

**Aktivitäten des sensor-motorischen Kortex  
bei Patienten mit komplexem regionalen  
Schmerzsyndrom  
(CRPS)**

**Dissertation**

der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
**Dipl.-Psych. Michaela Burkhardt**  
aus Reutlingen

**Tübingen  
2006**

Tag der mündlichen Qualifikation:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

15. November 2006

Prof. Dr. Michael Diehl

Prof. Dr. Martin Hautzinger

Prof. Dr. Niels Birbaumer

**Lessons learned:**

**„Man kann alles einmal falsch machen, aber nicht beliebig oft.“**

Für meine Eltern und für Jochen

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die den Entstehungsprozeß dieser Arbeit auf vielfältige Weise unterstützt haben.

### **Ich danke ...**

*Prof. Dr. Martin Hautzinger* und *Prof. Dr. Niels Birbaumer* – die mein Interesse an der Forschung geweckt haben und mich in vielfältiger Weise unterstützt haben,

*PD Dr. Christoph Braun* – für die methodische Einarbeitung, die große Hilfe bei der Datenauswertung sowie seine kritischen Supervisionen und anregenden Diskussionen bei der Erstellung meiner Arbeit,

meinen Kolleginnen *Sylvia Gustin* und *Anja Schwarz* - für die gute Kooperation und deren großes Engagement bei der Rekrutierung und Betreuung der Patienten. Beiden gilt auch mein ganz besondere Dank für die emotionale Unterstützung und die vielen aufmunternden und motivierenden Gespräche.

*Barbara Wasserka* – die mich sehr bei der Patientenrekrutierung unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für mich hatte,

*Jürgen Dax* – der mich jederzeit als sehr hilfsbereiter Experte bei technischen Fragen und Problemen unterstützt hat,

meinen studentischen Mitarbeitern *Anja Wühle*, *Isabella Mutschler*, *Marianne Varga*, *Anne Schmidt*, *Benjamin Goepfert* und *Joachim Hald* – die mich mit ihrem unermüdlichen Arbeitseinsatz sehr entlastet haben,

*Georg Fauser* - der so hilfsbereit war, meine Arbeit zu korrigieren,

und allen Patienten und Probanden – die an der Untersuchung teilgenommen haben.

Der größte Dank jedoch gilt meinen Eltern, *Giesela* und *Dieter Burkhardt* sowie meinem Ehemann *Jochen Fauser*.

Diese Studie wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 550) finanziert.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

Abbildungsverzeichnis .....	v
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abkürzungsverzeichnis .....	viii
Zusammenfassung.....	1
<b>I THEORETISCHER TEIL .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Neuropathischer Schmerz .....</b>	<b>3</b>
1.1 Definition .....	3
1.2 Epidemiologie .....	4
1.3 Klinisches Bild .....	7
1.4 Pathophysiologie .....	8
1.5 Differentialdiagnostik .....	16
1.6 Diagnostik .....	18
1.7 Therapie.....	18
1.7.1 Pharmakologische Therapie.....	18
1.7.2 Physio- und Ergotherapie.....	24
1.7.3 Psychotherapie .....	24
<b>2 Komplexes regionales Schmerzsyndrom.....</b>	<b>25</b>
2.1 Historie.....	25
2.2 Definition .....	26
2.3 Epidemiologie .....	29
2.3.1 Inzidenz .....	29
2.3.2 Prävalenz.....	30
2.3.3 Ätiologie, Risikofaktoren.....	31
2.4 Klinisches Bild .....	35
2.5 Pathophysiologie .....	40
2.5.1 Entzündliche Mechanismen .....	41

2.5.2	Beteiligung des sympathischen Nervensystems .....	42
2.6	Diagnostik .....	49
2.7	Differentialdiagnostik .....	50
2.8	Therapie.....	52
2.8.1	Pharmakologische Therapie.....	53
2.8.2	Physio- und Ergotherapie.....	61
2.8.3	Psychotherapie .....	63
<b>3</b>	<b>Fibromyalgie.....</b>	<b>66</b>
3.1	Historie.....	66
3.2	Definition .....	67
3.3	Epidemiologie .....	68
3.3.1	Prävalenz.....	68
3.3.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	68
3.4	Klinisches Bild.....	69
3.5	Pathophysiologie.....	71
3.6	Diagnostik .....	73
3.7	Differentialdiagnostik .....	73
3.8	Therapie.....	74
3.8.1	Medikamentöse Therapie.....	75
3.8.2	Physikalische Therapie.....	76
3.8.3	Bewegungstherapie .....	77
3.8.4	Psychotherapeutische Interventionen.....	77
<b>4</b>	<b>Kortiko-muskuläre Koppelung als Maß zur Erfassung der Funktionalität des Motorischen Systems .....</b>	<b>78</b>
4.1	Kortiko-muskuläre Kohärenz.....	78
4.2	Stand der Forschung und Entwicklung der eigenen Fragestellung.....	79
4.3	Methode zur Messung der kortiko-muskulären Koppelung.....	84
4.3.1	Funktionsweise der Magnetoenzephalographie: .....	84
4.3.2	Frequenzbezogene Analyse.....	89
4.3.3	Kohärenzanalyse .....	94
4.3.4	Lokalisation der Hirnaktivität .....	96

**II EMPIRISCHER TEIL..... 98**

**5 Teilstudie I: Untersuchung der motorischen Beeinträchtigung bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom und des Einfluss von chronischen Schmerzen auf die kortiko-muskuläre Koppelung..... 98**

5.1 Hypothesen..... 98

5.2 Methodik ..... 99

    5.2.1 Experimentelles Design ..... 99

    5.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien ..... 100

    5.2.3 Stichprobe ..... 101

    5.2.4 Quantitativ Sensorische Testung (QST) ..... 104

    5.2.5 Psychometrische Messungen ..... 108

    5.2.6 Motorischer Funktionstest..... 112

    5.2.7 Psychophysiologische Messung..... 113

    5.2.8 Datenauswertung und Datenreduktion..... 116

    5.2.9 Statistische Analysen ..... 118

5.3 Ergebnisse ..... 118

    5.3.1 Psychometrische Testung..... 118

    5.3.2 Motorische Funktionstests ..... 130

    5.3.3 Psychophysiologische Messung..... 132

5.4 Diskussion ..... 137

**6 Teilstudie II: Einfluss einer pharmakologischen NMDA-Antagonisten-Intervention (Memantine) auf die kortiko-muskuläre Koppelung bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom..... 151**

6.1 Hypothesen..... 151

6.2 Methodik ..... 152

    6.2.1 Experimentelles Design ..... 152

    6.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien ..... 154

    6.2.3 Stichprobe ..... 155

    6.2.4 Prüfmedikation..... 157

    6.2.5 Physio- und Ergotherapie..... 158

    6.2.6 Psychometrische Messung..... 158

## Inhaltsverzeichnis

---

6.2.7	Motorischer Funktionstest.....	160
6.2.8	Psychophysiologische Messungen.....	161
6.2.9	Datenauswertung und Datenreduktion.....	162
6.2.10	Statistische Analyse .....	163
6.3	Ergebnisse .....	164
6.3.1	Psychometrische Testung.....	164
6.3.2	Motorischer Funktionstest.....	177
6.3.3	Psychophysiologische Messung.....	179
6.4	Diskussion.....	183
<b>7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>188</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>226</b>
8.1	Informationsmaterial .....	226
8.2	Einverständniserklärung.....	230
8.3	Fragebögen.....	231

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Übersicht über das Nozizeptive System .....	11
Abbildung 1-2: Pathomechanismen zum neuropathischen Schmerz .....	12
Abbildung 2-1: Typisches Bild eines akuten CRPS .....	36
Abbildung 2-2: Neuronale Mechanismen zur Entstehung von Schmerz unter Beteiligung des sympathischen Nervensystem. ....	44
Abbildung 2-3: Sensorisches und motorisches System .....	47
Abbildung 2-4: Strukturen des motorischen System, die an der senso- motorischen Integration beteiligt sind.....	48
Abbildung 3-1: Tenderpoints .....	70
Abbildung 4-1: Magnetenzephalograph .....	85
Abbildung 4-2: Gradiometer zur MEG-Aufzeichnung .....	87
Abbildung 4-3: Schematische Darstellung eines MEG-Messaufnehmers mit SQUID und Spule. ....	88
Abbildung 4-4: Typische EEG-Rhythmen.....	90
Abbildung 4-5: Frequenzbezogene EEG-Analyse .....	93
Abbildung 4-6: Schematische Darstellung einer dipolaren Oberflächen- verteilung.....	97
Abbildung 5-1: Jamar-Dynamometer .....	113
Abbildung 5-2: B & L Pinchmeter.....	113
Abbildung 5-3: EMG-Ableitorte .....	114
Abbildung 5-4: Versuchsaufbau .....	116
Abbildung 5-5: Auswertung der LANSS Schmerzskala.....	119
Abbildung 5-6: Ergebnisse zum Schmerzerleben .....	120
Abbildung 5-7: Ergebnisse der Fibromyalgia Impact Scale (FIQ-G).....	123
Abbildung 5-8: Schmerzbezogene Kognitionen .....	124
Abbildung 5-9: Funktionseinschränkung der oberen Extremität.....	126
Abbildung 5-10: Affektive Beeinträchtigung .....	127
Abbildung 5-11: Maximale Kraft beim Präzisionsgriff.....	131
Abbildung 5-12: Maximale Kraft der Hand beim Dynamometertest .....	132
Abbildung 5-13: Topographie und Spektrum der Kohärenz.....	134
Abbildung 5-14: Kortiko-muskuläre Kohärenz (Gruppenvergleich).....	135
Abbildung 5-15: Kortiko-muskuläre Kohärenz (Seitenvergleich).....	136

Abbildung 6-1: Auswertung der LANSS Schmerzskala .....	164
Abbildung 6-2: Auswertung der Schmerzempfindungsskala (SES).....	165
Abbildung 6-3: Ergebnisse zum Schmerzerleben .....	167
Abbildung 6-4: Prä/Post-Vergleich zur Schmerzverarbeitung .....	169
Abbildung 6-5: Prä/Post-Vergleich schmerzbezogener Ängste.....	172
Abbildung 6-6: Funktionseinschränkung der oberen Extremität.....	173
Abbildung 6-7: Maximale Kraft beim Präzisionsgriff.....	178
Abbildung 6-8: Kortiko-muskuläre Kohärenz im Seitenvergleich.....	180
Abbildung 6-9: Pär/Post-Vergleich der kortiko-muskuläre Kohärenz.....	181
Abbildung 6-10: Topographie und Spektrum der Kohärenz.....	182

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Klinisch-ätiologische Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome .....	5
Tabelle 1-2: Symptom-orientierte Einteilung neuropathischer Schmerzen .....	6
Tabelle 1-3: Phänomenologische Unterschiede zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerz.....	17
Tabelle 2-1: Mögliche Auslöser, die einem CRPS vorausgehen können .....	31
Tabelle 2-2: CRPS - Einteilung nach Schweregrad .....	38
Tabelle 2-3: CRPS - Einteilung nach Ätiologie.....	38
Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien der Fibromyalgie.....	67
Tabelle 5-1: Studiendesign.....	99
Tabelle 5-2: Deskriptive Daten der drei untersuchten Gruppen .....	104
Tabelle 5-3: Ergebnisse der QST in der Experimentalgruppe (CRPS).....	107
Tabelle 5-4: Ergebnisse der Unterskalen des MPI-D.....	121
Tabelle 5-5: Ergebnisse des SCL-90 .....	128
Tabelle 5-6: Statistische Kennwerte der psychometrischen Tests .....	129
Tabelle 6-1: Studiendesign.....	153
Tabelle 6-2: Deskriptive Daten der Interventionsgruppen.....	156
Tabelle 6-3: Statistische Kennwerte zur Schmerzcharakteristik.....	165
Tabelle 6-4: Statistische Kennwerte zur Schmerzstärke und der Beeinträchtigung durch den Schmerz.....	168
Tabelle 6-5: Statistische Kennwerte zur Schmerzverarbeitung .....	170
Tabelle 6-6: Statistische Kennwerte zu schmerzbezogenen Ängsten .....	171
Tabelle 6-7: Statistische Kennwerte zur motorischen, sensorischen und affektiven Beeinträchtigung .....	174
Tabelle 6-8: Statistische Kennwerte sonstiger Belastungen .....	175

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACQ:</b> Agoraphobic Cognitions Questionnaire	<b>FIQ-G:</b> Fibromyalgia Impact Questionnaire
<b>ACR:</b> American College of Rheumatology	<b>FM:</b> Fibromyalgie
<b>ADP:</b> Adenosin-Diphosphat	<b>fMRT:</b> Funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>ADS-K:</b> Allgemeine Depressionsskala - Kurzform	<b>FS:</b> Fibromyalgie Syndrom
<b>AKV:</b> Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung	<b>FSK:</b> Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Kontrollüberzeugung
<b>ANOVA:</b> Analysis of Variance	<b>FSS:</b> Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktion
<b>ATP:</b> Adenosin-Triphosphat	<b>fT:</b> Femtotessla
<b>BMBF:</b> Bundesministerium für Bildung und Forschung	<b>GABA:</b> Gamma-Aminobuttersäure
<b>BSQ:</b> Body Sensations Questionnaire	<b>GSI:</b> Globaler Schweregrad
<b>BVS:</b> Body Vigilance Scale	<b>Hz:</b> Herz
<b>CFS:</b> Chronic Fatigue Syndrome	<b>IASP:</b> International Association for the Study of Pain
<b>CGRP:</b> Calcitonin Gene-Related Peptide	<b>ICD-10:</b> Internationale Klassifikation der Krankheiten 10. Revision
<b>COX:</b> Cyclooxygenase	<b>KFB:</b> Kurzer Fragebogen zur Belastung
<b>CRPS:</b> Complexe Regional Pain Syndrome	<b>KG:</b> Kontrollgruppe
<b>CT:</b> Computertomographie	<b>Kg:</b> Kilogramm
<b>DASH:</b> Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Inventory	<b>KOhm:</b> Kilo-Ohm
<b>DFT:</b> Diskrete Fourier Transformation	<b>KPA:</b> Kilo-Pascal
<b>DREZ:</b> dorsal root entry zone	<b>LANSS:</b> The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
<b>ECoG:</b> Elektrokortikogramm	<b>LEP:</b> Langsame evozierte Potentiale
<b>EDI:</b> Edinburgh Handedness Inventory	<b>M I:</b> Primärer motorischer Kortex
<b>EEG:</b> Elektroenzephalogramm	<b>M.:</b> Musculus
<b>EMG:</b> Elektromyogramm	<b>M:</b> Mittelwert
<b>ERP:</b> Event Related Potential	<b>MEG:</b> Magnetoenzephalogramm
<b>FFT:</b> Fast Fourier Transformation	

<b>MI:</b> Mobility Inventory	<b>SP:</b> Substanz P
<b>MIP:</b> Motor Imagery Program	<b>SPECT:</b> Single Photon Emission Computed Tomography
<b>MPI-D:</b> Multidimensional Pain Inventory – Deutsche Version	<b>SQUIDs:</b> Superconducting Quantum Interference Devices
<b>MST:</b> Morphin-Sulfat-Tabletten	<b>SRD:</b> Sympathische Reflexdystrophie
<b>MVF:</b> Mirror Visual Feedback	<b>SSRI:</b> Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
<b>N:</b> Newton	<b>STAI:</b> State-Trait Anxiety Inventory
<b>NE:</b> Norepinephrin	<b>SUVA:</b> Schweizer Unfallversicherung
<b>NMDA:</b> n-Methyl-D-Aspartat	<b>TCA:</b> Trizyklische Antidepressiva
<b>NPS:</b> Neuropathic Pain Scale	<b>TNF:</b> Tumor-Nekrose-Faktor
<b>NSAR:</b> Nichtsteroidale Antirheumatika	<b>TENS:</b> Transkutane elektrische Nervenstimulation
<b>PASS:</b> Pain Anxiety Symptom Scale	<b>TMS:</b> Transkranielle Magnetstimulation
<b>PDI:</b> Pain Disability Index	<b>TSK:</b> Tampa Scale for Kinesiophobia
<b>PET:</b> Positronen-Emissions- Tomographie	<b>TSL:</b> Thermal Sensory Limen
<b>PST:</b> Positive Symptom Total	<b>VAS:</b> Visuelle Analogskala
<b>PSTI:</b> Positiver Symptom Distress	<b>Vp:</b> Versuchsperson
<b>pT:</b> Picotessla	<b>WHO:</b> World Health Organization
<b>PVAQ:</b> Pain Vigilance and Awareness Questionnaire	<b>ZNS:</b> Zentrales Nervensystem
<b>QSART:</b> Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test	
<b>QST:</b> Quantitativ Sensorische Testung	
<b>rTMS:</b> Repetitive Transkranielle Magnetstimulation	
<b>S I:</b> Primärer somatosensorischer Kortex	
<b>S II:</b> Sekundärer somatosensorischer Kortex	
<b>SCL-90-R:</b> Symptom-Check-Liste – Revidierte Version	
<b>SCS:</b> Spinal Cord Stimulation	
<b>SD:</b> Standardabweichung	
<b>SES:</b> Schmerzempfindungsskala	
<b>SMP:</b> sympathetically maintained pain	

## Zusammenfassung

**Theoretischer Hintergrund:** Komplexes regionales Schmerzsyndrom (engl. Complex Regional Pain Syndrome, CRPS) bezeichnet ein interdisziplinäres Krankheitsbild, das vor allem durch Schmerzen, Funktionseinbußen einer Extremität sowie Sensibilitäts- und trophischen Störungen nach vorangegangenem, dem Ausmaß der Beschwerden nicht adäquaten Trauma, gekennzeichnet ist. Bei noch nicht zufriedenstellend geklärter Pathogenese wird eine neuronale Entzündungsreaktion, sowohl peripher als auch zentral, in Kombination mit einer kortikalen Reorganisation im sensormotorischen Kortex als Ursache diskutiert. Die Therapie erfolgt rein symptomatisch und sollte im interdisziplinären Austausch stattfinden, wobei sowohl zentral als auch peripher wirksame Analgetika zum Einsatz kommen, ebenso wie Krankengymnastik und lokal antiphlogistisch wirkende Medikamente. Die Prognose ist insgesamt eher als ungünstig anzusehen, da die Symptome meist erst in einem späteren Stadium dem richtigen Krankheitsbild zugeordnet werden können.

Während eine kortikale Reorganisation im somatosensorischen Kortex von CRPS-Patienten gut belegt ist, sind die Ursachen der motorischen Beeinträchtigungen, die mit dem Krankheitsbild einhergehen, bislang nur unzureichend untersucht. Eine Möglichkeit die Funktionalität der motorischen Steuerung zu untersuchen stellt die Kohärenzanalyse dar. Dabei kann die funktionelle Koppelung zwischen dem primären motorischen Kortex und den Muskeln mittels einer Analyse der Kohärenz zwischen kortiko-neuronaler Oszillation und elektromyographischer Aktivität gemessen werden. Eine veränderte Kohärenz würde auf eine Fehlfunktion der motorischen Steuerung hinweisen und die Beteiligung des motorischen Kortex an der Symptomatik bestätigen.

**Fragestellung:** Ziel der beiden Untersuchungen war es, die kortiko-muskuläre Koppelung bei Patienten mit CRPS auf ihre Funktionalität zu überprüfen und beim Nachweis einer Fehlfunktion die Auswirkung einer pharmakologischen Intervention auf die Kohärenz zu untersuchen.

**Methode:** Mit Hilfe der Magnetoenzephalographie (MEG) und Elektromyographie (EMG) wurde in einer ersten Studie die Hirn- und Muskelaktivität an 19 Patienten mit CRPS, 12 Patienten mit Fibromyalgie und 12 gesunden Probanden erfasst, um die MEG-EMG Kohärenz zu untersuchen. Die Probanden hatten die Aufgabe, während dieser Messung einen Präzisionsgriff mit Daumen und Zeigefinger auszuführen, bei dem eine konstante isometrische Kraft von einem Newton aufgebracht werden sollte. Um zu überprüfen ob die motorischen Defizite der CRPS-Patienten Folge einer gestörten kortikalen motorischen Steuerung sind, wurden die Patienten mit einer Gruppe gesunder Probanden verglichen. Um gleichzeitig auszuschließen, dass mögliche Veränderungen in der Kohärenz von Motorkortex- und Muskelaktivität Konsequenzen des von den Patienten erlebten Schmerz darstellen, wurden die Patienten mit einer Gruppe von Fibromyalgiepatienten verglichen, die ebenfalls an chronischen Schmerzen leiden und Bewegungseinschränkungen beklagen.

In einer weiteren Studie sollte untersucht werden, welche Auswirkung eine medikamentöse Therapie auf die kortiko-muskuläre Kohärenz hat. In einer randomisierten, doppel-blinden placebo-kontrollierten Studie wurden 14 CRPS Patienten vor und nach einer 8-wöchigen Intervention untersucht. Beide Interventionsgruppen nahmen an einer intensiven Physio- und Ergotherapie teil. Während die Treatmentgruppe zusätzlich eine Kombinationsmedikation aus Opiat (Morphin) und NMDA-Antagonist (Memantine) erhielt, wurde die Kontrollgruppe nur mit dem Opiat und anstelle des NMDA-Antagonisten mit einem Placebopräparat behandelt.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse der ersten Teilstudie zeigten, dass lediglich bei den Patienten mit CRPS eine veränderte kortiko-muskuläre Kohärenz zu finden ist. Während der Durchführung des Präzisionsgriffs zeigten diese gegenüber den Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen eine reduzierte kortiko-muskuläre Kohärenz.

Die Fragebogendaten und motorischen Funktionstests der zweiten Teilstudie zeigten, dass die Intervention der Verumgruppe zu einer deutlichen Verbesserung der neuropathischen Symptomatik und der

Bewegungseinschränkungen führte, während in der Placebogruppe nur minimale Verbesserungen der Symptomatik erzielt werden konnten. Bei der Untersuchung der kortiko-muskulären Koppelung konnte jedoch in keiner der beiden untersuchten Gruppen ein Unterschied im Prä-Post-Vergleich festgestellt werden. Die Kohärenz der Patienten war sowohl vor als auch nach der Intervention gegenüber den gesunden Kontrollen aus der ersten Studie deutlich reduziert.

**Schlussfolgerung:** Beim CRPS handelt es sich um eine multimodale Beeinträchtigung, die eine Störung der motorischen Steuerung beinhaltet.

## I Theoretischer Teil

### 1 Neuropathischer Schmerz

#### 1.1 Definition

Nach bisher gültiger Definition der IASP (International Association for the Study of Pain) ist der neuropathische Schmerz ein chronischer Schmerz und Folge einer Läsion oder Dysfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystems (Tölle & Baron 2002). Neuropathische Schmerzen sind von großer epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Nach vorläufigen Schätzungen sollen weltweit zirka 38 Millionen Menschen an neuropathischen Schmerzen leiden. Erhebliche Versorgungsdefizite bestehen dabei vor dem Hintergrund von Problemen in der Definition, Klassifikation, Diagnose und Therapie (Zimmermann 2001). Zu den neuropathischen Schmerzen, die als Folgesymptome von Schädigungen im nozizeptiven System auftreten, zählen die schmerzhaft diabetische Polyneuropathie, die postzosterische Neuralgie, die Trigeminusneuralgie, Interkostalneuralgie, Radikulopathien, periphere Nervenengpass-Syndrome, Schmerzen nach Schlaganfall, Schmerzen bei komplettem oder inkomplettem Querschnitt, Schmerzen bei Plexusausriß, Phantomschmerz und das komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS).

## **1.2 Epidemiologie**

Circa 20% aller Patienten, die wegen Schmerzen eine schmerztherapeutische Spezialeinrichtung aufsuchen, leiden unter ungenügend therapierten neuropathischen Schmerzen (Tölle and Baron 2002). Zur Prävalenz und Inzidenz des neuropathischen Schmerzes finden sich in der Literatur nur wenige Angaben, da unter dem Begriff eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungsbilder zusammengefasst wird. Das „Neuropathische Pain Network“ (NPN) veröffentlicht im Internet folgende Angaben: In den USA und in Europa sind zwischen 1,5 und 7,7% der Menschen von neuropathischen Schmerzen betroffen. In Europa liegt die geschätzte Prävalenz bei 3 Millionen Menschen (7,5%) für Großbritannien, 2,5 Millionen Menschen (6,4%) für Frankreich, 2,1 Millionen Menschen (7,7%) für Spanien und in Deutschland sind demnach 3,5 Millionen Menschen (7,7%) betroffen. Zur Ätiologie lässt sich sagen, dass die Mechanismen der Schädigung vielfältig sind, sie können viral, physikalisch oder metabolisch sein. Studien belegen, dass etwa ein Fünftel aller Patienten die operiert wurden, langanhaltend, zum Teil lebenslang unter Nervenschmerzen leiden (Tölle and Baron 2002). Weitere Ursachen neuropathischer Schmerzen sind Virusinfektionen (z.B. Gürtelrose), Nervendegeneration (z.B. Vitaminmangel bei Alkoholismus, Diabetes mellitus) und die Einnahme nervenschädigender, giftiger Substanzen (z.B. bestimmte Medikamente). Neuropathische Schmerzen können entweder nach klinisch-ätiologischen Gesichtspunkten (Tabelle 1-2) oder aber nach Symptomen (Tabelle 1-1) eingeteilt werden.

Bei peripheren Schmerzen ist es aus diagnostischen Erwägungen sinnvoll, Erkrankungen mit einem fokalen Befall, bei denen nur ein peripherer Nerv oder eine Nervenwurzel ursächlich geschädigt wurden, und Erkrankungen mit einem diffusen Befall, bei denen mehrere Nerven gleichzeitig geschädigt sind (Polyneuropathien), zu unterscheiden. Als Polyneuropathien werden Erkrankungen mehrerer peripherer Neurone und ihrer Hüllsysteme bezeichnet. Man unterscheidet primäre hereditäre Formen und sekundäre Formen.

**Tabelle 1-1: Klinisch-ätiologische Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome**

Ort der Läsion	Schmerzsyndrom
Peripherie	Mononeuropathien, Engpass-Syndrome Polyneuropathien Plexusläsionen CRPS I und II
Hirnnerven	Neuralgien (Trigeminusneuralgie) Neuropathien
Radikulär	Wurzelkompressionssyndrome Radikulitis, Ganglionitis postzosterische Neuralgie
Spinal	Trauma Syringomyelie
Zerebral	Hirnfarkte Tumoren Multiple Sklerose

Die sekundären Polyneuropathien sind durch sehr verschiedene pathogene Faktoren verursacht, wobei die unterschiedlichen Ursachen zu unterschiedlichen klinischen Bildern mit einer charakteristischen Ausgestaltung des Polyneuropathie-Syndroms und einem weitgehend typischen Verlaufsmuster führen können. Eine Einteilung, die allen logischen Anforderungen genügt, ist bei den mannigfachen Einzelformen der Polyneuropathien nicht zu erzielen. Bei bis zu 30% der Polyneuropathien ist die Ätiologie nicht eindeutig zu klären. Zentraler Schmerz ist als „Schmerz nach einer Läsion des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Schmerz bei einer Dysfunktion des zentralen Nervensystems“ definiert. Die Ursache der Schmerzen ist ein primärer Prozess im ZNS. Danach werden Schmerzsyndrome, die sekundär nach einer ZNS-Erkrankung entstehen, z.B. schmerzhafte Spasmen, nicht zu den zentralen Schmerzen gezählt. Auch bei peripheren schmerzhaften Neuropathien sind sekundäre zentrale Mechanismen z.B. im Hinterhorn des Rückenmarks an der Schmerzentstehung beteiligt (s.u.). Diese Schmerzsyndrome werden nach der Definition nicht zu den zentralen

Schmerzen gerechnet. Zentrale Schmerzen können bei Verletzungen im gesamten Bereich der Neuraxis entstehen, d.h. bei Läsionen im Rückenmark, Hirnstamm, Thalamus, in subkortikalen Strukturen und im Kortex. Durch die Erweiterung der Definition um sog. Dysfunktionen im ZNS werden schmerzhaft epileptische Anfälle, die durch einen primären Prozeß im ZNS ausgelöst werden, mit zu den zentralen Schmerzen gerechnet. Zentrale Schmerzen kommen schätzungsweise bei 30% aller Rückenmarksverletzungen, bei 23% der Patienten mit multipler Sklerose, bei 1,5% der Schlaganfall-Patienten, bei 2,8% aller Epilepsie-Kranken und bei 10% der Patienten mit einem Parkinson-Syndrom vor (Baron 2000).

**Tabelle 1-2: Symptom-orientierte Einteilung neuropathischer Schmerzen**

Sensorische Symptome	Zugrundeliegende Mechanismen
Parästhesien und Dysästhesien	Typisch bei Polyneuropathien <b>Entstehung:</b> pathologische Spontanaktivität in niederschweligen, nicht nozizeptiven A $\beta$ -Afferenzen
Spontanschmerzen (brennende Dauerschmerzen, einschließende Attacken)	Häufigstes Symptom bei allen neuropathischen Schmerzen, meist brennende Dauerschmerzen, oberflächlich lokalisiert, häufig einschließende Attacken von Sekunden-Dauer <b>Entstehung:</b> chronische pathologische Ruheaktivität in partiell geschädigten, primär afferenten kutanen C-Nozizeptoren (Ektope Erregung, Sensibilisierung)
Hitze-Hyperalgesie	Hitzeereize lösen verstärkten Schmerz aus, nur im Bereich der geschädigten Nervenendigungen (primäre Zone) vorhanden <b>Entstehung:</b> Chronische Sensibilisierung partiell geschädigter C-Nozizeptoren
Dynamische mechanische Allodynie	Leichte sich bewegende aber nicht schmerzhaft Hautreize lösen Schmerz aus, z.B. mit Watteträger, Ausbreitung z.T. weit in unverletzte Hautareale (sekundäre Zone), <b>Entstehung:</b> Leitung über niederschwellige, normalerweise nicht nozizeptive A $\beta$ -Berührungsaferenzen, zwei unterschiedliche Mechanismen sind denkbar: (1) zentrale Veränderungen der funktionell

	wirksamen synaptischen Strukturen, so dass Impulse aus A $\beta$ -Fasern im Rückenmark auf übererregte, sekundäre nozizeptive Neurone umgeschaltet werden (zentrale Sensibilisierung), (2) anatomische Verschaltung von A $\beta$ -Fasern im Rückenmark auf sekundäre nozizeptive Neurone (anatomische Reorganisation im Hinterhorn)
Kälte-Allodynie	Leichte Kaltreize lösen Schmerz aus, z. B. Ampulle aus dem Kühlschranks, typisch bei traumatischer Nervenläsion und einigen Polyneuropathien  <b>Entstehung:</b> Impulse aus A $\delta$ -Fasern werden im Rückenmark auf übererregte, sekundäre nozizeptive Neurone umgeschaltet (zentrale Sensibilisierung)

### 1.3 Klinisches Bild

Neuropathische Schmerzen lassen sich klinisch an den Zeichen defekter zentraler oder peripherer Neurone erkennen. Das Schmerzerleben hat sehr unterschiedliche Zeichen und Symptome, die sich in Anzahl und Intensität über die Zeit stark verändern können. Negative sensorische Symptome sind durch den Ausfall einer sensorischen Qualität oder durch unangenehme aber nicht schmerzhaft Phänomene (Hypästhesie, Thermästhesien, Pallhypästhesie, Hypalgesie) gekennzeichnet. Im weiteren Sinne werden auch Schmerzsyndrome als neuropathisch klassifiziert, bei welchen nur positive sensorische Symptome eine Schädigung im Nervensystem vermuten lassen. Bei diesen handelt es sich sowohl um reizunabhängige Beschwerden wie Kribbelparästhesien oder um reizabhängige Schmerzsymptome wie Hyperalgesie und Allodynie. Die Schmerzen sind durch brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen charakterisiert. In wenigen Fällen liegen auch Mischformen aus nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen vor (mixed pain), zum Beispiel bei Tumorschmerzen. Im Gegensatz zum neuropathischen Schmerz liegt ein Nozizeptorschmerz vor, wenn nozizeptive Nervenfasern durch Reize erregt werden, sei es als Folge einer Verletzung oder einer Entzündung im umgebenden Gewebe. Zu den nozizeptiven Schmerzen gehören akute Schmerzempfindungen wie z.B. Zahnschmerzen oder rheumatische Erkrankungen. Der neuropathische Schmerz bleibt auch dann noch

bestehen, wenn keine Gewebeschädigung mehr vorliegt. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zum nozizeptiven Schmerz, der verschwindet, wenn der schmerzhaft Reiz nicht mehr besteht und die Läsion verheilt ist. Unter bestimmten Umständen können Nozizeptorschmerzen ebenfalls chronifizieren; daran sind biochemische und genetische Mechanismen sowohl in der Körperperipherie als auch im Rückenmark und im Gehirn beteiligt.

### **1.4 Pathophysiologie**

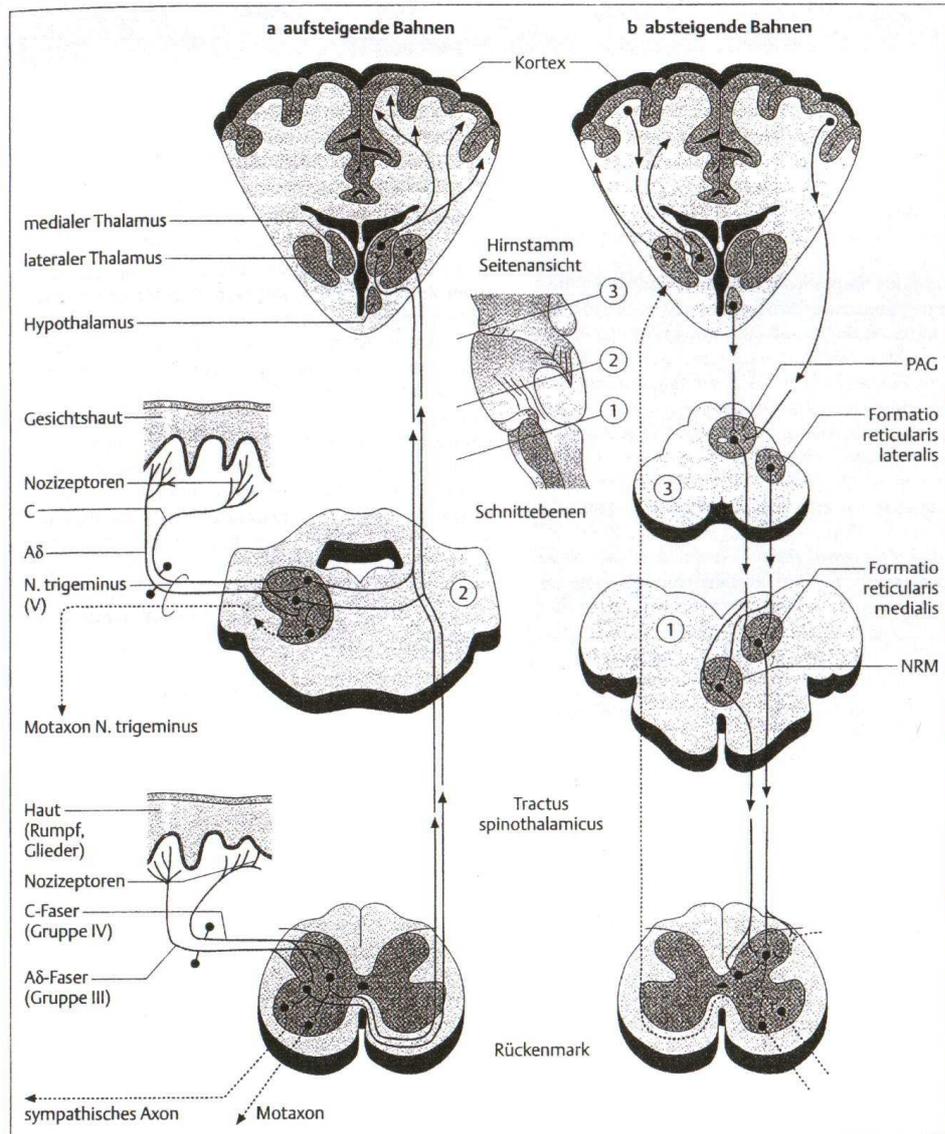
Aus tierexperimentellen Studien zur Erforschung der Entstehung von neuropathischem Schmerz geht hervor, dass dieser durch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen verursacht werden kann (Fields & Rowbotham 1994; Fields et al. 1998). Sowohl Läsionen an peripheren Neuronen als auch an zentralnervösen Strukturen können eine neuropathische Schmerzsymptomatik auslösen. Die den Läsionen zugrunde liegenden Schädigungsmechanismen sind vielfältig: mechanische, metabolische, toxische oder entzündliche Traumen verursachen eine biochemische, morphologische und physiologische Veränderung der betroffenen Neuronen. Pathophysiologische Vorgänge wie die periphere und zentrale Sensibilisierung sowie die folgende Degeneration des inhibitorischen Systems führen im Weiteren häufig zu einer Schmerzchronifizierung. Diese Veränderungen können mit der Zeit irreversibel werden und trotz Gewebeheilung fortbestehen. Im Folgenden soll die Schmerzleitung im nozizeptiven System und die mit einer Chronifizierung einhergehenden Prozesse, wie sie für den neuropathischen Schmerz angenommen werden, näher beschrieben werden:

**Schmerzleitung und periphere Sensibilisierung:** Schmerzsensoren (Nozizeptoren) kommen in allen Organen mit Ausnahme des Nervensystems vor. Die Weiterleitung der nozizeptiven Information erfolgt über langsam leitende, dünne, schwach myelinisierte A $\delta$ -, oder nicht myelinisierte C-Fasern. Die sensiblen Nervenfasern enden im Hinterhorn des Rückenmarks oder in den sensiblen Trigeminskernen im Hirnstamm, wo die Information synaptisch auf das zweite Neuron umgeschaltet wird. Ausgehend von Hinterhorn ziehen die Fasern des zweiten Neuron nach

ventral, kreuzen auf gleicher Segmenthöhe zur gegenüberliegenden Seite, wo sie im kontralateralen Vorderseitenstrang, dem Tractus spinothalamicus, zum Thalamus ziehen (s. Abbildung 1-1). Dieser ist eine subkortikal gelegene ZNS-Struktur mit somatotopischer Organisation, in der sämtliche sensorische Impulse der Außen- und Innenwelt synaptisch umgeschaltet werden. Ein Teil der nozizeptiven Signale wird über laterale Kernanteile des Thalamus zu den sensorischen Arealen (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex), entsprechend der Somatotopie der Großhirnrinde weitergeschaltet. In den sensorischen Kortexarealen wird die sensorisch-diskriminative Komponente, wie der Ort, die Intensität oder Qualität des Schmerzes kodiert. Dieser Pfad der Weiterleitung und Verarbeitung wird als laterales Schmerzsystem bezeichnet, weil die konsekutive Weiterverarbeitung nozizeptiver Signale über laterale Thalamuskernanteile vermittelt wird. Das mediale Schmerzsystem hingegen projiziert die nozizeptiven Signale über die medialen Kernanteile des Thalamus auf vorwiegend limbische Gebiete (anteriorer cingulärer Kortex, Inselkortex, Präfrontalkortex), die für die Ausprägung der affektiv-emotionalen Komponente des Schmerzes zuständig sind. Die Sinnesmodalität Schmerz besitzt also kein eigenes kortikales Zentrum, sondern die durch Schmerzreize erregten Bereiche sind über weite Gebiete des Kortex verstreut. Außerdem bestehen Verbindungen vom Thalamus zur Hypophyse und damit zum endokrinen System. Zusammen mit ACTH wird hier bei Schmerzen beta-Endorphin über den Hypophysenvorderlappen ins Blut ausgeschüttet (Striabel 1992). Die zweiten Neurone haben auch Verbindungen zu motorischen und sympathischen Efferenzen. Hierdurch werden motorische Fluchtreflexe und sympathische Reflexe (z.B. eine Änderung der Durchblutung) ausgelöst (Striabel 1992). Der Vorderseitenstrang geht zu den Thalamuskernen. Der Vorderseitenstrang hat ebenso Verbindungen zur Formatio reticularis des Hirnstammes. Hierdurch wirken Schmerzen auf das Atem- und Kreislaufzentrum. Über zusätzliche Verbindungen zum aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS) beeinflussen Schmerzreize den Wachheitsgrad und die Aufmerksamkeit. Im Zentralnervensystem unterliegt die Verarbeitung nozizeptiver

Informationen dem hemmenden Einfluss der körpereigenen Schmerzabwehr. Zentraler Bestandteil dieser körpereigenen Schmerzabwehr ist die absteigende Hemmung vom Hirnstamm zum Rückenmark. Diese absteigende Hemmung ist tonisch aktiv und für eine normale Schmerzempfindlichkeit unerlässlich. Die körpereigene Schmerzabwehr folgt einem zirkadianen Rhythmus. Ein „Tief“ in den Leistungsfunktionen beim Menschen liegt zwischen 3:00 und 4:00 Uhr. Dann ist die Wahrnehmung verzerrt, das Zeitempfinden und die Befindlichkeit sind verändert, und es können körperliche Missempfindungen auftreten. Die Schmerzempfindung ist nachmittags nur ein Drittel so intensiv wie morgens (Zulley & Hajak 2005). Medikamente wirken ganz unterschiedlich, je nach Tageszeit der Einnahme. Die Wirksamkeit von Analgetika ist abends deutlich stärker als morgens. In der Tumorbehandlung ist die maximal tolerierte Dosis viermal so hoch, wenn die Chemotherapie zur richtigen Tageszeit angesetzt wird, mit der Möglichkeit einer deutlich effizienteren Behandlung (Haen & Zulley 1994). Die Schmerzabwehr kann aber auch in besonderen Situationen wie z.B. akuten Stresssituationen noch zusätzlich aktiviert werden. Somit ist eine Anpassung der Schmerzempfindung und des Schmerzverhaltens an die jeweils gegebene Situation möglich.

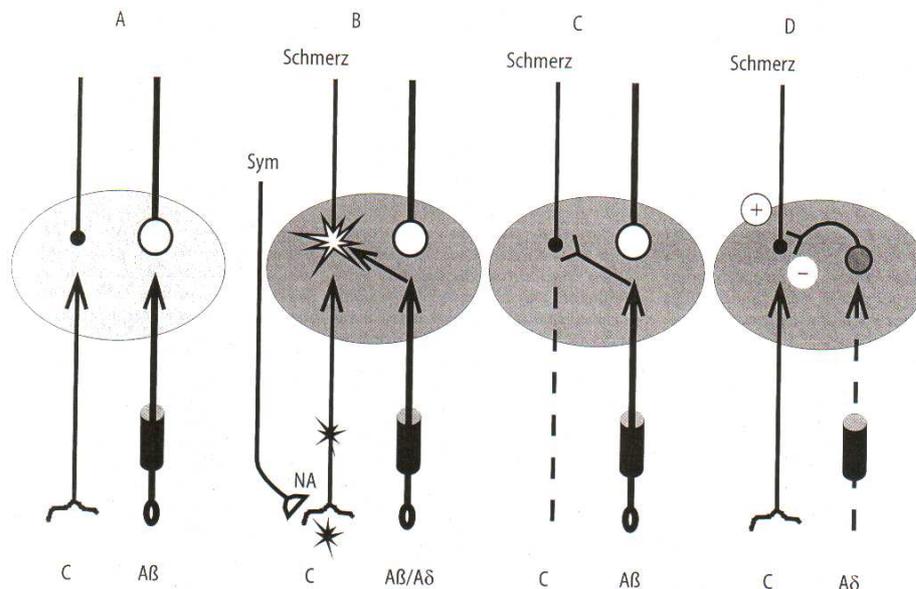
Im Verlauf geschädigter primär afferenter nozizeptiver C-Fasern kann auf peripherer Ebene spontan Impulsaktivität, im Bereich mechanischer Läsion oder durch Degeneration entstehen. Dieses Phänomen wird als ektopische Impulsbildung bezeichnet und ist für einschließende, attackenförmige Schmerzen verantwortlich. Durch Degeneration (mangelnde Nährstoffversorgung, Veränderung im lokalen Milieu der Nervenendigungen) entstehen pathologische Reizempfindlichkeiten der afferenten Fasern und veränderte Aktivitäten der sympathischen Neurone. Die pathologische Aktivität kann sowohl in der Peripherie, am Ort der Läsion oder weit entfernt, in den Somata im Spinalganglion entstehen. In der Regel kommt es zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren für die Dauer der primären Schmerzursache.



**Abbildung 1-1: Übersicht über das Nozizeptive System.** **a** Nervenzellen und Nervenbahnen des peripheren und zentralen Nervensystems, die noxische Reize aufnehmen und verarbeiten. **b** Absteigende Systeme, die die nozizeptive Verarbeitung im Rückenmark hemmen (deszendierende Hemmung) oder bahnen. Aus: (Schaible & Schmidt 1996).

Diese periphere Sensibilisierung besagt, dass primär afferente nozizeptive Fasern auf noxische Reizung verstärkt antworten. Die Erregungsschwelle der Fasern wird soweit gesenkt, dass normalerweise nicht schmerzhaft Reize diese Nervenfasern erregen können. Die resultierende Hyperalgesie und Allodynie tragen der besonderen Schutzbedürftigkeit des

geschädigten Gewebes Rechnung und können daher als adaptive Reaktion angesehen werden. Grundlage dieser Sensibilisierung ist die Wirkung von zahlreichen Mediatoren auf die Nervenfasern. Sie aktivieren Ionenkanäle oder metabotrope Rezeptoren, die dann ihrerseits die Empfindlichkeit der Ionenkanäle beeinflussen. Darüber hinaus bilden sensibilisierte Nozizeptoren eine Ruheaktivität aus, und sie sind in der Lage, eine supranormale Antwort auf überschwellige Reize zu erzeugen (s. Abbildung 1-2) (Devor & Pappaport 1990; Deor et al. 1994). Die periphere Sensibilisierung führt dazu, dass auch Neurone des Zentralnervensystems sensibilisiert werden (s. zentrale Sensibilisierung).



