freunden danken, die mich ermutigt und unterstützt haben.

Ein zusätzlicher Dank gilt meiner Schwester, die mich bei der Erstellung der Fotos unterstützt hat und sich als Model zur Verfügung gestellt hat.

Ich danke meinen Eltern von Herzen, die immer hinter mir standen und an mich geglaubt haben.

Zuletzt möchte ich meinem Ehemann danken, der mich zu jeder Zeit bei meinen Zielen unterstützt, mir Mut gemacht und mir stets den nötigen Rückhalt gegeben hat.

## **9 Lebenslauf**