**Abbildung 1-2: Pathomechanismen zum neuropathischen Schmerz**

**Sympathisch afferente Koppelung:** Eine andere Ursache für die Entstehung von neuropathischem Schmerz stellt die unter normalen Umständen nicht vorhandene Interaktion zwischen sympathischem Nervensystem und den verletzten primären Afferenzen dar, die plötzlich überempfindlich auf die Freisetzung von Norepinephrin durch postganglionäre sympathische Neurone werden. Dies findet sowohl auf Höhe der absteigenden Bahnen des Mittelhirns und Hirnstamms zur

Hinterhornwurzel statt als auch möglicherweise direkt in einem gemischten peripheren Nerv. Geschädigte primäre nozizeptive Neurone exprimieren noradrenerge Rezeptoren ( $\alpha_2B$ ), so dass aus sympathischen Fasern freigesetztes Noradrenalin die Afferenzen nachhaltig aktivieren kann (s. Abbildung 1-2). Der Schmerz wird durch eine Vielzahl verschiedener Neurotransmitter und neuronal aktiver Substanzen vermittelt, wie zum Beispiel ADP und ATP des noradrenergen Systems. Außerdem führt eine mechanische Nervenläsion zur Aussprossung sympathischer postganglionärer Fasern im Spinalganglion. So entsteht eine funktionelle Kopplung zwischen sympathischer Aktivität und afferenten Somata, die die periphere und zentrale Sensibilisierung verstärkt und den Schmerz wahrscheinlich langfristig unterhalten (Baron et al. 1996; Wasner et al. 1998; Baron & Janig 1998; Baron et al. 1999).

**Entzündung des peripheren Nerven:** Das die peripheren Nerven umgebende Bindegewebe wird von nozizeptiven primären afferenten Nervenfasern innerviert. Diese Nervi nervorum erreichen den Nervenstamm mit dem neurovaskulären Bündel. Die Tatsache, dass einige Neuropathien mit einem Druckschmerz im Bereich des betroffenen Nervenstammes einhergehen und nicht in das Innervationsterritorium projizieren, sprechen für eine Rolle dieser epineuralen und perineuralen Nervi nervorum bei neuropathischen Schmerzen. Nach experimentellen Nervenläsionen bei Ratten konnte eine Makrophagenaktivierung und eine Proliferation der endoneuralen Blutgefäße im peripheren Nerven und in den Spinalganglien nachgewiesen werden. Das Cytokon TNF- $\alpha$  (Tumor-Nekrose-Faktor), das in aktivierten Makrophagen produziert wird, könnte an der Entstehung des Schmerzes und der mechanischen und thermischen Hyperalgesie beteiligt sein. Es konnte nachgewiesen werden, dass TNF- $\alpha$  die ektopische Aktivität im primär afferenten Nozizeptoren verstärken kann (Sommer & Myers 1996; Sorkin et al. 1997; Sommer et al. 1998).

**Zentrale Sensibilisierung:** Eine anhaltende Aktivität in peripheren nozizeptiven C-Fasern induziert dynamische neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem mit der Folge, dass die

zentralen nozizeptiven Neurone verstärkt auf C-Faser-Aktivität antworten (wind-up) und nun auch durch niederschwellige Mechanorezeptoren und eventuell Kaltrezeptoren ( $A\beta$ - und  $A\delta$ -Fasern) erregt werden können (verschiedene Formen der Allodynie). Diese sogenannte zentrale Sensibilisierung entsteht durch die Wirkung erregender Aminosäuren und Tachykininen, freigesetzt aus den zentralen Endigungen der C-Fasern und aus Interneuronen, auf glutaminergen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren und Neurokinin-Rezeptoren der Hinterhornneurone. Die Aktivierung der Ionenkanäle führt zu einem Anstieg der NMDA-Rezeptorsensitivierung. Es werden vermehrt NMDA-Rezeptoren exprimiert, die Glutamatspiegel steigen (erregender Transmitter), und es wird mehr Substanz P freigesetzt. Die Freisetzung der erregenden Neurotransmitter Glutamat und Aspartat aktiviert auf spinaler Ebene die NMDA-Rezeptoren. Die überschießende Aktivierung der NMDA-Rezeptoren führt zur neuronalen Sensibilisierung im Rückenmark und hier vor allem bei den aufsteigenden Bahnen der sensorischen Hinterwurzeln. Die zentrale Sensibilisierung ist ein wichtiges Element des neuropathischen Schmerzes. Diese wird durch den kontinuierlichen Input ektop feuender und veränderter C-Fasern aufrechterhalten, die ihre Fehlinformation ans ZNS fortleiten und die zentralen Neurone übererregbar machen. Somit ist es in Folge möglich, dass diese Neurone auch ohne stimulierenden Input Aktionspotenziale feuern. Möglicherweise wird dieses Fehlverhalten unter anderem durch die vermehrte Expression von  $Na^+$ -Kanälen aufrechterhalten. Als Langzeiteffekt dieser veränderten Neurone resultiert eine erniedrigte Schmerzschwelle für die Schmerzwahrnehmung. Der entscheidende Faktor, der die zentrale Sensibilisierung initiiert, ist eine intensive noxische Stimulation in der Akutphase. Die Veränderungen können innerhalb von Minuten entstehen. Im weiteren Verlauf kann sich der zentrale Prozess verselbständigen und unabhängig von der Peripherie fortbestehen (Woolf & Thompson 1991) (s. Abbildung 1-2). Besteht die Aktivität in peripheren nozizeptiven C-Fasern fort, beginnen auch die  $A\beta$ -Berührungsfasern nozizeptive Neuropeptide (Substanz P) zu produzieren, so dass jetzt Aktivitäten in  $A\beta$ -Fasern

ausreichen, um die zentrale Sensibilisierung zu unterhalten (Neumann et al. 1996). Die Folge könnte eine Chronifizierung des Schmerzes durch jeden Berührungseiz sein. Der eigentliche Auslöser (Aktivität in nozizeptiven C-Fasern) ist jetzt nicht mehr erforderlich. Die zentrale Sensibilisierung chronifiziert, auch wenn die Ursache in der Peripherie behoben ist.

**Anatomische Reorganisation im Hinterhorn:** Insbesondere bei schweren Läsionen der peripheren Nerven kann der initialen Sensibilisierung eine Degeneration der nozizeptiven C-Fasern folgen. Durch den Untergang nozizeptiver Neurone kann eine strukturell-anatomische Reorganisation synaptischer Strukturen im Hinterhorn ausgelöst werden, so dass intakte Berührungsaferenzen (A $\beta$ -Fasern) anatomisch neue Verbindungen mit zentralen nozizeptiven Neuronen ausbilden (Woolf et al. 1992) (s. Abbildung 1-2). Durch diese Fehlverschaltung wird Aktivität in Berührungsaferenzen zu Schmerz. Diese anatomischen Verbindungen sind wahrscheinlich irreversibel. Je mehr C-Afferenzen in der Akutphase untergehen, um so ausgeprägter ist die synaptische Reorganisation und um so heftiger das chronische Schmerzsyndrom (Baron & Saguer 1993).

**Zentrale Disinhibition – Kältehyperalgesie:** Kältereize werden normalerweise über A $\delta$ -Fasern geleitet, der Kälteschmerz über nozizeptive C-Fasern. Bei einigen Neuropathien kommt eine Kältehyperalgesie paradoxerweise in Kombination mit einer Kältehypästhesie vor. Hierbei liegt wahrscheinlich eine selektive Schädigung der kältesensiblen A $\delta$ -Fasern vor, mit dem Resultat einer verminderten Wahrnehmung der nichtschmerzhaften Kältereize. Die Schwelle für Kälteschmerz ist dagegen erniedrigt; der Schmerz wird paradoxerweise als heiß und brennend empfunden. Der pathophysiologische Mechanismus ist am ehesten in einer Disinhibition der nozizeptiven Verarbeitung durch den Wegfall des A $\delta$ -Input begründet (Ochoa & Yarnitsky 1994) (s. Abbildung 1-2).

**Kortikale Reorganisation:** In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass es in Folge der peripheren und zentralen Sensibilisierung auch auf höheren zerebralen Strukturen zu Veränderungen kommen kann. So

konnten mit Hilfe des Einsatzes von bildgebenden Verfahren beispielsweise plastische Veränderungen im primär somatosensorischen Kortex (SI), von Phantomschmerzpatienten nachgewiesen werden (Flor et al. 1995; Birbaumer et al. 1997; Flor et al. 1998; Montoya et al. 1998; Grüsser et al. 2001). Die Reorganisation zeigte sich in einer bedeutsamen Verschiebung der kortikalen Lippenrepräsentation, hin zur ehemaligen Handrepräsentation. Während bei den Patienten mit Phantomschmerz ein starke Korrelation zwischen der Intensität des Schmerzes und dem Ausmaß der plastischen Veränderung in der Repräsentation von SI zu beobachten war, erwies sich die Lippenrepräsentation bei schmerzfreien Amputierten, wie auch bei gesunden Probanden auf beiden Hemisphären als symmetrisch (Flor et al. 1995). Darüber hinaus gibt es zahlreiche Belege dafür, dass eine Amputation beim Menschen nicht nur zu einer Reorganisation in SI führt, sondern auch zu beträchtlichen plastischen Veränderungen im motorischen System (Hall et al. 1990; Cohen et al. 1991; Fuhr et al. 1992; Kew et al. 1994; Ojemann & Silbergeld 1995; Pascual-Leone et al. 1996; Chen et al. 1998; Röricht et al. 1999). Auch hier konnte eine Korrelation zwischen Schmerzintensität und Ausmaß kortikaler Reorganisation im motorischen System nachgewiesen werden (Lotze et al. 1999; Lotze et al. 2001). Bisläng ist noch wenig darüber bekannt, wie es möglich wäre, diese funktionelle Reorganisation zu verhindern. Zum Phantomschmerz gibt es Befunde, die darauf hindeuten, dass der häufige Gebrauch einer myoelektrischen Prothese mit einem reduzierten Schmerzerleben und einer reduzierten Reorganisation in SI und MI einhergeht (Lotze et al. 1999).

### **1.5 Differentialdiagnostik**

Neben den neuropathischen Schmerzen gibt es noch eine weitere Form chronischer Schmerzen, die nozizeptiven bzw. Nozizeptorschmerzen. Dem neuropathischen und nozizeptiven Schmerz liegen unterschiedliche Entstehungsmechanismen zugrunde und erfordern dem entsprechend unterschiedliche therapeutische Interventionen. Zu den nozizeptiven Schmerzen werden chronische Schmerzen nach Gewebetraumen gezählt, bei denen die peripheren und zentralen neuronalen Strukturen der

Nozizeption intakt sind. Der Nozizeptorschmerz entsteht durch die Erregung spezifischer Nervenendigungen, durch Hitze, chemische Substanzen oder mechanische Reize. Zum nozizeptiven Schmerz gehören z.B. alle chronischen Entzündungsschmerzen, viszerale Schmerzen, die meisten Komponenten chronischer Rückenschmerzen und die meisten Komponenten von Tumorschmerzen. Die Signalverarbeitung der physikalischen, chemischen und noxischen Reize, durch die peripheren nozizeptiven Neurone und die zentrale Verarbeitung dieser Impulse, sind bei diesen Schmerzen verändert. Diese Veränderungen äußern sich funktionell in der Sensibilisierung peripherer und zentraler nozizeptiver Neurone und in Veränderungen der Expression von Transmittern und ihren Rezeptoren. Die zentralen Veränderungen werden durch die Veränderungen der peripheren nozizeptiven Neurone induziert. Sie sind vermutlich auch bei längerer Dauer reversibel, wenn die Schmerzen kausal am peripheren nozizeptiven Neuron behandelt werden. In Tabelle 1-3 sind die wichtigsten Unterschiede der beiden Schmerzarten nochmals zusammengefasst.

**Tabelle 1-3: Phänomenologische Unterschiede zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerz.**

<b>Nozizeptiver Schmerz</b> <b>(nozizeptives System intakt)</b>	<b>Neuropathischer Schmerz</b> <b>(nozizeptives System gestört)</b>
<p><b>Dauerschmerz</b> (meist dumpfer, drückender, stechender oder krampfartiger Charakter) bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewebeverletzungen (Band-, Bewegungsapparat, Muskulatur, Wirbelsäule)</li> <li>- bei Entzündungen (rheumatische Erkrankungen, Myositis)</li> <li>- viszerale Schmerzen: Herz (Angina pectoris)</li> </ul>	<p><b>Missempfindungen</b> (Parästhesien, Dysästhesien)</p> <p><b>Brennende Dauerschmerzen</b> (diabetische Polyneuropathie)</p> <p><b>Einschiessende Schmerzattacken</b> (z.B. Trigeminusneuralgie)</p> <p><b>Evozierte Schmerzen</b></p> <p><b>Hyperalgesie</b> (schmerzhafter Reiz wird verstärkt)</p>

Herz (Angania pectoris), Gastrointestinaltrakt, Nieren (Kolik)  - Spannungskopfschmerzen  - Tumorschmerzen	wahrgenommen)  <b>Allodynie</b> (nichtscherzhafter Reiz wird als Schmerz empfunden)
--	---

## **1.6 Diagnostik**

Die Diagnostik neuropathischer Schmerzen umfasst spezifische neurologische Leistungen, wie eine umfassende neurologische Anamnese und exakte neurologische Untersuchung, einschließlich der Erfassung und Bewertung spezifischer Phänomene des neuropathischen Schmerzes, sowie die klassischen neurophysiologischen Untersuchungen. Spezielle Maßnahmen, wie die quantitative sensorische Testung (QST), laserevozierte Potentiale (LEP) und die funktionelle Bildgebung (PET, fMRT, MEG) können, allerdings nur mit ungewöhnlich großem zeitlichen und apparativen Aufwand, zum Einsatz kommen.

## **1.7 Therapie**

### **1.7.1 Pharmakologische Therapie**

Die beste Therapiestrategie wäre, den neuropathischen Schmerz an seinem Entstehungsort zu behandeln. Aufgrund der unterschiedlichen, einander gegenseitig beeinflussenden Mechanismen der neuropathischen Schmerzentstehung, und der zum Teil irreversiblen funktionellen und strukturellen Veränderungen stellt die Behandlung von neuropathischen Schmerzen aber ein besonders schwieriges Problem dar. Daher können bei der Therapie des neuropathischen Schmerzes eine Vielzahl von unterschiedlichen Medikamenten zum Einsatz kommen, die individuell ganz unterschiedlich ihre Wirksamkeit zeigen. Bislang gibt es aber noch kein Medikament erster Wahl, das zuverlässig zu einer langfristigen Linderung der Schmerzen beiträgt. Im folgenden sollen die wichtigsten Substanzen beschrieben werden, zu denen kontrollierte Effektivitätsstudien zur Behandlung des neuropathischen Schmerz vorliegen.

**Lokalanästhesie:** Lidocain wird in der Medizin als gut und schnell wirksames örtliches Betäubungsmittel häufig eingesetzt. Hierzu wird es entweder in das Gewebe eingespritzt, um so ein kleineres Areal zu betäuben, alternativ kann man dieses Medikament auch in den Bereich eines Nervs spritzen, um so dessen Versorgungsgebiet zu betäuben. Das Medikament sollte 1 bis 3 Minuten einwirken, dann ist eine ausreichende Lokalanästhesie gegeben. Die Wirkdauer ist dosisabhängig und beträgt 1 bis 3 Stunden. Die kurzfristige Effektivität von Lidocain bei der Behandlung von neuropathischem Schmerz konnte in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen werden (Tremont-Lukats et al. 2006). Die Schmerzreduktion der Regionalanästhesie hielt dabei maximal vier Stunden nach Therapie an.

**NMDA-Rezeptorantagonisten:** Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen wird einer veränderten glutamatergen Transmission im zentralen Nervensystem eine vorrangige pathophysiologische Bedeutung zugemessen. Ergebnisse aus Versuchen mit verschiedenen etablierten Tiermodellen zeigen, dass sich Substanzen, die entweder die postsynaptischen Glutamatrezeptoren blockieren oder die Glutamatfreisetzung hemmen, positiv auf verschiedene Parameter auswirken (Suzuki et al. 2001). Es gibt klinische Studien zu den NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin, Amantadin, Memantin, Dextromethorphan. Hierbei zeigt sich, dass diese Substanzen überwiegend in der Lage sind, neuropathische Schmerzen zu vermindern. Wesentliche Nebenwirkungen der NMDA-Rezeptorantagonisten sind Halluzinationen und Agitiertheit, wohingegen die Natriumkanalblocker Müdigkeit und Schwindel verursachen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Glutamatantagonisten sicherlich nicht Mittel der ersten Wahl, stellen jedoch bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit der klassischen Substanzen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eine gute Alternative dar.

In mehreren kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von intravenösem (Gottrup et al. 2006), wie auch subkutan verabreichtem Ketamin (Kingery 1997) bei der Behandlung von neuropathischem

Schmerz belegt werden. In einer Literaturübersichtsarbeit wurde der analgetische Effekt von Ketamin bei der Behandlung von Patienten, die eine Palliativ-Therapie erhielten, nachgewiesen. Dieser Effekt konnte insbesondere in Kombination mit Opioiden gefunden werden (Legge et al. 2006).

Zur Wirksamkeit des Memantine liegen eher widersprüchliche Befunde vor. So konnten Maier und Mitarbeiter bei der Behandlung von Phantomschmerzpatienten eine Wirksamkeit des Memantine zeigen (Maier et al. 2003), während andere Autoren keine signifikante Schmerzreduktion bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen nachweisen konnten (Eisenberg et al. 1998; Nikolajsen et al. 2000; Wiech et al. 2004).

Effektivitätsstudien zum Dextromethorphan zeigten je nach untersuchter Patientengruppe ebenfalls unterschiedliche Effekte. In einer kontrollierten Studie bei Patienten mit Trigeminusneuralgie konnte durch den Einsatz von hochdosiertem Dextromethorphan keine bedeutende analgetische Wirkung nachgewiesen werden (Gilron et al. 2000). Auch bei Patienten mit Postherpetischer Neuralgie konnte keine bedeutsame Schmerzreduktion erzielt werden (Sang et al. 2002), während bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie ein signifikanter analgetischer Effekt aufgezeigt werden konnte (Sang et al. 2002; Carlsson et al. 2004). Dieser konnte allerdings auch nur mit einer sehr hohen Dosis erzielt werden, was wiederum mit starken Nebenwirkungen verbunden ist.

Für den klinischen Einsatz von Amantadin liegen derzeit nur sehr wenige kontrollierte Studien vor. Diese konnten bei Diabetikern mit peripheren neuropathischen Schmerzen und Krebspatienten mit operationsbedingten neuropathischen Schmerzen, zumindest einen kurzfristigen analgetischen Effekt, der bis zu einer Woche anhalten kann, nachweisen (Pud et al. 1998; Amin & Sturrock 2003).

**Opioide:** Lange Zeit war die Behandlung mit Opioiden, aufgrund der starken Abhängigkeitsgefährdung und der massiven Nebenwirkungen, der Akutschmerztherapie vorbehalten, und in der chronischen

Schmerztherapie der Behandlung von Tumorschmerzen. Heute ist die Opioid-Therapie nicht maligner Schmerzen allgemein akzeptiert. Bestimmte Opioide wie zum Beispiel Methadon sind nur zentral wirksam, aber in der Lage, als NMDA-Rezeptorantagonisten zu fungieren und somit gegen den neuropathischen Schmerz wirksam zu sein. Cherny und Mitarbeiter (Cherny et al. 1994) beschrieben, dass neuropathische Schmerzen scheinbar wenig sensibel auf Opioide reagieren, das bedeutet, dass im Vergleich zu nozizeptiven Schmerzen höhere Dosierungen erforderlich sind, was wiederum mit einem hohen Auftreten von Nebenwirkungen verknüpft ist. Die Beobachtung, dass bei neuropathischen Schmerzen höhere Dosierungen von Opioiden erforderlich sind wurde durch viele andere Studien bestätigt (Portenoy et al. 1990; Rowbotham et al. 2003; Eisenberg et al. 2005)

**Antikonvulsiva:** Die meisten Antikonvulsiva haben Na<sup>+</sup>-Kanalblockierende Wirkung, die vorwiegend in peripheren afferenten Nervenfasern die Weiterleitung hemmt. Sie haben jedoch auch zentrale Wirkung, wo sie membran-stabilisierend wirken. Bei neuropathischen Schmerzen ist das Antikonvulsiva Gabapentin am besten untersucht. In einer Vielzahl von human- und tierexperimentellen Studien konnte dessen analgetische Wirksamkeit bei neuropathischen und entzündlichen Schmerzen belegt werden (Serpell 2002; Singh & Kennedy 2003; Backonja & Glanzman 2003; Levendoglu et al. 2004; Bennett & Simpson 2004). In einer Meta-Analyse, die 12 randomisierte kontrollierte Studien mit einschloss, wurde die analgetische Wirkung von perioperativ eingesetztem Gabapentin an Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen mussten, untersucht (Hurley et al. 2006). Es zeigte sich, dass die Patienten, die Gabapentin erhielten, bedeutend weniger Schmerzen berichteten als die Kontrollpersonen ohne Gabapentin-Behandlung. Weiterhin konnte bei Patienten mit Gabapentinmedikation nach der Operation eine Reduktion des Opioidgebrauchs beobachtet werden. Demnach scheint die perioperative orale Gabe von Gabapentin eine nützliche Ergänzung in der Prävention von postoperativen Schmerzen zu sein.

**Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):** Nichtsteroidale Antirheumatika (Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Metamizol) dämpfen die Schmerzempfindung bei einer fortdauernden Nozizeptorstimulation und werden zumeist bei entzündlichen Erkrankungen und Tumorschmerzen eingesetzt. Sie blockieren irreversibel die Cyclooxygenase, reduzieren dadurch die Produktion algetischer und proinflammatorischer Arachidonsäure-Metabolite. Ihre schmerzlindernde Wirkung entfalten sie durch die Hemmung der Cyclooxygenase im Rückenmark und wahrscheinlich auch im Gehirn. Bei neuropathischen Schmerzen kann durch diese Substanzen in den meisten Fällen keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden (Cohen & Harris 1987; Max et al. 1988). Dennoch ist ein Behandlungsversuch mit NSAR gerechtfertigt, da ernste Nebenwirkungen bei diesen Substanzen limitiert sind. Kontrollierte Effektivitätsstudien zu dieser Medikamentengruppe beim neuropathischen Schmerz stehen jedoch noch aus.

**Gaba-Agonisten:** Es hat sich gezeigt, dass einige Substanzen, die den Effekt des inhibitorischen Transmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) verstärken und imitieren (Dickenson et al. 1997), neuropathische Schmerzsyndrome bessern können (McQuay 1988; Fromm 1994; DelleMijn & Fields 1994; Drewes et al. 1994; McQuay et al. 1995). Meist kann allerdings keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden. Als Ausnahme kann der Einsatz von Baclofen bei der Trigeminusneuralgie gelten (Fromm 1994). Baclofen ist ein Agonist der GABA-B-Rezeptoren. Präsynaptische Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einer verminderten Freisetzung erregender Aminosäuren im Rückenmark und dadurch zu einer Hemmung zentraler Neurone.

**Psychopharmaka:** Die Substanzklasse der trizyklischen Antidepressiva (TCA), wie z.B. Amitriptylin, Desipramin und Imipramin, Nortriptylin, Clomipramin, Bupropion und das neuere Venlafaxin sind in der Lage, die Freisetzung von Monoaminen zu modulieren und somit inhibitorische Vorgänge an den Hinterwurzeln zu beeinflussen. Die Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme der monoaminergen Transmitter Noradrenalin und/oder Serotonin im Rückenmark (Jett et al. 1997). Diese

Transmitter sind in schmerzhemmenden deszendierenden Bahnsystemen, die vom Hirnstamm bis zum Hinterhorn des Rückenmarks projizieren, enthalten. Durch die erhöhte Transmitterkonzentration wird die nozizeptive Transmission durch das Rückenmark gehemmt. Weiterhin blockieren diese Substanzen spannungsabhängige Natriumkanäle und haben indirekte sympatholytische Eigenschaften. Bei neuropathischen Schmerzen sind die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Amitriptylin und Desipramin am besten untersucht und zeigen eine hohe Effektivität (Saarto & Wiffen 2005; Sindrup et al. 2005).

**Invasive Verfahren:** Bei der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS), einem Gegenstimulationsverfahren, werden periphere Nerven elektrisch über Hautelektroden gereizt. Die Aktivierung schnell-leitender kutaner Afferenzen hemmt die nozizeptive Verarbeitung auf spinaler Ebene. Trotz klinisch guter Erfolge gibt es keine kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen belegen.

Sympathikusblockaden werden häufig mit gutem Erfolg bei der akuten Zosterneuralgie eingesetzt. Obwohl die Hemmung des Sympathikus seit vielen Jahren ein etabliertes Therapieverfahren bei neuropathischen Schmerzen darstellt, gibt es keine ausreichend gesicherten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit (Kingery 1997; Schott 1998).

Die Rückenmarkstimulation (Spinal cord stimulation, SCS) ist nur in ausgewählten Fällen wirksam. In einer kontrollierten Studie führte die SCS zu einer signifikanten Schmerzreduktion (Kumar et al. 1997; Kemler & de Vet 2000). Für eine Einschätzung der Wirksamkeit sind jedoch weitere kontrollierte Studien notwendig.

Weitere Stimulationstechniken, wie die periphere Nervenstimulation mit implantierten Elektroden und die Tiefenhirnstimulation im Bereich des Thalamus und des Lemniscus medialis scheinen in ausgewählten Fällen wirksam zu sein (Hassenbusch et al. 1996).

Alle neurochirurgisch-ablativen Verfahren (Zerstörung des nozizeptiven Systems zur Schmerzausschaltung) wie DREZ-Operationen (dorsal root entry zone) oder Chordotomien (Durchtrennung des Tractus

spinothalamicus) induzieren eine Degeneration von Neuronen und führen damit ihrerseits mit der Zeit zu chronischen Schmerzsyndromen. Diese Verfahren sind nur als Ultima ratio bei Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung gerechtfertigt.

### **1.7.2 Physio- und Ergotherapie**

Physikalische Therapie und Ergotherapie umfassen ein weites Feld von Möglichkeiten und gelten als notwendige Bestandteile einer interdisziplinären Versorgung neuropathischer Schmerzpatienten. Ziel ist es nicht nur Schmerzen zu lindern, sondern Fehlregulationen zu beseitigen, pathologische Bewegungsabläufe zu kompensieren und eine adäquate Funktion zu erhalten. Aus der Vielzahl der angebotenen Therapieformen muss ein Behandlungsplan individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden, daher liegen auch keine kontrollierten Studien zur Physio- und Ergotherapie bei diesem Krankheitsbild vor.

### **1.7.3 Psychotherapie**

Chronischer Schmerz ist nur vor dem Hintergrund eines „bio-psycho-sozialen Krankheitskonzepts“ zu verstehen. Die Psychotherapie spielt in einem abgestimmten Therapiekonzept aus pharmako-, physio-, ergo-, sozio- und psychotherapeutischen Behandlungsangeboten eine bedeutende Rolle. Neuropathische Schmerzen führen zu einer raschen Chronifizierung mit oft sehr langem Krankheitsverlauf. Dieser geht meist mit psychischen Begleitreaktionen in unterschiedlichem Ausmaß einher (depressive Beschwerden, vegetative Symptome, störende Sinneswahrnehmungen etc.). Eine Psychotherapie ist vielfach unumgänglich und für den Erfolg eines multimodalen Therapiekonzepts mitentscheidend, da sie meist zu einer verbesserten Compliance und Lebensqualität der Patienten beiträgt. Im Vordergrund steht, dass die Patienten lernen, aktiv mit ihrem Schmerz umzugehen (Schmerzbewältigung). Unterschiedliche Verfahren stehen zur Verfügung. Kontrollierte Studien liegen allerdings nicht vor.

## 2 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom

### 2.1 Historie

1872 beschrieb *Mitchell* (1829–1914) erstmals ein Syndrom, dessen führende Symptome brennende Schmerzen und autonome Störungen in der betroffenen Extremität waren. Er beobachtete es bei verwundeten Soldaten mit peripheren Nervenläsionen und bezeichnete es wegen der typischen Brennschmerzen als Kausalgie (*Mitchell* 1867). Der Wortteil „Kaus“ kommt von *Kausis* und bedeutet brennen, „algie“ kommt von *Algos* und wird mit Schmerz übersetzt. Im Jahr 1900 betreute *Sudeck* (1866–1945) Patienten, die nach Traumen oder Entzündungen an Extremitäten chronische Brennschmerzen entwickelten (*Sudeck* 1900). Er konnte dieses Krankheitsbild als reflektorisch ausgelöste, trophoneurotische Knochenatrophie näher charakterisieren und beschrieb als erster die im Röntgenbild sichtbare häufig anzutreffende periartikuläre Kalksalzminderung. Er interpretierte die Erkrankung als „entgleiste Heilentzündung“ und teilte sie nach röntgenologischen und klinischen Gesichtspunkten in 3 Stadien ein (*Sudeck* 1902). Für das Krankheitsbild setzte sich der Begriff *Morbus Sudeck* durch. Die von *Sudeck* vorgenommene Einteilung wird inzwischen in wissenschaftlichen Arbeiten nicht mehr verwendet. 1936 führte *Evans* den Begriff sympathische Reflexdystrophie ein. Im Zwanzigsten Jahrhundert wurden vermehrt Untersuchungen zur Ätiologie und Pathophysiologie dieses Syndroms unternommen, sowie Studien über mögliche Therapieformen durchgeführt (*Sudeck* 1902; *de Takats & Miller* 1943; *Kozin et al.* 1976; *Blumberg et al.* 1990; *Blumberg* 1992; *Schwartzman* 1993; *Blumberg & Hoffmann* 1994) was zu einer großen Vielfalt der Terminologie beigetragen hat (*Steinbrocker et al.* 1948; *Kozin et al.* 1976; *Ascherl & Blumel* 1981). 1991 wurden in einem Konsens dann mehrere Erkrankungen wie Kausalgie (*Mitchell* 1867), posttraumatische Vasospasmen (*de Takats and Miller* 1943), *Morbus Sudeck* (*Sudeck* 1902), Algodystrophie (*Doury et al.* 1981), Schulter-Hand-Syndrom (*Steinbrocker et al.* 1948) unter dem Begriff der „Sympathischen Reflexdystrophie“ (SRD) (*de Takats and Miller* 1943; *Kozin et al.* 1976; *Schwartzman & McLellan* 1987; *Blumberg* 1991; 1992;

Schwartzman 1993; Jänig 1996) zusammengefasst. Eine Arbeitsgruppe unter Stanton-Hicks und Mitarbeitern, zusammengesetzt aus internationalen Experten, formulierten 1993 anlässlich eines Workshops in Orlando eine rein deskriptiv gehaltene Bezeichnung des Krankheitsbildes und führten somit den Begriff des „Complex Regional Pain Syndrome“ (CRPS) ein (Merskey & Bogduk 1994; Stanton-Hicks et al. 1995). Dieser Ausdruck versucht das Syndrom zu beschreiben aber nicht zu erklären. Es wird vermieden, Prozesse oder Mechanismen in dem Namen zu verwenden, weil es nicht bestätigt werden kann, dass sie die wirkliche Ursache des Geschehens sind. Das Wort „complex“ soll auf die verschiedenen klinischen Phänomene hinweisen. Der Begriff „regional“ meint die distale Beteiligung einer Extremität, wobei der Schmerz („pain“) als Leitsymptom dieses Symptomkomplexes („syndrome“) gilt. Weiterhin wird in der Literatur unterschieden zwischen CRPS Typ I, das der sympathischen Reflex Dystrophie (SRD) entspricht und ohne fassbare Nervenläsion einhergeht, und CRPS Typ II mit Nervenläsion, das der Kausalgie entspricht (Stanton-Hicks et al. 1995). Inzwischen haben Autoren (Birklein & Handwerker 2001) bestätigt, dass es nicht immer möglich ist, eine kleine Nervenverletzung auszuschließen. Da die Symptome und Zeichen, sowie die Behandlung, gleich sind, gibt es selten einen Grund die zwei Typen zu differenzieren. Erst 1994 wurde eine fachübergreifende, rein deskriptive Beschreibung für dieses Krankheitsbild erarbeitet (1994). Nachfolgend wurden weitere Anstrengungen von Wilson (Wilson et al. 1996) und Brühl (Brühl et al. 1999) unternommen um strengere und validere Diagnosekriterien auszuarbeiten.

## **2.2 Definition**

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (engl. Complex Regional Pain Syndrome = CRPS) gehört zu den neurologisch-orthopädisch-traumatologischen Erkrankungen, unter denen sich auch der neuropathische Schmerz subsumieren lässt. Der Begriff CRPS steht als Synonym für die Bezeichnungen: Morbus Sudeck, Sudeck Krankheit, Sudeck'sche Dystrophie, Sudeck-Dystrophie, Algodystrophie, Sympathalgie, Komplexes regionales Schmerzsyndrom, Sympathische

Reflexdystrophie (SRD), Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSD), die nach vorliegendem Konsens nicht mehr benutzt werden.

Unter CRPS versteht man eine schmerzhaftes Erkrankung einer Extremität, meist als überschießende Folge eines Traumas der Extremität, wobei eine Nervenläsion nicht unbedingt nachweisbar ist. Charakterisiert wird das Krankheitsbild neben dem Leitsymptom Schmerz, durch eine Trias aus autonomen (vegetativen und trophischen), motorischen und sensiblen Störungen, deren Komponenten nicht alle gleichzeitig auftreten müssen (Blumberg et al. 1990; Blumberg 1991; Blumberg et al. 1991; Blumberg 1992). Das klinische Erscheinungsbild ist vielfältig, und es ist heutzutage noch kein spezifischer diagnostischer Test für dieses Krankheitsbild verfügbar. Lediglich die Konstellation verschiedener Symptome erlauben die Diagnose. Laut IASP-Klassifikation müssen beim Vorliegen eines CRPS folgende diagnostische Kriterien (1994) erfüllt sein:

- Ständiger, vorwiegend als brennend charakterisierter Schmerz, der verglichen mit dem auslösenden Ereignis überproportional stark ist.
- Schmerzüberempfindlichkeit der Haut gegenüber mechanischen Reizen (Hyperalgesie, Allodynie)
- Der Schmerz ist nicht obligatorisch auf das Versorgungsgebiet eines Nerven (Typ I) oder des geschädigten Nerven (Typ II) begrenzt.
- Die regionalen Schmerzen gehen mit Störungen der Durchblutung und der Schweißsekretion einher. Es treten Ödeme auf.
- Ausschluss: Diagnosen, die das Ausmaß der Schmerzen und Dysfunktionen ursächlich erklären können.

Da sich das Krankheitsbild als sehr uneinheitlich darstellt und sich symptomatisch im Verlauf der Erkrankung sehr verändert, erschien es notwendig, für eine genaue Diagnosestellung sowohl die Anamnese als auch die zum Untersuchungszeitpunkt verifizierbare Symptomatik mit in die Diagnosekriterien einzubeziehen. Da die von der IASP aufgestellten Kriterien bei hoher Sensitivität recht unspezifisch erschienen, erarbeitete

Brühl mit seinen Mitarbeitern 1999 eine neue Definition des CRPS mit exakteren Einschlusskriterien. Die erweiterten Diagnosekriterien von Harden und Brühl erwiesen sich als viel valider (Bruehl et al. 1999; Harden et al. 1999), im Vergleich zu den IASP-Kriterien von Merskey und Bogduk von 1994. Sie legten Wert auf eine Definition, die motorische Störungen und andere aus der Klinik bekannte Charakteristika als typische Symptome des CRPS einschließt. Die vorgeschlagenen Kriterien lauten:

- Anhaltende Schmerzen, die im Verhältnis zum auslösenden Ereignis überproportional stark sind
- Patient berichtet über mindestens ein Symptom in jeder der vier folgenden Kategorien (zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr verifizierbar)
  - **sensorisch:** Hyperalgesie, Allodynie
  - **vasomotorisch:** Temperaturunterschiede, Veränderungen oder Asymmetrien in der Hautfarbe
  - **sudomotorisch / Ödem:** Veränderungen der Schweißproduktion, Ödembildung
  - **motorisch / trophisch:** eingeschränkte Gelenkbewegung, motorische Beeinträchtigungen hauptsächlich eine aktive und passive Funktionseinschränkung (Schwäche, Tremor, Dystonie), trophische Veränderungen (Haare, Nägel, Haut, Gelenken und Knochen)
- Patient zeigt zum Untersuchungszeitpunkt mindestens ein Symptom in zwei oder mehr der vier oben genannten Kategorien.
- Die Symptome sind distal betont und sind nicht auf das Ausbreitungsgebiet eines Nervs beschränkt.

- Ausschluss anderer Diagnosen, die das Ausmaß der Schmerzen und Dysfunktionen ursächlich erklären können.
- Sind keine Nervenschädigungen nachzuweisen spricht man von **CRPS I**, handelt es sich um Restzustände einer Nervenläsion, bezeichnet man dies als **CRPS II**

Durch die erweiterten Diagnosekriterien ist es möglich eine sehr viel validere Diagnose für CRPS zu stellen. Durch die Anwendung ihrer restriktiveren Kriterien konnten die Autoren in ihrer Untersuchung bei 80% der Fälle eine akkurate Diagnose erzielen (Bruehl et al. 1999).

### **2.3 Epidemiologie**

Die Epidemiologie des CRPS ist nicht gut dokumentiert und die Angaben zu Inzidenz, Prävalenz und Risikofaktoren sind in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben (Ascherl and Blumel 1981). Als Ursache dafür lassen sich zwei Gründe anführen: Erstens fehlten lange klare diagnostische Kriterien. Erst in letzter Zeit wurden solche von der IASP (Stanton-Hicks et al. 1995) publiziert. Zweitens werden einerseits insbesondere milde und atypische Formen oft nicht erkannt und somit nicht diagnostiziert (Bickerstaff & Kanis 1994), andererseits werden gelegentlich Fälle wie Immobilisierungsschäden und Artefakte (Chevalier et al. 1996) als CRPS fehldiagnostiziert.

#### **2.3.1 Inzidenz**

Die aktuelle Inzidenz des CRPS ist unbekannt, und bei den neuesten epidemiologischen Studien schwanken die Angaben über die Inzidenz enorm. Abhängig davon, welche Population in den jeweiligen Studien untersucht wurde finden sich Zahlen zwischen 0,05% und 35% (Purdy & Miller 1992; Geusens & Santen 2000; Perez et al. 2001; Kemler et al. 2001; Bryant et al. 2002). Eine neuere niederländische Studie weist darauf hin, dass die Inzidenz für CRPS bei 0,5 pro 1000 pro Jahr, d.h. 0,05% liegt (Dijkstra et al. 2003). Basierend auf einer Population von 30 Millionen werden in Kanada jährlich 15000 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt, was ebenfalls einer Inzidenz von 0,05% entspricht. In Großbritannien hingegen wurden in einer populationsbasierten Studie 5,46 neu erkrankte

Fälle pro 100 000 Personen und Jahr ermittelt (Sandroni et al. 2003). Dies entspricht einer Inzidenz von 0,005%, was weitaus unter den bisher veröffentlichten Angaben zur Häufigkeit von CRPS Neuerkrankungen liegt.

Besser untersucht ist das Risiko eines posttraumatischen CRPS, denn am häufigsten tritt die Erkrankung als Komplikation eines größeren oder kleineren Traumas auf (Kozin 1997). Daten zum Zusammenhang von Verletzungstyp und Entwicklung eines CRPS stehen von der Schweizer Unfallversicherung (SUVA) zur Verfügung (Fischer 1991). Dabei handelt es sich um Unfalldaten der 1768000 bei der SUVA versicherten Personen aus dem Jahr 1984. Bei 470 000 gemeldeten Unfällen trat bei 0,17% ein CRPS auf. Diese Zahl ist jedoch nicht repräsentativ, da bei der SUVA vor allem werktätige Männer versichert sind und auch die durch Krankheiten auftretenden oder spontan bedingten CRPS-Fälle nicht erfasst sind. In der Literatur wird dieses Risiko auf 0,05% bis 5% geschätzt (Kozin 1986; Bär et al. 1998).

### **2.3.2 Prävalenz:**

Nach Traumen, Nervenläsionen, aber auch Myokard- und Hirninfarkten kommt es in ca. 5% der Fälle zu einem CRPS (Richter & Brackertz 1989).

Relativ gut dokumentiert ist die Prävalenz von CRPS in der Gruppe der Patienten mit distaler Radiusfraktur, für die im allgemeinen in der Literatur ein Risiko von 0,2-11% angegeben wird (Kozin 1997). Gemäß neueren prospektiven Studien entwickelt sich nach einer distalen Radiusfraktur in 24-28% der Fälle ein CRPS (Atkins et al. 1989; Field et al. 1992; Bickerstaff and Kanis 1994; Field & Atkins 1997). Bei peripheren Nervenläsionen kommt es in 2-4% zu einem CRPS (Scadding et al. 1982). Betrachtet man andere Erkrankungen, so findet sich das CRPS relativ häufig bei Patienten mit Hemiplegie (12-27%) (Davis et al. 1977; Braus et al. 1994), Schädel-Hirn-Traumen und zerebralen Insulten (12%) (Gellman et al. 1992). Nach einem Myokardinfarkt dagegen scheint das Auftreten eines CRPS unter 1% zu liegen (Ascherl and Blumel 1981). In ca. 20% der CRPS-Fälle lässt sich jedoch kein Auslöser finden (Salani et al. 1992).

Es wird geschätzt, dass 20–35% (Subbarao & Stillwell 1981; Perez et al. 2001) der Fälle arbeitsunfähig bleiben und nur 20–30% ihre frühere Arbeit in Vollzeit wieder aufnehmen können (Kemler and de Vet 2000).

### 2.3.3 Ätiologie, Risikofaktoren

*Auslöser:* Häufig findet sich in der Vorgeschichte des CRPS ein kleineres oder größeres Trauma und/oder ein operativer Eingriff an den Extremitäten (Kozin 1992b). Aber auch verschiedene Formen von Arthritiden (entzündlich und nicht entzündlich), sowie zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Apoplex, Schädelhirntraumen) und koronare Ischämien (z.B. Myokardinfarkt) finden sich als Auslöser. In einigen Fällen lässt sich lediglich eine Bagatelleverletzung oder aber gar keine fassbare Ursache eruieren (Kozin 1992a). Eine Auflistung möglicher Auslöser nach Schwartzman (Schwartzman and McLellan 1987) und Rothkirch (von Rothkirch et al. 1989) findet sich in Tabelle 2-1.

**Tabelle 2-1: Mögliche Auslöser, die einem CRPS vorausgehen können**

<b>Periphere Ursachen</b>
Frakturen, Distorsionen, Operationen, Weichteiltraumen, Arthritis, Infektionen, Vaskulitis, Tendinitis, Bursitis, Thrombose, Tumorerkrankungen, Aortenverletzungen, Herpes Zoster, Plexusläsionen, Radikulopathie, periphere Nervenläsionen, Nervenkompressionssyndrom, Immobilisation, Myokardinfarkt, Polymyalgia rheumatica, Verbrennung, Erfrierung, Lungenfibrose
<b>Zentrale Ursachen</b>
Schädel-Hirn-Traumen, Hirninfarkte, Hirntumoren, Subarachnoidalblutung, Rückenmarksverletzung, Syringomyelie, Poliomyelitis, Amyotrophe Lateralsklerose, zervikale Osteoarthritis, Myelographie, Spinalanästhesie
<b>Andere Ursachen</b>
Idiopathisch, familiär, Immobilisation, Medikamente, Überbeanspruchung

Bei 55-65% aller Fälle tritt CRPS infolge eines Trauma auf (Drucker et al. 1959; von Rothkirch et al. 1989; Blumberg et al. 1990; Veldman et al. 1993). Unter den vorangegangenen Traumen finden sich am häufigsten Frakturen, so wird deren Häufigkeit in der Vorgeschichte mit 43-67,5% angegeben (Plewes 1956; Schurawitzki et al. 1988; von Rothkirch et al. 1989; Veldman et al. 1993). Unter den Frakturen sind wiederum die Radiusfrakturfrakturen am besten dokumentiert und dominieren mit 32-75% gegenüber den Handwurzelfrakturen (1,3-10,8%) und den Oberarmfrakturen (1,3-7,5%) (Plewes 1956; Schurawitzki et al. 1988; von Rothkirch et al. 1989). Bei 22% tritt die Erkrankung nach einem Weichteiltrauma auf und bei 3-20% nach einem chirurgischem Eingriff (Drucker et al. 1959; Schurawitzki et al. 1988; von Rothkirch et al. 1989; Veldman et al. 1993). In seltenen Fällen finden sich ungewöhnliche Auslöser wie z.B. das Legen einer Infusion in die Jugularvene oder eine intramuskuläre Injektion in die oberen oder unteren Extremitäten (Harden et al. 1999; Allen et al. 1999).

In 25-30% finden sich als Auslöser andere Erkrankungen, wie z.B. Entzündungen, (Drucker et al. 1959; Schurawitzki et al. 1988; Veldman et al. 1993), Myokardinfarkt (Eidecken & Wolferth 1936), zerebralem Insult (Veldman et al. 1993), periphere Nervenkompressionen (von Rothkirch et al. 1989), Schädelhirntraumen und Rückenmarksläsionen (Gellman et al. 1992). In 3-10% der Fälle kann kein vorangehendes auslösendes Ereignis festgestellt werden (Drucker et al. 1959; Schurawitzki et al. 1988; von Rothkirch et al. 1989; Veldman et al. 1993).

**Genetische Faktoren:** In der Literatur finden sich einige wenige Hinweise auf eine genetische Prädisposition, die eine inflammatorische Erkrankung begünstigen. Demnach tritt das CRPS in bis zu 10 % der Patienten wiederholt oder sogar familiär auf (Birklein and Handwerker 2001). In neueren Studien konnte eine Assoziation mit HLA-DR2(15), HLA-DQ1 und HLA-DR13 gezeigt werden (van de Beek et al. 2003). Insgesamt ist die Befundlage hierzu jedoch noch uneindeutig und es bedarf weiterer klinischer Studien, um zu klären ob eine genetische Prädisposition für diese Erkrankung gegeben ist.

**Geschlechtsunterschiede:** Frauen scheinen häufiger als Männer betroffen zu sein, so wird das Verhältnis zwischen Frauen und Männern mit 3:1 angegeben (Purdy and Miller 1992; Veldman et al. 1993). Sandroni und Mitarbeiter (Sandroni et al. 2003) finden in ihrer Untersuchung sogar, dass Frauen vier mal häufiger betroffen sind als Männer.

**Erkrankungsalter:** Die Erkrankung kommt in allen Altersgruppen vor, der Gipfel des Erkrankungsalters liegt zwischen 41 und 46 Jahren (Allen et al. 1999; Sandroni et al. 2003). Im Kindesalter kommt CRPS auch vor, wenngleich viel seltener (Bernstein et al. 1978; von Rothkirch et al. 1989). Bei Kindern sind in der Literatur ca. 200 Fälle beschrieben, Mädchen sind deutlich häufiger betroffen als Knaben. Kinder mit Diabetes haben im Vergleich zu Kindern ohne Diabetes eine höhere Inzidenz von CRPS (Schiller 1989).

**Psychiatrische Erkrankungen:** Die Prävalenz für gleichzeitig vorhandene psychische Störungen bei Patienten mit CRPS bewegen sich zwischen 18 und 64% (Bruehl & Carlson 1992). Psychologische Untersuchungen, welche ein Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV (SKID) verwendeten, zeigten eine hohe Zahl an affektiven Störungen (46%), Angststörungen (27%) und Substanzabhängigkeit (14%) bei Patienten mit CRPS (Rommel et al. 2001). Dabei weichen die Zahlen für die Prävalenz psychischer Störungen bei CRPS nicht sehr von denen ab, die man generell bei chronischen Schmerzpatienten findet (Fishbain 1999). Einige Übersichtsarbeiten haben untersucht, ob die psychischen Erkrankungen Ursache oder Folge des chronischen Schmerzes darstellen (Haddox 1990; Lynch 1992; Bruehl and Carlson 1992). Dabei wiesen die meisten Studien methodische Mängel auf und als Ergebnis schlussfolgerte Lynch (Lynch 1992), dass es keine validen Belege dafür gäbe, dass bestimmte Persönlichkeitseigenschaften oder psychologische Faktoren einen dazu prädisponieren, ein CRPS zu entwickeln. Vielmehr schlossen die meisten Autoren, dass komorbide psychologische Störungen, als Folge des chronischen Schmerzes anzusehen sind (Haddox 1990; Lynch 1992). Auch Versuche eine „CRPS-Persönlichkeit“ nachzuweisen schlugen fehl (Bruehl and Carlson 1992).

Bruehl und Carlson überprüften die Daten von Studien, welche als Persönlichkeitsinventar das Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) einsetzen und schlossen, dass Patienten mit CRPS, wie auch generell Patienten mit chronischen Schmerzen, ihre Wahrnehmung übermäßig auf somatische Vorgänge richten, depressiv sind und die Verdrängung als psychologischen Schutzmechanismus verwenden. Konsistente psychologische Unterschiede zwischen CRPS und nicht-CRPS Schmerzpatienten konnten nicht nachgewiesen werden (Haddox & Abram 1988; Zucchini et al. 1989; DeGood et al. 1993; Nelson & Novy 1996; Bruehl et al. 1996; Ciccone et al. 1997; Monti et al. 1998; Geertzen et al. 1998a; van der et al. 1999).

**Kritische Lebensereignisse:** Das Erleben von kritischen Lebensereignissen stellt einen weiteren Risikofaktor für CRPS dar. Geertzen und Mitarbeiter fanden in ihrer Untersuchung bei Patienten mit CRPS häufiger kritische Lebensereignisse als in einer Kontrollgruppe von Patienten mit Handpathologie. Allerdings schlussfolgerten die Autoren, dass es keinen direkten kausalen Zusammenhang zwischen stressreichen Lebensereignissen oder anderen zugrundeliegenden psychologischen Auffälligkeiten und dem Beginn des CRPS gibt (Geertzen et al. 1998a). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass kritische Lebensereignisse und psychologische Störungen, gemessen mit der „Social Readjustment Rating Scale (SRRS) beziehungsweise dem „RAND 36-item Health Survey“ (RAND-36), bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung existierten und nicht als Folge des CRPS auftraten (Geertzen et al. 1998b).

**Verlauf:** Allen und Mitarbeiter erstellten 1999 eine retrospektive Verlaufsübersicht zur Epidemiologie an 134 CRPS Patienten. Die Autoren berichteten, dass 54% der Patienten Forderungen an ihre berufliche Unfallversicherung stellten und 17% ein Gerichtsverfahren bemühten, welches im Zusammenhang mit ihrer CRPS-Erkrankung stand (Allen et al. 1999). Die Auswirkungen eines Prozesses auf Schmerzstärke und die klinischen Verläufe sind jedoch nicht bekannt.

**Betroffene Region:** Die obere Extremität ist im Verhältnis zur unteren doppelt so häufig betroffen. In 90% findet man eine Ausbreitung der Symptome auf die benachbarten Areale, in einigen Fällen findet man auch eine Generalisierung auf den ganzen Körper (Veldman et al. 1993). Die dominante Körperhälfte ist nicht gehäuft betroffen (Bickerstaff and Kanis 1994).

## **2.4 Klinisches Bild**

Das klinische Bild des CRPS ist wie schon erwähnt sehr vielfältig und der Erkrankungsverlauf kann sich individuell sehr unterschiedlich darstellen (Jänig 1996). Aus diesem Grund wird neuerdings international empfohlen auf die klassische Stadieneinteilung nach Sudeck (s. Tabelle 2-2) zu verzichten (Sudeck 1902; Blumberg et al. 1991; Veldman et al. 1993). Auch die Unterscheidung zwischen CRPS I und CRPS II, die sich aus der jeweils vorliegenden Ätiologie ableitet (s. Tabelle 2-3), wird heute in wissenschaftlichen Studien nicht mehr verwendet. Bewährt hat sich nach wie vor die Einteilung nach Blumberg in eine charakteristische Trias aus autonomen, motorischen und sensiblen Störungen, die unabhängig von Krankheitsstadien in kompletter oder inkompletter Ausprägung vorliegen können (Blumberg et al. 1990; Blumberg 1991; Blumberg 1992; Blumberg & Hoffmann 1992; Blumberg et al. 1992; Veldman et al. 1993).

Im Vordergrund der Symptomatik stehen anhaltende Schmerzen im betroffenen Gebiet, deren Ausmaß in keinem Verhältnis zum auslösenden Trauma stehen. Begleitet werden die Schmerzen durch autonome, trophische und motorische Störungen. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu Folgeproblemen wie Knochen- und Gelenksveränderungen. Ebenso werden bei Patienten mit CRPS psychische Symptome beschrieben, die möglicherweise sekundär als Folge der meist chronisch verlaufenden Erkrankung hervorgerufen werden (Lynch 1992).



42jährige Patientin beklagt nach distaler Radiusfraktur neben intensive Schmerzen Funktionsstörungen an der rechten oberen Extremität. Sichtbar ist eine starke Ödem-bildung, Glanzhaut und Verfärbungen, die lokal begrenzt sind.

**Abbildung 2-1: Typisches Bild eines akuten CRPS**

**Somatosensorische Symptome und Schmerz:** Die Schmerzen werden als heftige, meist brennende, bohrende Spontanschmerzen beschrieben. Sie sind schlecht lokalisierbar, werden jedoch häufig in der Tiefe wahrgenommen. Unter Orthostasebedingungen und durch Bewegung können die Schmerzen verstärkt werden. Häufig treten evozierte Schmerzen auf, die sich zum einen in einer gesteigerten Schmerzempfindung auf schmerzhafte Reize bei insgesamt herabgesetzter Schmerzschwelle (Hyperalgesie) zeigen, zum anderen findet sich eine Schmerzempfindung schon bei leichten, normalerweise nicht schmerzhaften Berührungen sowie Wärme- und Kälteapplikation (Allodynie) (Stanton-Hicks et al. 1995; Birklein et al. 2000). Ebenso findet sich oft eine Hyperpathie, die sich in einer schmerzhaften Überempfindlichkeit gegenüber allen örtlichen Reizen zeigt, wobei die Schmerzschwelle insgesamt erhöht ist und der Schmerz meist über die Reizezeit hinaus anhält. In einigen Fällen werden die Hyperästhesien durch andere Missempfindungen wie einem Taubheits- oder Fremdheitsgefühl (Neglect-Syndrom) in der betroffenen Extremität begleitet (Veldman et al. 1993).

**Autonome (sympathische) Symptome:** Die autonomen Störungen

zeigen sich in einer veränderten Schweißproduktion (überwiegend Hyperhidrosis) und abnormen Durchblutung, die sich auf die betroffenen Region beschränken (Blumberg 1991). Bei normaler Raumtemperatur finden sich Seitendifferenzen der Hauttemperatur (bis zu 2° Celsius) zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Extremität. Eine Übererwärmung der erkrankten Hand findet sich dabei häufiger als eine Absenkung der Temperatur (Kurvers et al. 1995; Birklein et al. 2000). Bei einem akuten CRPS lassen sich meist starke Ödembildungen sowie livide Hautverfärbungen beobachten (Veldman et al. 1993).

**Trophische Störungen:** In vielen Fällen kann es im akuten Stadium zu einem vermehrten Nagel- und Haarwachstum kommen, was sich im chronischen Verlauf ins Gegenteil kehren kann (Doupe et al. 1944). Die trophischen Veränderungen, die meist erst im fortgeschrittenen Stadium auftreten, zeigen sich in einem verminderten Nagel- und Haarwachstum, fibrotischen und osteoporotischen Veränderungen und einer atrophischen dünnen Glanzhaut (Veldman et al. 1993).

**Motorische Störungen:** In 90 % besteht eine Einschränkung der willkürlichen Kraft aller distalen Muskeln der betroffenen Extremität. Komplexe Bewegungen, wie Faustschluss, Pinzettengriff oder schneller Wechsel der Finger-Daumen-Opposition (Finger-Tapping) sind betroffen. Oft ist die Initiierung einer gezielte Bewegung nur unter hoher wahrgenommener Anstrengung oder visueller Kontrolle möglich. Paresen gehen über das durch passive Einschränkung (Ödem, Kontraktur, Schmerz) erklärbare Ausmaß hinaus. Die Muskeleigenreflexe sind meist normal. Bei etwa 50% der Patienten mit CRPS der oberen Extremitäten findet sich ein feinschlägiger Tremor, selten zeigen sich Myoklinie und Dystonie (Ascherl and Blumel 1981; Schwartzman and McLellan 1987; Kissling & Sager 1990; Deuschl et al. 1991) (Blumberg et al. 1990).

**Gelenk - und Knochenveränderung:** Die Beteiligung der peripheren Gelenke führt bei manchen Patienten als prognostisch ungünstiges Zeichen sehr rasch zu einer Versteifung peripherer Gelenke (Ascherl and Blumel 1981; Atkins et al. 1989). Typisch ist die „Affenhand“ mit Beugung im Handgelenk, überstreckten Fingergrundgelenken verbunden mit

Streckdefiziten in den Fingermittelgelenken. Fleckige Knochenentkalkungen treten nach Wochen bis Monaten auf. Die Veränderungen im Knochenstoffwechsel sind für die Diagnose der Erkrankung richtungsweisend (Drucker et al. 1959; Veldman et al. 1993).

**Psychische Symptome:** Zu beobachten sind neben einer erhöhten Ängstlichkeit auch Depressivität und Affektlabilität. Häufig finden sich psychosomatische Störungen und Körperwahrnehmungsstörungen. Im Verhalten zeigt sich häufig entweder eine Bagatellisierung oder aber eine Katastrophisierung sowie autoaggressives Verhalten und „Vernachlässigung“ (Pollack et al. 1980; Veldman et al. 1993; Geertzen et al. 1994).

***Tabelle 2-2: CRPS - Einteilung nach Schweregrad***

Die Einteilung in Schweregrade ist nicht immer trennscharf, da sich einzelne Symptome überschneiden können und das Fortschreiten der Erkrankung interindividuell sehr unterschiedlich ist.

**Grad 1** (Akutes Stadium): Umschriebener Schmerz am Ort der Verletzung, Hyperästhesie, weiche Ödeme, Muskelkrämpfe, Bewegungseinschränkungen, Hyperhidrosis

**Grad 2** (Dystrophisches Stadium): Zunehmender, diffuser werdender Schmerz, induriertes Ödem, Wachstumsstörungen von Haaren und Nägeln, Osteoporose, beginnender Muskelschwund

**Grad 3** (Atrophisches Stadium): Nicht mehr lokalisierbarer Schmerz, irreversible Gewebsatrophie, Generalisierung der Beschwerden

***Tabelle 2-3: CRPS - Einteilung nach Ätiologie***

**CRPS Typ I** (Synonym: SRD, Morbus Sudeck): CRPS, das nach Trauma oder Immobilisation einer Extremität auftritt, jedoch ohne spezifische Nervenschädigung

**CRPS Typ II** (Synonym: Kausalgie): CRPS, das nach einer Nervenverletzung auftritt, aber nicht notwendigerweise auf den Ort der Verletzung beschränkt ist.

Wie oben schon erwähnt kann der phasenhafte Krankheitsverlauf individuell sehr variieren. Die Symptome können zu einem beliebigen Zeitpunkt in ganz unterschiedlicher Zusammenstellung auftreten. Zu Beginn der Erkrankung ist meist das Bild einer starken Entzündungsreaktion an der betroffenen Extremität zu beobachten. Milde Verlaufsformen können nach Wochen spontan zurückgehen. In anderen Fällen nimmt die Erkrankung an Intensität zu und kann schließlich so gravierend werden, dass sie die normale Lebensführung des Patienten stark einschränkt. Mit zunehmender Chronifizierung kann die Erkrankung zu irreversiblen Atrophien der Weichteile, Dystrophien und Gelenkkontrakturen führen (Veldman et al. 1993; Blumberg and Hoffmann 1994; Veldman & Goris 1996).

Meist tritt die Symptomatik akut, direkt nach einem auslösenden Ereignis auf. In manchen Fällen (z.B. Ruhigstellung durch Gipsverband oder Schiene) findet man einen verzögerten Beginn, Wochen oder Monate nach dem vorangegangenen Trauma (Blumberg 1991; Blumberg 1992; Blumberg et al. 1992; Blumberg and Hoffmann 1994; Baron & Maier 1996). Die klinische Symptomatik entwickelt sich, unabhängig von Art und Lokalisation einer vorangegangenen Schädigung, handschuh- bzw. sockenförmig im Bereich der betroffenen Extremität, wobei die Beschwerden vom Ort der vorangegangenen Läsion nach proximal und distal ausstrahlen können, dabei werden auch nicht geschädigte Regionen befallen (Sudeck 1902; Oehlecker 1948; Kozin et al. 1976; Ascherl and Blumel 1981; Jänig 1985; Blumberg 1991; Blumberg 1992; Blumberg et al. 1992; Blumberg and Hoffmann 1994; Baron and Maier 1996). Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch einen Wechsel zwischen Remission und Exzerrbation. In einigen Fällen konnte beobachtet werden, dass die Symptomatik auf andere Extremitäten oder auch auf die andere Körperhälfte übergeht (de Takats and Miller 1943; Steinbrocker et al. 1948; Kozin et al. 1981; Veldman et al. 1993), nicht selten findet sich eine Ausdehnung der sensiblen Symptome auf Körperquadranten oder sogar ganze Körperhälften bis hin zu einer am ganzen Körper auftretenden Generalisierung (Rommel et al. 1999). Es sind aber auch Verlaufsformen

bekannt, bei denen nur eine Erkrankung einzelner Finger beschrieben wurde (Blumberg and Hoffmann 1992).

## **2.5 Pathophysiologie**

Die Pathogenese des CRPS ist nicht vollständig geklärt und wird gegenwärtig kontrovers diskutiert (Ochoa 1992; Jänig 1992). Es wird ein irregulärer Heilungsverlauf des verletzten Gewebes vermutet, jedoch liegen bislang weder zu den genauen Ursachen der autonomen, motorischen und sensiblen Störungen, noch zu deren zeitlichen Auftreten gesicherte Erkenntnisse vor (Mitchell 1867; Sudeck 1902; Oehlecker 1948; Blumberg et al. 1991). Im Wesentlichen gibt es zwei Hypothesen, die die Symptomatik zu erklären versuchen: (1) Die „neurogene Entzündungshypothese“, bei der als entscheidender Mechanismus ein Entzündungsvorgang postuliert wird. Die Hypothese wird gestützt durch die in der Akutphase vorkommenden klassischen Zeichen der Entzündung sowie die therapeutische Wirksamkeit von Kortikoiden (Bushnell & Cobo-Castro 1999). Es liegen jedoch keine Belege für eine bakterielle oder virale Ätiologie vor. Auch konnten Annahmen über die Beteiligung von Autoimmunerkrankungen nicht belegt werden. (2) Die zweite Hypothese geht von einer zentralnervösen Erkrankung aus. Fast alle Symptome folgen einem Ausbreitungsmuster, das typisch ist für zentralnervöse Erkrankungen und werden als Folge von Anpassungsstörungen auf Änderungen äußerer Reize gewertet. Es gibt Hinweise darauf, dass das Netzwerk im Zentralen Nervensystem (ZNS), das somatomotorische Abläufe koordiniert, ebenfalls gestört ist (Frettlöh & Maier 2004).

Trotz dieser Befunde ist die Pathophysiologie des CRPS unvollständig verstanden und mehrere Mechanismen könnten simultan neben einander ablaufen. So wurde vor ein paar Jahren die neurogene Entzündungstheorie durch die Hypothese ergänzt, dass eine hochregulierte Empfindlichkeit von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren für Katecholamine ein CRPS induzieren kann. Deren klinische Bedeutung ist jedoch unklar, es könnte sich um einen sekundären Effekt handeln, z.B. bei Defiziten in der sympathischen Versorgung der Extremität (Arner 1991; Arnold et al. 1993; Drummond et al. 1994; Kurvers et al. 1995; Raja et al. 1996). Es

wird weiter argumentiert, dass die Veränderungen der Durchblutung und Schweißneigung der Haut durch eine zentral bedingte Fehlfunktion des Sympathikus zustande kommen, wobei der genaue Mechanismus hierbei noch im Dunkeln liegt. Durch die Verengung der Gefäße (Vasokonstriktion) kommt es zu einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff (Hypoxie), wodurch vermehrt saure Abbauprodukte anfallen (Azidose), die zu einer Schmerzverstärkung beitragen. Wie beim Phantomschmerz wird auch beim CRPS die kortikale Reorganisation vermutet. Das beschreibt eine Veränderung der einzelnen Repräsentationsbereiche (z.B. für die Hand), wodurch auch die Ausweitung der Schmerzen über ein bestimmtes Nervenversorgungsgebiet hinaus erklärt werden kann.

### **2.5.1 Entzündliche Mechanismen**

Aufgrund der Beobachtungen, dass die Symptomatik des akuten CRPS Entzündungen ähnelt, wurden viele Versuche unternommen, ein inflammatorisches Erklärungsmodell für die Pathophysiologie des CRPS zu bestätigen. Die Koinzidenz von Entzündungszeichen mit trophischen Veränderungen, sowie Schmerz und Hyperalgesie lässt an eine sogenannte „neurogene Entzündung“ denken. Die Erregung primärer Afferenzen (nozizeptiver C-Fasern) führt zur Freisetzung von vasodilatatorisch wirkenden (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) und gefäßpermeabilitätssteigernden Neuropeptiden (Substanz P, SP) aus den Nervenendigungen (Holzer 1998). Die Erregbarkeit der peripheren Nozizeptoren und die Freisetzung dieser Neuropeptide ist beim CRPS gesteigert (Weber et al. 2001). Die vermehrte Ausschüttung hat zur Folge, dass diese nicht mehr in ausreichender Menge abgebaut werden können und somit die neurogene Entzündungsreaktion verlängern. In der Akutphase des CRPS würde dies eine Erklärung für das Ödem, die Übererwärmung und die trophischen Veränderungen (gesteigertes Haar- und Nagelwachstum) bieten (Ravin 1990). Es ist anzunehmen, dass die Neuropeptide auch aus der großen Gruppe der so genannten „stummen“, normalerweise mechanoinsensitiven Afferenzen stammen (Schmelz et al. 2000), die durch das initiale Trauma und die daraus resultierenden

Reparationsvorgänge sensibilisiert werden. Eine Rekrutierung von stummen Nozizeptoren führt zur mechanischen Hyperalgesie (Sieweke et al. 1999). Aber nicht nur in der Peripherie, auch an zentralen Endigungen der primären Afferenzen, dem Hinterhorn des Rückenmarks, werden Neuropeptide freigesetzt. Dort führen diese zu einer Vordepolarisation von zentralen Schmerzneuronen und somit zur zentralen Sensibilisierung mit Verstärkung der Hyperalgesie und Allodynie (Sieweke et al. 1999; Birklein et al. 2000).

### **2.5.2 Beteiligung des sympathischen Nervensystems**

Lange Zeit wurde vermutet, dass das sympathische Nervensystem die Ursache des Schmerzes bei Patienten mit CRPS sei, oder diesen aufrechterhalten würde. Man sprach dabei von einem sympathisch unterhaltenen Schmerz, der durch Sympathikusblockaden und pharmakologische Antagonisten der  $\alpha$ -Adrenorezeptoren-Funktion verändert werden kann. Es zeigte sich jedoch, dass eine sympathische „Überaktivität“ bei CRPS Patienten nicht beobachtet wird und dass sympathische Dysfunktionen und dystrophische Veränderungen nur in einer Teilmenge der Patienten auftritt. Außerdem erwiesen sich bestimmte Therapien (z.B. Sympathikusblockade), die speziell auf das sympathische Nervensystem abzielten, nicht bei allen Patienten als wirksam (Perez et al. 2001; Cepeda et al. 2002). Auch die Argumentation, dass der Schmerz und die CRPS-Symptomatik Folge einer unbehandelten psychiatrischen Erkrankung darstellen oder aber sekundär infolge von Stress durch eine übermäßige sympathische Erregung verursacht wird, konnte nicht bestätigt werden (Lynch 1992). Vielmehr werden die psychischen Beeinträchtigungen, die bei CRPS Patienten häufig zu beobachten sind, als Folge der chronischen Schmerzerkrankung gesehen. Demnach würden die psychischen Störungen eher eine Rolle bei der Intensivierung und Aufrechterhaltung der CRPS-Symptomatik spielen (Geertzen et al. 1998b).

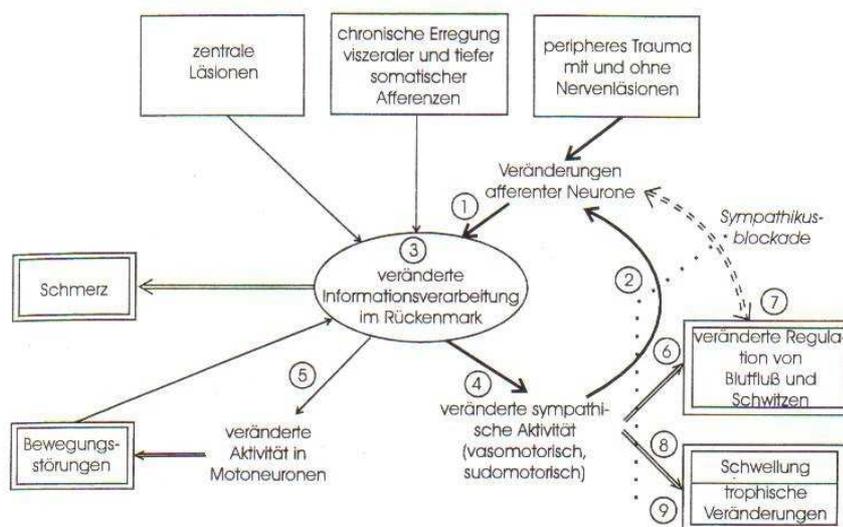
Unser heutiges Verständnis geht davon aus, dass es zum einen zu einer Sensitivierung von nozizeptiven Fasern kommt (Ochoa et al. 1982; Wasner et al. 1998; Woolf & Mannion 1999), und zum andern deuten

etliche Belege darauf hin, dass das sympathische Nervensystem nicht nur in seiner Funktion gestört ist, sondern dass es das Schmerzerleben bei Patienten mit CRPS modulieren kann. Es existieren überzeugende Belege, dass Nervenverletzungen und Gewebeentzündungen mit abnormer Funktionsweise des sympathischen Nervensystems assoziiert sein können. So konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass Nervenverletzungen und Entzündungen zu einer funktionellen Koppelung zwischen sympathisch efferenten und primär sensorisch afferenten Neuronen innerhalb des peripheren Nervensystems führen (Baron et al. 1999). Das Gebiet dieser abnormen sympathisch-sensorischen Koppelung involviert die dorsalen Spinalganglien (dorsal root ganglia, DRG), das Gebiet der Verletzung selbst (z.B. Neurom), oder den Bereich innerhalb des Gewebes, welches durch den verletzten Nerv innerviert wird. Etliche dieser Korrelate existieren auch im Humanbereich. So konnte die Koppelung zwischen sympathischen Efferenzen und nozizeptiven Afferenzen bei peripheren Nervenverletzungen nachgewiesen werden (Shinder et al. 1999). Weiterhin konnte eine Zunahme von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren in der hyperalgetischen Haut von Patienten mit CRPS Typ 1 nachgewiesen werden (Drummond et al. 1996). Demzufolge haben Patienten mit CRPS Typ 1 eine reduzierte sympathische Aktivität, aber eine erhöhte  $\alpha$ -adrenerge Reaktionsbereitschaft in der betroffenen Extremität, was auf eine adrenerge Übersensitivität hindeutet. Diese Übersensitivität wurde nicht mehr beobachtet, wenn die CRPS-Symptomatik nicht mehr erkennbar war.

Ferner kann die Funktionsstörung des sympathischen Nervensystems ihren Ursprung sowohl peripher als auch zentral haben, was die komplexe und weit ausgebreitete Symptomatik, die bei Patienten mit CRPS zu beobachten ist, erklären kann. So haben neuere Studien den Effekt der natürlichen Stimulation des eigenen sympathischen Nervensystems der Probanden auf Spontanschmerz und Hyperalgesie untersucht. Es zeigte sich, dass sympathische Erregung den Schmerz und die Vasokonstriktion in der betroffenen Extremität von Patienten mit CRPS I und II verstärkt

(Drummond et al. 2001). Ferner wurde gezeigt, dass sympathische Aktivität den Spontanschmerz und die räumliche Ausbreitung der mechanischen Hyperalgesie bei Patienten mit CRPS I, die sympathisch unterhaltenen Schmerz zeigen, erhöht (Baron et al. 2002). Diese beiden Untersuchungen waren die ersten, die zeigten, dass physiologische Aktivität des sympathischen Nervensystems das Schmerzerleben bei Menschen, durch endogene Freisetzung von NE aus sympathischen Nervenendigungen, verändern kann. Diese Befunde liefern Hinweise zur Unterstützung des Konzepts eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes, bzw. Schmerz als Folge sympathisch efferenter Aktivität.

Ein allgemeine Hypothese, die eine ganze Reihe von Phänomenen, die bei Patienten mit CRPS beobachtet werden, erklären kann wurde von Jänig (Jänig & Baron 2002) aufgestellt. Nach dieser Hypothese kommt es infolge der Verletzung zu einer Fehlregulation des sympathischen Nervensystems, die den normalen Heilungsverlauf blockiert und stattdessen einen circulus vitiosus von Schmerz und nachfolgender Sympathikusreaktion in Gang setzt (s. Abbildung 2-2). Die klinischen Symptome sind in der Darstellung rechteckig doppelumrahmt, oben stehen die Auslöser, wobei die peripheren Traumen am häufigsten als Auslöser vorkommen.



**Abbildung 2-2: Neuronale Mechanismen zur Entstehung von Schmerz unter Beteiligung des sympathischen Nervensystem.**

(1) Durch das Trauma können afferente Neurone sensibilisiert werden. Sie entwickeln Spontanaktivität und werden verstärkt auf mechanische, thermische und chemische Reize aktiviert. Verletzte afferente Axone können ektopische Impulse ausbilden. Im Falle einer Nervenverletzung können sich die verletzten Neurone biochemisch, morphologisch und physiologisch irreversibel verändern, wenn sie ihre physiologischen Zielgewebe nicht reinnervieren. Diese Veränderung am primär afferenten Neuron ist die Basis für die abnormen spontanen und evozierten Schmerzen (Hyperalgesie, Allodynie).

(2) Noradrenerge sympathische Axone bekommen Zugang zu afferenten Neuronen, so dass afferente Impulse bei Erregung der sympathischen Neurone entstehen können. Normalerweise verlaufen afferente und sympathische Fasern getrennt, bei einer Kopplung kann durch Stress der Schmerz ausgelöst oder verstärkt werden. Diese Kopplung ist pathophysiologisch und kann auf verschiedene Art und Weise stattfinden.

1. Direkte Kopplung: Noradrenalinfreisetzung von Nervenendigungen sympathischer Neurone wirkt auf  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren an den sensorischen Neuronen und bewirkt dadurch eine Steigerung der elektrischen Aktivität und Fortleitung schmerzhafter Impulse.
2. Indirekte Kopplung: Noradrenalin und die Freisetzung anderer Mediatoren (z.B. Prostaglandine) führt zur indirekten Einwirkung auf primär afferente Neurone (d.h. Sensibilisierung). Diese sympathisch-afferente Koppelung ist Grundlage für den therapeutischen Erfolg der Unterbrechung des Sympathikus bei einem Teil der Patienten.

(3) Das Bombardement der afferenten Neurone führt auch auf Rückenmarksebene zu einer veränderten Informationsverarbeitung. Man spricht hier von einer zentralen Sensibilisierung. Diese hat zur Folge, dass nicht nur nozizeptive und nicht-nozizeptive Impulse ins sensorische System übertragen werden, sondern auch ins somato-motorische und sympathische System. D.h. es verändert sich auch die Aktivität der Motoneurone und die sympathische Aktivität.

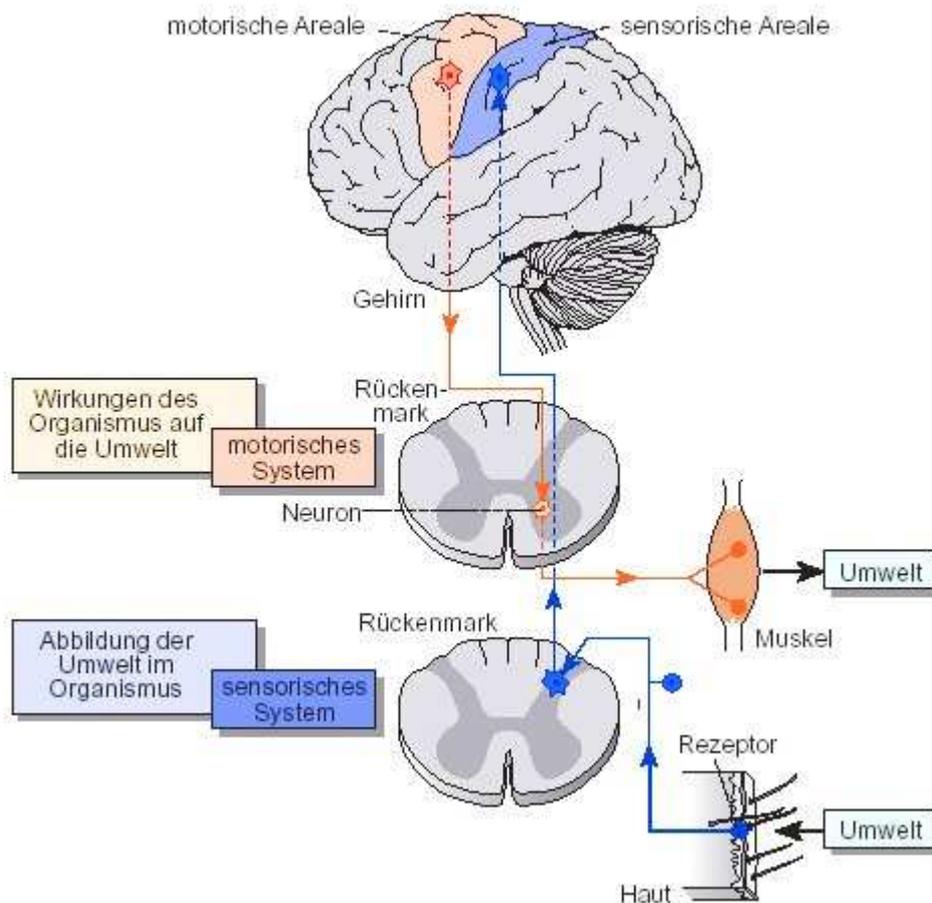
(4) Die veränderten zentralen Signale in den sympathischen Neuronen können zu Störungen der Regulation der Durchblutung und der Schweißdrüsen beitragen. Sie können den sympathisch unterhaltenen Schmerz, der durch die sympathisch afferente Koppelung erzeugt wird, verstärken.

(5) Die

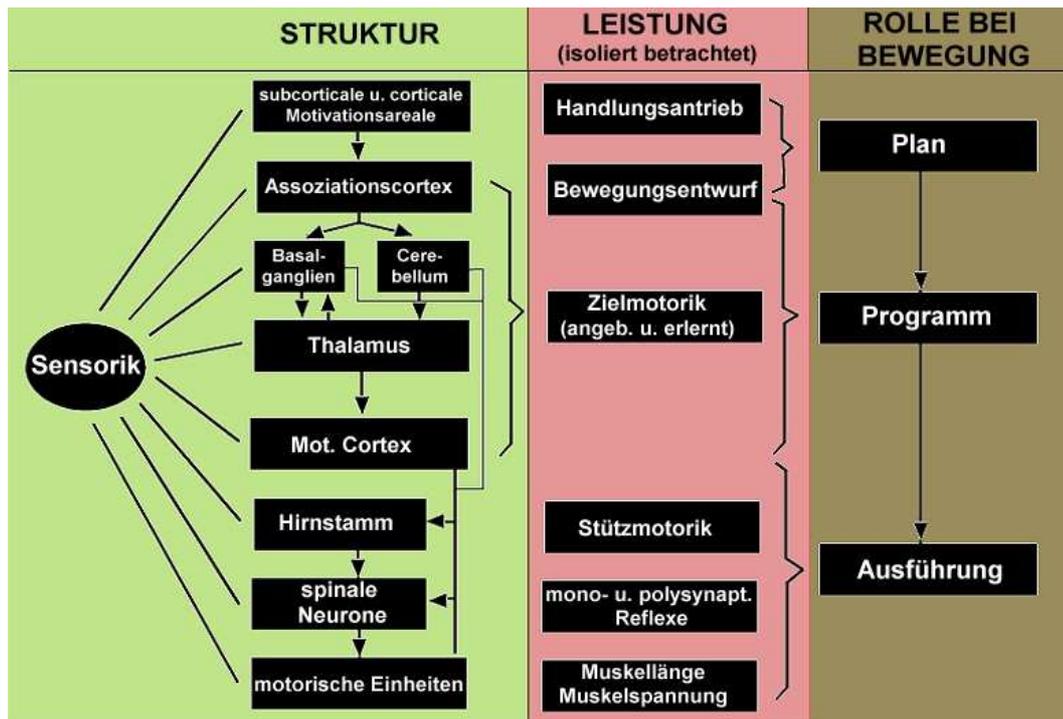
veränderte Aktivität in den Motoneuronen führt zu den motorischen Bewegungsstörungen. (6) Blutgefäße werden nach Nervenläsionen von Vasokonstriktoraxonen denerviert. Denervierte Blutgefäße reagieren verstärkt auf zirkulierende Katecholamine und führen zu Veränderungen des Blutfluss und somit zu den Veränderungen in der Haut und im Gewebe. (7) Diese können auch durch den Einfluss der Veränderung afferenter Neurone bewirkt werden. (8) und (9) Die autonomen Störungen deuten ebenfalls auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems hin. Initial ist der Sympathikotonus vermindert, im Verlauf der Erkrankung könnte dann eine Katecholamin-Supersensitivität der Hautgefäße eine Minderperfusion der betroffenen Extremität und damit einhergehende trophische Veränderungen und Schwellungen erklären.

Es gibt aber auch Anzeichen dafür, dass bestimmte autonome, motorische und sensorische Störungen bei Patienten mit CRPS durch eine Dysfunktion im ZNS verursacht werden, während einige Aspekte des Schmerzes selbst mit abweichenden peripheren Mechanismen in Verbindung stehen können (Baron et al. 1999; Jänig and Baron 2002). Gelegentlich können Dysfunktionen des sensorischen, motorischen und autonomen Nervensystems in bilaterale Strukturen nach unilateraler Nerven- oder Gewebsverletzung involviert sein (Koltzenburg et al. 1999). Zusätzlich konnten einige Untersucher ZNS-Abnormitäten mittels fMRI oder SPECT nachweisen. Neuere Untersuchungen postulieren, dass Patienten mit CRPS eine funktionelle oder strukturelle kortikale Reorganisation entwickeln können und es zu Veränderungen in der zentralen sensorischen Repräsentation kommen kann (Maihöfner et al. 2003). Jedoch ist unklar, ob diese Abnormitäten die Folge des chronischen Schmerzes sind, oder ob sie spezifische Regionen primärer Dysfunktionen im ZNS repräsentieren. Eine neuere Studie erbrachte den neurophysiologischen Beleg für die Beeinträchtigung der zentralen sensomotorischen Integration bei Patienten mit CRPS I (Juottonen et al. 2002). Sensorische Integration ist der Prozess des Ordnen und Verarbeitens sinnlicher Eindrücke, so dass das Gehirn eine brauchbare Körperreaktion und ebenso sinnvolle Wahrnehmung, Gefühlsreaktionen

und Gedanken erzeugen kann. Die sensorische Integration sortiert, ordnet und vereint alle sinnlichen Eindrücke des Individuums zu einer vollständigen und umfassenden Hirnfunktion (Ayres 1992). Die sensorische Integration von Sinneseindrücken erfolgt in Regelkreisen und wird durch innere und äußere Reize in Gang gesetzt und führt zu Reaktionen, die sich insbesondere in motorischen Handlungen zeigen. In diesem Fall spricht man von der sensomotorischen Integration, die eine motorische Anpassungsreaktion erlaubt. Eine gestörte Verarbeitung der Sinneseindrücke kann die Handlungsplanung und das Verhalten insgesamt beeinträchtigen. Abbildung 2-3 zeigt die Verknüpfung zwischen sensorischen Informationen und motorischen Aktionen; aus Abbildung 2-4 geht hervor welche zentralen Strukturen des motorischen Systems an der sensomotorischen Intergration beteiligt sind.



**Abbildung 2-3: Sensorisches und motorisches System**



**Abbildung 2-4: Strukturen des motorischen System, die an der sensomotorischen Integration beteiligt sind**

In der oben genannten Studie von Juottonen (2002) konnte gezeigt werden, dass CRPS Patienten auf taktile Stimulation der Fingerkuppen, auf ihrer schmerzhaften betroffenen Seite, mit einer 25-55% stärkeren SI-Reizantwort reagierten, als auf der intakten schmerzfreien Seite. Die Autoren konnten auch zeigen, dass die Distanz der Repräsentationsareale in SI, zwischen Daumen und kleinem Finger, auf der Hemisphäre kontralateral zur schmerzhaften oberen Extremität, signifikant kleiner war als auf der ipsilateralen Hemisphäre. Weiterhin zeigte sich, dass die Reaktivität des 20-Hz Motorkortex-Rhythmus nach taktile Stimulation verändert war, was auf eine veränderte Inhibition des Motorkortex hinweist (Salmelin & Hari 1994). Diese Ergebnisse und die beobachteten motorischen Defizite der untersuchten Patienten deuten stark darauf hin, dass chronischer Schmerz zentrale motorische Funktionen beeinflussen kann. Schattschneider (Schattschneider et al. 2001) geht sogar davon aus, dass die motorischen Defizite der CRPS Patienten sekundär zu einer abnormen Integration des visuellen und sensorischen Inputs im parietalen Kortex führen.

## **2.6 Diagnostik**

Beim CRPS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, d.h. es ist eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung notwendig, um sicherzustellen, dass die Symptome nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt werden können. Dies erscheint umso wichtiger, da bis heute noch kein verlässliches apparatives Diagnoseverfahren oder einfaches Testverfahren entwickelt werden konnte, um die Diagnose CRPS zu sichern. Vielmehr ergibt sich die Diagnose meist aus dem typischen klinischen Bild, das die oben erwähnten Diagnosekriterien erfüllt (s. 2.2). Als zusätzliche Verfahren kommen in Frage:

- Radiologische Verfahren zur Erfassung knochenspezifischer Veränderungen
- Drei-Phasen-Sequenz-Szintigraphie (Technetium-99)
- Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung morphologischer Veränderungen an Knochen und Weichteilen
- Computertomographie (CT) zum Nachweis von Demineralisation
- Thermographie zur Ermittlung von Temperaturunterschieden der Haut. Diese können mit Hilfe einer Infrarotkamera im Seitenvergleich dargestellt werden.
- Die Erfassung der Sudomotorik erfolgt über die Bestimmung der Schweißproduktion der Haut in Ruhe und nach Stimulation mit Acetylcholin im Rahmen des „Quantitativen Sudomotor Axon Reflex Tests“ (QSART).
- Eine erfolgreiche Schmerzreduktion nach medikamentöser Sympathikusblockade kann als Hinweis für das Vorliegen eines SMP (sympathetically maintained pain) angesehen werden. Der Ausgang der diagnostischen Sympathikusblockade ist therapieentscheidend im Hinblick auf die Durchführung von therapeutischen Blockadeserien. Patienten, deren Schmerz nicht sympathisch vermittelt ist, werden mit dieser Methode nicht erfasst.

- Blumberg und Hoffmann (Blumberg and Hoffmann 1992) publizierten 1992 den Ischämietest als weiteres klinisches Diagnostikum. Er beruht auf der Erkenntnis, dass bei CRPS Patienten Auswickeln der betroffenen Extremität mit nachfolgender suprasystolischer Kompression proximal der Läsion eine deutliche Schmerzreduktion bewirkt. Nachdem die Extremität hochgelagert und venös ausgewickelt ist, wird die Blutdruckmanschette auf einen sicher suprasystolischen Wert von 300 mmHg aufgepumpt. Der Test wird als positiv gewertet, wenn 1 bis 2 Minuten nach der Stauung eine deutliche Schmerzreduktion erfolgt (Blumberg and Hoffmann 1992). Allerdings lassen sich hier Patienten ohne Schmerz, sowie Patienten mit Gips oder „Fixateur externe“ nicht mit dieser Methode diagnostizieren. Auch bei frühen posttraumatischen und postoperativen Patienten verbietet sich diese Diagnostik aufgrund der initial starken Schmerzen und der Möglichkeit einer Gefährdung des Operations- oder Repositions- und Retentionsergebnisses.

## **2.7 Differentialdiagnostik**

Das CRPS ist schwierig von normalen posttraumatischen Zuständen oder anderen klinischen Erscheinungen abzugrenzen, und häufig können Maßnahmen wie der Einsatz von Gipsverbänden oder eines Fixateurs die klinische Beurteilung erschweren. Als besonders problematisch gilt die Differenzierung des posttraumatischen Ödems (de Takats and Miller 1943; Drucker et al. 1959; Veldman et al. 1993). Nach Blumberg (Blumberg et al. 1992) tritt das posttraumatische Ödem lokalisiert im Verletzungsbereich auf, nicht distal generalisiert und auch nicht in nicht-betroffenen Regionen. Das Ödem beim CRPS ist nicht durch rein lokale Mechanismen zu erklären. Es tritt Tage bis Wochen nach dem auslösenden Ereignis auf, wobei Schwellung, Rötung, Überwärmung und Schmerzen differentialdiagnostisch auch eine infektiöse Ursache möglich erscheinen lassen (de Takats and Miller 1943; Drucker et al. 1959; Veldman et al. 1993). Beim CRPS sind weder Fieber noch eine erhöhte Blutkörperchengeschwindigkeit oder Leukozytose zu erwarten

(Veldman et al. 1993). In Abgrenzung rheumatischer Erkrankungen lassen sich weder spezifische Antigene, Rheumafaktor und Autoantikörper nachweisen (de Takats and Miller 1943; Drucker et al. 1959; Kissling and Sager 1990; Gibbons & Wilson 1992; Veldman et al. 1993). Eine Abgrenzung muss auch gegenüber anderen Schmerzserkrankungen erfolgen. So sind hier zu nennen die Neuralgien, die durch Schmerzen im Ausbreitungsgebiet einer peripheren Nervenläsion gekennzeichnet sind. Auch territoriale neuropathische Schmerzsyndrome, bei denen sensorische Symptome (dynamische Berührungsalloodynie, Kältealloodynie, Hyperalgesie) das Innervationsgebiet eines geschädigten Nerven um einige Zentimeter überschreiten, aber keine distale Generalisierung der Symptome, keine Gelenkschmerzen, keine Störung des Knochenmetabolismus auftritt, sind vom CRPS abzugrenzen (z.B. Polyneuropathien, postherpetische Neuropathie, zentrale Schmerzsyndrome). Ebenso können Tendosynovitiden, periphere Neuritiden, Radikulitiden und arterielle Gefäßerkrankungen, ähnlich wie beim CRPS, eine starke periphere Schmerzsymptomatik hervorrufen (Drucker et al. 1959; Kissling and Sager 1990; Gibbons and Wilson 1992). Weiterhin sollte eine Abklärung gegenüber Ermüdungsfrakturen, Tumoren (Osteosarkom) und Kollagenosen (Kissling and Sager 1990) erfolgen. Differentialdiagnostisch erwähnenswert ist auch die artifizielle Störung. Als artifizielle Störungen (ICD-10: F 68.1) werden selbstschädigende Handlungen definiert, die unmittelbar oder mittelbar zu einer objektivierbaren klinisch relevanten Schädigung des Organismus führen, ohne dass hiermit eine direkte Intention zur Selbsttötung verbunden ist. Die schädigende oder eine Erkrankung induzierende Handlung geschieht im Verborgenen. Für Außenstehende ist der Zusammenhang zwischen dem klinischen Befund und der ihn verursachenden oder induzierenden Aktivität des Patienten zunächst nicht unmittelbar erkennbar. Der Vollzug der selbstschädigenden Handlung geschieht zielgerichtet und bewusst gesteuert aber oft in dissoziativen Zuständen, ohne dass der Vorgang dem Patienten anschließend erinnerlich oder emotional nachvollziehbar sein muss. Das zunächst deutliche Ziel ist es, Krankenhausaufnahmen und medizinische, teils invasive, wie z.B. operative Maßnahmen zu

erreichen. Die Motivation für dieses Verhalten ist zunächst unklar und durch innerseelische oder auch soziale Gründe bedingt. Von einer artifiziellen Störung ist auch dann zu sprechen, wenn ein Patient sich dadurch schädigt, dass er einen Arzt z.B. durch fehlleitende Mitteilungen oder durch vorgetäuschte Symptome zu chirurgischen Eingriffen oder invasiven bzw. anderen risikobehafteten diagnostischen Maßnahmen veranlasst. Offen selbstbeschädigende Verhaltensweisen (z.B. sich Schneiden, Stechen, verbrennen, etc.) kommen bei Patienten mit artifiziellen Störungen im Krankheitsverlauf nicht selten vor; manchmal lösen sie die heimlichen Selbstverletzungen ab und stellen eine Übergangsphase dar, bevor die selbstverletzenden Handlungen ganz aufgegeben werden können.

Die Gesamtprävalenz für artifizielle Störungen bei chronischen Schmerzpatienten liegt zwischen 0,14 und 2% (Fishbain 1999). Patienten mit Konversionsstörungen oder artifiziellen Störungen können sich in ähnlicher Weise klinisch darstellen wie Patienten mit CRPS. Verdugo (Verdugo & Ochoa 2000) geht davon aus, dass bestimmte sensorische Zeichen (z.B. nicht anatomisch und expansiv auftretende Areale von Hyperästhesie oder Hyperalgesie mit normaler peripherer sensorischer Nervenleitung oder somatosensorisch evozierter Potentiale) oder Funktionen (z.B. die Normalisierung von Hyperästhesie durch Nervenblockaden), die bei Patienten mit CRPS I gefunden werden, wahrscheinlich einen psychogenen Ursprung haben. Ferner liefern neurophysiologische Untersuchungen Anzeichen dafür, dass gewisse positive motorische Zeichen (Dystonie, Tremor, Spasmen, irreguläre Reflexe), die beim CRPS beobachtet werden, ebenfalls psychogenen Ursprung haben und eine pseudoneurologische Erkrankung darstellen (Verdugo and Ochoa 2000).

## **2.8 Therapie**

Aufgrund des noch unzureichenden Wissens über die Pathophysiologie des CRPS beschränken sich die therapeutischen Interventionen auf die symptomatische Behandlung der Erkrankung. Das therapeutische Vorgehen beim CRPS ist meist ein multimodales Vorgehen und abhängig

von der Schwere des Krankheitsbilds. Die möglichen Maßnahmen sind sehr breit gefächert, da es bislang noch keinen Therapieansatz gibt, der für sich allein befriedigende Ergebnisse liefert. Neben einer medikamentösen Therapie kommen auch invasive Therapieverfahren, Physio- und Ergotherapie wie auch psychotherapeutische Verfahren zum Einsatz.

### **2.8.1 Pharmakologische Therapie**

Ziel der pharmakologischen Therapie ist es, den Schmerz zu reduzieren um die funktionelle Wiederherstellung zu erleichtern. Im Allgemeinen wird die Medikation, die sich bei der Behandlung des neuropathischen Schmerzes als wirksam erwiesen hat, auch bei Patienten mit CRPS angewandt. Allerdings liegen für das CRPS nur wenig kontrollierte Studien mit hoher wissenschaftlicher Qualität vor, die eine Wirksamkeit der angewandten Therapien eindeutig bestätigen können.

**Lokalanästhesie:** Die sympathischen Lokalanästhesien gelten heute als der „Gold Standard“ in der Behandlung des CRPS, obwohl es offenbar an publizierten Belegen mangelt, die diese Annahme unterstützen (Cepeda et al. 2005). Im Folgenden sollen die Ergebnisse der wenigen kontrollierten Studien zur Effektivität der Lokalanästhesie dargestellt werden:

Price und Mitarbeiter (Price et al. 1998) untersuchten den schmerzreduzierenden Effekt einer Lokalanästhesie mit Lidocain/Bupivacain im Vergleich zu einer NaCl Blockade der sympathischen Ganglien. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Schmerzreduktion sowohl für die Intervention mit dem Lokalanästhetikum als auch für die Placebo Blockade. Lediglich für die Dauer der Schmerzerleichterung ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen. Während das Lokalanästhetikum eine Schmerzreduktion von mehr als drei Tage erzielte, hielt die Verbesserung nach der Placebo-Injektion nur ca. 20 Stunden an.

In einer anderen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurde die Auswirkung einer intravenösen Infusion mit Lidocain/Diphenhydramin (Ethanolaminderivat-Antihistaminikum) auf die sensorischen

Testergebnisse im schmerzhaften Areal untersucht (Wallace et al. 2000). Es konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Lidocain/Diphenhydramin keinen Effekt auf die Kälte-, Wärme- oder Kaltschmerzschwelle hatte. Indes wurde die Hitzeschmerzschwelle durch das Lokalanästhetikum signifikant angehoben. Weiterhin zeigte sich im Gebiet der Allodynie eine signifikante Reduktion der Schmerzantwort auf taktile Reize und Kältestimulation.

In einer weiteren placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von Methylprednisolon (Kortikosteroid) in Kombination mit Lidocain untersucht (Taskaynatan et al. 2004). Es zeigte sich, dass diese Intervention keinen langfristigen Nutzen in der Behandlung des CRPS lieferte und der Kurzeiteffekt nicht bedeutender war als die Placebobehandlung.

In einer prospektiven, nicht-blinden Studie untersuchten Reuben und Mitarbeiter (Reuben & Sklar 2002) die Wirksamkeit des intravenös verabreichten Regionalanästhetikums Clonidin/Lidocain an Patienten mit CRPS am Knie. Den Ergebnissen zufolge stellt die Intervention mit Clonidin eine wirksame Behandlung bei Patienten mit CRPS am Knie dar.

Ebenso wurde die Wirksamkeit von Guanethidin gegenüber einer Placebo Blockade bei CRPS Patienten untersucht (Livingstone & Atkins 2002). Die Treatmentgruppe erlebte nach einer Serie von intravenösen Regionalblockaden gegenüber der Placebogruppe mehr Schmerz und zeigte sechs Monaten nach Intervention eine größere vasomotorische Instabilität.

In einer neueren prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie von Reuben und Mitarbeiter (Reuben et al. 2004) wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Regionalanästhesie mit Clonidin überprüft. Untersucht wurden Patienten mit einer früheren CRPS-Erkrankung, die sich einer Operation der oberen Extremität unterziehen mussten. Zum Zeitpunkt der Operation waren keine Anzeichen oder Symptome eines CRPS zu finden. Die Patienten erhielten entweder eine Regionalanästhesie mit Lidocain und NaCl oder Lidocain und Clonidin. Ein Jahr nach der Operation wurde das Wiederauftreten der CRPS Symptomatik erfasst. Es zeigte sich, dass

die Wiederauftretensrate des CRPS bei den Patienten mit kombinierter Lokalanästhesie von Lidocain und Clonidin signifikant geringer war als mit Lidocain alleine (Reuben et al. 2004).

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Effektivität der Lokalanästhesie also widersprüchlich. Es konnte in keiner Studie eine langfristige Schmerzreduktion erzielt werden, aber es gibt Hinweise darauf, dass sich diese Intervention, bei präventivem Einsatz, positiv auf den Schmerz auswirken kann. Die Studien die einen Effekt erzielten wiesen jedoch eine sehr kleine Stichprobengröße auf, sodass für eine eindeutige Aussage über die Effektivität der Lokalanästhesie beim CRPS weitere klinische Studien erforderlich sind.

**NMDA-Rezeptorantagonisten:** NMDA-Rezeptoren sind nachweislich an der Chronifizierung von Schmerzen beteiligt (Dickenson 1995a). Ihre Aktivierung hat neuroplastische Veränderungen zur Folge, die zur Aufrechterhaltung der Schmerzen beitragen. Der Einsatz von NMDA-Rezeptorantagonisten erschien demzufolge zunächst vielversprechend. Effektivitätsstudien zu den NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine, Amantadin und Dextromethorphan zeigen jedoch bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen widersprüchliche Befunde. Lediglich die Gabe von Ketamin erwies sich dort als wirksam (s. Kapitel 2.7.1). Es zeigte sich immer wieder, dass eine Schmerzreduktion nur mit sehr hoher Dosierung erzielt werden konnte, was wiederum zu starken Nebenwirkungen, wie massiven psychomimetischen, teilweise schon schizophrenieähnlichen Symptomen führte (Maurset et al. 1989; Mercadante 1996; Jackson et al. 2001; Jackson et al., 2001). Eine Abmilderung der Nebenwirkung konnte durch die Kombination von Opioiden und NMDA-Blockern erreicht werden (Sang 2000; Portenoy et al. 2000; Legge et al. 2006). Beim CRPS liegen bislang noch keine kontrollierten Studien zum Einsatz von NMDA-Rezeptorantagonisten vor. Einzelfallstudien, in denen CRPS Patienten mit Ketamin behandelt wurden, weisen jedoch zumindest im akuten Stadium einen analgetischen Effekt auf, während Patienten im chronischen Stadium nicht davon zu profitieren scheinen (Ushida et al. 2002).

**Opioide:** Die Rolle der Opiode bei der Behandlung des CRPS wird ebenfalls kontrovers diskutiert (Eisenhart-Rothe & Rittmeister 2004). Während einige Forscher den Einsatz von Opioiden beim CRPS als sehr hilfreich in Bezug auf die Schmerzreduktion einschätzen und eine Verbesserung in der Bewältigung von Alltagspflichten sehen, widersprechen andere Wissenschaftler diesen Behauptungen. Keiner der Autoren konnte jedoch seine Hypothesen durch kontrollierte Studien belegen. Bislang liegen nur zwei kontrollierte Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von Opioiden beim CRPS vor.

In der ersten Studie erwies sich die Gabe von Morphin im Vergleich zu Placebo nicht als effektiver. Nur einer der untersuchten Patienten zeigte nach der Behandlung eine vollständige Schmerzreduktion (Harke et al. 2001).

In der zweiten Studie wurde der Effekt von Morphininjektionen um das Ganglion stellatum untersucht (Glynn & Casale 1993). Die Autoren fanden weder einen Effekt auf das sympathische Nervensystem noch auf die Schmerzreduktion bei Patienten mit CRPS der oberen Extremität.

**Antikonvulsiva:** Beim neuropathischen Schmerz hat sich der Einsatz von Antikonvulsiva als wirksam herausgestellt (Wiffen et al. 2005). Für die Behandlung des CRPS könnte dieser Wirkstoff demnach auch sehr vielversprechend sein, und einige Studien geben erste Hinweise auf dessen Effektivität (Mellick & Mellick 1997; Akkus et al. 2005). Bislang liegt jedoch nur eine kontrollierte Studie vor, welche die Wirksamkeit von Gabapentin an einer reinen CRPS Stichprobe untersucht hat. Die Effektivität von Carbamazepin wurde an einer gemischten Stichprobe, bestehend aus Patienten mit CRPS und anderen neuropathischen Schmerzstörungen, untersucht.

Beim Gabapentin handelt es sich um ein Antikonvulsiva, das aufgrund seiner analgetischen Wirkung bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen häufig zum Einsatz kommt. Die Untersuchung seines Wirkmechanismus lieferte Hinweise auf eine Verstärkung der GABA-ergen Inhibition. In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten

Studie konnte ein milder Effekt des Gabapentin auf den Schmerz bei Patienten mit CRPS nachgewiesen werden, sowie eine signifikante Reduktion der sensorischen Defizite (van de Vusse et al. 2004).

Auch die Gabe von Carbamazepin, die sich beim neuropathischen Schmerz als wirksam herausgestellt hat, (Kingery 1997) wird in Einzelfällen beim CRPS angewandt. Harke et al. (Harke et al. 2001) untersuchten 43 Patienten mit neuropathischem Schmerz oder CRPS, die nach primär erfolgreicher Rückenmarksstimulation kurzfristig schmerzfrei waren, aber anschließend wieder in ein schmerzhaftes Stadium zurückfielen. In einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie untersuchten sie die Wirksamkeit von Carbamazepin. 38 Patienten zeigten nach der Behandlung mit Carbamazepin gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Verzögerung an Schmerzzunahme. Zwei der untersuchten Patienten zeigten eine vollständige Schmerzreduktion. Effektivitätsstudien zum Carbamazepin an einer reinen CRPS Stichprobe stehen jedoch noch aus.

**Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):** In letzter Zeit haben sich durch die spezifischen Cyclooxygenase-Hemmer (COX-2-Hemmer) neue Möglichkeiten aufgetan. Bei Risikopatienten (gastroenterologische Nebenwirkungen) werden entweder diese oder herkömmliche NSAR zusammen mit Protonenpumpenhemmern eingesetzt. Die adäquate Dosierung der Antirheumatika soll bei der CRPS-Erkrankung eine antientzündliche wie auch analgetische Wirkung erzielen. In einer neueren Untersuchung an CRPS Patienten wurde die Wirksamkeit eines selektiven COX-2-Hemmer (Parecoxib) in Kombination mit einer Lokalanästhesie (Lidocain/Clonidine) evaluiert. Es zeigte sich, dass Parecoxib in Kombination mit einer Lidocain/Clonidine-Lokalanästhesie ein effektives Medikament zur Behandlung von CRPS darstellt (Frade et al. 2005).

**Calcitonin:** Calcitonin wird wegen seiner potenten analgetischen Wirksamkeit, seines vasokonstriktorisches Effekts auf die Gefäße im Knochen und seiner direkten osteoklastenaktivitätshemmenden Eigenschaften eingesetzt. Da es sich beim CRPS nicht primär um eine Skeletterkrankung handelt, sondern unter anderem Folge einer

Dysregulation der Gefäße ist, wirkt das Calcitonin mit seinem vasoregulatorischen Effekt direkt dem pathogenetischen Mechanismus entgegen. Seit der Einführung des Calcitonins haben einige Autoren den Wert bei der Behandlung des CRPS bestätigt (Taoussanis 1981; von Rothkirch et al. 1989), obwohl dessen Nutzen jedoch kontrovers diskutiert wird. In einer randomisierten, einfachblinden Studie wurde die Effektivität von Calcitonin gegenüber der Behandlung mit Paracetamol untersucht. Alle Patienten mit akutem CRPS erhielten eine begleitende Physiotherapie. Die untersuchten Patienten verbesserten sich zwar in allen untersuchten Parametern, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Calcitonin keinen weiteren Nutzen gegenüber einer Kombination aus einem einfachen Analgetikum und Physiotherapie liefert (Sahin et al. 2005). Für eine Beurteilung der Wirksamkeit von Calcitonin in der Behandlung des CRPS fehlen weitere methodisch einwandfreie klinische Studien.

**Glukocorticoide:** Kortison hat in der Rheumatologie seit Jahren einen festen Platz bei der Behandlung von CRPS Patienten. Neben der Hemmung entzündlicher Mediatoren, die bei der CRPS Erkrankung in der Akutphase verstärkt freigesetzt werden, wirkt das Kortison durch seine membranstabilisierenden Eigenschaften antiödematös. Gleichzeitig führt die entzündungshemmende Wirkung des Kortisons zu einer Abbremsung der Wundheilungsvorgänge. In Tierversuchen wurde die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei der Behandlung des neuropathischen Schmerz fundiert nachgewiesen (Caram-Salas et al. 2004; Takeda et al. 2004; Takasaki et al. 2005). In einer neueren tierexperimentellen Studie an Ratten mit CRPS Symptomatik konnte zwar ein antiödematöser Effekt des Glukocorticoid Methylprednisolon nachgewiesen werden, die Intervention hatte jedoch keinen analgetischen Effekt auf die Allodynie (Guo et al. 2006).

Im Humanbereich existieren bei CRPS Patienten bislang nur wenig randomisierte, klinische Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Glukocorticoiden. In dieser Untersuchung konnte eine klinisch signifikante

Schmerzerleichterung nach Gabe von Kortikosteroiden festgestellt werden. Dabei wird die Behandlung insbesondere im frühen Stadium des CRPS empfohlen (Ozturk et al. 2004). Die Resultate der Studie sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich hierbei um eine Einfachblindstudie mit geringer Fallzahl handelt. Taskaynatan findet in seiner randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie andere Ergebnisse und schlussfolgert daraus, dass eine Behandlung mit Methylprednisolon in Kombination mit Lidocain, bei Patienten mit CRPS keinen Langzeitnutzen bringe und der kurzfristige Effekt dem einer Placebo-Wirkung nicht überlegen sei (Taskaynatan et al. 2004). Trotz dieser widersprüchlichen Befunde weisen orale Kortikosteroide in der von Kingery vorgestellten Metaanalyse als einziges Medikament scheinbar positive Langzeitresultate bei Patienten mit CRPS I auf (Kingery 1997).

**Bisphosphonate:** Pamidronat und Alendronat sind Bisphosphonate, die zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden und vielversprechend für die Behandlung von CRPS zu sein scheinen. So konnte in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 40 CRPS Patienten die Wirksamkeit von oral verabreichtem Alendronat nachgewiesen werden. Alle Patienten der Treatmentgruppe wiesen eine bezeichnende und anhaltende Verbesserung der Spontanschmerzen, Drucktoleranz und der damit verbundenen Beweglichkeit auf. Diese Verbesserung bestand auch noch 12 Wochen nach der Therapie (Manicourt et al. 2004). In einer ähnlich angelegten kontrollierten Studie wurde die analgetische Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Pamidronat nachgewiesen. Auch diese Verbesserung konnte nach drei Monaten noch in einer „Follow-up“ Untersuchung nachgewiesen werden (Robinson et al. 2004).

**Psychopharmaka:** Zur Verwendung der Psychopharmaka gibt es lediglich einzelne klinische Erfahrungsberichte. Vor allem die Leitsymptome Angst und Depression sowie Schmerzdistanzierung bilden eine Indikation für Pharmakotherapie. Tranquilizer (Benzodiazepine) sind gute kurzfristige Überbrückungsstrategien für einen Zeitraum von wenigen Wochen zur Angstbekämpfung und Entspannung. Wegen ihres

Abhängigkeitsrisikos sind sie jedoch nicht zur Langzeitmedikation geeignet. Antidepressiva können je nach Zustandsbild mit verschiedener Indikation eingesetzt werden. Zur Schmerzdistanzierung und zur Erzielung einer leicht sedierenden schlafanstoßenden Wirkung (z.B. Amitryptilin, Quonipromin, Toxepirin, Trimipramin) sind in der Regel niedrige Dosen sinnvoll. Studien über die Wirksamkeit von Antidepressiva, wie sie für den neuropathischen Schmerz durchgeführt wurden, stehen für das CRPS noch aus.

**Invasive Verfahren:** Ausgehend von einer Beteiligung des zentralen Nervensystems an der klinischen Symptomatik des CRPS wurde die transkranielle Magnetstimulation (TMS) in einer Studie als invasives Behandlungsverfahren eingesetzt. Pleger und Mitarbeiter (Pleger et al. 2004) untersuchten den analgetischen Effekt einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) bei Patienten mit CRPS. Die Ergebnisse lieferten Belege dafür, dass eine TMS des Motorkortex zu einer kurzfristigen Schmerzreduktion führen kann. Allerdings hat die TMS bislang noch keinen Eingang in die klinische Behandlung von CRPS gefunden.

Permanente Sympathektomie als destruktives Verfahren oder Neuromodulation als invasive, nicht destruktive Methode sind Reserveverfahren für diejenigen Patienten, bei denen die herkömmlichen Maßnahmen nicht zu einem anhaltenden Therapieerfolg führen. Die Neurostimulation verhindert durch elektrische Reizung GABAerger Interneurone eine überproportionale Steigerung der sensorischen Information. Sie ist auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems möglich, beispielsweise im Bereich peripherer Nerven, des Rückenmarks, des Thalamus, des Ganglion trigeminale und des Motorkortex. Unter den verschiedenen Verfahren der Neurostimulation ist die epidurale Rückenmarksstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS) die am häufigsten angewandte Methode. Dabei werden Ein- oder Mehrelektrodensysteme direkt ins Rückenmark implantiert. Neuere kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit der Rückenmarksstimulation zur Schmerzbehandlung belegt. Eine retrospektive Fallstudie konnte in acht von 12 Fällen eine

einwandfreie Schmerzverbesserung nach SCS berichten. Diese war auch noch nach einem 41-wöchigen Follow-up Zeitraum nachzuweisen (Kumar et al. 1997). Die Kombination einer Langzeit-Rückenmarkstimulation und Physiotherapie führte bei CRPS Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz zu einer signifikanten Verbesserung des funktionalen Status und der Lebensqualität (Harke et al. 2005). Bislang wurde diese invasive und teure Methode jedoch Patienten vorbehalten, die auf keine andere Therapie ansprechen und deren Lebensqualität sehr stark beeinträchtigt ist. Taylor weist in seiner Übersichtsarbeit jedoch darauf hin, dass es sich bei dieser Behandlung um ein kosten-effektives Verfahren handelt (Taylor et al. 2006).

### **2.8.2 Physio- und Ergotherapie**

Ziel der physikalischen Therapie ist es, den funktionellen Status zu verbessern. Im Allgemeinen kann eine Desensibilisierung und physikalische Rehabilitation nicht ohne adäquate Schmerzkontrolle erfolgen. Viele der kompetenten Behandler glauben, dass eine aktive Teilnahme an einer physikalischen Therapie hilfreich für die Verbesserung der Patienten mit CRPS ist. Bis heute konnte lediglich eine kurzfristige Wirksamkeit der physikalischen Therapie in einer randomisierten kontrollierten Studie speziell für CRPS Patienten nachgewiesen werden (Oerlemans et al. 1999). In einer weiteren randomisierten kontrollierten Therapievergleichsstudie wurde der Therapieeffekt von manueller Lymphdrainage in Kombination mit Physiotherapie mit physiotherapeutischen Übungen verglichen. In den klinischen Parametern (Schmerz, Schwellung, Temperatur und Bewegungsumfang) konnte in beiden Gruppen in gleicher Weise eine signifikante Verbesserung erzielt werden (Uher et al. 2000).

Im klinischen Alltag kommen im akuten Stadium des CRPS physiotherapeutischen Maßnahmen wie Kälteapplikation, Hochlagerung und temporäre Ruhigstellung der betroffenen Extremitäten („geschiente Nachtruhe“) (Ascherl and Blumel 1981) sowie aktive Bewegungsübungen der nicht betroffenen Gelenke zur Anwendung. Dies dient vor allem der Ödemresorption und Schmerzlinderung. Grundsätzlich gilt in allen Phasen

und Stadien des CRPS, dass bei der Physiotherapie die Schmerzgrenze nicht überschritten werden darf (Hörster & Ludolph 1979; von Rothkirch et al. 1989; Dürr 1990). Dies wäre kontraproduktiv und könnte ein bereits in Heilung begriffenes CRPS zu einem akuten Krankheitsbild zurückführen (Hörster and Ludolph 1979; von Rothkirch et al. 1989; Kissling and Sager 1990). In diesem Zusammenhang warnen einige Autoren vor lokal irritierenden Massagen und passiven Bewegungsübungen zur Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit (Hörster and Ludolph 1979; Kissling and Sager 1990), sowie verfrühter Wärmeapplikation (Schurawitzki et al. 1988; Kissling and Sager 1990). Nach Abklingen der akut entzündlichen Symptomatik und nach erfolgreicher analgetischer Therapie kommen häufig durchblutungsfördernde Maßnahmen, wie vorsichtige Wärmezufuhr mit aufsteigenden Teilbädern, Paraffinbädern und Ultrakurzwellen zur Anwendung. Weiterhin können isometrische Übungen, sowie aktive Bewegungsübungen an nicht betroffenen Gelenken unter Einhaltung der Schmerzgrenze durchgeführt werden. Manche Autoren, wie Ascherl und Blumel lehnen jegliches passive Training in dieser Phase ab (Ascherl and Blumel 1981), während Kissling und Sager (Kissling and Sager 1990; Kissling et al. 1991), sowie Rothkirch et al. (von Rothkirch et al. 1989) schonende passive Maßnahmen wie Dehnungslagerungen oder schmerzfreie manuelle Traktion der Fingergelenke empfehlen. Bei CRPS Patienten mit völlig abgeklungenen entzündlichen Symptomen und fehlenden Schmerzen können die physiotherapeutischen Maßnahmen intensiviert werden. Somit sind Bindegewebsmassagen auch im Herdgebiet, passive Therapie bis zur Schmerzgrenze (Dehnungen, Lagerungen, Schienen), mit Betonung der Kontrakturbehandlung möglich (Ascherl and Blumel 1981; von Rothkirch et al. 1989; Kissling and Sager 1990). Gegebenenfalls muss diese operativ durch Kapsulotomien, Arthrolysen oder Arthrodesen in Funktionsstellung ergänzt werden (de Takats and Miller 1943; von Rothkirch et al. 1989; Gellman et al. 1992). Ausgiebige Wärmeanwendungen und durchblutungsfördernde Maßnahmen, wie Fango, warme Bäder und Ultrakurzwellen, als auch die transkutane

elektrische Nervenstimulation (TENS) können das therapeutische Repertoire ergänzen (Ascherl and Blumel 1981; Kissling and Sager 1990).

### **2.8.3 Psychotherapie**

Psychotherapeutische Interventionen spielen bei der ganzheitlichen Behandlung des CRPS eine wichtige Rolle. Ziel der Behandlung ist es, den Patienten bei dem Kampf gegen ihre Angst vor einer erneuten Verletzung, schlimmer werdenden Schmerzen, aufkommenden Ängsten und Depressionen sowie anderen komorbid auftretenden psychischen Störungen zu helfen. Hier sind vor allem verhaltenstherapeutische Ansätze indiziert, wie die Vermittlung eines adäquaten Krankheitsverständnisses durch geeignete Informationen, Abbau von Vermeidungsverhalten durch Aufzeigen operanter Einflüsse am Schmerzgeschehen, Stressbewältigung sowie kognitive Umstrukturierung, die zu einer adäquaten Krankheitsbewältigung führen kann. Aber auch das Erlernen von Entspannungsverfahren, wie die progressive Muskelrelaxation nach *Jacobsen* oder Biofeedback können zum Behandlungserfolg wesentlich beitragen. Einige wenige kontrollierte Studien zu unterschiedlichen psychotherapeutischen Behandlung liegen neuerdings vor.

In einer Studie, in der schmerzassoziierte Kognitionen und die Lebensqualität von chronischen Schmerzpatienten untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität mehr durch katastrophisierende Gedanken über den Schmerz beeinflusst wird, als durch die Schmerzintensität selbst (Lame et al. 2005). Auch beim CRPS scheinen die Kognitionen einen wichtigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben. So stellte sich heraus, dass die Angst vor Bewegung oder (Wieder-)Verletzung als potentieller Prädiktor für eine spätere Berufsunfähigkeit herangezogen werden kann (de Jong et al. 2005). Durch die Kombination von Physiotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie konnte in einer prospektiven, randomisierten, einfachblinden Studie an Kindern mit CRPS ein langfristiger Therapieerfolg erzielt werden, der sich in einer Schmerzreduktion und einer Verbesserung des Funktionsniveaus zeigte (Lee et al. 2002).

Aber auch die reine Anwendung der Verhaltenstherapie in Form einer Konfrontationstherapie stellte sich als wirksam heraus. Bei einer Interventionsstudie, bei der eine graduierte in vivo Exposition durchgeführt wurde, konnte eine deutliche Abnahme schmerzbezogener Ängste erreicht werden. Ebenso zeigten sich eine Abnahme in der Schmerzintensität und Arbeitsunfähigkeit. Ferner konnten weniger physiologische Symptome und Zeichen des CRPS beobachtet werden (de Jong et al. 2005). Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Bedeutung, die Menschen einem schmerzhaften Stimulus beimessen, Einfluss auf die eigens erlebte Schmerzhaftigkeit haben. Sie folgerten weiterhin, dass durch die graduierte Exposition die kortikalen Netzwerke, welche an der sensomotorischen Integration beteiligt sind, aktiviert werden und somit der motorische Output über eine Feedbackschleife mit dem sensorischen Input wieder abgeglichen werden kann.

Auch McCabe und Mitarbeiter gehen davon aus, dass eine Inkongruenz zwischen motorischem Output und sensorischem Input zur Symptomatik des CRPS beiträgt und eine Intervention zur Korrektur dieser fehlenden Übereinstimmung zur Symptomverbesserung führen kann (McCabe et al. 2003b). In ihrer kontrollierten Studie führen sie eine Spiegeltherapie durch, bei der eine visuelle Rückmeldung über Bewegungen stattfand (mirror visual Feedback, MVF). Bei der Spiegeltherapie wird ein großer Spiegel so zur Körpermittelachse des Patienten positioniert, dass nur die gesunde Extremität darin zu sehen ist. Durch das Spiegelbild entsteht eine optische Illusion, d.h. der Patient sieht zwei Arme beziehungsweise Beine. Bei einem anschließenden Bewegungs- und Sensibilitätstraining wird der Patient instruiert, sich nur auf das Spiegelbild zu konzentrieren. Werden die Bewegungen mit der gesunden Extremität problemlos und schmerzfrei durchgeführt, wird dem Gehirn dadurch vermittelt, dass die Bewegung auch mit der betroffenen Seite schmerzfrei durchgeführt werden kann. Bei Patienten mit akutem CRPS hatte die Intervention einen sofortigen analgetischen Effekt und führte zu einer Verbesserung der Beweglichkeit. Nach sechs Wochen konnte auch eine Normalisierung der

Temperaturdifferenzen festgestellt werden. Die Spiegeltherapie hatte jedoch keinerlei Effekt bei Patienten mit chronischem CRPS (McCabe et al. 2003b).

Moseley argumentiert, dass die Spiegeltherapie bei chronischen CRPS Patienten womöglich nicht wirksam sei, weil die Bewegung der betroffenen Extremität intolerable Schmerzen hervorruft (Moseley 2004a). Er entwickelte daraufhin das sogenannte „motor imagery program“ (MIP), das aus drei Übungsaufgaben besteht und ein graduiertes Vorgehen darstellt. Das MIP beginnt mit einer Aufgabe, bei der den Patienten zunächst verschiedene Abbildungen von Händen dargeboten werden. Die Patienten haben die Aufgabe, die Lateralität der dargestellten Hände wiederzuerkennen. Die Wiedererkennung soll dabei zu einer Aktivierung des prämotorischen Kortex führen, der an der Verarbeitung des motorischen Output beteiligt ist (Parsons 2001). Nach zwei Wochen wird die nächste Aufgabe durchgeführt, bei der es um vorgestellte Bewegungen der Hand geht. Hierbei sollen sich die Patienten vorstellen, eine auf einem Foto dargestellte Bewegung durchzuführen. Die bloße Vorstellung einer Bewegung führt zur Aktivierung des primären motorischen Kortex (Decety 1996). Erst nach weiteren zwei Wochen Training erfolgt dann die Spiegeltherapie, bei der die Patienten mit beiden Händen versuchen sollen, die auf Fotos dargestellten Bewegungen auszuführen. In einem Kontrollgruppenvergleich konnte Moseley zeigen, dass die Durchführung des MIP im Vergleich zu einer herkömmlichen Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzen führte. Die Intervention zeigte sich als effektiv, wenn die betroffenen Extremität in der Spiegeltherapie nicht initial involviert wird. Sie unterstützt die Hypothese, dass an der Entstehung des CRPS kortikale Veränderungen beteiligt sind (Moseley 2004a).

Zusammenfassend kann man sagen, dass es bislang noch keine etablierte Therapie für das CRPS gibt. Am erfolgsversprechenden hat sich ein multimodales Behandlungskonzept erwiesen, dass an mehreren Stellen der Erkrankung ansetzt. Dabei steht zu Beginn die Schmerzreduktion im Vordergrund, um im weiteren Verlauf überhaupt eine

funktionelle Wiederherstellung erreichen zu können. Eine Schmerzreduktion kann mit Hilfe von Pharmakotherapie erzielt werden. Als wirksam hat sich dabei die Gabe von Antikonvulsiva, Glukocorticoiden, sowie Biphosphaten gezeigt. Die Gabe von Opioiden oder Lokalanästhetika, in Form einer Monomedikation, führte dagegen zu keiner zufriedenstellenden Schmerzlinderung. Eine Kombination von NMDA-Rezeptorantagonisten und Opioiden scheint dagegen vielversprechend. Langzeiteffekte bei der Schmerzreduktion konnten bislang nur für die Glukocorticoide gezeigt werden. Neben der Schmerzreduktion hat die Physio- und Ergotherapie zur Wiederherstellung der Beweglichkeit sowie sensorischen Leistung der erkrankten Extremität einen wichtigen Stellenwert. Zeitgleich hat sich eine unterstützende Psychotherapie als wirksam herausgestellt, bei der die Angst vor Bewegung und Neuverletzung abgebaut, sowie ein adäquater Umgang mit den Schmerzen und der Erkrankung erlernt werden kann.

### **3 Fibromyalgie**

#### **3.1 Historie**

Das Wissen über diese Erkrankung ist noch sehr jung, denn erst 1990 wurde die Fibromyalgie (FM) von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) als offizielle Krankheit anerkannt. Das Vorkommen von diffusen Muskelschmerzen war schon zur Zeit von Hippokrates bekannt (Boissevain & McCain 1991). Erst im Jahr 1968 wurden die ersten Fälle von Fibromyalgie beschrieben. Man nahm an, dass die muskulären Schmerzen Folge einer Muskelfaserentzündung (medizinisch: "Fibrositis") sind, und somit setzte sich die Bezeichnung "Fibrositis" durch. Anfang der achtziger Jahre wurde klar, dass das neue Krankheitsbild keine entzündliche Krankheit ist (Yunus et al. 1989a). Der Name Fibromyalgie (FM) oder Fibromyalgie-Syndrom (FS), der das Leitsymptom „muskulärer Schmerz“ betont, wurde 1976 von Hench (Hench 1977) eingeführt und 1990 von der amerikanischen rheumatologischen Gesellschaft akzeptiert. Obwohl man sich nun weltweit auf die Diagnose "Fibromyalgie" geeinigt hat, finden sich immer noch ältere Begriffe und zahlreiche andere Bezeichnungen wie z.B.:

Generalisierte Tendomyopathie (Müller 1976; Müller & Lautenschläger 1990), polytope Tendomyopathie, myofasiales Schmerzsyndrom, polytope Insertionstendopathie und Myotendopathie. Diese Bezeichnungen suggerieren jedoch alle eine Pathologie von Muskeln und Sehnen, die bis heute noch nicht gesichert ist.

### **3.2 Definition**

Die Fibromyalgie (Faser-Muskel-Schmerz) ist eine chronische, nicht-entzündliche Erkrankung, die sich durch weit verbreitete Schmerzen in der Muskulatur und den Sehnenansätzen und erhöhte Empfindlichkeit an den "Tender-Points" (Schmerzdruckpunkte) charakterisiert. Der Begriff "Tender-Points" bezieht sich auf eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit in präzise lokalisierten Arealen, die sich an Nacken, Rücken, Schultern und Hüften finden (s. Abbildung 3-1). Menschen, die an dieser Erkrankung leiden, berichten neben den Schmerzen über eine Vielzahl an funktionellen und vegetativen Störungen. Häufig klagen die Patienten über Schlafstörungen, Müdigkeit, Morgensteifigkeit, Parästhesien, Symptome eines Colon Irritabile und Angst (Campbell et al. 1983; Yunus et al. 1989a). Die diagnostischen Kriterien, welche von einem Multizenter-Komitee des „American College of Rheumatology“ (ACR) 1990 erarbeitet wurden (Wolfe et al. 1990), sind rein deskriptiv und beschränken sich auf zwei Kardinalsymptome (s. Tabelle 3-1).

#### ***Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien der Fibromyalgie***

##### **ACR-Kriterien (American College of Rheumatology) nach Wolfe et al. 1990**

Eine Fibromyalgie liegt dann vor, wenn

1. in der Vorgeschichte über weit verbreitete Schmerzen von mehr als drei Monaten Dauer geklagt wird. Als weit verbreitet gelten Schmerzen, wenn sie sowohl im Wirbelsäulenbereich (vor allem an Lenden- und Halswirbelsäule) als auch in beiden Armen und Beinen auftreten, und wenn

2. mindestens 11 von 18 möglichen Druckpunkten bei einer Druckintensität von 4 kg deutlich schmerzhaft sind,

3. wenn eine Reihe von anderen möglichen Erkrankungen (z.B. entzündlich-rheumatische Erkrankungen oder Hormonstörungen) ausgeschlossen sind.

### **3.3 Epidemiologie**

#### **3.3.1 Prävalenz**

Epidemiologischen Studien zufolge wird die Prävalenz der Fibromyalgie in den westlichen Ländern auf 2% (Wolfe et al. 1995) beziffert. Auf Deutschland bezogen sind damit mindestens 1,6 Millionen von dieser Erkrankung betroffen. Etwa 2-6% aller Patienten, die zum Allgemeinarzt gehen, sind daran erkrankt. In der Sprechstunde von Orthopäden und Rheumatologen liegt ihr Anteil bei 6-20% (White et al. 1995). Die Fibromyalgie kommt in allen Altersstufen, ethnischen Gruppen und Kulturkreisen vor (Lessard, 1989).

#### **3.3.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

*Auslöser:* Die Ätiologie der Fibromyalgie ist noch weitgehend ungeklärt. Einige Forscher führen als Auslöser für die Krankheit neben akuten körperlichen Verletzungen seelische Traumen oder körperliche Erkrankungen an (Campbell et al. 1983). In der Literatur werden Zusammenhänge zwischen Fibromyalgie und dem Vorhandensein anderer Erkrankungen postuliert. Beispielsweise zwischen Fibromyalgie und psychologischen Faktoren (Bonaccorso et al. 1998; Jamison 1999), neurovegetativen Faktoren (Martinez-Lavin et al. 1998), neurologischen Faktoren (Weigent et al. 1998) oder immunologischen Faktoren (Bonaccorso et al. 1998; Russell et al. 1999). Es zeigten sich in der Vorgeschichte häufig grippale Infekte (Goldenberg 1990), ähnlich wie beim Chronischen-Erschöpfungs-Syndrom (CFS). Bislang konnte aber noch kein Virus identifiziert werden, der als direkter Auslöser in Frage käme. Weiterhin finden sich Zusammenhänge zwischen Fibromyalgie und endokrinologischen Faktoren (Adler et al. 1999), Migräne (Nicolodi et al.

1998), Allergien (Russell et al. 1992) und Bindegewebsveränderungen im Muskel, z.B. als Folge von mechanischen Traumen (Sprutt et al. 2004). Meta-Analysen sprechen von einem Krankheitsbild, das wahrscheinlich das Ergebnis vieler Risikofaktoren ist (Rossy et al. 1999).

*Geschlechtsunterschiede:* In der Kindheit sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen, während im Erwachsenenalter Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (Russell 1997). Das Verhältnis Frauen zu Männern ist 9:1 (Müller and Lautenschläger 1990).

*Erkrankungsalter:* In erster Linie befinden sich die Patienten im mittleren Lebensalter. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt zwischen 29 und 37 Jahren, wohingegen die Erstdiagnose häufig erst im Alter von 34 bis 53 Jahren gestellt wird (Krsnich-Shriwise 1997). Allerdings können auch Kinder (ab dem 4. Lebensjahr) und deutlich ältere Personen betroffen sein.

### **3.4 Klinisches Bild**

Hat sich die Krankheit voll entwickelt, leiden die Betroffenen meist unter einer Vielzahl von Beschwerden. Im Vordergrund stehen ausgebreitete und persistierende Dauer- und Ruheschmerzen (Wolfe 1989). Die Schmerzen werden oft als brennend, ausstrahlend oder nagend beschrieben, die Schmerzintensität variiert von moderat bis stark (Goldenberg 1994). Bei FM-Patienten, die eine besonders stark erniedrigte Schmerzschwelle aufweisen, kann eine tageszeitliche Rhythmik der Beschwerdenintensität gefunden werden, mit maximaler Symptomintensität in den Morgenstunden und am späten Nachmittag (Bellamy et al. 2004). Durch Kälte und Nässe verstärkt sich die Symptomatik, was sich auch mit der Beobachtung eines jahreszeitabhängigen Häufigkeitsgipfels im Frühjahr und Herbst deckt (Bruckle et al. 1991). Etwa die Hälfte der Patienten klagt, sie hätten Schmerzen überall. Außer der Wirbelsäule sind fast immer auch Arme und Beine betroffen. Es gibt allerdings auch Fälle, in denen neben der Wirbelsäule nur einzelne Muskelbezirke (z.B. die Schultern) weh tun.

Besonders schmerzempfindlich sind bestimmte Muskel-Sehnen-Übergänge, die bereits erwähnten "Tender-Points" (Wolfe et al. 1985).



**Abbildung 3-1: Tenderpoints**

Eine allgemeine Reizbarkeit der Nerven ist ein weiteres Symptom der Krankheit. So findet sich sehr häufig eine Überempfindlichkeiten der Haut, des Geruchssinns und der Ohren. Neben den Schmerzen fühlt sich die Mehrzahl der Patienten niedergeschlagen, depressiv oder ängstlich. Mehr als die Hälfte der Patienten leidet an ausgeprägten Spannungskopfschmerzen (Müller & Schilling 1982; Campbell et al. 1983; Yunus et al. 1989a). Morgens klagen die Patienten über ausgeprägte Steifheit der Gelenke und dem Gefühl, diese seien angeschwollen, auch wenn eine Schwellung nicht immer sichtbar ist. Erschöpfung, Mattigkeit und Müdigkeit sind ebenfalls wichtige Symptome der Fibromyalgie (Yunus et al. 1989a; Moldofsky 2001). Oft sind Störungen der Konzentration beobachtbar. Die Patienten klagen über Benommenheit, Erinnerungslücken, eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses, das Gefühl der "Mattscheibe" oder eine allgemeinen Verlangsamung. Ebenso häufig sind Schlafstörungen (Moldofsky et al. 1975; Müller and Schilling 1982; Yunus et al. 1989a; Smythe 2006), Aufstoßen, Völlegefühl, Sodbrennen, vermehrte Darmgeräusche, Blähungen, Durchfall oder Verstopfung (Müller

and Schilling 1982; Campbell et al. 1983; Yunus et al. 1989a). Bei überraschend vielen Patienten finden sich Allergien. Fibromyalgie-Patienten sind meist sehr kälteempfindlich und berichten über Zeichen einer gestörten Durchblutung wie z.B. kalte Hände, Füße oder Raynaud-Syndrom. 50% aller Fibromyalgie-Patienten leiden unter einem Karpaltunnelsyndrom (Richards 1984). Es können vegetative Symptome wie kalte Akren, Dermographismus, Hyperhidrosis, Orthostasen oder Tremor hinzukommen (Müller and Schilling 1982; Hug & Gerber 1990; Bruckle et al. 1991).

### **3.5 Pathophysiologie**

Die Ursachen der Fibromyalgie sind weiterhin unklar. Verschiedene Studien, die Abnormalitäten im schmerz betroffenen Gewebe nachweisen wollten, brachten keine neuen Erkenntnisse. Histomorphometrische und biochemische Studien sowie Untersuchungen von Kraft und Spannung zeigten nur Veränderungen, die durch den falschen oder fehlenden Einsatz der entsprechenden Muskulatur bedingt waren.

Das Fehlen einer fassbaren Pathologie an den schmerzhaften Strukturen des Bewegungsapparates legt den Schluss nahe, dass zentralnervöse Mechanismen für die Verspannung und die Schmerzempfindlichkeit verantwortlich gemacht werden müssen. Das gleichzeitige Vorliegen von charakteristischen Schlafstörungen und allgemeiner Müdigkeit, funktioneller Störungen anderer Organsysteme und einer oft ausgeprägten Beeinträchtigung der Befindlichkeit sprechen ebenfalls für eine zentralnervöse Pathogenese (Russell 1998; Simms 1998; Sorensen et al. 1998; Graven-Nielsen et al. 2000). Es gibt Hinweise dafür, dass eine Transmitterstörung im Zentralnervensystem (ZNS) bei der Fibromyalgie eine Rolle spielen könnte (Boissevain and McCain 1991). Beschrieben wurden Anomalien des Serotonin- und des Katecholaminstoffwechsels, sowie der Neurotransmittersubstanz P und der Endorphine. Es wird angenommen, dass dieses zu einer Störung der Schmerzmodulation führt. Besonderes Interesse gilt hierbei dem serotonergen System, da Serotonin eine wichtige Funktion in der Schmerzverarbeitung (Richardson 1990) und Schlafphysiologie (Wauquier & Dugovic 1990) erfüllt. Unterstützt werden

diese Annahmen durch molekularbiologische Befunde, die auf genetische Besonderheiten bestimmter Allele von Serotoninpräkursorgen hinweisen (Spath 2002). Ebenso konnten bei Fibromyalgie-Patienten verminderte Tryptophanspiegel bemerkt werden. Das ist insofern bedeutend, als Tryptophan ein Serotoninprecursor darstellt, der seinerseits in den Mechanismus der Hemmung absteigender Schmerzbahnen und bei der Verbesserung der Tiefschlafphase involviert ist.

Neben Veränderungen in den Neurotransmittersystemen konnten auch Veränderungen von Immunglobulinen nachgewiesen werden. Die Zusammenhänge zwischen dem Immunsystem und den Schlaf-Wach-Mechanismen, welche verschiedene Autoren (Bach-Anderson et al. 1990) gefunden haben, scheinen aber noch sehr hypothetisch. Das Immunsystem wird zudem durch psychologischen Stress, Affekte, Umweltstimuli und Schmerzreize beeinflusst. Da solche Faktoren bei der Fibromyalgie in der Regel ebenfalls von Bedeutung sind, könnten die beobachteten Veränderungen auch unspezifischer oder sekundärer Natur sein.

Das offensichtliche Vorliegen funktioneller Störungen verschiedener Organsysteme spricht für die Hypothese der allgemein erhöhten psychophysischen Daueranspannung, am ehesten bedingt durch einen dauernd erhöhten Sympathikotonus im Sinne einer „arousal“- (Alarm-) Reaktion, wie dies bei Angstreaktionen beobachtet wird.

Gleichwohl bleibt es unklar, welche dieser Abnormalitäten Ursache oder Folge darstellt. Auch wurde unterstellt, dass die Symptome einer Fibromyalgie auf dem Boden einer Depression oder psychosomatischer Störungen entstehen (Kurtze et al. 1998). Dennoch sind die meisten Patienten mit einer Fibromyalgie nicht auffällig depressiv. Die Häufigkeit der Depression ist sicherlich höher bei Fibromyalgie-Patienten als bei gesunden Kontrollgruppen, aber dabei ist die Depression sehr häufig eine Folge des chronischen Schmerzes.

### **3.6 Diagnostik**

Fibromyalgie ist nicht leicht zu diagnostizieren, da ein Großteil der Symptome andere Erkrankungen imitieren. Das American College of Rheumatology (ACR) hat 1990 Diagnosekriterien für die Fibromyalgie entwickelt, an denen sich die Ärzte orientieren können. Der untersuchende Arzt sollte die Diagnose unter Berücksichtigung der Anamnese, basierend auf der Geschichte von chronischen, weit verbreiteten Schmerzen, die länger als drei Monate anhalten, stellen und dabei die subjektiven Symptome der Patienten nicht außer Acht lassen. Nach Angaben des ACR hat eine Person dann Fibromyalgie, wenn sie weit verbreitete Schmerzen in Kombination mit mindestens 11 der 18 Tender-Points aufweist.

Objektivierbare laborchemische, histologische oder radiologische Befunde lassen sich nicht erheben, so dass die Diagnosestellung auch heute noch ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten erfolgt und somit einer Ausschlussdiagnose gleichkommt. Der Diagnose „Fibromyalgie“ wird oft mit Skepsis begegnet. Viele Autoren bezweifeln, dass es sich um eine eigene Krankheitsentität handelt (Buchard 2001) und betrachten die Fibromyalgie als körperlichen Ausdruck einer psychischen Störung (Hudson & Pope, Jr. 1989).

### **3.7 Differentialdiagnostik**

Viele der bei Fibromyalgie möglichen Symptome, wie beispielsweise Müdigkeit, Kopfschmerz, Schlafstörungen und Depression, treten auch bei anderen Krankheitsbildern auf. So ergeben sich Überschneidungen, insbesondere mit dem „Chronic Fatigue Syndrom“ (CFS) (White et al. 2000), dem Myofascialen Schmerzsyndrom (Wolfe et al. 1992) und der larvierten Depression (Ackenheil 1998). Die vielschichtige Symptomatik der Fibromyalgie muss aber noch an eine Reihe von weiteren Differentialdiagnosen denken lassen. Zu den wichtigsten gehören: entzündlich-rheumatische Erkrankungen, entzündliche Muskelerkrankungen, endokrinologisch-metabolische und medikamentös-toxisch bedingte Myopathien, Myalgien im Rahmen eines Parkinsonsyndroms oder eines paraneoplastischen Syndroms,

Myopathien bei Virusinfekten, Osteoporose und Kollagenosen (Hantzschel & Boche 1999). Über die Hälfte der Patienten erfüllen die Kriterien einer psychiatrischen Erkrankung (Thompson et al. 2003).

Schwierigkeiten kann auch die Unterscheidung zwischen dem primären FM-Syndrom und sekundären Formen bereiten, die das gleiche klinische Bild bieten können. Während sich die primäre FM durch einen Negativkatalog technischer Befunde auszeichnet, ist die sekundäre Form mit zugrundeliegenden internistischen Erkrankungen, wie beispielsweise Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, Infektionen, endokrinen Störungen, Tumoren und anderen assoziiert (Späth & Pongratz 2001).

### **3.8 Therapie**

Die Behandlung der Fibromyalgie erfordert ein umfassendes und ganzheitliches Behandlungskonzept (Rossy et al. 1999). Die Patienten können von einer Kombination aus medikamentöser Therapie, individueller physikalischer Therapie, Bewegungstherapie, sowie psychotherapeutischen Interventionen profitieren. Als optimales Therapiekonzept hat sich ein Behandlungsansatz erwiesen, der die verschiedenen Maßnahmen in einem sinnvollen Programm vereint (Bennett 1996; McCain 1996). Dabei ist ein multidisziplinäres Zusammenarbeiten zwischen Arzt, Psychotherapeut, Physiotherapeut und dem Patienten für die Fibromyalgiebewältigung sehr wichtig. Die Behandlung von Patienten mit Fibromyalgie ist sehr individuell zu gestalten, da in erster Linie die jeweiligen ätiologischen Faktoren mit einbezogen werden müssen. Ausgehend von einem veränderten Serotoninmetabolismus schlägt van Dam am Anfang einer Behandlung eine Darmsanierung vor (Van Dam & Brugge 1999). Er geht davon aus, dass eine mögliche Serotoninstörung der Patienten im Darm beginnt und mit Allergenen und Überempfindlichkeiten gegenüber bestimmten Lebensmitteln wie Nachtschattengewächse (Childers & Margoles 1993), aminhaltige Lebensmittel wie Schweinefleisch, Schokolade, Zitrusfrüchte (Werbach 2000; Werbach 2004) und raffiniertem Zucker (Adler et al. 1999) in Zusammenhang steht. Eine optimale Darmgesundheit hängt unter anderem von der Nahrung (Van Dam and Brugge 1999), dem

Stressniveau und dem Verhalten des Patienten ab (Raj et al. 2000). Eine weitere Regulierung des Serotoninstoffwechsels kann anschließend durch den Einsatz bestimmter Medikamente sowie psychotherapeutischer Verfahren erfolgen.

### **3.8.1 Medikamentöse Therapie**

Eine erfolgreiche Serotoninregulierung konnte mit der Aminosäure L-Tryptophan (5-Hydroxytryptophan), einer Serotoninvorläufersubstanz, erzielt werden (Caruso et al. 1990). Einzelne Therapieerfolge konnten weiterhin mit S-Adenosylmethionin (Di Benedetto et al. 1993), einem Nahrungsergänzungsmittel mit antidepressiven, analgetischen und antiinflammatorischen Eigenschaften (Tavoni et al. 1987; Jacobsen et al. 1991; Tavoni et al. 1998)) und Wachstumshormoninjektionen (Bennett et al. 1998) beobachtet werden. Aber auch eine Supplementierung mit Substanzen wie Magnesium, Eisen und Vitamin C sollen sich positiv auf die Serotoninbildung und die Beschwerden bei FM-Patienten auswirken (Romano & Stiller 1994).

Die symptomatische Behandlung von Schmerz, Schlafstörungen, Depression und Müdigkeit erfolgt in den meisten Fällen durch die Gabe von Antidepressiva, deren Wirkung als stimmungsaufhellend, schlafverbessernd und muskelrelaxierend beschrieben wird. Niedrig dosierte trizyklische Antidepressiva wirkten sich positiv auf die Schlafqualität der Patienten aus und trugen zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle bei (Offenbaecher et al. 2001). Am besten belegt sind die Therapieerfolge mit Amitriptylin (5-HT<sub>2</sub>-Antagonist) (Goldenberg et al. 1986; Carette et al. 1986; Jaeschke et al. 1991; Goldenberg et al. 1996) auf das etwa ein Drittel der Patienten anspricht (Lautenschläger 2000). In einer placebokontrollierten Studie konnte jedoch kein langfristiger Therapieerfolg nachgewiesen werden. Nach sechsmonatiger Amitriptylingabe war gegenüber dem Placebo kein signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen (Carette et al. 1994). Nachdem sich trizyklische Antidepressiva in der Therapie zumindest kurzzeitig als hilfreich erwiesen hatten, wurden auch die Selektiven Serotonin-Reuptake Hemmer (SSRI) auf ihren Nutzen hin untersucht. Die Studien kamen aber

zu keinem einheitlichen Ergebnis (Wolfe et al. 1994; Norregaard et al. 1995; Goldenberg et al. 1996; Arnold et al. 2002). Wenn positive Effekte auftraten, wirkten sie sich hauptsächlich auf die Verbesserung der Schlafqualität und der Depressivität aus. Das Schmerzempfinden konnte nur selten beeinflusst werden (Arnold et al. 2002). Eine Kombination aus dem SSRI Fluoxetin und dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin erwies sich als effektiver, als eine Monotherapie mit der jeweiligen Substanz (Goldenberg et al. 1996). Die alleinige Gabe von SSRI scheint insgesamt von geringem therapeutischen Wert zu sein, die Kombination mit anderen antidepressiven Substanzen kann zu einer Schmerzlinderung führen (Lautenschläger 2000).

Positive Effekte sind auch für die selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Ondansetron (Hrycaj et al. 1996) und Tropisetron (Farber et al. 2001; Stratz et al. 2001) beschrieben. Sie besserten sowohl die Schmerzen, als auch viele der funktionellen Begleitsymptome, wie beispielsweise Schlafstörungen.

Mit dem Opioid Tramadol konnte eine Schmerzlinderung erzielt werden (Biasi et al. 1998; Müller et al. 2003; Bennett et al. 2003), über den Einsatz anderer Opioide liegen noch keine Daten vor.

Durch periphere Analgetika wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), wurde keine Symptomverbesserung erzielt (Goldenberg et al. 1986; Yunus et al. 1989b). Ebenso unwirksam erwies sich die Gabe von entzündungshemmenden Kortikostereoiden (Clark et al. 1985), da es sich bei der FM nachweislich nicht um ein entzündliches Krankheitsgeschehen handelt.

### **3.8.2 Physikalische Therapie**

Neben der pharmakologischen Behandlung haben sich individuelle physikalische Therapien als symptomverbessernd erwiesen. Wärme bzw. Kälte und leichte Massage zeigten einen Kurzzeiteffekt und wurden oft als schmerzlindernd empfunden (Offenbacher & Stucki 2000). 50% der Patienten sprechen positiv auf eine Ganzkörper-Kältetherapie (bei -110 ° C) an, die andere Hälfte auf eine Ganzkörper-Wärmetherapie z.B. auf der

Sandbank oder in der Infrarot-Wärmekabine (evtl. auch als Kombinationstherapie) (Samborski et al. 1992). Für eine Beurteilung des Langzeiteffekts dieser Therapieformen fehlen jedoch noch weitere kontrollierte Studien.

Widersprüchliche Befunde gibt es auch zur Akupunktur. Einige Autoren konnten zeigen, dass die Akupunktur eine effektive Behandlungsmethode darstellt, um die Schmerzsymptomatik zu verbessern (Sprott et al. 1998). In einer neueren klinischen, kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit der Akupunktur gegenüber einer „Shame“-Akupunktur getestet. Es zeigte sich, dass die Schmerzreduktion durch die Akupunktur nicht effektiver war als bei der Scheinbehandlung (Assefi et al. 2005).

### **3.8.3 Bewegungstherapie**

Weiterhin haben Studien gezeigt, dass Bewegungstherapie wie Aerobic, Schwimmen, Spaziergänge und leichtes Gewichtraining die Fitness der Patienten verbessern und dadurch Muskelschmerz und Steifigkeit lindern (Gowans et al. 1999; Gowans et al. 2004; Da Costa et al. 2005). Ein Ausdauertraining mit ruhigen aeroben Bewegungsformen und der Betonung auf Haltung und Bewegungsökonomie zeigte sich dabei als sehr effektiv (Offenbacher and Stucki 2000). Regelmäßiges Training steigerte bei FM-Patienten nicht nur die körperliche Leistungsfähigkeit, sondern führte zu einer Anhebung der Schmerzschwelle und steigerte das allgemeine Wohlbefinden (McCain et al. 1988; Wigers et al. 1996). Ebenso wirkte sich die körperliche Betätigung zur Verbesserung der Fitness positiv auf die psychische Verfassung (z.B. Angst und Depression) aus (Gowans et al. 2001).

### **3.8.4 Psychotherapeutische Interventionen**

Einen weiteren Baustein in der Behandlung der FM stellen psychotherapeutische Interventionen dar. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte durch die Anwendung von Elektromyographie (EMG)- Biofeedback (Ferraccioli et al. 1987; Mur et al. 1999; Drexler et al. 2002), Hypnotherapie (Haanen et al. 1991), kognitive Verhaltenstherapie (Williams et al. 2002; Williams 2003; Kashikar-Zuck et al. 2005) sowie

Entspannungsverfahren (Buckelew et al. 1998) erzielt werden. Andere Untersuchungen (Singh et al. 1998; Strobel et al. 1998) zeigten, dass Informationen zum Krankheitsbild, zusammen mit Yoga und Entspannungsverfahren, das Beschwerdebild der FM positiv beeinflussen kann.

## **4 Kortiko-muskuläre Koppelung als Maß zur Erfassung der Funktionalität des Motorischen Systems**

### **4.1 Kortiko-muskuläre Kohärenz**

Eine mögliche Technik zur Untersuchung von frequenzspezifischen neuronalen Synchronisationsprozessen ist die Berechnung der Kohärenz zwischen EEG- oder auch MEG-Signalen (Weiss & Mueller 2003). Wie sich in den letzten Jahrzehnten gezeigt hat, stellt die EEG-Kohärenz ein sehr gutes Maß dar, die funktionelle Zusammenarbeit von Gehirnregionen zu untersuchen (Lopes da Silva et al. 1980; Rappelsberger et al. 1982; Thatcher et al. 1986). Vor allem bei der Untersuchung funktioneller Beziehungen zwischen verschiedenen kortikalen Regionen während kognitiver Prozesse wurde die EEG-Kohärenz immer häufiger als essentielles Werkzeug angesehen und eingesetzt (Weiss and Mueller 2003). Verschiedene Studien machen deutlich, dass mittels Kohärenzanalyse gezeigt werden kann, dass Cell Assemblies nur für kurze Zeitabschnitte jeweils frequenzspezifische, kooperative Netzwerke bilden (Weiss & Rappelsberger 1996). Des weiteren zeigen Ergebnisse von Kohärenzanalysen, dass zu solchen Assemblies gehörende Neurone oft in weit auseinanderliegenden Regionen des Gehirns liegen (Sarnthein et al. 1998; von Stein et al. 1999; Weiss & Rappelsberger 2000).

Aber auch die Analyse zentraler oszillatorischer Aktivität und ihrer Beziehung zu peripheren Oszillationen kommt immer häufiger zum Einsatz und erlaubt neue Einblicke in fundamentale Mechanismen des motorischen Systems. Die Erfassung der kortiko-muskulären Kohärenz stellt eine nicht-invasive neurophysiologische Methode zur Analyse und Charakterisierung unterschiedlicher motorischer Störungen dar. Hierfür

werden elektromyographische - oder wie in dieser Arbeit angewandt - magnetenzephalographische (MEG) Untersuchungen mit simultaner Ableitung von EMG-Aktivität durchgeführt.

Die Kohärenz ist eine mathematische Größe, welche die Abhängigkeit zwischen zwei oszillatorischen Signalen als Funktion der Frequenz quantitativ ermittelt und darstellt. Sie ist eine Schlüsselgröße in dieser Untersuchung, und die Berechnung und Analyse der Kohärenz wird im Kapitel 4.3.3 genauer erläutert.

## ***4.2 Stand der Forschung und Entwicklung der eigenen Fragestellung***

Mittels Kohärenzberechnung konnte in verschiedenen Frequenzbereichen für die oszillatorische Aktivität der Skelettmuskulatur (EMG), bei unterschiedlichen motorischen Aufgaben, ein zentralnervöser Ursprung nachgewiesen werden. Um die Zentralregion treten Oszillationen auf, die sich aus einer 20 Hz Komponente und einer 10 Hz Komponente (ähnlich dem okzipitalen  $\alpha$ - Rhythmus) zusammensetzen (Koshino & Niedermeyer 1975) und als  $\mu$ - oder Arkadenrhythmus bezeichnet werden. Die Quelle der 10 Hz Komponente liegt eher postzentral im Bereich der somatosensorischen Handregion, während die 20 Hz Aktivität somatotop in M1 erzeugt wird. Bei phasischen Bewegungen, motorischer Präparation und taktiler Stimulation wird der  $\mu$ -Rhythmus supprimiert, er reetabliert sich nach der Bewegung (Salmelin and Hari 1994) (Gross et al. 2000). Bei leichten bis mittleren isometrischen Kontraktionen unterliegen die beteiligten Muskeln einer gemeinsamen Modulation im  $\beta$ -Bereich von 14 - 30 Hz (Farmer et al. 1993), die aus M1 resultiert und beim Menschen als Kohärenz zwischen MEG/EEG- und EMG-Aktivität nachweisbar ist (Farmer 1998).

Bei starker willkürlicher isometrischer Kontraktion oszilliert die Muskelaktivität im Bereich von 40 Hz, was erstmals von Hans Piper (1907) beschrieben wurde (Piper 1907). Brown (2000) konnte unter Verwendung von MEG und EMG zeigen, dass eine fokale Quelle im kontralateralen primären Motorkortex mit den Muskeloszillationen im Piper-Band von 30 - 60 Hz, auch als niedriges  $\gamma$ -Band bezeichnet, bei submaximaler und

maximaler isometrischer Kontraktion korreliert ist (Brown et al. 1998; Brown 2000). Salenius et al. (1996) konnten mittels MEG und EMG bei Fingerbewegungen eine kortiko-muskuläre Kohärenz im 40 Hz Bereich mit konsistent verschobenen Phasen zeigen und sahen darin eine Kommunikation zwischen dem sensomotorischen Kortex und den spinalen Motorneuronen (Salenius et al. 1996).

Im hohen  $\gamma$ -Bereich von 61 - 100 Hz treten bei Bewegungsaufgaben Kopplungen zwischen elektrokortikographischer Ableitung (ECoG) und EMG auf (Marsden et al. 2000). Die Bedeutung von Oszillationen im  $\alpha$ -Bereich von 8 - 14 Hz ist für die Motorik noch weitgehend unklar. Die ebenfalls bei 10 Hz liegende und bereits angesprochene niedrige Komponente des  $\gamma$ -Rhythmus findet sich eher postzentral im Bereich des Handareals (Salmelin et al. 1995), sie scheint keinen eindeutigen Bezug zum motorischen System zu haben wie die 20 Hz Komponente (Schnitzler et al. 2000). Allerdings konnten Feige et al. (2000) kortiko-muskuläre Synchronisation bei willkürlichen phasischen Fingerbewegungen zeigen (Feige et al. 2000). Raethjen et al. (2002) fanden eine kortiko-muskuläre Kopplung für die zentrale Komponente des Physiologischen Tremors im 6 – 15 Hz Bereich (Raethjen et al. 2002).

In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass die Kohärenz zwischen spontaner Hirnaktivität und Muskelaktivität, wie sie bei der Durchführung isometrischer Kontraktionen in einem Frequenzbereich von 15-30 Hz ( $\beta$ -Band) gefunden wird, als Index für die Funktionalität der motorischen Steuerung herangezogen werden kann (Conway et al. 1995) (Halliday et al. 1995a) (Gross et al. 2000) (Mima et al. 2000) (Mima & Hallett 1999a) (Mima & Hallett 1999b)).

Frühe Tierversuche hatten bereits den Ursprung von 20 Hz Oszillationen im Motorkortex ausgemacht (Murthy & Fetz 1992; Sanes & Donoghue 1993). Baker und Mitarbeiter (Baker et al. 1997) untersuchten die Aktivität des Motorkortex und des EMG an Affen, während diese einen Präzisionsgriff ausführten. Die gemessene Oszillation (20-30 Hz) im Motorkortex zeigte eine Kohärenz zwischen räumlich getrennten kortikalen Regionen, welche die Output-Neuronen der Pyramidenbahnen umfassen.

Sie sind im EMG der aktiven Muskulatur zu erkennen und zeigen eine konsistente aufgabenabhängige Modulation.

Diese aufgabenabhängige Modulation konnte auch im Humanexperiment nachgewiesen werden. Eine Kohärenz zwischen MEG und EMG war nur bei der Halteaufgabe, bei der eine vorgegebene Kraft stetig gehalten werden sollte, zu beobachten. Bestand die Aufgabe darin, die Greifkraft linear zu steigern, so verschwand die zuvor beobachtete Kohärenz bei der initialen Bewegung. Mittels Dipolanalyse konnte die kohärente kortikale Aktivität in der Handregion des kontralateralen Motorkortex lokalisiert werden (Salenius et al. 1997a; Kilner et al. 1999; Gross et al. 2000).

Salenius et al. (1997) konnten im MEG eine somatotope Struktur der kortikomuskulären Kohärenz demonstrieren, indem sich die kohärente Quelle zur Beinmuskulatur weiter medial, die zur Hand weiter lateral in M1 darstellte.

Kilner et al. (2000) verglichen die Kopplung zwischen MEG- und EMG-Signalen beim Greifen eines starren und eines dehnbaren Gegenstandes. Hierbei war die Kopplung deutlich stärker beim Greifen des elastischen Gegenstands, woraus die Autoren eine Rolle der kortiko-muskulären Kopplung für spezielle Parameter der motorischen Handfunktion folgern (Kilner et al. 2000). Die Verzögerungszeiten zwischen MEG und EMG wurden ermittelt und liegen im Bereich von 15 - 23 ms für die Armmuskeln (Gross et al. 2000).

Mima und Mitarbeiter (Mima et al. 2001) untersuchten an gesunden Probanden den physiologischen Mechanismus der kortiko-muskulären Kohärenz, indem sie die direkte Transferfunktion basierend auf einem multivariaten autoregressiven Modell berechneten. Sie konnten zeigen, dass die EEG-EMG Kohärenz annähernd im gleichen Frequenzbereich (15-27 Hz) zu finden war, wie auch die direkte Transferfunktion von EEG zu EMG (12-27 Hz). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass die Koppelung von EEG zu EMG signifikant stärker war, als die von EMG zu EEG (19-30 Hz und 45-50 Hz). Demnach scheint der direkte

Informationsfluss vom EEG zum EMG im Frequenzbereich von 15-29 Hz, die Steuerung der Motorkontrolle widerzuspiegeln.

Bislang gibt es nur sehr wenige Studien, die sich mit den Auswirkungen einer motorischen Störung auf die Kohärenz beschäftigt haben. Geht man von einer kortikalen rhythmischen Steuerung der Motoneurone aus, so sollte diese oszillatorische Steuerung bei Patienten mit kortikalem Myoclonus übermäßig hoch sein. Um dieser Frage nachzugehen, untersuchten Brown und Mitarbeiter (Brown et al. 1999) acht Patienten mit kortikalem Myoclonus. Sechs der Patienten zeigten eine signifikante Kohärenz zwischen EEG und EMG und zwar im gleichen Frequenzbereich, wie sie früher auch schon bei gesunden Probanden gefunden wurde (15-30 und 30-60 Hz). Bei drei der sechs Patienten ließ sich jedoch auch eine signifikante Kohärenz bei höheren Frequenzen (bis zu 175 Hz) beobachten.

Eine Frequenzanalyse der EMG-Aktivität an Patienten mit idiopathischem Torticollis zeigte, dass die Peaks in den jeweiligen Spektren von Patienten und gesunden Probanden in unterschiedlichen Frequenzbereichen zu finden sind. Während die gesunden ein Kohärenzspektrum von 10-12 Hz aufwiesen, fand sich die EMG-EMG Kohärenz bei den Patienten im Bereich von 4-7 Hz (Tijssen et al. 2000).

Eine Untersuchung an gesunden Probanden konnte zeigen, dass eine vibratorische Stimulation einer Muskelsehne während einer tonischen Kontraktion keinen signifikanten Effekt auf die kortiko-muskuläre Koppelung hatte. Daraus kann geschlossen werden, dass die kortikale Oszillation die Motoraktivität widerspiegelt und nicht etwa die sensorische Aktivität.

Aus klinischen Untersuchungen an Schmerzpatienten ist bekannt, dass ein enger Zusammenhang zwischen Somatosensorik und motorischem System besteht (Yarnitsky et al. 1988; Franzini et al. 2000; Roux et al. 2001). Allerdings kann man nicht ohne weiteres daraus schließen, dass ein vermehrter sensorischer Reizeinstrom, wie er bei neuropathischen Schmerzzuständen wie z.B. beim CRPS zu finden ist, die Ursache für die

begleitend auftretenden Bewegungsstörungen ist. Bei Schmerzerkrankungen, wie dem CRPS, stellt sich zudem die Frage, inwieweit die bei dieser Erkrankung typischerweise auftretende erhöhte Sympathikusaktivität für das Auftreten motorischer Störungen verantwortlich ist. Eine Blockade des Sympathikus führt bei diesen Patienten zu einer Reduktion der brennenden Schmerzen und der Hyperalgesie. Zudem bewirkt die Blockade eine Abnahme der Bewegungsstörungen. Welche Mechanismen dieser sympatho-motorischen Interaktion zugrunde liegen, ist derzeit noch nicht bekannt (Bhatia et al. 1993). Es ist jedoch denkbar, dass der erhöhte Sympathikotonus sich modulierend auf die kortiko-muskuläre Kopplung auswirkt und dadurch die beobachtbaren motorischen Defizite induziert. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit neben der sensorischen Seite auch die motorische Seite, z. B. in Form einer veränderten kortiko-muskuläre Kopplung, an der Entstehung und Aufrechterhaltung der CRPS-Symptomatik beteiligt ist.

Ein weiterer Hinweis auf die wechselseitige Beeinflussung des motorischen und somatosensorischen Systems ergibt sich aus der neurologischen Störung der fokalen Dystonie. Bei Patienten mit fokaler Dystonie als auch im entsprechenden Tiermodell konnte demonstriert werden, dass die von Krämpfen betroffenen Körperregionen ihre differenzierte Repräsentation im somatosensorischen Kortex verloren haben. Als Ursache für diese veränderte Repräsentation wird angenommen, dass häufig wiederholte gleichartige Bewegungsabläufe zu einem hochkorrelierten reafferenten Einstrom führen, der zu einer funktionellen Verschmelzung der entsprechenden somatosensorischen Repräsentation führt (Byl et al. 1996; BaraJimenez et al. 1998; Elbert et al. 1998). Die Reizspezifität der Krämpfe lässt vermuten, dass bei fokaler Dystonie aufgaben- bzw. kontextabhängige Änderungen der somatosensorischen Kortexorganisation eine Rolle spielen.

In Anlehnung an die Untersuchungen bei Patienten mit motorischen Defiziten nach Apoplex kann angenommen werden, dass es bei

Beeinträchtigungen der motorischen Leistungen bei CRPS zu Veränderungen der kortiko-muskulären Kopplung kommt.

Nach wie vor ist jedoch der Zusammenhang zwischen motorischen Einbußen und der zugrundeliegenden Pathologie des Schmerzsyndroms unklar. An Patienten mit CRPS sollte daher untersucht werden, ob bei der Ausführung eines Präzisionsgriffs eine veränderte kortiko-muskuläre Kopplung nachweisbar ist. Beim Nachweis einer veränderten kortiko-muskulären Kohärenz sollte die Auswirkung einer Therapiemaßnahme zur Schmerzreduktion und Wiederherstellung des Funktionsniveaus auf die Kohärenz untersucht werden. Diese Untersuchung erfolgte in Kooperation mit einem vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMBF) geförderten Projekt am MEG-Zentrum der Universität Tübingen (Leiter: Prof. Niels Birbaumer), in dem sensorische Aspekte der Schmerzchronifizierung erforscht wurden. Mit Hilfe dieses Ansatzes sollte der Einfluss des sensorischen Inputs auf die Ausbildung der muskulären Störung überprüft werden. Neben den physiologischen Korrelaten wurden psychologische Parameter erhoben um eine mögliche Einflussnahme psychologischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf zu erfassen. Es wird angenommen, dass die Angst vor Bewegungen an der Aufrechterhaltung der Schmerzsymptomatik und den damit einhergehenden Bewegungseinschränkungen im Sinne eines Schmerzteufelskreis maßgeblich beteiligt ist.

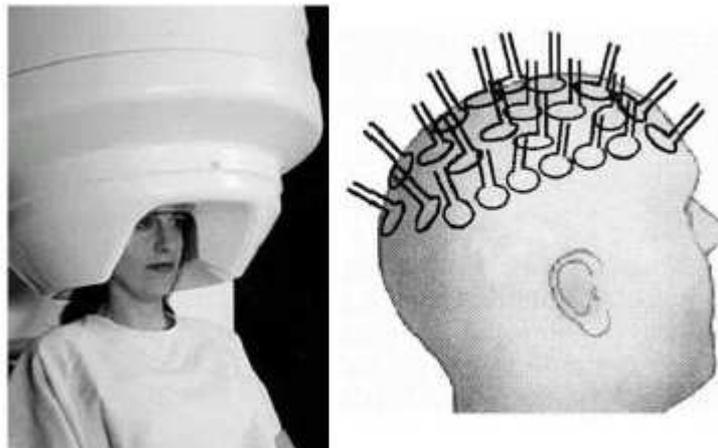
### ***4.3 Methode zur Messung der kortiko-muskulären Koppelung***

Um die kortiko-muskuläre Kohärenz zu untersuchen, wurde mittels Elektromyographie (EMG) die Muskelaktivität registriert, und die Magnetoenzephalographie (MEG) kam zur Erfassung der Hirnaktivität zum Einsatz. Im Folgenden soll die Funktionsweise der MEG und die Analysemethode zur Kohärenzberechnung genauer beschrieben werden.

#### **4.3.1 Funktionsweise der Magnetoenzephalographie:**

Die Magnetoenzephalographie basiert auf der Messung des Magnetfeldes, das durch die Bewegung elektrischer Ladungen in den

Nervenzellen generiert wird. Bei gleichzeitiger Aktivierung eines Ensembles von Neuronen können Magnetfeldstärken im Bereich eines Milliardstels des Erdmagnetfeldes entstehen (femtoTesla, fT), die mit hochempfindlichen Sensoren (sog. Superconducting Quantum Interference Devices, SQUIDs) gemessen werden können. Das Magnetfeld des Gehirns wird in der Nähe des Kopfes mit supraleitenden Spulen aufgenommen und zu den SQUIDs weitergeleitet. Die Spulen befinden sich in einem Messkopf, der mit flüssigem Helium (-270°C) gefüllt ist. Zur Messung wird der Kopf so nah wie möglich am Messkopf positioniert. Seit Anfang der neunziger Jahre stehen Ganzkopf-Magnetenzephalographen zur Verfügung, die mit bis zu 300 Sensoren die Aktivität über der gesamten Kopfoberfläche berührungsfrei erfassen können.

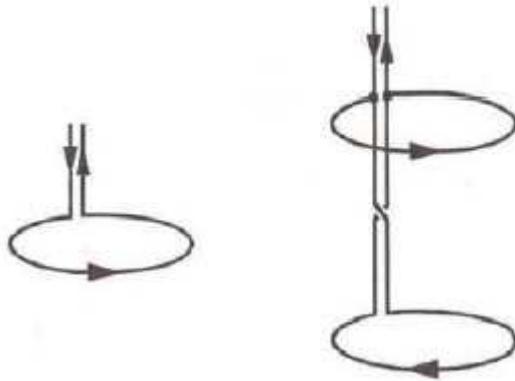


**Abbildung 4-1: Magnetenzephalograph**

*Dargestellt ist ein handelsüblicher Magnetenzephalograph der Firma CTF. Rechts ist schematisch die Anordnung der Aufnahmespulen über dem Schädel dargestellt.*

Wichtig ist, dass beim MEG das Magnetfeld hirnelektrische Ströme gemessen werden. Im Gegensatz zum EEG, das den Spannungsabfall der extrazellulären Ströme an der Kopfoberfläche misst, spielen diese beim MEG eine untergeordnete Rolle. Das außerhalb des Kopfes gemessene Magnetfeld wird vorwiegend und bei der Annahme eines kugelförmigen Kopfes sogar ausschließlich durch den Strom bestimmt, der innerhalb des Neurons fließt. Die Leitfähigkeitsunterschiede der

verschiedenen Gewebetypen des Kopfes, die sich nur grob abschätzen lassen, können dabei weitgehend vernachlässigt werden. Ein weiterer wichtiger Unterschied zum EEG besteht darin, dass beim MEG nur tangentielle Dipole ein Feld produzieren, das außerhalb des Kopfes messbar ist. Insofern können EEG und MEG als sich ergänzende Methoden zur Lokalisation hirnelektrischer Quellen aufgefasst werden. Die Kombination von EEG und MEG ist allerdings hervorragend geeignet, um Aktivitätsquellen im Kortex mit hoher Genauigkeit (bis zu 2 mm) zu lokalisieren. Insofern bieten diese nicht-invasiven Verfahren neben der außerordentlich großen zeitlichen Auflösung durchaus auch die Möglichkeit von guter räumlicher Auflösung. Voraussetzung ist allerdings, dass eine entsprechend große Anzahl von Elektroden (beim EEG) oder Registrierspulen (beim MEG) verwendet wird und mathematische Methoden zur Schätzung der kortikalen Dipole bzw. Generatoren verwendet werden. Die magnetischen Feldlinien, welche von den tangential am Kortex anliegenden Dipolen generiert werden, breiten sich praktisch ohne Beeinflussung durch das Gewebe oder die Knochen bis an die Kopfoberfläche aus. Dort können sie mit spezifischen Sensoren (den Magnetometern oder Gradiometern in Verbindung mit SQUIDs) erfasst werden. Ein Magnetometer ist eine Spule, die direkt über der Kopfoberfläche angebracht werden kann. Zur Verbesserung der Messeigenschaften, im Wesentlichen zur Unterdrückung externer Störfelder, verwendet man meist so genannte Gradiometer. Dies sind zwei Spulen, die in einigen Zentimetern Abstand, mit entgegengesetzter Windung miteinander gekoppelt sind. Diese Gradiometer führen dazu, dass die magnetischen Induktionen weit entfernter Quellen sich in beiden Spulen subtrahieren. Unter der Annahme homogener externer Störfelder, aber inhomogener hirneigener Magnetfelder, verringert sich das Störfeld erheblich, wenn auch zu Lasten der Hirnsignalamplitude. Gradiometer, bei denen die beiden Spulen in einer gemeinsamen Ebene liegen, nennt man planare Gradiometer. In einer anderen Variante sind die Spulen in einem Abstand von wenigen Zentimetern vertikal übereinander angeordnet. Dann spricht man von axialen Gradiometern.

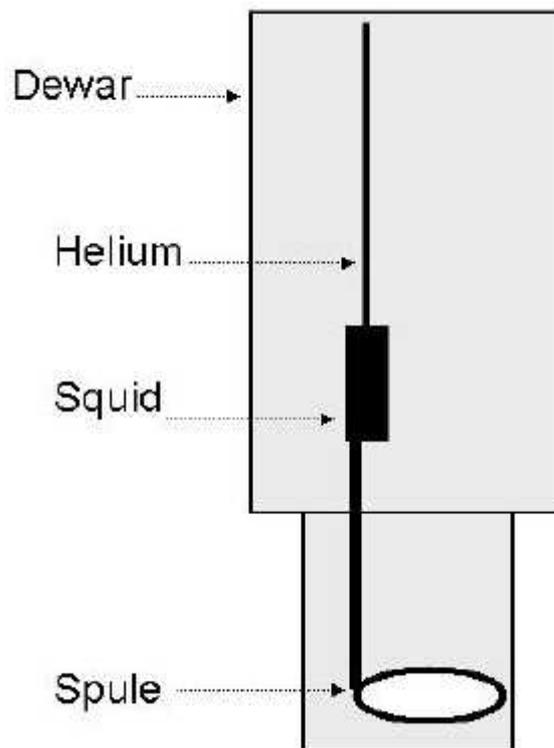


**Abbildung 4-2: Gradiometer zur MEG-Aufzeichnung**

*Schematisches Beispiel für eine typische Spule zur Messung des hirneigenen magnetischen Feldes in die SQUID-Sensoren. Links ist ein Magnetometer und rechts ein axialer Gradiometer gezeigt.*

Wenn die magnetischen Feldlinien die Spule passieren, dann induzieren sie einen Strom. Die induzierte Stromstärke ist proportional zur Dichte der an dieser Stelle durch die Spule hindurch tretenden magnetischen Feldlinien. Insofern hat man dann einen Kennwert für die Feldstärke an diesem Punkt. Platziert man eine größere Anzahl von solchen Magnetometern auf der Kopfoberfläche, kann man die Verteilung der magnetischen Feldlinien und die durch sie induzierte Spannungsverteilung messen. Für jeden Magnetometer hat man somit einen Kennwert, der für die spätere Dipol-Lokalisation von Bedeutung ist. Wie oben bereits angedeutet, sind die an der Spule auftretenden Magnetfelder extrem klein ( $10^{-12}$  pT (pico Tesla) bis  $10^{-15}$  fT (femto Tesla) des normalen Erdmagnetfeldes). Um diese besonders schwachen Magnetfelder mit den Magnetometern zu messen, müssen diese supraleitend (superconductive) sein. Dies hat zur Folge, dass sie über keinen elektrischen Widerstand verfügen. Supraleitung kann erreicht werden, wenn die Spulen extrem abgekühlt werden. Wenn die Kabel der Spule nahe dem absoluten Gefrierpunkt sind, dann erreichen sie die Superleitfähigkeit. Dies ist der Grund warum, die Magnetometer-Kabel in einem temperaturisolierten Behälter eingeschlossen sind, die mit flüssigem Helium gefüllt sind. Dadurch wird das Innere des Behälters auf ca.  $4^{\circ}$  Kelvin gekühlt. Die induzierten Ströme innerhalb des Magnetometers sind ebenfalls extrem

klein. Insofern müssen diese Signale enorm verstärkt werden. Normale bzw. konventionelle Verstärker sind dazu nicht in der Lage, da ihr intrinsisches wärmebedingtes Rauschen zu groß ist, um diese niedrigen Ströme zu verstärken. Deshalb müssen besondere, extra für diesen Zweck entwickelte Verstärker verwendet werden. Dies sind die so genannten Superconductive Quantum Interference Devices (SQUIDS). Der gesamte Aufbau mit den SQUIDS, dem Helium und der Empfängerspule ist in einem speziellen Behälter, dem MEG-Aufnehmer (Dewar) untergebracht. Derzeit werden MEG-Geräte vertrieben, in denen bis zu 256 Sensoren im MEG-Aufnehmer untergebracht sind. Diese große Anzahl von Gradiometern ermöglicht die simultane und räumlich hochauflösende Aufzeichnung von MEG-Signalen.



**Abbildung 4-3: Schematische Darstellung eines MEG-Messaufnehmers mit SQUID und Spule.**

Die extrem geringe Stärke des hirneigenen Magnetfeldes hat zur Folge, dass die Messung an Versuchspersonen durch externe Magnetfelder

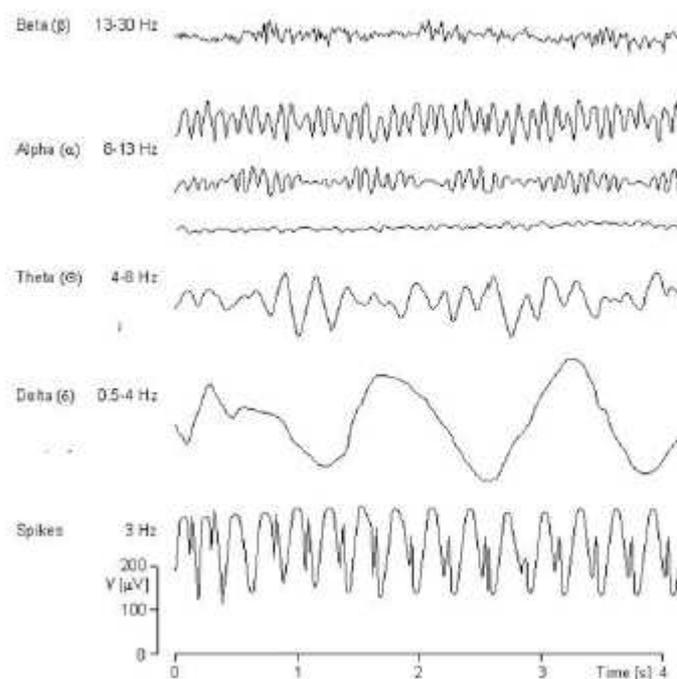
massiv gestört werden kann. Wesentliche Störquellen sind in der Nähe befindliche Stromverbraucher (Lampen, Elektromotoren, Aufzüge, Straßenbahnen etc.), die ihrerseits Magnetfelder erzeugen. Weiterhin können größere bewegte Eisenteile (in Kliniken z.B. Patientenbetten mit Eisenrahmen, fahrende Autos) sowie auch ferromagnetische Materialien am oder im Patienten zu einer Verzerrung des Erdmagnetfeldes führen, die sich als Störung überlagern. Die genannten Artefakte übersteigen in der Regel erheblich die Feldstärke des MEGs. Ohne geeignete Maßnahmen zur Störunterdrückung ist daher eine erfolgreiche MEG-Registrierung unmöglich. Aus diesem Grunde werden MEG-Untersuchungen ausnahmslos in elektrisch und magnetisch besonders abgeschirmten Messkabinen durchgeführt.

Es gibt unterschiedliche Analysemethoden um die MEG-Daten auszuwerten. Neben der frequenzbezogenen Analyse, die für die hier untersuchte Fragestellung relevant ist, gibt es noch die Möglichkeit der amplitudenbezogenen Analyse und der Analyse Ereignisbezogener Potentiale (Event Related Potentials: ERP). Im Folgenden soll jedoch nur auf die frequenzbezogene Analyse näher eingegangen werden.

#### **4.3.2 Frequenzbezogene Analyse**

Hierzu werden für interessierende MEG-Abschnitte Spektralanalysen mittels der Fourier-Analyse berechnet (s. Abbildung 4-5). Die Fast Fourier Transformation (FFT) ist ein mathematisches Verfahren der Fourier-Transformation. Bei diesem Verfahren werden zeitbezogene Signale in den Frequenzbereich transformiert. Die Fast Fourier Transformation ist eine schnellere Variante der diskreten Fourier-Transformation (DFT) und wird dazu verwendet, um diskrete oder analoge Signale in einzelne Sinus-Schwingungen und diese wiederum in die entsprechenden Spektralfrequenzen zu zerlegen und zu analysieren. Für eine ausführlichere Beschreibung dieses mathematischen Verfahrens sei auf entsprechende Literatur verwiesen (Lenze 2000). Bei der frequenzbezogenen Analyse des MEG wird in der Regel die Energie für bestimmte Frequenzbänder berechnet. Die Energie eines Frequenzbandes kann als relativer Anteil dieses Frequenzbandes am

MEG-Signal interpretiert werden. Im Zustand entspannter Wachheit wird die Energie im Alpha-Band (8-13 Hz) sehr groß sein, während bei geistiger Tätigkeit die Energie im Alpha-Band abnimmt und die Energie im Beta-Band (13-20 Hz) zunimmt. Eine wichtige Grundvoraussetzung für die Fourier-Analyse ist das Einhalten des Nyquist-Theorems. Gemäß diesem Theorem muss die Digitalisierungsrate mindestens dem Doppelten der zu analysierenden Frequenzen entsprechen. Dies bedeutet, dass bei der Analyse des Gammabandes mit 40 Hz mindestens eine Digitalisierungsfrequenz von 80 Hz eingehalten werden muss. Die wichtigsten Frequenzbänder des menschlichen EEG bzw. MEG sind in Abbildung 4-4 dargestellt und werden im folgenden kurz benannt:



**Abbildung 4-4: Typische EEG-Rhythmen**

**Alpha-Rhythmus ( $\alpha$ -Rhythmus).** Der fast gleichmäßige, nicht immer sinusoidale Rhythmus ist schon für das bloße Auge gut zu erkennen. Er tritt insbesondere im Wachzustand und bei geschlossenen Augen bei geringer kognitiver Belastung mit okzipitotemporaler Dominanz auf. Die typische Frequenz liegt zwischen 8-13 Hz und die Amplituden betragen ca. 10-150 $\mu$ V. Bei zunehmender Konzentration und Aufmerksamkeit wird der Alpha-Rhythmus blockiert (Alpha-Blockade) und geht bei den meisten

Menschen in den höherfrequenten Beta-Rhythmus über. Der Alpha-Rhythmus wird wahrscheinlich von unterschiedlichen Generatoren im Kortex generiert (Shagass 1972). Möglicherweise existieren sogar Quellen in beiden Hemisphären, welche für die Hemisphärenasymmetrie des Alpha-Rhythmus verantwortlich sind. Diskutiert wird auch, ob der an der Kopfoberfläche abgeleitete Alpha-Rhythmus quasi eine Summenaktivität verschiedener Generatoren repräsentiert. Obwohl der spontane Alpha-Rhythmus mit occipitoparietaler Dominanz auftritt, ist die Alpha-Blockade lokal durchaus unterschiedlich stark ausgeprägt. Möglicherweise spiegelt sich in der lokal unterschiedlichen Alpha-Blockade die funktionelle Spezialisierung unterschiedlicher Gehirngebiete wieder. Ca. 20% aller Erwachsenen haben allerdings keinen erkennbaren Alpha-Rhythmus, ohne dabei an irgendwelchen Defiziten zu leiden.

**Der Beta-Rhythmus ( $\beta$ -Rhythmus).** Der Beta-Rhythmus ist durch höhere Frequenzen gekennzeichnet (13-30 Hz). Die Amplituden sind dagegen wesentlich kleiner als beim Alpha-Rhythmus und in der Regel niedriger als 25  $\mu$ V. Die Beta-Aktivität wird über der gesamten Kopfoberfläche gemessen, meist allerdings mit frontaler Dominanz. Da der im Ruhezustand zu beobachtende Alpha-Rhythmus bei zunehmender mentaler Aktivität durch den Beta-Rhythmus ersetzt wird, nennt man diesen Zustand auch Alpha-Desynchronisation oder Alpha-Blockade.

**Der Gamma-Rhythmus ( $\gamma$ -Rhythmus).** Frequenzen über 30 Hz bezeichnet man auch als Gamma-Wellen oder als 40 Hz-Oszillationen. Diese Wellen zeichnen sich durch extrem kleine Amplituden (1-10  $\mu$ V) und hohe lokale Spezifität aus. Sie werden mit lokalen Verbindungen von neuronalen Strukturen in Verbindung gebracht, wobei davon ausgegangen wird, dass diese miteinander verbundenen Neuronennetzwerke (neural assemblies) synchron feuern.

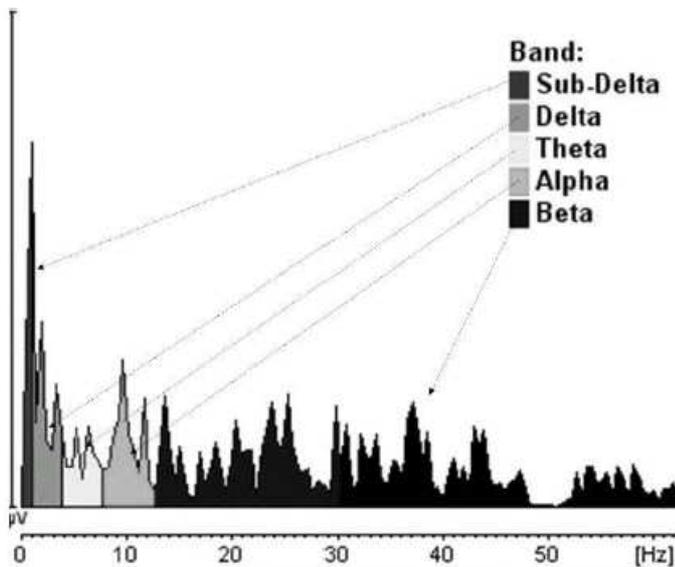
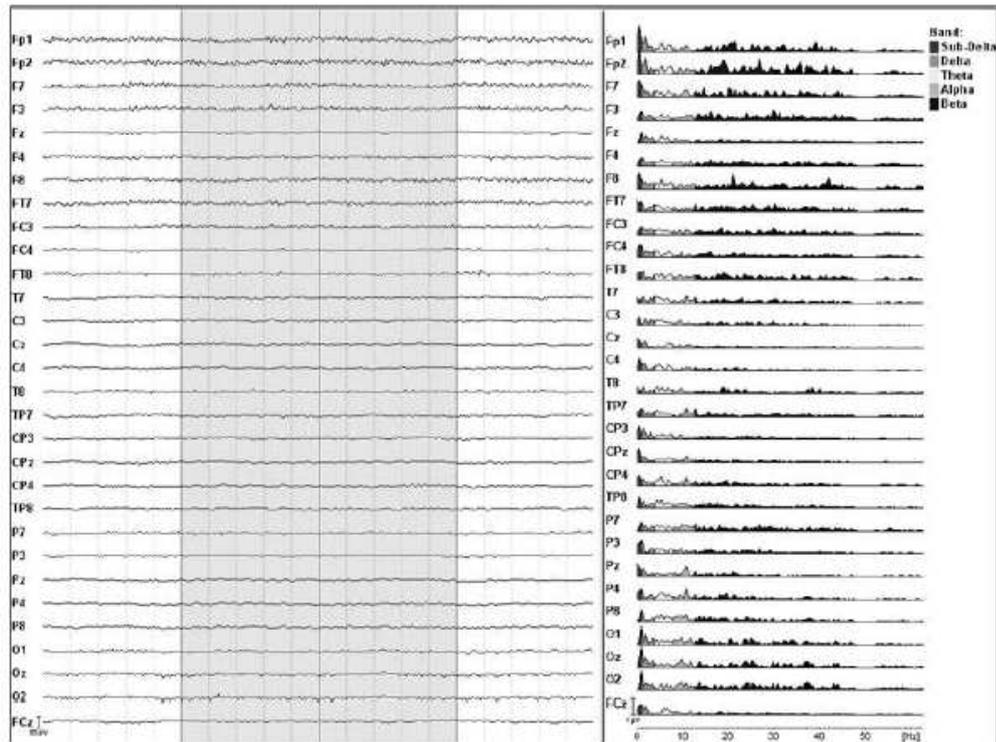
**Der Theta-Rhythmus ( $\tau$ -Rhythmus).** Theta-Wellen sind langsam (4-8 Hz) mit hohen Amplituden. Sie weisen eine variable Skalpverteilung in Abhängigkeit des Alters und der Aufmerksamkeit der untersuchten Person auf. Normalerweise ist das Theta-Band mit leichter Dominanz posterior zu

registrieren. Theta-Wellen nehmen im Zuge der sich mit dem Alter einstellenden vaskulären Veränderungen zu.

**Der Delta-Rhythms ( $\delta$ -Rhythmus).** Der langsame Delta-Rhythmus (unter 4 Hz) tritt vor allem in tiefen Schlafstadien auf, wobei der Anteil des Delta-Rhythmus mit Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften mit zunehmendem Alter abnimmt. Die Amplituden sind von variabler Größe. Sind Delta-Wellen auch im wachen Zustand zu beobachten, indizieren sie pathologische Prozesse. Beim Gesunden sind langsame Wellen im wachen Zustand praktisch nicht zu beobachten.

**Der Sensomotorische Rhythmus (SMR, auch mu-Rhythmus genannt).** Diese EEG-Wellen sind insbesondere über der prämotorischen Region bei Verhaltenshemmung und Vigilanzabnahme registrierbar und weisen eine Frequenz von 10-15 Hz auf. Eine mu-Blockade tritt bei Faustschluss bzw. auch schon der alleinigen Vorstellung davon auf.

Der oben beschriebene Ansatz, die Veränderung der Energie verschiedener Frequenzbänder im Zusammenhang mit psychologischen Aufgaben zu untersuchen, hat in letzter Zeit vor allem im Bereich der Sensomotorikforschung aber auch bei anderen psychologischen Aufgaben zunehmend Anwendung gefunden (Pfurtscheller & Andrew 1999; Pfurtscheller & Lopes da Silva 1999; Andres & Gerloff 1999; Deiber et al. 2001). Hierbei wird die Energie (Power) des interessierenden EEG- oder MEG-Bandes vor der Aufgabe und während der Aufgabe bestimmt und dann voneinander subtrahiert. Man erhält dann die so genannte Aufgaben-bezogene-Power. Zur statistischen Analyse empfiehlt es sich allerdings, die Power-Werte vorher zu logarithmieren, um die Fehlervarianzen zu stabilisieren und eine Normalverteilung der Daten zu erreichen (Halliday et al. 1995a; Rosenberg et al. 1998; Halliday & Rosenberg 2000).



**Abbildung 4-5: Frequenzbezogene EEG-Analyse.**

**Oben:** Dargestellt sind 30 EEG-Kanäle mit einem Ausschnitt der EEG-Aktivität. Für jeden Kanal erfolgt die Berechnung der Frequenzspekren, welche in der rechten Spalte dargestellt sind. **Unten:** Für einen Kanal (Oz) ist das Frequenzspektrum dargestellt. Auf der Abszisse sind die einzelnen Frequenzbereiche kontinuierlich von 0 bis 65 Hz dargestellt. Auf der Ordinate ist die Power (Energie) jedes Frequenzbereiches abgebildet. Die unterschiedlichen Grauschattierungen repräsentieren die verschiedenen Frequenzbänder, welche typischerweise in EEG-Untersuchungen verwendet werden. Hier erkennt man das Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-Band.

### **4.3.3 Kohärenzanalyse**

Die Kohärenzanalyse ist eine spezielle Variante der frequenzbezogenen Analyse. Hierbei werden statistische Zusammenhänge zwischen den EEG-Signalen bzw. MEG-Signalen verschiedener Elektrodenpositionen berechnet. Die Kohärenz ist eine mathematische Größe, welche die Abhängigkeit zwischen zwei oszillatorischen Signalen als Funktion der Frequenz quantitativ ermittelt und darstellt. Eine hohe Korrelation zwischen zwei Elektroden/Sensoren bedeutet, dass die EEG-Signale bzw. MEG-Signale an beiden Elektroden/Sensoren sich hinsichtlich der Frequenz sehr ähnlich sind. Kohärenzanalysen sind insbesondere hilfreich, wenn die Analyse der funktionellen Kopplung zwischen den Hemisphären oder zwischen verschiedenen Hirngebieten einer Hemisphäre im Vordergrund steht (Serrien & Brown 2002; Serrien & Brown 2003; Serrien et al. 2003). Die Untersuchung der kortiko-muskulären und kortiko-kortikalen Kopplung ermöglicht die Identifikation des in einer Bewegungsaufgabe aktivierten Netzwerkes und die Quantifizierung der funktionellen Konnektivitäten. In der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe der Kohärenzanalyse die funktionelle Koppelung zwischen MEG und EMG, also die kortiko-muskuläre Kohärenz, untersucht.

Um die kortiko-muskuläre Kohärenz zu ermitteln, muss die elektroenzephalographische oder wie hier angewandt die magnetenzephalographische Aktivität simultan mit der EMG-Aktivität des zu untersuchenden Muskels abgeleitet werden. Anschließend werden die aufgezeichneten MEG- und EMG-Daten in überlappende Segmente geschnitten und entsprechend gefiltert. Auf Basis einer gleichgerichteten EMG-Aktivität wird die Kohärenz zwischen MEG-Sensoren und Handmuskulatur berechnet.

Unter Verwendung einer Fast Fourier Transformation (FFT) wird ein Leistungs- oder Powerspektrum berechnet und normiert. Powerspektren zeigen die Verteilung der Stärke eines Signals über die Frequenz. Es erlaubt eine Identifikation des Frequenzbereichs, der die größte Stärke oszillatorischer Signale enthält. Neben dem komplexen Kreuzspektrum

zwischen MEG- und EMG-Kanälen können die Autospektren von MEG und EMG berechnet und normiert werden. Die FFT erfolgt zuerst für jede Epoche einzeln und wird anschließend über die Zeit gemittelt. Diese Schritte führen dann zur Kohärenz, die sich mit folgender Gleichung berechnen läßt:

$$Coh(f_j)_{xy} = \left| \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})^*}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(X_i - \bar{X})^* \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})(Y_i - \bar{Y})^*}} \right|^2$$

$f_j$  ist ein gegebener Frequenzbereich. Kohärenz ist die Erweiterung des Korrelationskoeffizienten von Pearson für komplexe Zahlen. In dieser Gleichung sind  $X_i$  und  $Y_i$  komplexe Werte von Frequenzspektren bei einer gegebenen Frequenz zweier Signale (x und y) in der Epoche i (Gesamtzahl der Epochen = n), und  $\bar{X}$  und  $\bar{Y}$  sind die Mittelwerte der Verteilung.

Aber nicht nur die Stärke oszillatorischer Signale, sondern auch die Abhängigkeit zweier Signale voneinander ist eine entscheidende Größe, neurophysiologische Mechanismen aufzudecken. Die zeitliche Beziehung zwischen zwei Oszillationen wird durch die Phasenverschiebung beschrieben. Es gilt folgende Gleichung:

$$\Phi(f_j)_{xy} = \arg \left\{ \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})^* \right\}$$

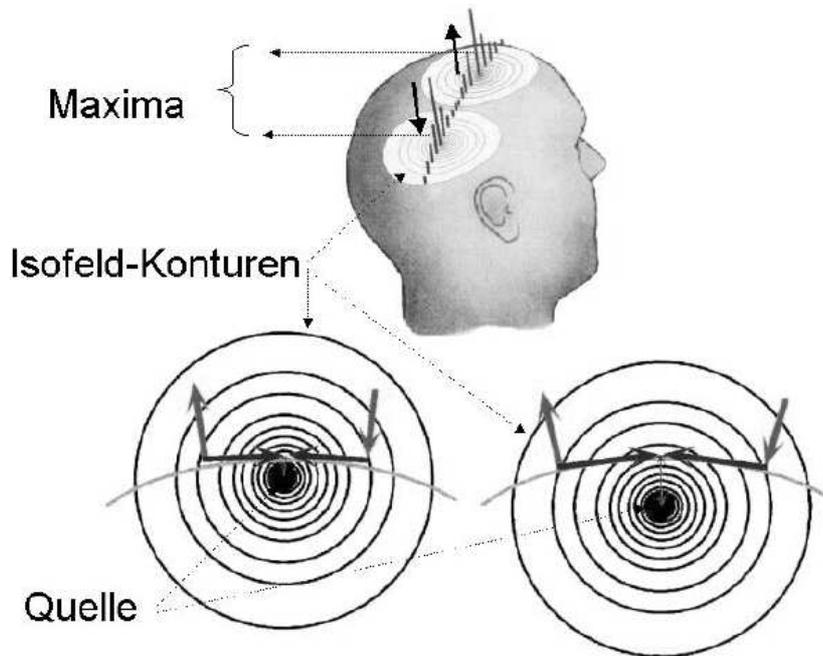
Die Kohärenz hängt also folglich davon ab, ob a) die Amplitudenänderungen korrelieren und b) die Phasenbeziehungen konstant sind. Die errechnete Kohärenz kann nur Werte zwischen null und eins annehmen und lässt sich folgendermaßen interpretieren: Eine Kohärenz mit dem Wert 1 deutet auf eine perfekte Synchronisation zwischen zwei Signalen hin, während eine Kohärenz von Null auf eine fehlende Korrelation hinweist. Kohärenzen liefern keine Informationen über das Ausmaß der Phasendifferenz zwischen MEG- und EMG-Kanälen. Für detailliertere Informationen bezüglich der Berechnung der

Kohärenz wird auf (Zschocke 1995; Rappelsberger 1998; Ivanitsky et al. 1999) verwiesen.

#### **4.3.4 Lokalisation der Hirnaktivität**

Der Vollständigkeit halber soll noch eine weitere Analyse- methode der MEG-Signale kurz erwähnt werden. Die MEG-Analyse kann auch auf Basis einer Quellenlokalisation (s. Abbildung 4-6) der Hirnaktivität bei der Durchführung psychophysischer Aufgaben stattfinden. Die Oberflächenverteilung der gemessenen MEG-Signale ist eine Interaktion zwischen der Anordnung der Messinstrumente und der Stärke und räumlichen Verteilung der Quellen neuronaler Aktivität im Gehirn. An jedem Messpunkt an der Kopfoberfläche wird in Abhängigkeit des Magnetfeldes ein Strom induziert. Allerdings kann nur ein Teil des durch die aktiven Gehirnabschnitte induzierten Magnetfeldes durch die MEG-Aufnehmer gemessen werden, nämlich die Feldlinien, welche senkrecht durch den Kopf die Spulen austreten. Der im Magnetometer induzierte Strom ist proportional zur vertikalen Magnetfeldlinie. Magnetische Flusslinien, welche nicht senkrecht zur Kopfoberfläche verlaufen (bzw. welche nicht senkrecht durch die Spulen hindurchtreten), induzieren entweder schwächere bzw. keine Ströme, je nach Abweichung von der Senkrechten. Eine weitere wichtige Variable, welche die induzierte Stromstärke determiniert, ist auch die Entfernung des Messpunktes vom Stromgenerator. Je weiter vom Stromgenerator entfernt die Elektrode angebracht ist, desto geringer sind die induzierten Ströme. Die gemessenen magnetischen Feldlinien sind also abhängig vom Ort der Quelle und der Anordnung bzw. auch der Anzahl der Magnetometer. Das gemessene Magnetfeld, welches von einem dipolaren Generator im Kortex herrührt, hat zwei Extremwerte, an denen das Magnetfeld am größten bzw. am kleinsten ist. Der eine Extrempunkt ist das Maximum (der Punkt an dem das Magnetfeld den Schädel verlässt), der andere das Minimum (der Punkt an dem das Magnetfeld wieder in den Schädel eintritt). Um diese Extrempunkte herum nimmt das Magnetfeld kontinuierlich ab. Man kann sich dies so vorstellen, dass die Extrempunkte von konzentrischen Linien gleicher das Magnetfeldstärke umgeben sind.

Diese konzentrischen Linien nennt man Isofeld-Konturen. Das Magnetfeld nimmt den Wert Null genau zwischen den beiden Extremwerten an und tendiert an Punkten, die am weitesten von der Quelle entfernt liegen ebenfalls gegen Null. Auf der Grundlage der dipolaren Verteilung kann man einige Aspekte der Quelle schätzen: 1) Der Ort der Quelle muss zwischen den beiden Extrema liegen; 2) Der Quellenort befindet sich in einer Tiefe unterhalb der Kopfoberfläche, welche in etwa proportional zur Distanz zwischen beiden Extrema ist; eine Quelle nahe der Kopfoberfläche generiert Extrema, die näher zusammenliegen, als eine Quelle, die tiefer gelegen ist. 3) Die Tiefe der Quelle (bezogen zur Kopfoberfläche) schlägt sich in der Stärke der gemessenen Intensität des Magnetfeldes am Sensor nieder. 4) Die Orientierung der Quelle hängt auch mit der relativen Orientierung der Extrema auf der Kopfoberfläche zusammen.



**Abbildung 4-6: Schematische Darstellung der dipolaren Oberflächenverteilung.**

*Oben ist ein Schädel dargestellt mit konzentrischen Linien, in denen Balken eingezeichnet sind. Diese Balken repräsentieren das Magnetfeld an der Kopfoberfläche. Dort erkennt man Maxima in der Mitte der konzentrischen Linien (Ausfluss und Einfluss). Da jeder Punkt auf einer konzentrischen Linie das gleiche Magnetfeld aufweist, nennt man diese Linien auch Isofeld-Konturen. Die Distanz der Maxima ist relativ zur Tiefe der Quelle.*

## II Empirischer Teil

### 5 Teilstudie I: Untersuchung der motorischen Beeinträchtigung bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom und des Einfluss von chronischen Schmerzen auf die kortiko-muskuläre Koppelung

#### 5.1 Hypothesen

**Hypothese 1:** Bei der Durchführung einer motorischen Aufgabe (Pinzettengriff), bei der eine konstante isometrische Kraft mit Daumen und Zeigefinger ausgeübt wird, zeigen gesunde Probanden in einem Frequenzbereich von 10-15 Hz eine kortiko-muskuläre Kohärenz.

**Hypothese 2:** Es wird angenommen, dass sich die kortiko-muskuläre Kohärenz von Patienten mit Fibromyalgie und gesunde Probanden bei der Durchführung der motorischen Aufgabe nicht signifikant unterscheidet.

**Hypothese 3:** Es wird erwartet, dass bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom die in Hypothese 1 vermutete kortiko-muskuläre Kohärenz signifikant verändert ist.

**Hypothese 4:** Es wird erwartet, dass beide Schmerzgruppen durch die motorische Beeinträchtigung gegenüber den gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Defizite in der Kraftausübung (maximale Kraft) aufweisen.

**Hypothese 5:** Es wird angenommen, dass sich die beiden untersuchten Schmerzgruppen in den Variablen Schmerzstärke, Schmerzverarbeitung, schmerzbezogene Ängste und schmerzassoziierte psychische Beeinträchtigungen nicht signifikant unterscheiden, jedoch in diesen Variablen deutlich verschieden zu den gesunden Probanden der Kontrollgruppe sind.

## 5.2 Methodik

### 5.2.1 Experimentelles Design

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um einen multifaktoriellen Kontrollgruppenvergleich, bei dem eine Experimentalgruppe (CRPS) mit zwei Kontrollgruppen verglichen wurde. Eine Kontrollgruppe bestand aus Schmerzpatienten mit der Diagnose Fibromyalgie (FM), die andere bestand aus gesunden Probanden (KG). Die Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht parallelisiert.

Als physiologisches Maß wurde die kortiko-muskuläre Kohärenz bei der Durchführung eines Präzisionsgriffs erfasst. Um die Kohärenz zu ermitteln, wurde während der Ausführung des Pinzettengriffs gleichzeitig die Hirnaktivität mittels Magnetoenzephalographie (MEG) und die elektromyographische Aktivität (EMG) aufgezeichnet. Bei dem mehrfaktoriellen Design wurden neben dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (CRPS, FM, KG) der Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Präzisionsgriff: links, rechts oder Ruhebedingung) an zwei unterschiedlichen EMG-Ableitorten (Arm, Hand) und innerhalb neun unterschiedlicher Frequenzbänder zwischen 0 und 45 Hz untersucht.

Für eine detaillierte Beschreibung der untersuchten Stichproben wurden zusätzlich psychometrische Testverfahren eingesetzt. Diese lieferten, neben der Erfassung einer subjektiven Einschätzung über die Globalfunktion der oberen Extremität, Daten zur Schmerzcharakteristik und der damit verbundenen Kognitionen und Ängste.

Weiterhin wurden bei beiden Schmerzgruppen zwei Verhaltenstests zur motorischen Funktionsprüfung durchgeführt. Diese bestanden aus einer objektivierbaren Kraftmessung mittels Pinch- und Dynamometer.

**Tabelle 5-1: Studiendesign**

Experimentalgruppe	Kontrollgruppe 1	Kontrollgruppe 2
CRPS	FM	KG
1. Psychometrische	1. Psychometrische	1. Psychometrische

Testung	Testung	Testung
2. Verhaltenstests	2. Verhaltenstests	2. Verhaltenstests
3. MEG-Untersuchung	3. MEG-Untersuchung	3. MEG-Untersuchung
Ausführung: - „linke Hand“ - „rechte Hand“ - „Ruhebedingung“	Ausführung: - „linke Hand“ - „rechte Hand“ - „Ruhebedingung“	Ausführung: - „linke Hand“ - „rechte Hand“ - „Ruhebedingung“

### 5.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Personen aufgenommen, die Bereitschaft zur Studienteilnahme zeigten, die in der Lage waren die geforderte motorische Aufgabe auszuführen, einwilligungsfähig waren und kognitiv nicht beeinträchtigt waren, sowie Kooperationswillen zur Bearbeitung der psychologischen Fragebögen zeigten. Die Altersgrenze für die Studienaufnahme wurde zwischen 18 und 65 Jahre festgelegt. In die Studie wurden nur Rechtshänder aufgenommen bzw. Patienten, die bis zu ihrer Erkrankung als Rechtshänder eingestuft wurden. Die Überprüfung der Händigkeit erfolgte mit der deutschen Version des *Edinburgh Handedness Inventory (EDI)* (Oldfield 1971). In die Experimentalgruppe wurden nur Patienten aufgenommen, welche die erweiterten IASP Diagnosekriterien für CRPS nach Brühl und Harden (1999) erfüllten (s. Abschnitt 2.2) und an der oberen Extremität betroffen waren. Es wurden sowohl Patienten mit CRPS vom Typ I als auch Typ II eingeschlossen. In die Kontrollgruppe der Schmerzpatienten wurden nur Patienten aufgenommen, welche die Diagnosekriterien für Fibromyalgie aufwiesen. Die Probanden aus der gesunden Kontrollgruppe durften keine akute Schmerzsymptomatik aufweisen und bis zum Zeitpunkt der Untersuchung auch keine Schmerzerfahrung erlebt haben, die länger als 3 Monate anhielt. Alle Patienten und Probanden wurden vor Beginn der Untersuchung mündlich und schriftlich über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt, sowie über mögliche Nebenwirkungen informiert. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jeder Zeit ohne Angabe von

Gründen abgebrochen werden. Von allen Patienten und Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt (s. Anhang). Ebenso lag vor Studienbeginn ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen vor.

Zu den Ausschlusskriterien zählten: das Vorliegen einer neurologischen (Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose) oder psychiatrischen Erkrankung, das Vorhandensein von magnetisch aktiven Implantaten (z.B. Knochenschrauben, Metallsplitter, Piercing, Zahnsplangen, Spirale oder Herzschrittmacher), Vorliegen von Schwangerschaft, eine Fehlsichtigkeit von mehr als 3 Dioptrien sowie das Vorliegen von Diabetes mellitus oder diabetischer Polyneuropathie.

### **5.2.3 Stichprobe**

In die erste Teilstudie wurden insgesamt 43 Personen aufgenommen, davon 19 Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS), 12 Patienten mit Fibromyalgie (FM) und 12 gesunde Kontrollpersonen (KG). Von 42 Personen konnte der vollständiger Datensatz erfasst werden. Eine CRPS-Patientin konnte wegen klaustrophobischen Empfindungen nur die Fragebogendaten bearbeiten. Der MEG-Datensatz einer FM-Patientin ging verloren, ein weiterer Datensatz einer Kontrollperson musste aufgrund mangelhafter Bestimmung der Kopfposition im MEG von der Auswertung ausgeschlossen werden. Folglich gingen insgesamt nur die Daten von 18 CRPS- und 11 FM-Patienten sowie 11 gesunden Kontrollpersonen in die Kohärenzanalyse ein.

#### **5.2.3.1 CRPS**

Die Rekrutierung der CRPS Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Schmerzambulanz der Universitätsklinik Tübingen und in Kooperation mit der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik, Abteilung für Hand-, Plastische- und Verbrennungschirurgie. Nachdem die Diagnosen von den ärztlichen Mitarbeitern der kooperierenden Einrichtungen sichergestellt wurden, erfolgte eine erste Kontaktaufnahme und die Übermittlung von Informationsmaterial zu der geplanten Studie (s. Anhang). Nachdem die

Patienten ihr Interesse an der Studie gezeigt hatten, erfolgte die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Patienten neben der Fahrtkostenerstattung keine weiteren finanziellen Zuwendungen.

Von den 18 Patienten mit CRPS, die in die Studie aufgenommen wurden, waren 15 Frauen und 3 Männer. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 45 Jahre (SD =  $\pm 14,80$  Jahre). Der jüngste Studienteilnehmer war 18 Jahre, der älteste 65 Jahre. Alle Patienten waren Rechtshänder und an der oberen Extremität betroffen. Von den 18 Patienten waren 11 auf der rechten Körperseite und 4 auf der linken Körperseite betroffen. Bei 3 der untersuchten Patienten hatte sich eine generalisierte Form des CRPS entwickelt, was sich in einer über den ganzen Körper ausgebreiteten Symptomatik zeigte.

Die Dauer der vorhandenen CRPS Symptomatik variierte innerhalb der Patientengruppe zwischen 2 und 93 Monaten. Im Mittel betrug die Schmerzdauer vom Zeitpunkt des Erkrankungsbeginn bis zum Untersuchungszeitpunkt 30 Monate (SD =  $\pm 28,45$ ). Die große Standardabweichung deutet auf große interindividuelle Unterschiede für die Schmerzdauer in der untersuchten Stichprobe hin.

#### 5.2.3.2 Fibromyalgie

Die Patienten mit Fibromyalgie wurden von der Rheumaambulanz des Universitätsklinikums Tübingen übermittlelt. FM-Patienten, die in der Rheumaambulanz vorstellig wurden, erhielten von den dortigen Mitarbeitern eine Patienteninformation (s. Anhang), durch die sie auf die geplante Studie aufmerksam gemacht wurden. Durch einen telefonischen Erstkontakt konnten die Patienten ihr Interesse an der Studie bekunden und es wurde eine Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Wie auch die CRPS Patienten erhielten die Studienteilnehmer mit FM neben der Fahrtkostenerstattung keine weiteren finanziellen Zuwendungen.

Alle 12 FM Patienten waren weiblich und Rechtshänder. Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 Jahre (SD =  $\pm 7,54$ ). Das Alter der Untersuchungsgruppe schwankte zwischen 33 und 57 Jahren.

Die durchschnittliche Schmerzdauer innerhalb der FM Kontrollgruppe lag bei 163 Monaten (SD =  $\pm 121,75$ ), sie schwankte zwischen 17 und 396 Monaten und unterschied sich damit signifikant von der Schmerzdauer der Patienten mit CRPS ( $t = -4,237$ ;  $p = 0.000$ ). Auch in dieser Untersuchungsgruppe, weist die große Standardabweichung auf starke interindividuelle Unterschiede innerhalb der Gruppe hin.

#### 5.2.3.3 Gesunde Kontrollen

Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgt über Aushänge an „schwarzen Brettern“ des Universitätsklinikums und verschiedenen Plakatierungsmöglichkeiten in Tübingen. In einem ersten Telefonkontakt wurden die Interessenten über die Studie aufgeklärt und durch Befragung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien abgeklärt. Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von 8,- € pro Stunde.

Alle gesunden Kontrollen waren rechtshändig und weiblich. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung 22 Jahre und die älteste 64 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der gesunden Kontrollpersonen betrug 43 Jahre (SD =  $\pm 11,95$ ).

Die Probanden berichteten über keine länger anhaltenden Schmerzzustände und unterschieden sich daher signifikant von der Experimentalgruppe ( $t = 3,650$ ;  $p = 0.001$ ) und der Schmerzkontrollgruppe ( $t = 4,686$ ;  $p = 0.000$ ).

Ein deskriptiver Vergleich der drei untersuchten Stichproben ist in Tabelle 5-2 zusammengefasst.

**Tabelle 5-2: Deskriptive Daten der drei untersuchten Gruppen (CRPS, FM und KG)**

<b>Gruppe</b>	<b>CRPS</b>	<b>FM</b>	<b>KG</b>
<b>Alter</b> <sup>1</sup> (M (SD) [Spannbreite])	45 (14,80) [17 – 66]	46 (14,80) [33 – 57]	43 (11,95) [22 – 61]
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	15	12	12
männlich	3	-	-
<b>Händigkeit</b>			
rechts	18	12	12
links	-	-	-
<b>Betroffene Seite</b>			
rechts	11	0	-
links	4	0	-
generalisiert	3	12	-
<b>Schmerzdauer</b> <sup>2</sup> M (SD) [Spannbreite])	30,12 (28,45) [2 – 93]	163,22 (121,75) [17 – 396]	-

<sup>1</sup> Alter in Jahren; <sup>2</sup> Schmerzdauer in Monaten; CRPS: Komplexes regionales Schmerzsyndrom; FM: Fibromyalgie; KG: Gesunde Kontrollen, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

#### 5.2.4 Quantitativ Sensorische Testung (QST)

Um die Diagnose des CRPS weiter abzusichern, wurden alle Patienten aus der Experimentalgruppe einer detaillierten neurologischen Testung unterzogen, der sogenannten Quantitativ Sensorischen Testung (QST). Beim QST handelt es sich um eine standardisierte Batterie sensorischer Tests, um die Funktionalität des somatosensorischen Nervensystems zu quantifizieren und die Eigenschaften unterschiedlicher Submodalitäten zu

testen, die von verschiedenen Gruppen afferenter Nervenfasern vermittelt werden. Die Ergebnisse dieser Testung können Rückschlüsse darauf zulassen, ob es sich bei dem von den Patienten erlebten Schmerz um einen peripheren oder zentralen Schmerz handelt und somit zur Absicherung der CRPS-Diagnose herangezogen werden. Die QST-Batterie wurde im Rahmen eines Netzwerkprojekts des Deutschen Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz (DFNS) entwickelt (Rolke et al. 2006). Die Batterie besteht aus folgenden Tests zur sensorischen Schwellen- und Funktionsbestimmung:

#### 5.2.4.1 Thermische Schwellen

In diesem Test wurden zuerst die Detektionsschwellen für kalte und warme Reize gemessen. Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL = thermal sensory limen) zwischen alternierenden kalten und warmen Stimuli, um paradoxe Hitzeempfindungen zu erfassen. Zuletzt wurde die Schwelle für den Kälte- und Hitzeschmerz bestimmt. Zur Bestimmung jeder der Schwellen erfolgten jeweils drei Durchgänge an der betroffenen und nicht betroffenen Extremität.

#### 5.2.4.2 Taktile Detektionsschwelle

Diese wurde mittels unterschiedlich gewichteter von-Frey-Haaren bestimmt. Es erfolgten fünf Schwellenbestimmungen in je einer Serie auf- und absteigender Stimulusintensitäten. Als Schwelle wurde der geometrische Mittelwert dieser fünf Serien angegeben.

#### 5.2.4.3 Mechanische Schmerzschwelle

Dieser Test wurde mit Nadelreizstimulatoren (Pinprick) durchgeführt. Es erfolgte erneut eine Schwellenbestimmung in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten. Als Schwelle wurde der geometrische Mittelwert dieser fünf Serien angegeben.

#### 5.2.4.4 S/R-Funktionen

Hierbei wurde die mechanische Schmerzsensitivität der Haut sowie die mechanische Allodynie bei bewegten Reizen bestimmt. Mittels Nadelreizstimulatoren unterschiedlicher Stimulusintensitäten wurde eine

Reiz/Antwort-Kurve (S/R=stimulus/response) der mechanischen Schmerzsensitivität erstellt. Dabei wurden sieben verschiedene Reizintensitäten in einer randomisierten Reihenfolge (jede Reizintensität fünf Mal pro Seite) appliziert, während der Patient nach einer numerischen Rating-Skala die einzelnen Schmerzintensitäten beurteilen sollte.

Allodynie nach dynamischer mechanischer Reizung wurde nach dem gleichen Testschema wie oben untersucht. Dabei wurde zwischen den Nadelreizen ein bewegter Reiz (Wattebausch, Q-Tip, Pinsel) appliziert, der normalerweise zu keiner schmerzhaften Wahrnehmung führt. Insgesamt erfolgten pro untersuchter Seite 50 Reize (Berührung und Nadelstich), deren Schmerzhaftigkeit numerisch erfasst wurde.

#### 5.2.4.5 Wind-up

Es wurde eine Serie von Nadelreizen (je zehn Reize mit Wiederholung von 1/s, stets 256 mN) in ihrer Schmerzintensität mit einem einzelnen Nadelreiz verglichen. Diese Prozedur wurde pro untersuchter Seite je fünf Mal wiederholt. Als „Wind-up“ wurde das Verhältnis der Schmerzintensitäten der Reizserien zu den Einzelreizen bestimmt.

#### 5.2.4.6 Vibrationsschwelle

Dieser Test wurde mit Hilfe einer standardisierten Stimmgabel (64Hz) durchgeführt, die über knöchernen Vorsprüngen der Extremitäten platziert wurde. Die Vibrationsschwelle wurde in drei Serien absteigender Stimulusintensitäten als zuletzt wahrgenommene Vibration angegeben.

#### 5.2.4.7 Druckschmerzschwelle

Mit Hilfe eines Druckalgometers (Kontaktfläche  $1\text{cm}^2$ ) wurde die Schwelle für Druckschmerz über dem Muskel am Handballen in drei Serien langsam aufsteigender Stimulusintensitäten (ca. 50 kPa/s) gemessen.

Alle Tests der QST-Batterie wurden sowohl an der gesunden als auch an der betroffenen Extremität durchgeführt. Die Ergebnisse der QST-Messung sind in Tabelle 5-3 zusammengefasst.

**Tabelle 5-3: Ergebnisse der QST in der Experimentalgruppe (CRPS)**

Test	Extremität	
	<i>betroffen</i>	<i>nicht betroffen</i>
<b>Kaltschwelle</b>		
M (SD)	-4,93 (± 4,71)*	-2,40 (± 1,86)
<b>Warmschwelle</b>		
M (SD)	4,57 (± 3,99)*	2,25 (± 0,68)
<b>Unterschiedsschwelle</b>		
M (SD)	9,81 (± 8,38)*	4,44 (± 2,22)
<b>Paradoxe Hitze</b>		
M (SD)	0,17 (± 0,71)	0,00 (± 0,00)
<b>Kälteschmerz</b>		
M (SD)	15,15 (± 6,76)	13,28 (± 6,75)
<b>Hitzeschmerz</b>		
M (SD)	42,34 (± 5,56)	42,59 (± 3,69)
<b>Taktile Detektion</b>		
M (SD)	31,86 (± 64,22)	3,33 (± 3,76)
<b>Mechanische Schmerzschwelle</b>		
M (SD)	125,59 (± 103,02)	100,15 (± 75,31)
<b>Schmerzsensitivität</b>		
M (SD)	1,46 (± 1,89)*	0,89 (± 1,13)
<b>Allodynie</b>		
M (SD)	0,81 (± 1,55)	0,13 (± 0,35)
<b>Wind up</b>		
M (SD)	1,91 (± 1,30)	1,70 (± 0,73)
<b>Vibration</b>		
M (SD)	6,65 (± 1,78)*	7,78 (± 0,48)
<b>Druckschmerz</b>		
M (SD)	195,38 (± 82,94)*	334,63 (± 138,03)

\*signifikanter Unterschied zwischen betroffener und nicht betroffener Extremität ( $p < 0,05$ , zweiseitig).

### 5.2.5 Psychometrische Messungen

Psychometrische Tests wurden zum einen für eine genaue Beschreibung der Stichproben eingesetzt, und um sicher zu stellen, dass die beiden Patientengruppen in Bezug auf das Schmerzerleben und Schmerzverhalten vergleichbare Gruppen darstellen. Zum anderen sollte der Einfluss schmerzbedingter Ängste und Schonhaltung auf die motorische Funktionalität untersucht werden. Zur Beschreibung der Schmerzcharakteristik, Parametern der Schmerzverarbeitung sowie schmerzbezogenen Ängsten, Stimmungsveränderungen und weiteren Beeinträchtigungen in unterschiedlichen Lebensbereichen wurden folgende Fragebögen eingesetzt:

**Schmerzcharakteristik:** Die *LANSS Pain Scale (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale)* (Bennett 2001) wurde eingesetzt um zu untersuchen inwieweit neuropathische Mechanismen zu dem von den Patienten erlebten Schmerz beitragen. Die LANSS Pain Scale besteht aus einem kurzen Fragebogen, welcher die Qualität der Schmerzempfindung erfasst und einer sensorischen Testung. Die sensorische Testung misst das Vorliegen einer Allodynie sowie einer möglicherweise veränderten Wahrnehmungsschwelle bei Applikation von nicht schmerzhaften Reizen.

**Schmerzbedingte Beeinträchtigungen:** Die Schmerzstärke sowie schmerzassoziierte Beeinträchtigungen wurden mit der deutschen Version des *Multidimensional Pain Inventory (MPI-D)* (Flor et al. 1990) erfasst. Dabei handelt es sich um einen dreiteiligen Selbstbeurteilungsfragebogen der aus insgesamt 52 Items mit 5-stufiger Skalierung aufgebaut ist. Der erste Teil bezieht sich auf Aussagen zum Schmerzerleben und beinhaltet die Skalen „Schmerzstärke“, „Beeinträchtigung durch den Schmerz“, „affektive Verstimmung“, „soziale Unterstützung“ und „Lebenskontrolle“. Die Skalen des zweiten Teils sind auf den Partner bezogen und messen in Bezug auf das Schmerzverhalten des Patienten „bestrafendes“, „zuwendendes“ und „ablenkendes Verhalten“ der Hauptbezugsperson. Im dritten Teil werden unterschiedliche Aktivitäten des Patienten erfasst, die nochmals in drei Skalen, „soziale Aktivitäten“, „Tätigkeiten im Haushalt“

und „Tätigkeiten am Haus oder außerhalb des Hauses“ unterteilt werden. Zusätzlich wurde die deutsche Version des *Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G)* eingesetzt. Der FIQ-G ist ein 10 Fragen umfassendes Selbsteinschätzungsinstrument, das zur Untersuchung des aktuellen Gesundheitsstatus von Frauen mit FM entwickelt wurde (Burkhardt et al. 1991). Der Fragebogen misst die körperliche Funktionsfähigkeit, den Arbeitsstatus, Depression, Angst, Schlaf, Schmerz Steifigkeit, Müdigkeit und das Wohlbefinden.

**Schmerzverarbeitung:** Schmerzbezogene Kognitionen wurden mit Hilfe des *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogenen Selbstinstruktion (FSS)* und des *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Kontrollüberzeugungen (FSK)* (Flor et al. 1993) erfasst. Der FSS misst in zwei Subskalen mit je 9 Items und einer 6-stufigen Skalierung „katastrophisierendes Denken“ und „aktiv bewältigendes Denken“. Der FSK, bestehend aus 15 Items und 6-stufiger Skalierung, misst „Überzeugung der Hilflosigkeit“ sowie „Überzeugung der Möglichkeit zur aktiven Einflussnahme“. Vigilanz und Aufmerksamkeit auf den Schmerz wurde mit der deutschen Version des *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ)*, (McCracken 1997) erfasst. Der PVAQ, bestehend aus 16 Items, misst die Aufmerksamkeit auf den Schmerz und das Schmerzbewusstsein. Die Befragten wurden aufgefordert ihr Verhalten während der vergangenen zwei Wochen zu überdenken und auf einer 6-stufigen Skala von null (nie) bis fünf (immer) einzuschätzen wie häufig sie Schmerzen verspürten. Außerdem beschreibt jedes Item eine genaue Verhaltensbeschreibung (z.B. „Mir fällt sofort auf, wenn sich die Schmerzen verringern“). Als weiterer Fragebogen zur Aufmerksamkeit wurde die deutsche Version der *Body Vigilance Scale (BVS)* (Schmidt et al. 1997) vorgelegt. Die BVS misst im allgemeinen, wie aufmerksam die untersuchten Personen gegenüber körperlichen Empfindungen wie z.B. Herzklopfen oder Mattheit sind.

**Schmerzbezogene und andere Ängste:** Ängste, die in Zusammenhang mit den Schmerzen auftreten, wurden mit der deutschen Version der *Tampa Scale for Kinesophobia (TSK)* (Miller et al. 1991) erfasst. Bei der

TSK handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinventar, bei dem Überzeugungen erfasst werden, die einen Zusammenhang zwischen Schmerz, Bewegung und Angst vor Verletzung aufweisen (z.B. „Die sicherste Art, zu verhindern, dass meine Schmerzen schlimmer werden, ist einfach darauf zu achten, dass ich keine unnötigen Bewegungen mache“). Der Fragebogen besteht aus 17 Items mit 4-stufiger Skalierung und misst in vier Subskalen „Angst vor Leid“, „Angst vor (erneuter) Verletzung“, „Beurteilung der Wichtigkeit von Bewegung“ und „Flucht- oder Vermeidungsverhalten“. Außerdem wurde die deutsche Version der *Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS)* (McCracken et al. 1992) verwendet. Bei der PASS handelt es sich um ein 6-stufen skaliertes, 40-Item umfassendes Selbsteinschätzungsinstrument, bei dem vier Komponenten schmerzbezogener Angst erfasst werden. Unterschieden werden „angstvolles Denken“, „wahrgenommene Angst“, „Flucht- und Vermeidungsverhalten“ und „Physiologische Angst“. Um auszuschließen, dass sich die untersuchten Gruppen im Ausmaß ihres allgemeinen Angstniveaus unterscheiden, wurde die „Trait“-Angst mit der deutschen Version des *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)* (Spielberger et al. 1970) erfasst. Der STAI ist aus 20 Items mit 4-stufiger Skalierung aufgebaut und misst die Neigung zur allgemeinen Ängstlichkeit. Als weiteres Instrument zur Angsterfassung wurde der *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV)* (Ehlers et al. 1993) eingesetzt. Mit Hilfe des AKV, bestehend aus der Kombination von drei Fragebögen (Agoraphobic Cognitions Questionnaire, ACQ; Body Sensations Questionnaire, BSQ und Mobility Inventory, MI) können interne Angstauslöser, die zentralen Befürchtungen des Patienten und das Muster des Vermeidungsverhaltens differenziert diagnostiziert werden. Das Instrumentarium erweist sich darüber hinaus als sensitiv zur Messung von Therapieeffekten.

**Motorische Beeinträchtigung:** Da es bei einem großer Teil der untersuchten Patienten mit CRPS aufgrund ihrer extremen Schmerzen nicht möglich war eine objektive Kraftmessung mit Hilfe eines Dynamometers durchzuführen, wurde zur Erhebung der motorischen

Beeinträchtigung der *Disability of Shoulder, Arms and Hand Questionnaire (DASH)* (Germann et al. 1999) eingesetzt. Der DASH ist ein aus drei Teilen bestehender Fragebogen, der die subjektive Einschätzung des Patienten seiner funktionellen Einschränkung bei Erkrankungen oder nach Verletzungen an der gesamten oberen Extremität wiedergeben soll. Anhand von 78 Fragen aus den Bereichen Körperfunktion, Aktivitäten und Partizipation (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO), misst dieser Fragebogen die wesentlichen Komponenten des gesundheitlichen Status der oberen Extremitäten. In verschiedenen Subskalen werden die Symptome und Funktionsfähigkeit im Alltag, bei Sport oder Musik und bei der Arbeit erfasst. Eine Untersuchung zur Korrelation des DASH mit objektiven Parametern wie Kraft und Bewegungsausmaß, zeigt eine individuelle vom Krankheitsbild abhängige Korrelation zur Kraft aber eine schlechte Korrelation zum Bewegungsausmaß (Jester et al. 2005).

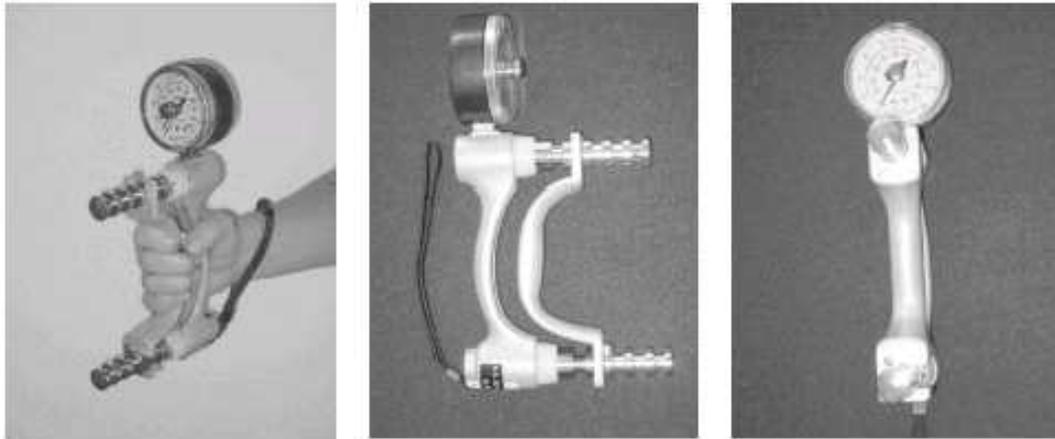
**Affektive Beeinträchtigung:** Zwischen Schmerz und Stimmung besteht ein enger Zusammenhang, der sich in einer Schmerzverstärkung bei negativer Stimmung widerspiegelt. Daher wurde als weiteres Messinstrument ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung depressiver Symptomatik eingesetzt. Es wurde die Kurzform der *Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K)* (Hautzinger & Bailer 1991) vorgelegt. Dabei handelt es sich um einen kurzen Fragebogen, bestehend aus 15 Items, mit 4-stufiger Skalierung, der das aktuelle Vorhandensein von Beeinträchtigungen durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmungen, motivationale Defizite und negative Denkmuster im Zeitraum der zurückliegenden Woche erfragt.

**Sonstige Belastungen:** Mit Hilfe der deutschen revidierten Form der *Symptomcheckliste (SCL-90-R)* (Franke 2002) wurde erfasst ob neben der Schmerzsymptomatik noch weitere psychische oder körperliche Belastungen bestehen. Die SCL-90-R misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen. Die 90 Items der zehn Skalen beschreiben die Bereiche „Somatisierung“, „Zwanghaftigkeit“,

„Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Aggressivität/Feindseligkeit“, „Phobische Angst“, „Paranoides Denken“ und „Psychotizismus“ sowie eine „Skala unspezifischer Zusatzitems“. Die Zusatzfragen beziehen sich auf: schlechten Appetit, Einschlafschwierigkeiten, dem Gedanken an den Tod und an das Sterben, nach dem Drang sich zu überessen, nach frühem Erwachen am Morgen, nach unruhigem oder gestörtem Schlaf und nach Schuldgefühlen. Drei Globale Kennwerte geben Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Der *GSI* misst die grundsätzliche psychische Belastung, der *PSDI* misst die Intensität der Antworten und der *PST* gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Um Aufschluss über die subjektive Einschätzung der derzeitigen Lebenssituation zu bekommen, wurde der *Kurze Fragebogen zur Belastung (KFB)* (Flor 1991) vorgelegt. Der KFB misst in 16 Items und 6-stufiger Skalierung den vom Patienten erlebten Gesamtstress, welcher sich in den Subskalen „Sozialer Stress“, „Stress bei der Arbeit“, „Stress in der Partnerschaft“ und „Stress im Alltag“ aufschlüsseln lässt.

### **5.2.6 Motorischer Funktionstest**

Bei den FM Patienten wurden die motorischen Symptome durch eine objektive Kraftmessung dokumentiert. Mit Hilfe eines Jamar-Hand-Dynamometers (OrthoActiv Medizintechnik, Augsburg) wurde die maximale Griffstärke, die mit der Hand bei ausgestreckter Armhaltung, aufgebracht werden sollte, in fünf verschiedenen Positionen pro Seite ermittelt. Das bewährte Standardmessinstrument (s. Abbildung 5-1) erlaubt es Messungen von 0 – 90 kg mit einer Genauigkeit von 100 g durchzuführen.



**Abbildung 5-1: Jamar-Dynamometer**

Weiterhin wurde bei den FM Patienten die maximale statisch-isometrische Kraft bei der Ausübung eines Pinzettengriffs mit Hilfe eines Pinchmeters (B&L Engineering, Tustin, USA) ermittelt. Bei der Messung der isometrischen Griffkraft übt der Patient kurzzeitig, mit Daumen und Zeigefinger, die größtmögliche statische Kraft auf zwei (nahezu) unbewegliche Backen eines Kraftaufnehmers (s. Abbildung 5-2) aus.



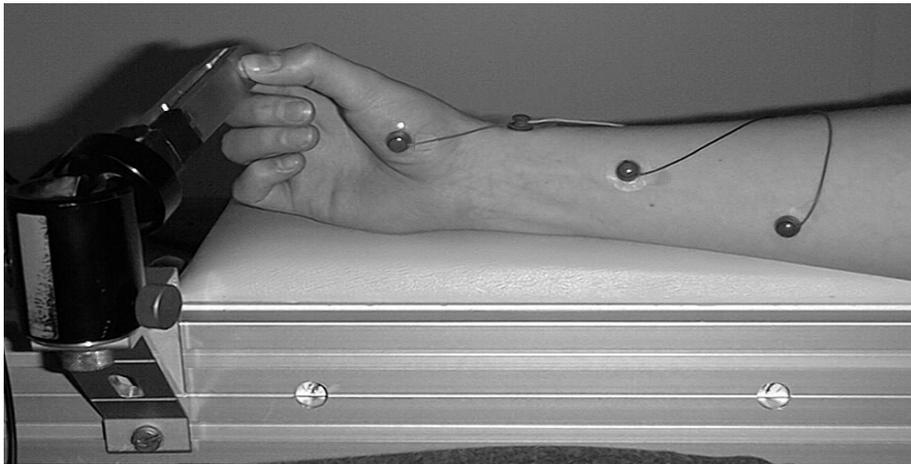
**Abbildung 5-2: B & L Pinchmeter**

Da diese Aufgaben für die Mehrzahl der Patienten mit CRPS zu schmerzhaft war, musste auf die Erfassung der maximalen Griffstärken mittels Dynamometer und Pinchmeter bei dieser Patientengruppe verzichtet werden.

### **5.2.7 Psychophysiologische Messung**

**Datenaufzeichnung:** Um die kortiko-muskuläre Koppelung zu erfassen, wurden simultan Elektromyogramm (EMG) und Magnetoenzephalogramm (MEG) aufgezeichnet. Quantifiziert wurde die kortiko-muskuläre Koppelung durch die Berechnung der Kohärenz zwischen spontaner

MEG-Hirnaktivität und EMG-Aktivität. Ableitorte für das bipolare EMG Signal waren für jede Körperhälfte der Muskel des Thenar (M. adductor pollicis brevis) und der Extensormuskel des Arms (M. extensor pollicis longus) (s. Abbildung 5-3). Die Erdungselektrode wurde an der Clavicula angebracht. Das MEG wurde mit einem 151-Kanal-MEG-Ganzkopfsystem (CTF Inc., Vancouver, Kanada) aufgenommen. Der mittlere Abstand der einzelnen Gradiometer betrug 5 cm. Während der Datenaufzeichnung wurden die EMG-Signale online mit einem Bandpassfilter (Hochpassfilter: 0,16 Hz, Tiefpassfilter 104 Hz) bearbeitet und anschließend mit einer Abtastrate von 312,5 Hz digitalisiert. Die magnetischen Signale aller MEG-Kanäle wurden mit einem Tiefpassfilter von 104 Hz gefiltert, bevor sie ebenfalls mit einer Abtastrate von 312,5 Hz A/D-konvertiert wurden. Es wurde kein Hochpassfilter verwendet. Griffstärke, EMG- und MEG-Daten wurden simultan aufgezeichnet und im selben Datensatz gespeichert.



**Abbildung 5-3: EMG-Ableitorte**

*Hand: (M. adductor pollicis brevis. Arm: M. extensor pollicis longus*

**Versuchsablauf:** Vor der MEG-Untersuchung wurde sichergestellt, dass sich keine metallenen Gegenstände am Patienten befanden. Die Patienten mussten Brille und Schmuck ablegen, sowie ihre Kleidung durch metallfreie Baumwollanzüge und Gummischeue austauschen. Anschließend erfolgte die Vorbereitung auf die Messung, bei der an jedem EMG-Ableitort ein Elektrodenpaar (11 mm Ag/AgCl-Napfelektroden, In

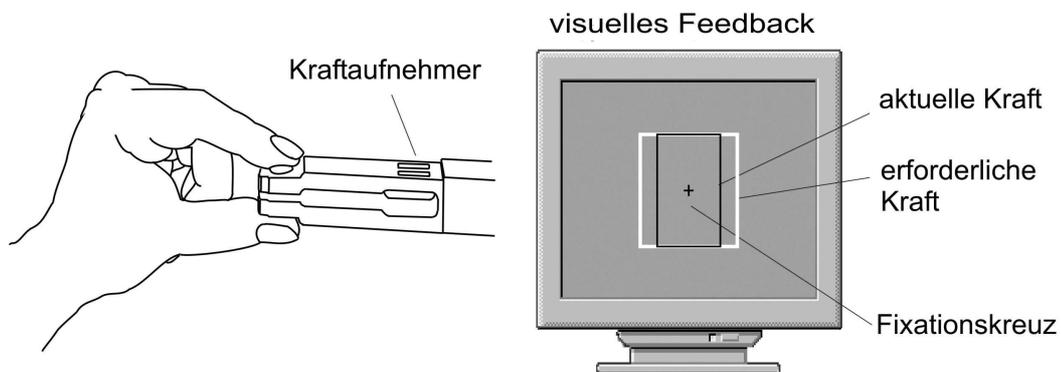
Vivo Metric, Haeldsburg, USA) angebracht wurde. Dabei wurde zunächst die Hautoberfläche mit einem abrasiven Elektrodengel (Abralyt light, Falk Minow Services, Herrsching, Deutschland) vorbehandelt, um den Hautwiderstand zu verringern ( $< 20 \text{ k}\Omega$ ).

Die eigentliche Messung fand in einem magnetisch abgeschirmten Raum statt, indem sich das MEG befand. Während der Messung saßen die Patienten in einem höhenverstellbaren Stuhl, der es ermöglichte den Kopf der Patienten in eine Art Haube, den sogenannten Dewar, zu platzieren. Der Dewar, in dem sich die SQUID-Sensoren befinden, war auf einen Winkel von  $30^\circ$  Grad eingestellt. Die Patienten bzw. Probanden hatten dabei freie Sicht auf eine vor ihnen installierte Mattscheibe. Die Mattscheibe befand sich in einem Abstand von 1 m vor dem Patienten bzw. Probanden und präsentierte die visuelle Rückmeldung über die Leistung in der motorischen Aufgabe. Die Arme und Hände sollten locker auf der Lehne liegen und in der Lage sein, die Fingerübung ungestört auszuführen. Für die Kopflokalisation wurde dem Patienten eine Spule am Nasion sowie je eine an der linken und rechten Kopfseite präaurikulär angebracht. Zur Bestimmung der Kopfposition floss zu Beginn und am Ende der Messung ein elektrischer Strom.

Die motorische Aufgabe bestand in einer isometrischen Kontraktion von Zeigefinger (D2) und Daumen (D1). Die Versuchspersonen wurden instruiert, einen Präzisionsgriff mit einer vorgegebener Kraft von 1N (0,1 kg) durchzuführen. Um dies zu erreichen, wurde eine spezielle Vorrichtung entwickelt, die mittels Dehnungsmessstreifen die Kraft messen und über visuelles Feedback Information über den Kraftaufwand an den Patienten vermitteln kann. Das visuelle Feedback bestand aus zwei verschieden farbigen Rechtecken, die auf der Mattscheibe auf gleicher Höhe dargestellt wurden (s. Abbildung 5-4). Ein weißes Rechteck symbolisierte die aufzubringende Kraft (1N) und blieb in seiner Größe konstant. Ein zweites schwarzes Rechteck gab Rückmeldung über die vom Probanden aufgebrauchten Kraft. Je nach Kraftausübung dehnte es sich seitlich aus oder wurde schmaler. Die Kraft von 1N wurde erreicht, wenn es dem Probanden gelang die beiden Rechtecke zur Deckung zu

bringen. Diese sollte dann während des ganzen Messdurchgangs gehalten werden. Die Patienten wurden angewiesen, während der Aufnahme die Augen offen zu halten, nicht zu blinzeln und den Blick auf einem Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms ruhen zu lassen. Die Datenaufnahme erfolgte in 25 Blöcken à 10,5 Sekunden Dauer, zwischen denen wiederum 10 Sekunden Pause lagen. Um die visuelle Reizung gering zu halten, wurde das Feedback alle 10 Sekunden für eine Dauer von 2 Sekunden präsentiert, sodass den Patienten die Möglichkeit gegeben wurde, ihre Kraft zu korrigieren.

Um sicherzustellen, dass die Patienten auch mit ihrer erkrankten Hand in der Lage waren, die geforderte Kraft kontrolliert durchzuführen, wurde vor Durchführung der motorischen Aufgabe die maximale Kraft bei der Ausführung des Pinzettengriffs für jede Hand ermittelt. Das Experiment bestand aus drei Bedingungen: (1) Präzisionsgriff mit der rechten Hand (gripr), (2) Präzisionsgriff mit der linken Hand (gripl) und (3) einer Ruhebedingung, bei der kein Griff ausgeübt wurde, sondern die Hände entspannt auf den Armlehnen ruhten.



**Abbildung 5-4: Versuchsaufbau**

*Links ist der Präzisionsgriff und Kraftmesser dargestellt. Die rechte Darstellung veranschaulicht das visuelle Feedback zur Kraftaufwendung.*

### 5.2.8 Datenauswertung und Datenreduktion

Die MEG- und EMG-Daten wurden mit Hilfe eines CTF-Programms weiter analysiert. In einem ersten Schritt wurden dabei die EMG- und MEG-Signale in 90 sich nicht überlappende Segmente geschnitten, die eine

Dauer von 1666 ms hatten und dementsprechend 512 Messpunkte umfassten. In einem nächsten Schritt wurden die Daten mit einem Hochpass von 2 Hz gefiltert, um bei allen Kanälen eine Offset- und Driftbereinigung vorzunehmen. Anschließend wurde die Kohärenzen zwischen MEG-Sensoren und Handmuskulatur auf Basis einer gleichgerichteten EMG-Aktivität berechnet. Unter Verwendung einer Fast Fourier Transformation (FFT) wurden verschiedenen Powerspektren berechnet. Zum einen das komplexe Kreuzspektrum zwischen MEG- und EMG-Kanälen, zum anderen die Autospektren von MEG und EMG. Ihre Frequenzauflösung betrug 0,6 Hz. Die FFT erfolgte zuerst für jede Epoche einzeln und wurde anschließend über die Zeit gemittelt.

Da die Kohärenz nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann, musste für die anschließende Statistik, die auf lineare Analysemodelle basiert, eine Arcus-Tangens-Hyperbolicus-Transformation zur Stabilisierung der Varianz vorgenommen werden (Halliday et al. 1995b).

Um zu testen, ob die kortiko-muskuläre Kohärenz signifikant ist, wurde ein 95%-Konfidenzlevel festgelegt (Mima et al., 2000): Das Konfidenzlevel bei  $\alpha\%$  lässt sich unter der Unabhängigkeitshypothese ( $CL(\alpha\%)$ ) annähern durch:

$$CL_{(\alpha\%)} = 1 - \left(1 - \frac{\alpha}{100}\right)^{\frac{1}{(n-1)}}$$

Im vorliegenden Experiment liegt die Schwelle für  $n=90$  bei 0.06.

In der weiteren Datenanalyse wurde die Kohärenz für jede Hemisphäre getrennt quantifiziert. Dazu wurden je 20 MEG-Sensoren nahe dem primär-motorischen Kortex (M1) ausgewählt. Demnach erhielt man für jede Versuchsperson und jede Bedingung zwei Spektren, die jeweils die Kohärenz für die rechte und linke Hemisphäre lieferten.

Um mögliche Gruppenunterschiede in der kortiko-muskulären Kohärenz zu untersuchen, wurde die gemittelte spektrale Amplitude des MEG für 9 unterschiedliche Frequenzbereiche (0-5 Hz, 5-10 Hz, 10-15 Hz, 15-20 Hz, 20-25 Hz, 25-30 Hz, 30-35 Hz, 35-40 Hz und 40-45 Hz) ermittelt. Aufgrund einer großen Streuung der interindividuellen Kohärenz Werte, wurden die

Werte zuletzt transformiert, indem eine negative Logarithmierung (-LN) vorgenommen wurde. Die logarithmische Transformation ist eine allgemein angewandte Methode um interindividuelle Unterschiede in Powerspektren zu minimieren.

Weiterhin wurde die individuelle Leistung bei den unterschiedlichen Aufgaben ermittelt, indem die mittlere quadratische Abweichung zwischen der Kraft, welche die Versuchspersonen aufgebracht haben und der geforderten Kraft, berechnet wurde.

### **5.2.9 Statistische Analysen**

Die statistische Analyse von Kohärenz und physiologischen Parametern erfolgte mittels ANOVAs (mit Messwiederholungen). Der Zwischensubjektfaktor GRUPPE diente dabei der Aufklärung von Unterschieden zwischen Patienten mit CRPS, FM und der KG. Die Innersubjektfaktoren waren BEDINGUNG, HEMISPHERE, GRIFF und EMG. BEDINGUNG spezifiziert die Seite der Greifhand mit der die motorische Aufgabe durchgeführt wurde (linke Hand, rechte Hand, Ruhebedingung), HEMISPHERE beschreibt die Seite der untersuchten kortikalen Hirnaktivität während der Greifbewegung (ipsilaterale Hemisphäre zur Greifhand, kontralaterale Hemisphäre zur Greifhand). GRIFF spezifiziert die EMG-Aktivität ipsilateral oder kontralateral zur Greifhand, und der Faktor EMG trifft Aussagen über den Ableitort der EMG-Messung (linke Hand, rechte Hand, linker Arm, rechter Arm).

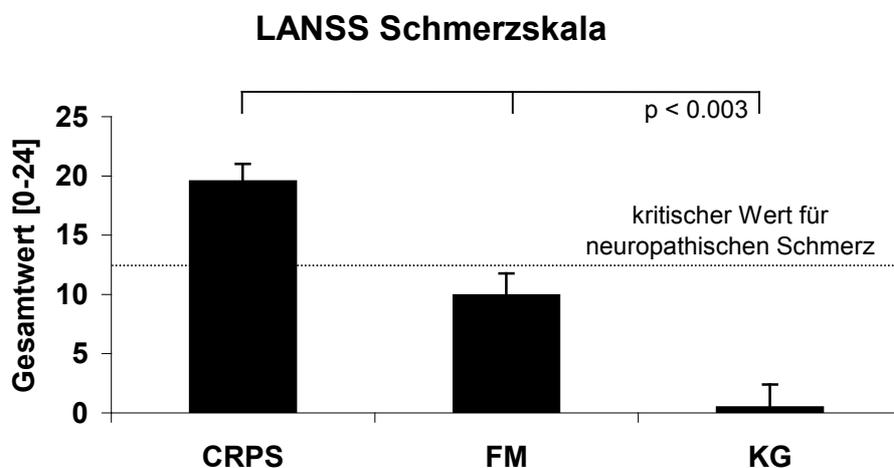
Für die statistische Analyse der Verhaltensparameter und Fragebogendaten kamen univariate ANOVAs mit einem Faktor sowie Post-hoc Tests (Bonferroni) und t-Tests zur Anwendung.

## **5.3 Ergebnisse**

### **5.3.1 Psychometrische Testung**

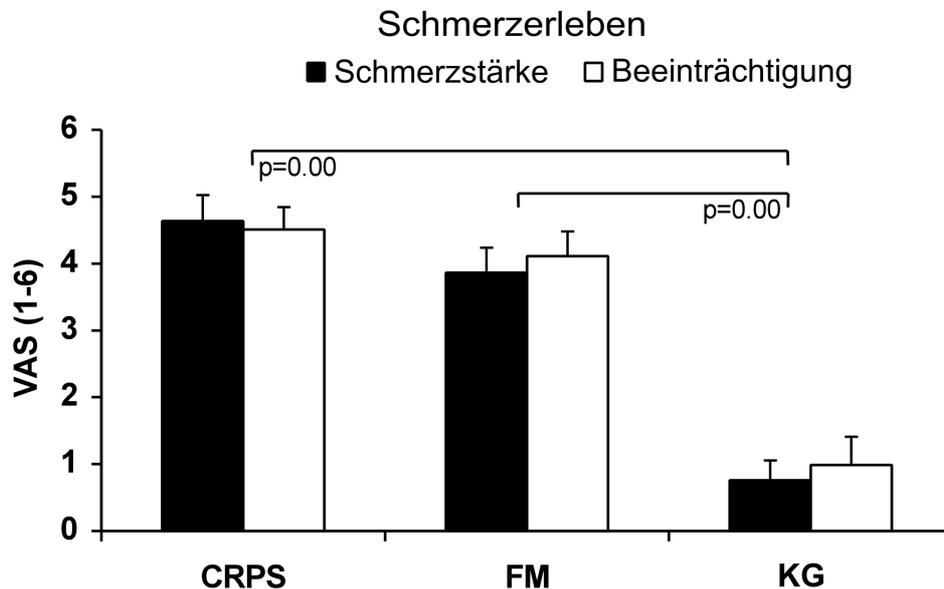
**Schmerzcharakteristik:** Bei der Auswertung der LANNS wird ein Gesamtwert gebildet, dessen Maximum den Wert 24 annehmen kann. Bei einem Wert unter 12 ist es unwahrscheinlich, dass neuropathische Mechanismen zum Schmerz des Patienten beitragen. Ein Wert größer oder gleich 12 deutet dagegen darauf hin, dass neuropathische

Mechanismen eine Rolle spielen. Die statistische Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen ( $F(42,2) = 31,278$ ;  $p = 0.000$ ). In der KG erzielten fast alle Probanden wie erwartet einen Gesamtwert von Null. Lediglich ein Proband der KG erzielte einen Gesamtwert von 5. Der mittlere Gesamtwert in der FM Gruppe lag unter dem für neuropathischen Schmerz kritischen Wert von 12, für die CRPS Gruppe lag der Mittelwert deutlich über 12 (s. Abbildung 5-5). Eine anschließende post hoc Analyse (Bonferroni) ergab zwischen allen drei untersuchten Gruppen bedeutsame Mittelwertsdifferenzen ( $p < 0.03$ ).



**Abbildung 5-5: Auswertung der LANSS Schmerzskala**

**Schmerzstärke und Beeinträchtigung:** Die Analyse von Schmerzstärke und Beeinträchtigung, die mit dem MPI-D gemessen wurde, zeigte eine signifikante Differenz zwischen Schmerzpatienten und schmerzfreien Probanden (s. Abbildung 5-6). Wie erwartet, berichteten die Patienten über mehr Schmerz als die Kontrollgruppe ( $F(2,38) = 28.885$ ;  $p = 0.000$ ), während sich die beiden Patientengruppen in der subjektiv erlebten Schmerzstärke (post hoc Bonferroni:  $p = 0.415$ ) nicht signifikant unterschieden. Patienten mit CRPS und FM fühlten sich generell mehr beeinträchtigt als die gesunden Kontrollpersonen ( $F(2,38) = 25.171$ ;  $p = 0.000$ ), aber beide Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in der durch den Schmerz hervorgerufenen Beeinträchtigung (post hoc Bonferroni:  $p = 1.000$ ).



**Abbildung 5-6: Ergebnisse zum Schmerzerleben**

Subjektive Einschätzung der Schmerzstärke und Beeinträchtigung gemessen mit dem MPI-D.

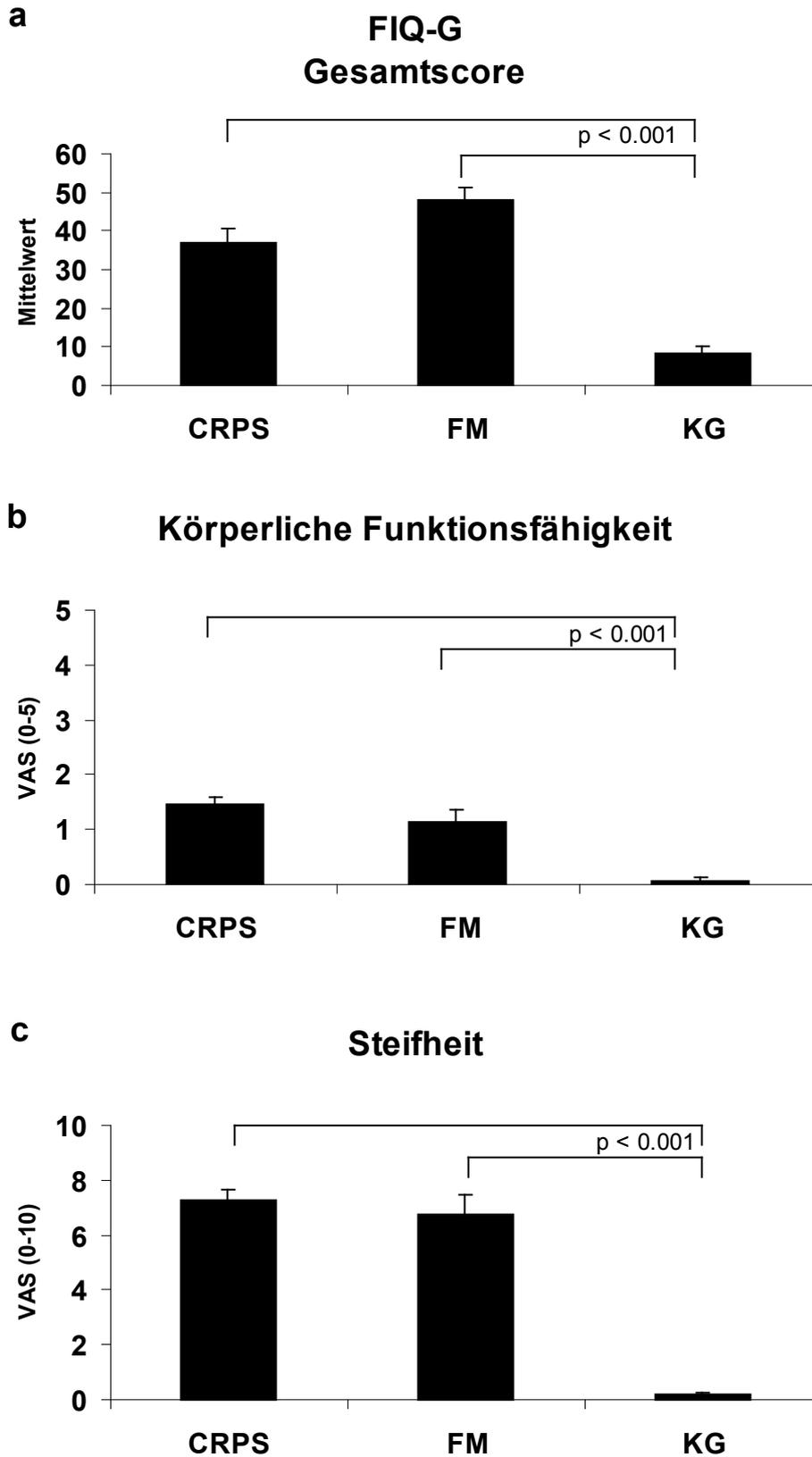
Die weitere Auswertung des MPI-D ergab, dass sich die beiden Schmerzgruppen nur in zwei weiteren Skalen signifikant unterschieden. Demnach erhalten CRPS Patienten mehr soziale Unterstützung ( $t = 3,336$ ;  $p = 0.003$ ) und betätigen sich deutlich weniger am oder außerhalb vom Haus ( $t = -2,626$ ;  $p = 0.020$ ) als Patienten mit FM. CRPS Patienten lassen sich von den gesunden Probanden in allen Skalen des MPI-D deutlich differenzieren, außer wenn es um partnerschaftliche (Reaktionen des Partners auf den Schmerz) und soziale Belange (soziale Tätigkeiten) geht (s. Tabelle 5-4). FM Patienten sind dagegen in der Einschätzung ihrer Lebenskontrolle, dem Ausmaß an sozialer Unterstützung, den erlebten partnerschaftlichen Reaktionen auf den Schmerz sowie ihrer Gesamtaktivität, mit den Probanden der KG vergleichbar. Sie unterscheiden sich jedoch bedeutsam von der KG durch ein höheres Maß an affektiver Verstimmung ( $t = -4,121$ ;  $p = 0.000$ ), einer geringeren Selbsteffizienz ( $t = 2,635$ ;  $p = 0.015$ ) und bedeutend weniger sozialer Tätigkeiten ( $t = 3,177$ ;  $p = 0.005$ ).

**Tabelle 5-4: Ergebnisse der Unterskalen des MPI-D**

<b>MPI-D Skalen</b>	<b>CRPS M (SD)</b>	<b>FM M (SD)</b>	<b>KG M (SD)</b>	<b>Signifikanz p-Wert</b>
Stärke	4.64 (1.56)	3.86 (1.30)	0.76 (0.98)	p = 0.415 <sup>1</sup> p = 0.000 <sup>2,3</sup>
Beeinträchtigung	4.51 (1.35)	4.11 (1.26)	0.99 (1.40)	p = 1.000 <sup>1</sup> p = 0.000 <sup>2,3</sup>
Lebenskontrolle	3.13 (1.60)	3.35 (1.33)	4.61 (1.16)	p = 0.033 <sup>1</sup> p ≥ 0.118 <sup>2,3</sup>
Affektive Verstimmung	3.54 (1.83)	3.78 (1.28)	1.67 (1.16)	p = 1.000 <sup>1</sup> p ≤ 0.009 <sup>2,3</sup>
Soziale Unterstützung	4.75 (1.43)	3.07 (1.15)	2.71 (1.96)	p ≤ 0.020 <sup>1,2</sup> p = 1.000 <sup>3</sup>
Selbsteffizienz	2.56 (1.76)	2.45 (1.92)	4.36 (1.50)	p = 1.000 <sup>1</sup> p ≤ 0.038 <sup>2,3</sup>
Bestrafende Reaktionen	1.61 (1.75)	0.97 (1.00)	0.96 (1.41)	p ≥ 0.775 <sup>1,2,3</sup>
Zuwendende Reaktionen	4.37 (1.42)	3.21 (1.85)	3.83 (1.52)	p ≥ 0.186 <sup>1,2,3</sup>
Ablenkende Reaktionen	2.84 (1.31)	2.56 (1.35)	2.64 (1.34)	p = 1.000 <sup>1,2,3</sup>
Soziale Tätigkeiten	2.57 (1.35)	2.34 (1.04)	3.66 (0.94)	p ≥ 0.065 <sup>1,2</sup> p = 0.030 <sup>3</sup>
Tätigkeiten im Haushalt	2.62 (1.92)	3.67 (1.27)	4.58 (1.39)	p ≥ 0.287 <sup>1,3</sup> p = 0.010 <sup>2</sup>
Tätigkeiten am oder außerhalb des Haus	0.30 (0.57)	1.33 (1.27)	1.60 (1.10)	p ≤ 0.027 <sup>1,2</sup> p = 0.000 <sup>3</sup>
Gesamtaktivität	1.92 (0.96)	2.45 (0.74)	3.28 (0.85)	p ≥ 0.081 <sup>1,3</sup> p = 0.001 <sup>2</sup>

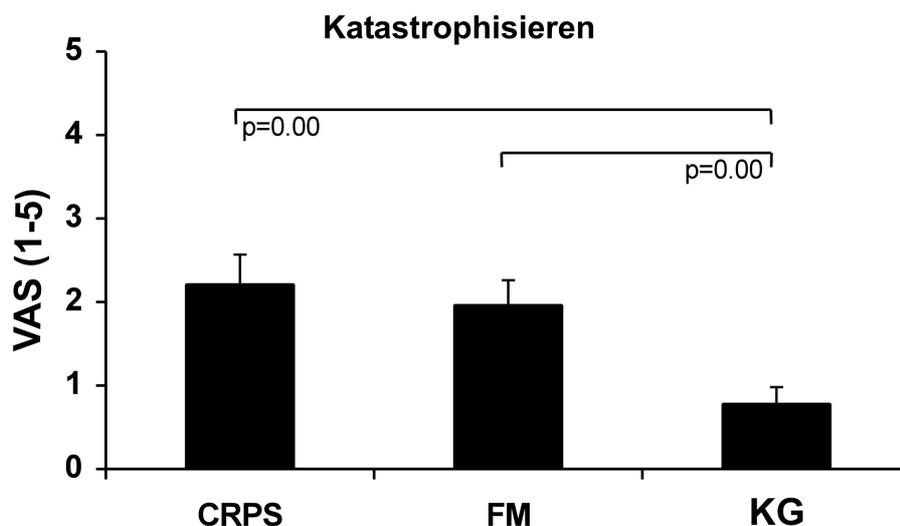
*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanzniveau, Unterschied zwischen: <sup>1</sup> CRPS und FM, <sup>2</sup> CRPS und KG, <sup>3</sup> FM und KG*

Die Auswertung des FIQ-G (s. Abbildung 5-7) ergab, dass sich die Schmerzpatienten deutlich von den Probanden aus der Kontrollgruppe unterscheiden ( $F(41,2) = 32,465$ ;  $p = 0.000$ ), untereinander jedoch vergleichbare Beeinträchtigungen aufweisen ( $t = -10.862$ ;  $p = 0.083$ ). Die Patienten fühlten sich in ähnlicher Weise in der Bewältigung ihrer physischen Aufgaben gegenüber den gesunden Probanden beeinträchtigt ( $t = 0.333$ ;  $p = 0.315$ ). Auch die Einzelanalyse für das Item „Steifheit“ ergab in beiden Schmerzgruppen eine übereinstimmende Beurteilung der mangelhaften Beweglichkeit ( $t = 0.533$ ;  $p = 1.000$ ).



**Abbildung 5-7: Ergebnisse der Fibromyalgia Impact Scale (FIQ-G)**  
 Selbsteinschätzungen **a** zum Gesamtscore, **b** zur körperliche  
 Funktionseinschätzung und **c** zur Steifheit der Gelenke

**Schmerzverarbeitung:** Schmerzbezogene Kognitionen und Copingstrategien wurden mit Hilfe des FSK und FSS erfasst. Im FSK ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied ( $F(2,32) = 18.984$ ;  $p = 0.000$ ). Im Vergleich zur KG erlebten CRPS Patienten signifikant mehr Hilflosigkeit (post hoc Bonferroni:  $p = 0.000$ ). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich in dieser Skala nur marginal (post hoc Bonferroni:  $p = 0.052$ ), dabei war die Hilflosigkeit in der CRPS Gruppe leicht höher ausgeprägt. Auch in der zweiten Skala des FSK wurden signifikante Unterschiede deutlich ( $F(2,32) = 69.113$ ;  $p = 0.000$ ). Während sich die beiden Patientengruppen im Ausmaß der Überzeugungen von positiver Einflussnahme nicht unterschieden (post hoc Bonferroni:  $p = 0.000$ ), zeigten sie im Vergleich zu den gesunden Kontrollen sogar mehr Einfallsreichtum (post hoc Bonferroni:  $p = 1.000$ ). Die Auswertung des FSS, welcher Aufschluss über vorhandene Strategien zur Krankheitsbewältigung liefert, ergab für beide Patientengruppen ein ähnliches Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken, das jedoch signifikant höher war als in der KG ( $F(2,31) = 7.091$ ;  $p = 0.003$ ). Im aktiv bewältigenden Denken dagegen waren keinerlei Gruppenunterschiede zu finden ( $F(2,31) = 0.105$ ;  $p = 0.901$ ). Abbildung 5-8 zeigt die Ergebnisse des FSS für die Skala „Katastrophisierendes Denken“. Für alle drei untersuchten Gruppen sind die Mittelwerte dargestellt, die im Bereich von 0-5 liegen können.



**Abbildung 5-8: Schmerzbezogene Kognitionen**

Das Schmerzbewusstsein wurde mit Hilfe des PVAQ untersucht. Demnach richten CRPS Patienten mehr Aufmerksamkeit auf ihren Schmerz als dies FM Patienten und gesunde Probanden tun ( $F(2,29) = 7.057$ ;  $p = 0.003$ ). Zwischen den beiden Schmerzgruppen wurde der Unterschied in der Aufmerksamkeit nicht signifikant (post hoc Bonferroni:  $t = 13.321$ ;  $p = 0.344$ ), aber im Vergleich zu den gesunden Probanden richteten CRPS Patienten bedeutend mehr Aufmerksamkeit auf ihren Schmerz (post hoc Bonferroni:  $t = 25.427$ ;  $p = 0.003$ ). Der Unterschied im Schmerzbewusstsein zwischen FM Patienten und gesunden Probanden wurde nicht bedeutsam ( $t = 12.106$ ;  $p = 0.483$ ). Die Auswertung des BVS ließ keinen Gruppenunterschied in der Aufmerksamkeit auf sonstige körperliche Missempfindungen erkennen ( $F(39,2) = 1.259$ ;  $p = 0.296$ ). Weitere statistische Parameter finden sich in

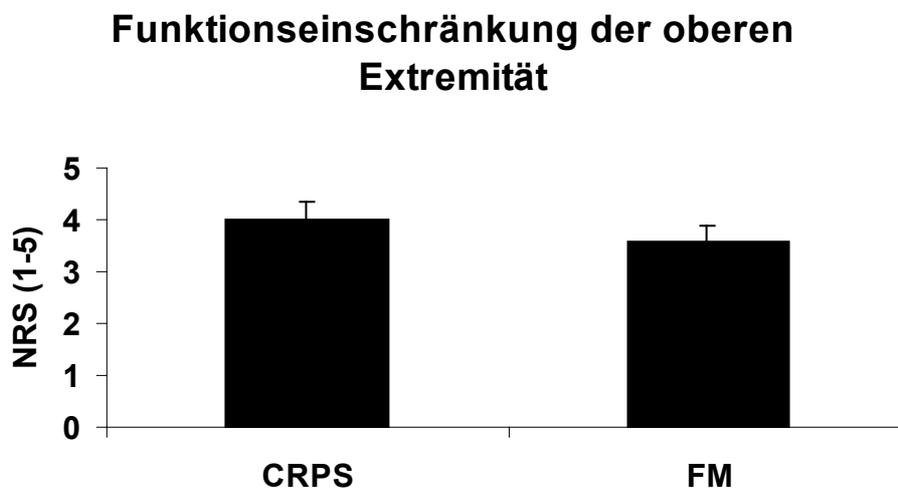
Tabelle 5-6.

**Schmerzbezogene Ängste:** Mit Hilfe des STAI-Trait Fragebogen wurde die generelle und überdauernde „Trait-Angst“ aller Versuchspersonen untersucht. Die Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen ( $F(2,23) = 2.295$ ;  $p = 0.126$ ). Das Ausmaß schmerzbezogener Angst, welches sich auf die Mobilität der Patienten auswirken kann, wurde mit Hilfe des TSK-DE und des PASS-DE untersucht. Im TSK-DE erzielten CRPS Patienten höhere Werte auf der Angstskala, als FM Patienten und Probanden aus der Kontrollgruppe ( $F(2,36) = 10.982$ ;  $p = 0.000$ ). Jedoch konnten signifikante Unterschiede nur zwischen Patienten mit CRPS und Probanden der KG beobachtet werden (post hoc Bonferroni:  $p = 0.000$ ). Sowohl zwischen FM und KG, wie auch zwischen FM und CRPS ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der berichteten Angst vor Bewegungen finden (post hoc Bonferroni:  $p = 0.131$  (FM vs. KG) und  $p = 0.091$  (FM vs. CRPS)). Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Auswertung des PASS-DE ( $F(2,36) = 4.737$ ;  $p = 0.015$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen CRPS Patienten und der KG, der darauf hindeutet, dass CRPS Patienten mehr schmerzbezogene Ängste erleben als gesunde Probanden (post hoc Bonferroni:  $p = 0.013$ ). Hingegen war

die Differenz zwischen beiden Patientengruppen (post hoc Bonferroni:  $p = 0.767$ ) wie auch zwischen FM und KG (post hoc Bonferroni:  $p = 0.210$ ) nicht signifikant. Die Auswertung des AKV ergab, dass FM Patienten von mehr körperbezogenen Ängste berichteten als Personen der beiden anderen Gruppen ( $F(25,2) = 12.532$ ;  $p = 0.000$ ). Dagegen wurde kein Gruppenunterschied in den zentralen Befürchtungen und im Vermeidungsverhalten festgestellt.

Tabelle 5-6 liefert weitere statistische Kenngrößen zur Fragebogenauswertung.

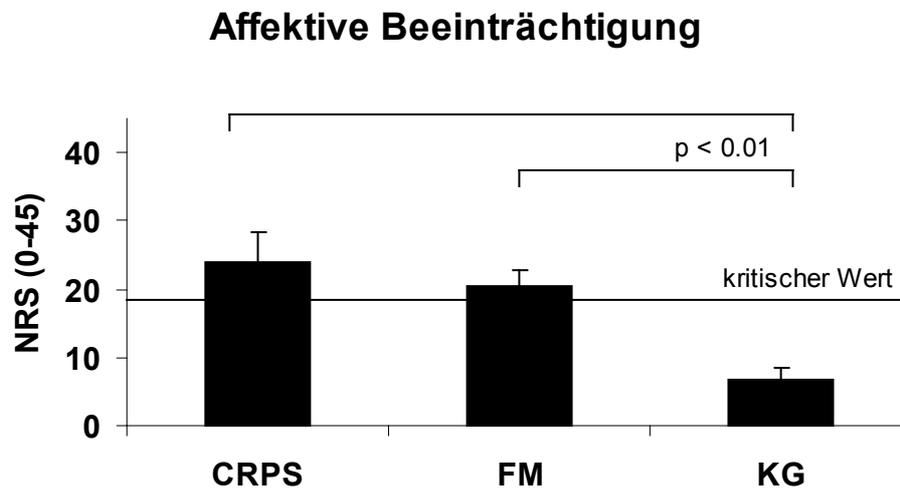
**Motorische Beeinträchtigung:** Der DASH wurde nur den Schmerzpatienten vorgelegt. Die statistische Auswertung ergab keine Gruppenunterschiede in der Einschätzung über die motorischen Beeinträchtigungen ( $t = 0,907$ ;  $p = 0.375$ ). Beide Gruppen wiesen demnach an der oberen Extremität eine Funktionseinschränkung von 65-85% auf (Abbildung 5-9).



**Abbildung 5-9: Funktionseinschränkung der oberen Extremität.** Ergebnisse wurden mit dem „Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Instrument“ (DASH) gemessen.

**Affektive Beeinträchtigung:** Bei der Auswertung des ADS-K wird ein Summenwert berechnet, der zwischen 0 und 45 liegen kann. Der kritische Summenwert, bei dem die Patienten bzw. Probanden als depressiv auffällig eingestuft werden, liegt bei 18. Die statistische Berechnung

ergab, dass beide Patientengruppen deutlich über dem kritischen Wert lagen und in gleichem Ausmaß als depressiv einzustufen waren ( $t = 3.655$ ;  $p = 1.000$ ), wohingegen die gesunden Probanden deutlich im unauffälligen Bereich lagen ( $F(37,2) = 7.680$ ;  $p = 0.002$ ).



**Abbildung 5-10: Affektive Beeinträchtigung**

Die Depressionswerte wurden mit der Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) gemessen. Der als kritisch anzusehende Wert liegt bei 18 Punkten und höher.

**Sonstige Belastungen:** Die Auswertung des SCL-90 ergab, dass sich die beiden untersuchten Schmerzgruppen weder in den globalen Kennwerten noch in den einzelnen Skalenwerten signifikant unterschieden. Jedoch gab es signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Im einzelnen zeigte sich, dass die grundsätzliche psychische Belastung bei CRPS Patienten und die Anzahl der Symptome deutlich höher war als bei gesunden Probanden. Diese zeigten sich in den Skalen „Somatisierung“, „Zwanghaftigkeit“, „Unsicherheit in Sozialkontakten“, „Phobische Angst“ und in der „Skala mit Zusatzitems“. Signifikante Unterschiede zwischen FM Patienten und der Kontrollgruppe zeigten sich nur in der Anzahl der Symptome und in den Skalen „Somatisierung“ und „Zwanghaftigkeit“. Für einen detaillierteren Überblick zur Auswertung s. Tabelle 5-5.

**Tabelle 5-5: Ergebnisse des SCL-90**

<b>SCL90-Skalen</b>	<b>CRPS M (SD)</b>	<b>FM M (SD)</b>	<b>KG M (SD)</b>	<b>Signifikanz p-Wert</b>
GSI	1.45 (1.06)	1.48 (0.66)	0.39 (0.28)	$p \geq 0.062$ <sup>1,3</sup> $p = 0.024$ <sup>2</sup>
PST	51.08 (26.15)	53.83 (17.42)	21.00 (10.61)	$p = 1.000$ <sup>1</sup> $p \leq 0.023$ <sup>2,3</sup>
PSDI	3.54 (1.83)	3.78 (1.28)	1.67 (1.16)	$p \geq 0.059$ <sup>1,2,3</sup>
Somatisierung	22.08 (13.50)	28.50 (6.32)	5.88 (3.94)	$p = 0.642$ <sup>1</sup> $p \leq 0.005$ <sup>2,3</sup>
Zwanghaftigkeit	18.46 (11.40)	23.33 (9.63)	2.75 (3.45)	$p = 0.908$ <sup>1</sup> $p \leq 0.003$ <sup>2,3</sup>
Unsicherheit im Sozialkontakt	13.23 (10.01)	11.83 (7.19)	4.00 (3.02)	$p \geq 0.244$ <sup>1,3</sup> $p = 0.050$ <sup>2</sup>
Depressivität	20.54 (17.48)	19.83 (11.30)	5.88 (7.64)	$p \geq 0.086$ <sup>1,2,3</sup>
Ängstlichkeit	14.62 (12.44)	14.83 (10.26)	3.75 (4.06)	$p \geq 0.079$ <sup>1,2,3</sup>
Aggressivität	7.62 (6.70)	7.33 (6.86)	1.13 (1.13)	$p = 0.055$ <sup>1,2,3</sup>
Phobische Angst	8.08 (8.40)	5.00 (4.20)	0.38 (0.74)	$p \geq 0.551$ <sup>1,3</sup> $p = 0.034$ <sup>2</sup>
Paranoides Denken	6.77 (6.98)	5.83 (4.31)	3.50 (4.24)	$p = 0.662$ <sup>1,2,3</sup>
Psychotizismus	8.62 (8.13)	6.33 (5.09)	4.75 (7.54)	$p = 0.772$ <sup>1,2,3</sup>
Zusatzitems	10.92 (6.90)	10.50 (7.71)	2.75 (6.96)	$p \geq 0.082$ <sup>1,3</sup> $p = 0.020$ <sup>2</sup>

*GSI = global severity index, PSDI = positive symptom distress index, PST = positive symptom total, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanzniveau, Unterschied zwischen: <sup>1</sup> CRPS und FM, <sup>2</sup> CRPS und KG, <sup>3</sup> FM und KG*

Bei der statistischen Analyse des KFB zeigte sich, dass CRPS Patienten signifikant mehr Stress bei der Arbeit erleben als FM Patienten ( $t = 2.122$ ;  $p = 0.019$ ) und mehr, jedoch nicht bedeutend mehr, als gesunde Kontrollen ( $t = 1.248$ ;  $p = 0.286$ ). Dagegen erleben FM Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant mehr sozialen Stress ( $t = 1.649$ ;  $p = 0.046$ ). Gegenüber den CRPS Patienten erleben sie auch mehr sozialen Stress, hier sind die Unterschiede jedoch nicht bedeutsam ( $t = -0.594$ ;  $p = 1.000$ ). Die Analyse von „Stress in der Partnerschaft“, „Stress im Alltag“ sowie des erlebten „Gesamtstress“, ergab keine bezeichnenden Gruppenunterschiede (s. Tabelle 5-6).

**Tabelle 5-6: Statistische Kennwerte der psychometrischen Tests**

<b>Test</b>	<b>CRPS M (SD)</b>	<b>FM M (SD)</b>	<b>KG M (SD)</b>	<b>Signifikanz p-Wert</b>
FSK:				
- Hilflosigkeit	2.89 (1.24)	1.87 (0.91)	0.48 (0.80)	$p \leq 0.007^{2,3}$
- Einfallsreichtum	2.93 (0.92)	2.90 (0.34)	0.11 (0.08)	$p = 0.000^{2,3}$
FSS:				
- Katastrophisieren	2.21 (1.08)	1.96 (1.02)	0.78 (0.66)	$p \leq 0.036^{2,3}$
- Aktives Coping	3.39 (1.02)	3.31 (0.71)	3.4 (0.62)	n.s.
PVAQ	47.15 (11.56)	33.83 (13.00)	21.73 (22.25)	$p = 0.003^2$
BVS	14.56 (8.10)	11.73 (4.00)	11.01 (4.94)	n.s.
STAI	45.92 (19.93)	52.33 (4.04)	32.75 (10.03)	n.s.
TSK-DE	40.88 (9.47)	32.50 (8.28)	24.09 (9.52)	$p = 0.000^2$
PASS-DE	90.36 (42.38)	74.50 (32.93)	47.27 (24.56)	$p \geq 0.013^2$
AKV:				
- MI (in Begleitung)	1.68 (1.80)	1.28 (0.70)	0.84 (0.82)	n.s.

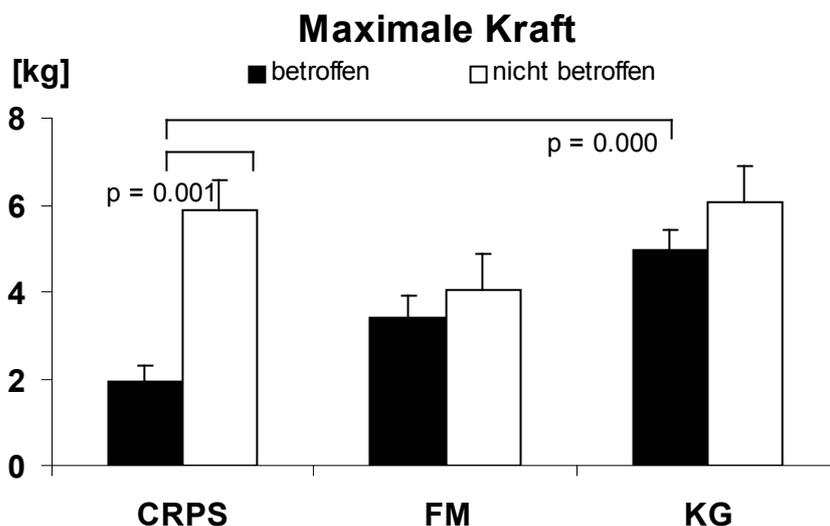
- <i>MI (alleine)</i>	1.30 (1.69)	1.66 (0.69)	0.99 (0.58)	n.s.
- <i>BSQ</i>	1.72 (0.75)	2.68 (0.62)	1.32 (0.38)	$p \geq 0.003$ <sup>3</sup>
- <i>ACQ</i>	1.77 (0.76)	1.75 (0.61)	1.26 (0.30)	n.s.
KFB:				
- <i>Sozial</i>	2.60 (1.19)	3.19 (1.67)	1.55 (1.46)	$p = 0.046$ <sup>3</sup>
- <i>Arbeit</i>	2.73 (1.80)	0.61 (1.23)	1.48 (1.22)	$p = 0.019$ <sup>1</sup>
- <i>Partnerschaft</i>	1.82 (0.98)	1.81 (0.91)	1.48 (1.03)	n.s.
- <i>Alltag</i>	2.40 (1.09)	2.72 (1.20)	1.70 (1.56)	n.s.
- <i>Gesamt</i>	2.39 (0.84)	2.08 (0.75)	1.55 (1.09)	n.s.

*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *p* = Signifikanzniveau, signifikanter Unterschied zwischen: <sup>1</sup> CRPS und FM, <sup>2</sup> CRPS und KG, <sup>3</sup> FM und KG, n.s. = nicht signifikant

### 5.3.2 Motorische Funktionstests

**Maximale Kraft - Dehnungsmesser:** Die Analyse der maximalen Greifstärke bei der Durchführung des Pinzettengriffs am Dehnungsmesser wurde getrennt nach betroffener und nicht betroffener Hand ausgewertet. Bei den Kontrollprobanden und FM Patienten ging jeweils die schwächere Hand als betroffene Hand in die Auswertung ein. Bei den CRPS Patienten war die betroffene Hand, wie zu erwarten war, auch immer die schwächere. Für die betroffene Hand konnte ein signifikanter Gruppenunterschied ( $F(2,38) = 11.772$ ;  $p = 0.000$ ) nachgewiesen werden, der sich in einer signifikant geringeren Maximalkraft der CRPS Patienten gegenüber den gesunden Probanden zeigte (post hoc Bonferroni:  $t = 29.786$ ;  $p = 0.000$ ). Auch gegenüber den FM Patienten zeigten CRPS Patienten eine geringere Maximalkraft ihrer betroffenen Hand. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (post hoc Bonferroni:  $t = -14.538$ ;  $p = 0.070$ ). In der Auswertung der nicht betroffenen oder stärkeren Hand zeigte sich kein Gruppenunterschied ( $F(2,38) = 1.973$ ;  $p = 0.153$ ). Ein Vergleich der Greifstärke beider Hände zeigte wie zu erwarten, dass die maximale Kraft der betroffenen Hand bei den Patienten mit CRPS geringer war als die der nicht betroffenen Hand ( $t = 4.039$ ;  $p = 0.001$ ). In den anderen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede zwischen der jeweiligen Maximalkraft der beiden Hände. Abbildung 5-11 zeigt für alle

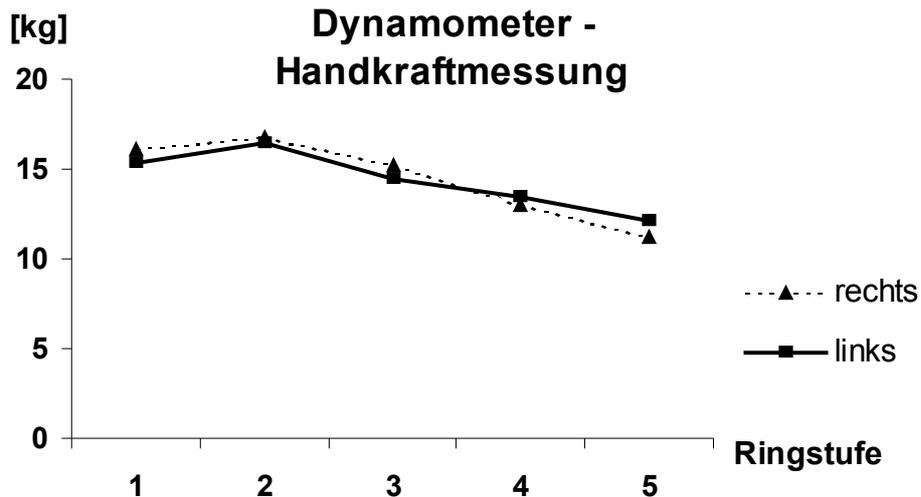
Gruppen die Mittelwerte der beim Pinzettengriff erzielten maximalen Kraft. Die Kraft ist in Kilogramm für die betroffene (schwarz) und nicht betroffene (weiß) Hand abgebildet.



**Abbildung 5-11: Maximale Kraft beim Präzisionsgriff**

**Maximale Kraft - Pinchmeter:** Die von den FM Patienten durchschnittlich aufgebrachte maximale Kraft, die mit Hilfe des Pinchmeter erfasst wurde, betrug für die rechte Hand 3,49 kg mit einer Standardabweichung von 0,59 kg und für die linke Hand 3,19 kg mit einer Standardabweichung von 0,52. Diese Werte entsprechen annähernd den mittels Dehnungsmeter im MEG erfassten Werten.

**Maximale Kraft - Dynamometer:** Die Ergebnisse der durchschnittlichen Handgriffstärke aller FM Patienten, die mittels Dynamometer gemessen wurden, werden in Abbildung 5-12 dargestellt. Die Messung erfolgte an jeder Hand in fünf verschiedenen Stufen, bei denen die Hebelkraft der Hand standardisiert verändert werden konnte. Da diese Aufgabe für die CRPS Patienten zu schwer war, liegen hierfür leider keine Vergleichsdaten vor. Die Daten zeigen lediglich, dass die FM Patienten ihre Funktionseinschränkung nicht vortäuschen oder willentlich aggravieren, sondern dass beidseitig eine vergleichbare und objektivierbare Krafteinbuße vorliegt.



**Abbildung 5-12: Maximale Kraft der Hand**

Erfasst von der FM Stichprobe, gemessen mit einem 5-stufigen Dynamometer

### 5.3.3 Psychophysiologische Messung

**Performanz:** Um die im Experiment erbrachte Leistung bei der Ausübung des Präzisionsgriffs zu überprüfen, wurde kontinuierlich die Greifkraft aufgezeichnet. Für die statistische Auswertung der Greifstärke wurde die Differenz zwischen geforderter Kraft (1 N bzw. 0,1 kg) und der aktuell aufgebrauchten Kraft berechnet. Die Analyse ergab einen marginalen Gruppenunterschied ( $F(2,37) = 3.105$ ;  $p = 0.057$ ), der auf eine schlechtere Performanz der CRPS Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden hinweist ( $F(1,27) = 4.840$ ;  $p = 0.037$ ). Im Vergleich zu den FM Patienten waren die CRPS Patienten jedoch nicht schlechter ( $F(1,26) = 2.030$ ;  $p = 0.166$ ). Es zeigten sich auch keine Unterschiede in der Performanz zwischen FM Patienten und gesunden Probanden der KG ( $F(1,21) = 1.036$ ;  $p = 0.320$ ). Der Vergleich von betroffener und nicht betroffener Hand in der Gruppe der CRPS Patienten ergab für die geforderte Performanz keinen signifikanten Unterschied ( $F(1,37) = 0.018$ ;  $p = 0.894$ ).

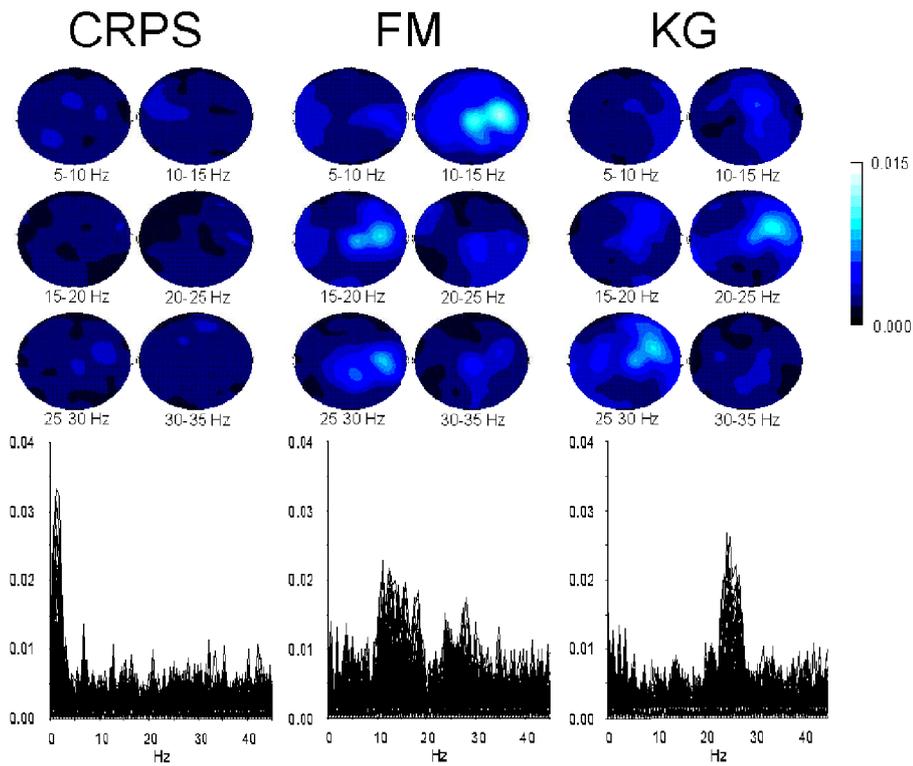
**EMG:** Wie zu erwarten war, zeigte sich an der Greifhand eine höhere EMG-Aktivität als an der entspannten Hand (10-15 Hz:  $F(1,38) = 19.563$ ;  $p = 0.000$ ; 15-20 Hz:  $F(1,38) = 13.627$ ;  $p = 0.001$ ). Ein Vergleich der EMG-

Aktivität für den Präzisionsgriff mit rechter beziehungsweise linker Hand ergab in keiner der beiden untersuchten Frequenzbereiche einen signifikanten Unterschied (10-15 Hz:  $F(1,38) = 0.000$ ;  $p > 0.05$ , n.s.; 15-20 Hz:  $F(1,38) = 1.269$ ;  $p = 0.267$ , n.s.). Für die EMG-Aktivität ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei getesteten Gruppen (10-15 Hz:  $F(2,38) = 0.000$ ;  $p > 0.05$ , n.s.; 15-20 Hz:  $F(2,38) = 0.481$ ;  $p = 0.622$ , n.s.).

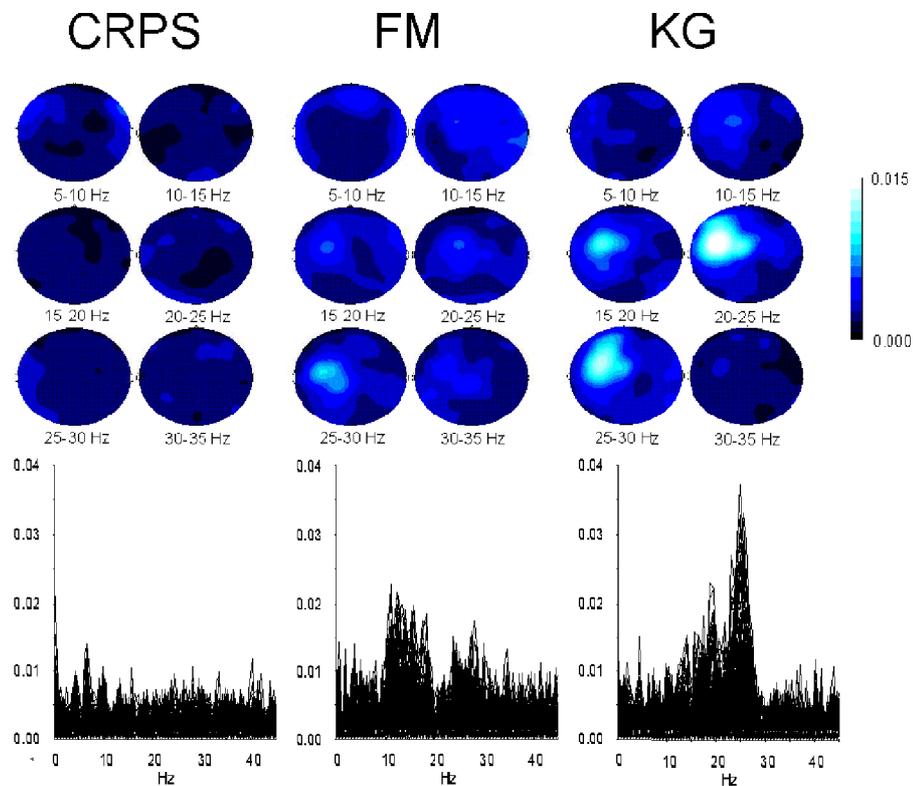
**MEG:** Die Analyse der verschiedenen Frequenzbänder ergab weder für das  $\alpha$ -Bandspektrum noch für das  $\beta$ -Bandspektrum signifikante Gruppenunterschiede ( $F(2,38) = 0.149$ ;  $p = 0.862$ ).

**Kortiko-muskuläre Kohärenz:** Die kortiko-muskuläre Kohärenz kann in einem Powerspektrum oder aber in einer topographischen Kohärenzabbildung dargestellt werden, wie es in Abbildung 5-13 illustriert ist. Die Analyse der kortiko-muskulären Kohärenz zwischen EMG-Aktivität der Greifhand und Gehirnaktivität der Hemisphäre kontralateral zur Greifhand zeigte einen signifikanten Gruppeneffekt in den beiden Frequenzbereichen von 10-15 Hz ( $F(2,38) = 8.293$ ;  $p = 0.001$ ) und 15-20 Hz (15-20 Hz:  $F(2,38) = 6.982$ ;  $p = 0.03$ ). Eine Bonferroni post hoc t-test-Analyse erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen CRPS Patienten und gesunden Probanden (10-15 Hz:  $F(1,28) = 8.645$ ;  $p = 0.006$  und 15-20 Hz:  $F(1,28) = 9.274$ ;  $p = 0.005$ ), wie auch zwischen CRPS Patienten und FM Patienten (10-15 Hz:  $F(1,27) = 15.914$ ;  $p = 0.000$ ; 15-20 Hz:  $F(1,27) = 16.962$ ;  $p = 0.000$ ). Dabei zeigten die CRPS Patienten gegenüber den FM Patienten und der gesunden KG eine geringere kortiko-muskuläre Kohärenz. Hingegen war die Kohärenz in den Gruppen FM und KG nicht signifikant verschieden (10-15 Hz:  $F(1,21) = 0.441$ ;  $p = 0.514$ ; 15-20 Hz:  $F(1,21) = 0.025$ ;  $p = 0.877$ ) (s. Abbildung 5-14).

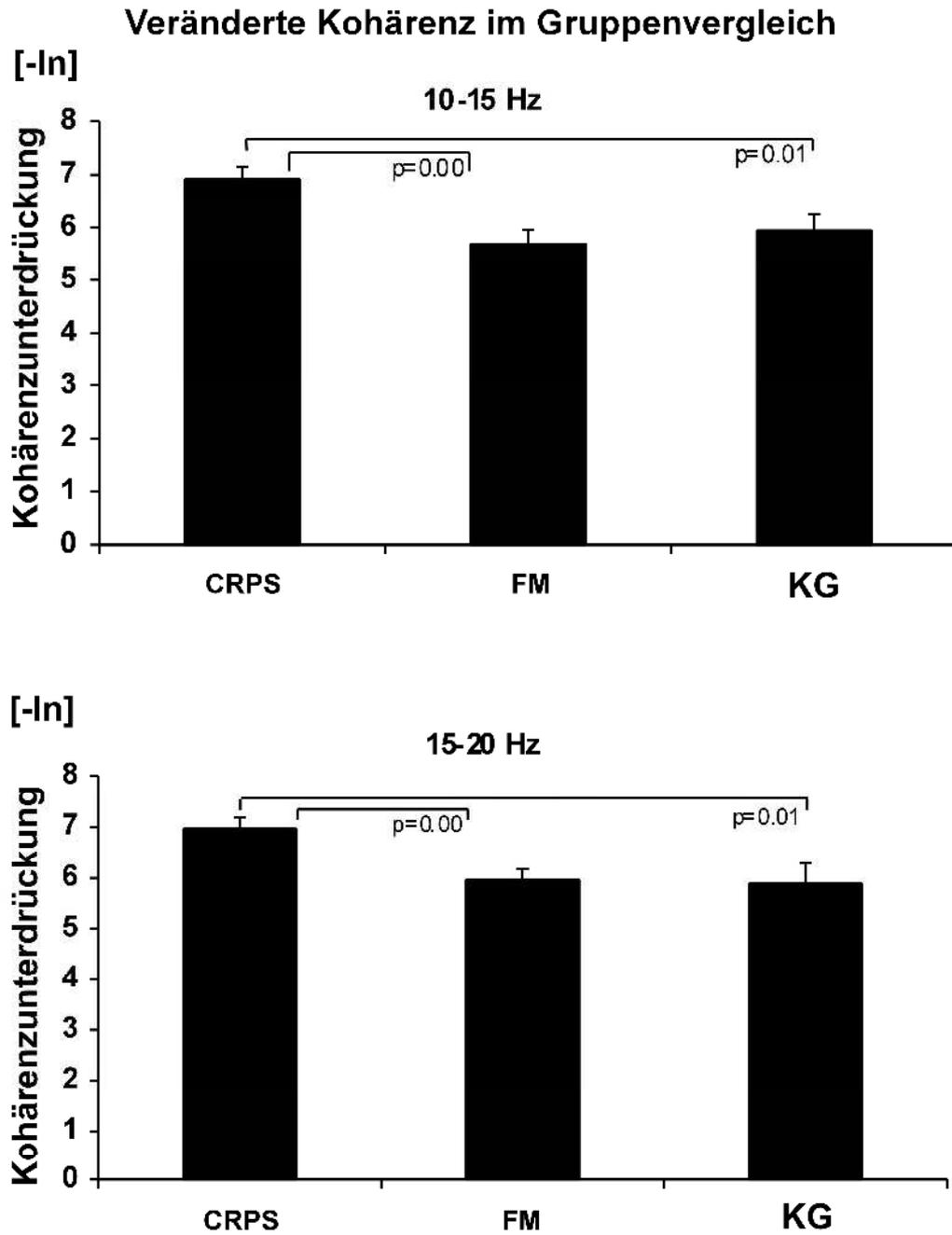
### Präzisionsgriff links



### Präzisionsgriff rechts



**Abbildung 5-13: Topographie und Spektrum der Kohärenz**

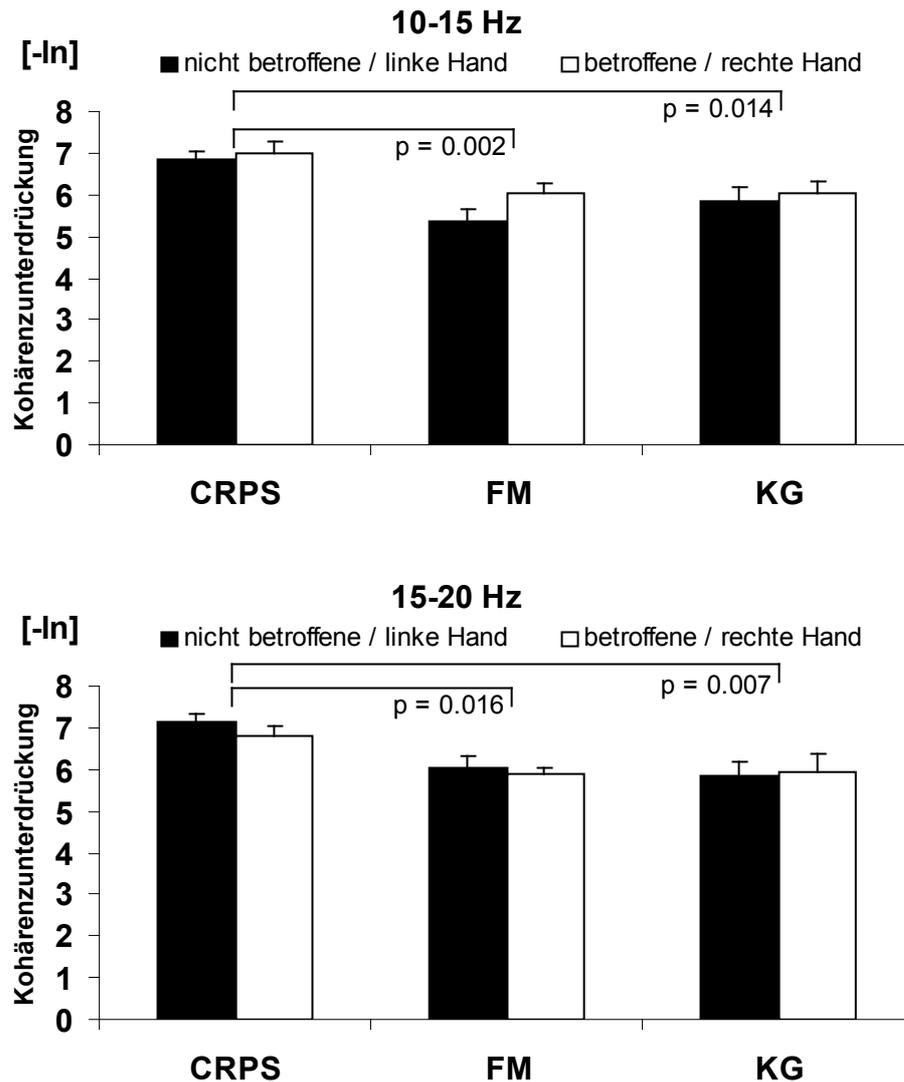


**Abbildung 5-14: Kortiko-muskuläre Kohärenz (Gruppenvergleich)**  
Auf der Ordinate ist die Kohärenzunterdrückung als negativer Logarithmus der Kohärenz abgetragen.

Obwohl die CRPS Symptomatik bei den meisten Patienten auf eine Seite beschränkt war (nur drei Patienten zeigten eine generalisierte Symptomatik, die sich auf den ganzen Körper ausgebreitet hatte), konnten keine Unterschiede in der kortiko-muskulären Kohärenz zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite festgestellt werden (10-15 Hz:

$F(1,16) = 1.497$ ;  $p = 0.239$ ; 15-20 Hz:  $F(1,16) = 0.722$ ;  $p = 0.408$ ). Die kortiko-muskuläre Kohärenz war gegenüber den gesunden Kontrollen und FM Patienten sowohl auf der betroffenen als auch auf der intakten Seite deutlich reduziert (s. Abbildung 5-15).

### Veränderte Kohärenz im Seitenvergleich



**Abbildung 5-15: Kortiko-muskuläre Kohärenz (Seitenvergleich).** Auf der Ordinate ist der negative Logarithmus der Kohärenz aufgetragen. Bei den CRPS Patienten ist die Kohärenzunterdrückung bei der Durchführung des Präzisionsgriffs mit der betroffenen Hand schwarz dargestellt, mit der nicht betroffenen Hand weiß. Für die beiden anderen Gruppen (FM und KG) wurde die Kohärenzveränderung für die Durchführung des Präzisionsgriffs mit der linken Hand (schwarz) und der rechten Hand (weiß) dargestellt.

## **5.4 Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die motorischen Funktionseinschränkungen bei Patienten mit CRPS zu untersuchen. Patienten die an CRPS leiden, zeigen neben anhaltenden, starken Schmerzen und unterschiedlichen sensorischen Veränderungen eine Vielzahl ausgeprägter motorischer Beeinträchtigungen, wie Tremor, Dystonie oder erhebliche Schwierigkeiten bei der Initiierung einer Bewegung. In vielen Fällen ist ein Faustschluss oder oppositionelles Fingertapping nicht möglich. Daneben beklagen die Patienten einen Verlust an Kraft, so dass häufig eine Schonhaltung der betroffenen Extremität zu erkennen ist.

Häufig können akute Bewegungsprobleme bei Schmerzpatienten durch die Einnahme einer Schonhaltung, die zur Vermeidung von Schmerzen beiträgt, erklärt werden. Bei andauernden Schmerzen kann dabei ein Lernprozess einsetzen und dadurch die motorischen Probleme aufrechterhalten werden. Durch die Schonhaltung kann der Schmerz reduziert werden, was einen verstärkenden Effekt auf das gezeigte Verhalten hat. Somit werden immer häufiger bestimmte Bewegungen vermieden, was langfristig jedoch zu einer weiteren Bewegungseinschränkung führen kann. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Schonverhalten und Nichtgebrauch einer Extremität nicht nur zu Funktionseinbußen an den betroffenen Muskeln, sondern auch zu kortikalen Veränderungen im somatosensorischen und motorischen Kortex führen kann .

Ausgehend von der Annahme, dass die Beeinträchtigungen der motorischen Funktion beim CRPS auf eine Störung in der motorischen Steuerung zurückzuführen sind und nicht hinreichend als Folge einer Schonhaltung zu erklären sind, wurde die motorische Steuerung bei CRPS Patienten auf ihre Funktonalität überprüft. Als Maß für die Intaktheit der motorischen Steuerung wurde die kortiko-muskuläre Koppelung, die mittels MEG-EMG Kohärenzanalyse bestimmt werden kann, herangezogen. Veränderungen in der kortiko-muskuläre Koppelung bei

CRPS Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe würden demnach für eine Störung im motorischen System sprechen.

Um die Kohärenz zu berechnen, wurde die Muskel- und Hirnaktivität mittels EMG und MEG simultan aufgezeichnet, während die Patienten und Probanden mit Daumen und Zeigefinger eine Greifbewegung (Pinzettengriff), die eine schwache isometrische Kraft erforderte, ausübten.

Um weiterhin zu untersuchen, ob die angenommene Veränderung in der kortiko-muskulären Koppelung spezifisch für CRPS ist, wurde noch eine weitere Gruppe mit Schmerzpatienten (Fibromyalgie) untersucht. Um sicherzustellen, dass die beiden untersuchten Patientengruppen im Ausmaß ihrer erlebten Schmerzen und der damit verbundenen Beeinträchtigung und ihrem gezeigten Schonverhalten vergleichbar sind, wurde mittels Fragebogen die Schmerzcharakteristik und Intensität, das Schmerzverhalten und die schmerzbezogenen Kognitionen erfasst. Ebenso erfolgte eine motorische Funktionsprüfung mittels Fragebogen und standardisiertem Test, der sogenannten „Pinch Force“ Messung.

Die Ergebnisse der psychologischen Fragebögen zeigen, dass die beiden Patientengruppen im Ausmaß des erlebten Schmerzes und der damit verbundenen Beeinträchtigungen, dem Schmerzverhalten wie auch den schmerzbezogenen Gedanken und dem Schmerzbewusstsein, in hohem Maß vergleichbar sind, sich gegenüber gesunden Probanden jedoch deutlich unterscheiden. Bedeutsame Differenzen zwischen den beiden Schmerzgruppen lassen sich nur in wenigen Variablen finden. Dem subjektiven Urteil der Befragten nach erhielten CRPS Patienten mehr soziale Unterstützung und beschäftigten sich weniger am oder außerhalb des Hauses, als Patienten mit FM. Diese Unterschiede stehen mit großer Wahrscheinlichkeit in engem Zusammenhang mit den verschiedenen familiären Situationen der beiden Patientengruppen. Während alle untersuchten CRPS Patienten mit ihren Familienangehörigen oder Partnern zusammen leben, hat die Mehrzahl der in dieser Studie getesteten FM Patienten keine feste Partnerschaft. Ein Mangel an sozialer Unterstützung und ein mehr an häuslichen Pflichten lässt sich damit also

gut erklären. Eine weitere Variable, in der sich die beiden Patientengruppen unterscheiden, ist der erlebte Stress bei der Arbeit. CRPS Patienten erleben deutlich mehr Stress bei der Arbeit als FM Patienten, was darauf zurückzuführen ist, dass die meisten der in dieser Studie untersuchten FM Patienten aufgrund ihrer Beschwerden arbeitsunfähig und daher frühberentet sind.

Mit Hilfe von Fragebögen, die Angst vor Bewegung und erneuter Verletzung erfassen, sollte versucht werden, mehr Aufschluss über das jeweils gezeigte Schonverhalten zu bekommen. Es ergaben sich für das allgemein erlebte Angstniveau keinerlei Gruppenunterschiede. Die FM Patienten berichteten aber gegenüber den CRPS Patienten und gesunden Probanden deutlich mehr körperbezogene Ängste. Dieses Ergebnis ist mit dem Erkrankungsbild der FM sehr gut zu erklären, denn die Symptomatik zeigt sich neben dem Schmerz in einer Vielzahl körperlicher Beschwerden, die beim CRPS nicht zu finden sind. Bezogen auf Bewegungen berichteten Patienten mit CRPS über signifikant mehr Angst als die Kontrollgruppe. Dagegen differenzierten sich FM Patienten in ihrer Angst weder signifikant von den CRPS Patienten noch von den Kontrollprobanden. Allein durch die Fragebögen ist ein direkter Schluss auf das Schonverhalten nicht zulässig, hierfür wäre eine Verhaltensbeobachtung oder der Einsatz andere Testverfahren notwendig gewesen. Die Fragebögen lassen jedoch in Kombination mit den anderen psychometrischen Verfahren und Funktionstest eine indirekte Aussage zu. Demzufolge spricht sehr viel dafür, dass sich die Patienten neben den anderen schmerzrelevanten Variablen auch nicht in ihrem Schonverhalten unterscheiden.

Die Auswertung zur psychischen Beeinträchtigung der untersuchten Personen zeigte keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Schmerzgruppen. Aber CRPS Patienten differenzierten sich gegenüber gesunden Probanden deutlicher, als FM Patienten gegenüber der Kontrollgruppe. Während bei Patienten mit CRPS die grundsätzliche psychische Belastung und die Anzahl der Symptome deutlich höher war als bei gesunden Probanden, unterschieden sich FM Patienten von den

Kontrollprobanden nur in der Anzahl der Symptome. Die höhere psychische Belastung der CRPS Patienten zeigte sich in mehreren Bereichen („Somatisierung“, „Zwanghaftigkeit“, „Unsicherheit in Sozialkontakten“, „Phobische Angst“ und in der „Skala mit Zusatzitems“), während die Anzahl der Symptome bei den FM Patienten nur in zwei Bereichen („Somatisierung“ und „Zwanghaftigkeit“) deutlich wurde. Wobei der Bereich „Somatisierung“ wieder mit der hohen Zahl an unterschiedlichen körperlichen Beschwerden erklärt werden kann.

Bedeutsame Unterschiede in der Maximalkraft beim Pinzettengriff zeigten sich nur zwischen CRPS Patienten und Kontrollprobanden für die betroffene bzw. schwächere Hand. Ein Vergleich zwischen betroffener/schwächerer und intakter/stärkerer Hand lieferte nur in der Gruppe der CRPS Patienten einen bedeutsamen Unterschied. Wie zu erwarten, war die Maximalkraft mit der intakten Hand höher als mit der betroffenen. Die aufgezeichnete Maximalkraft aller Studienteilnehmer schwankte zwischen 1,2 und 130N. Dies macht deutlich, dass alle Versuchspersonen auch in der Lage waren, die geforderte Kraft von 1N bzw. 0,1kg aufzubringen. Die Auswertung der Performanz, in der überprüft wurde wie gut die Versuchspersonen in der Lage waren, die konstante Kraft über den geforderten Zeitraum aufrechtzuerhalten, ergab lediglich einen marginalen Unterschied zwischen der Leistung der CRPS Patienten und der von den Kontrollprobanden. Dieser Unterschied zeigte sich in einer etwas schlechteren Leistung der CRPS Patienten. Zwischen den beiden Schmerzgruppen wurde jedoch kein Unterschied in der Performanz gefunden, so dass die leichte Leistungseinbuße der CRPS Patienten keine Erklärung für eine Veränderung in der kortiko-muskulären Kohärenz darstellen kann. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass sich die Leistung der CRPS Patienten mit der betroffenen und intakten Hand nicht voneinander unterscheiden.

Weder im EMG noch in der  $\beta$ -Aktivität des MEG wurden Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. So kann zum einen ausgeschlossen werden, dass die Gruppe der CRPS Patienten mehr Muskelaktivität bei der Ausführung des Präzisionsgriffs aufbringen musste. Zum anderen

kann ausgeschlossen werden, dass die Durchführung des Präzisionsgriffs mehr Anstrengung von den CRPS Patienten erforderte.

Trotz vergleichbarer Einschätzung des subjektiven Schmerzerlebens und der objektiven motorischen Funktionsstörungen scheinen an der Schmerzchronifizierung und den damit einhergehenden motorischen Beeinträchtigungen der beiden Schmerzgruppen jeweils unterschiedliche Mechanismen beteiligt zu sein. Die Ergebnisse zur Schmerzcharakteristik sprechen dafür, dass beim CRPS neuropathische Mechanismen eine wichtige Rolle zu spielen scheinen, während dies für die FM Patienten nicht zutrifft. Einen weiteren Hinweis darauf, dass an der Entstehung oder Aufrechterhaltung des Symptomatik unterschiedliche physiologische Mechanismen innerhalb der beiden Schmerzgruppen beteiligt sind, zeigen auch die Ergebnisse der erhobenen physiologischen Daten. In der durchgeführten Studie ließ sich beim CRPS eine veränderte kortiko-muskuläre Kohärenz nachweisen. Während der motorischen Aufgabe war die Kohärenz bei den CRPS Patienten, sowohl gegenüber den gesunden Probanden, als auch gegenüber den FM Patienten deutlich reduziert, unabhängig davon ob der Präzisionsgriff mit der betroffenen oder nicht betroffenen Extremität durchgeführt wurde. Eine reduzierte kortiko-muskuläre Kohärenz deutet darauf hin, dass die durch den primär motorischen Kortex (M1) ausgeübte muskuläre Kontrolle gestört ist. Bedeutsame Unterschiede in der kortiko-muskulären Kohärenz zwischen FM und CRPS legen die Schlussfolgerung nahe, dass die motorischen Beeinträchtigungen wahrscheinlich nicht alleine auf die Schmerzen und Schonhaltung zurückzuführen sind. Da beide Schmerzgruppen vergleichbare Schmerzen und Beeinträchtigungen aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass sie sich in ihrem Schmerz- und daher Schonverhalten nicht wesentlich unterscheiden. Es muss angenommen werden, dass die beeinträchtigte motorische Steuerung spezifisch für CRPS ist. Darüber hinaus scheint den beobachteten motorischen Defiziten ein multimodaler Mechanismus zugrundezuliegen, bei dem zentrale Veränderungen im somatosensorischen und motorischen System eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund unserer psychometrischen

Testergebnisse kann postuliert werden, dass die motorischen Beeinträchtigungen eher Folge einer Störung im motorischen Kortex oder den Pyramidenbahnen ist, welche die Muskeln und den Motorkortex miteinander verbinden, anstatt das Ergebnis von Schonhaltung.

Angesichts der Tatsache, dass der primäre motorische Kortex durch viele Strukturen beeinflusst wird, scheint es vorstellbar, dass eine Modulation in einem oder mehreren dieser Systeme zu der, in der vorliegenden Studie gefundenen, veränderten kortiko-spinalen Steuerung führen kann. Eine solche Veränderung im motorischen System kann infolge einer Adjustierung afferenter sensorischer Signale, dem Thalamus und dem prämotorischen Kortex resultieren oder aber infolge einer Modulation des Motorkortex selbst hervorgerufen werden. Im folgenden sollen Befunde zu diesen möglichen Einflüssen beschrieben und mit den in dieser Studie gefundenen Ergebnisse in Beziehung gebracht werden.

### **Einfluss einer veränderten sensorischen Verarbeitung auf die motorische Steuerung**

In der Pathophysiologie des CRPS scheinen Veränderungen im zentralen Nervensystem eine wichtige Rolle zu spielen (Jänig 2001; Jänig & Baron 2003). Neueren Studien zufolge kommt es beim CRPS zu einer kortikalen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) (Juottonen et al. 2002; Maihöfner et al. 2003). Bis vor kurzem wurden die, beim CRPS beobachteten, motorischen Beeinträchtigungen meistens als Konsequenz der als sehr quälend empfundenen Schmerzen und der damit verbundenen und sehr ausgeprägten Schonhaltung oder mit einem „Nichtgebrauch“ der betroffenen Extremität erklärt. Insbesondere weisen die Beobachtungen einer reduzierten Distanz in der kortikalen Repräsentation des Daumens (D1) und kleinen Fingers (D5) im somatosensorischen Kortex (Juottonen et al. 2002) auf eine „Nichtgebrauch“-Problematik hin. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass dies keine ausreichende Erklärung für die motorischen Defizite sein kann. Vielmehr legen die hier dargestellten Ergebnisse die Vermutung nahe, dass daran weitaus komplexere und

zentrale Veränderungen beteiligt sind. So scheint es, dass beim CRPS nicht nur zentrale Veränderungen im somatosensorischen und afferenten System zu beobachten sind, sondern auch im sensormotorischen System. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Entladungsmuster der Motoneurone infolge pathologischer zentraler Prozesse verändert sind (Deuschl et al. 1991), was wiederum zu motorischen Fehlfunktionen wie Paresen, Dystonie oder Tremor führen kann.

Die motorischen Störungen beim CRPS könnten ähnlichen pathologischen Prozessen, wie sie für den Phantomschmerz vermutet werden, unterliegen. Beispielsweise findet sich beim Phantomschmerz eine starke Korrelation zwischen Schmerz und dem Ausmaß an Plastizität in der Repräsentation des somatosensorischen Kortex (Flor et al. 1995; Birbaumer et al. 1997; Flor et al. 1998; Montoya et al. 1998; Grüsser et al. 2001). Forscher fanden bei Armamputierten mit Phantomschmerzen, während einer Lippenbewegung, auf der kontralateralen Seite zur Amputation, eine bedeutsamen Verschiebung der kortikalen Lippenrepräsentation, hin zur ehemaligen Handrepräsentation. Dagegen erwies sich die Lippenrepräsentation bei schmerzfreien Amputierten wie auch bei gesunden Probanden auf beiden Hemisphären als symmetrisch.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Belege dafür, dass eine Amputation beim Menschen nicht nur zu einer Reorganisation in SI führt, sondern auch zu beträchtlichen plastischen Veränderungen im motorischen System (Hall et al. 1990; Cohen et al. 1991; Fuhr et al. 1992; Kew et al. 1994; Ojemann and Silbergeld 1995; Pascual-Leone et al. 1996; Chen et al. 1998; Rörich et al. 1999). Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation im motorischen System nachgewiesen werden (Lotze et al. 1999; Lotze et al. 2001). Dies verdeutlicht das enge Zusammenspiel von sensorischem und motorischem System und zeigt, dass eine Störung in einem der beiden Systeme auch eine Veränderung im anderen System nach sich zieht. Weiterhin gibt es Befunde dazu, dass der häufige Gebrauch einer myoelektrischen Prothese bei Patienten mit Phantomschmerz mit einem reduzierten Schmerzerleben und einer reduzierten Reorganisation in SI

und MI einhergeht. Dies lässt vermuten, dass eine anhaltende Stimulation, muskuläres Training des Stumpfes und visuelles Feedback (Ramachandran et al. 1995) von der Prothese einen günstigen Effekt auf die kortikale Reorganisation und den Phantomschmerz haben könnte. Ebenso konnte eine enge positive Beziehung zwischen somatosensorischer und motorischer Plastizität und Phantomschmerz festgestellt werden (Karl et al. 2001a). Es zeigte sich, je intensiver der Phantomschmerz war, desto größer war die kortikale Reorganisation im somatosensorischen wie auch im motorischen Kortex. Auf Basis dieser Ergebnisse ist es angemessen anzunehmen, dass eine Reorganisation im somatosensorischen Kortex eine Rolle für die motorische Plastizität spielt. Tatsächlich hat der somatosensorische Kortex Projektionen zu den Schichten II/III des motorischen Kortex, die eng zu den motorischen Output-Neuronen in Schicht V verbunden sind (Kaneko et al. 1994a; Kaneko et al. 1994b). Weiterhin ist bekannt, dass eine Stimulation des somatosensorischen Kortex zu einer langanhaltende Potenzierung im Motorkortex führt (Sakamoto et al. 1987). Darüber hinaus sind Projektionen vom somatosensorischen Kortex zum motorischen Kortex sehr wichtig für den Erwerb von motorischen Fertigkeiten (Pavlidis et al. 1993). Folglich kann eine Reorganisation im Motorkortex sekundär zu Veränderungen im somatosensorischen Kortex auftreten.

Diesen Befunden zufolge könnte die Pathophysiologie des Phantomschmerz ein Model anbieten, mit dem die Ergebnisse der vorliegenden Studie erklärt werden könnten. Demnach könnte angenommen werden, dass eine gestörte sensorische Verarbeitung, die charakteristisch für CRPS ist (Sieweke et al. 1999; Maleki et al. 2000), die motorische Verarbeitung und kortiko-spinale Steuerung stört, wie es in dieser Untersuchung der Fall war. Die Ergebnisse der FM Patienten widersprechen jedoch dieser unidirektionalen Attribution. Obwohl FM Patienten vergleichbare subjektive Schmerzbeurteilungen vornehmen, zeigen diese gegenüber der gesunden Kontrollgruppe keine maßgebliche Reduktion der Kohärenz. Eine mögliche Erklärung der abweichenden Kohärenz der hier untersuchten Schmerzgruppen könnte sein, dass FM

nicht zu den gleichen Veränderungen in der kortikalen Organisation von SI und MI führt, wie dies bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen der Fall ist (Flor et al. 1997; Karl et al. 2001b; Juottonen et al. 2002; Maihöfner et al. 2003). Bisher liegen auch keine kontrollierten Studien vor, die eine Reorganisation in SI und MI bei FM nachweisen konnten. Es liegen zwar Befunde vor, dass FM Patienten bei schmerzhafter Stimulation ein erhöhtes Aktivitätsmuster zeigen und zudem bei diesen Patienten an der Schmerzverarbeitung vermehrt kortikale und subkortikale Areale beteiligt sind (Gracely et al. 2002; Cook et al. 2004), jedoch müssen diese Veränderungen nicht unbedingt zu einer Modulation in M1 führen. Eine andere Erklärung für die abweichenden Ergebnisse der Kohärenz zwischen den beiden Schmerzgruppen könnte sein, dass beim CRPS, anders als bei FM, primär eine Störung im motorischen System vorliegen könnte, die eine Auswirkung auf die sensorische Verarbeitung hat und erst sekundär zu einer plastischen Veränderung in SI führt.

### **Einfluss einer veränderter Erregbarkeit im primär motorischen Kortex auf die motorische Steuerung**

Einige frühere Forschungsarbeiten schlagen vor, dass die gegenwärtig aktuellen pathophysiologischen Konzepte zum CRPS, die von einer zentralen Störung ausgehen und durch abnorme Schmerzen, Veränderungen in der sensorischen Verarbeitung im Rückenmark und kortikalen Veränderung im somatosensorischen System gekennzeichnet sind, um das motorische System erweitert werden müssen. So zeigte beispielsweise Juottonen et al. (2002) eine bilateral veränderte Reaktivität im 20-Hz Rhythmus des Motorkortex. CRPS Patienten zeigten nach taktiler Stimulation einen wesentlich kürzeren und kleineren 20-Hz Rebound, als gesunde Probanden. Frequenzuntersuchungen haben gezeigt, dass die 20-Hz Aktivität im primär motorischen Kortex generiert wird (Jasper & Penfield 1949; Salmelin and Hari 1994) und den funktionalen Zustand des motorischen Kortex widerspiegelt (Salmelin et al. 1995). Frühere Studien vermuteten, dass ein Rebound im 20-Hz-Rhythmus eine verstärkte Inhibition des Motorkortex widerspiegeln könnte (Salmelin and Hari 1994). Der kleinere und kürzere Reboundeffekt,

der beim CRPS gefunden wurde, deutet auf eine erhöhte Erregbarkeit des Motorkortex hin (Salenius et al. 1997b; Chen et al. 1999). Demnach scheint bei Patienten mit CRPS eine bilateral veränderte Inhibition im Motorkortex stattzufinden. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Befunden, dass chronische Schmerzen zu Veränderungen in der zentralen taktilen und motorischen Verarbeitung führen. Eine veränderte Erregbarkeit im Motorkortex könnte sich auch auf die Kohärenz auswirken. Demnach scheint jede Abweichung von der Frequenz einer normalen motorischen Aktivität in einer Veränderung der MEG-EMG Koppelung zu resultieren und somit zu Problemen in der kortiko-muskulären Steuerung zu führen.

Eine neuere Studie, die mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) die Aktivität im Motorkortex bei Patienten mit unilateralem CRPS untersuchte, lieferte einen weiteren Anhaltspunkt für die oben genannte Vermutung. Mit der TMS kann man untersuchen ob ein gewisses Hirnareal in bestimmte Arbeitsprozess eingebunden ist. Entweder wird ein gebiet „erregt“ oder „gehemmt“. Die Autoren (Schwenkreis et al. 2003) untersuchten Erregungsunterschiede im Motorkortex und deren möglichen Zusammenhang zu klinischen Symptomen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnten sie eine bilaterale Disinhibition im Motorkortex dieser Patienten finden. Während es mit der TMS möglich ist zu untersuchen ob kortiko-spinale Projektionen bestehen, misst die von uns betrachtete kortiko-muskuläre Kohärenz, in welchem Ausmaß diese Projektionen funktionell während der motorischen Aktivität beteiligt sind. Die in dieser Studie beobachtete Reduktion der MEG-EMG Kohärenz beim CRPS spiegelt möglicherweise die in der TMS Studie gefundene Enthemmung im Motorkortex wider. Diese Veränderungen scheinen mit unseren Ergebnissen übereinzustimmen und können so interpretiert werden, dass die kortiko-spinalen Projektionen, die während einer motorischen Aufgabe benötigt werden, bei Patienten mit CRPS nicht länger funktionsgemäß und adäquat genutzt werden können.

Andere Forscher berichteten ebenfalls von bilateralen Veränderungen in der Aktivität von M1 beim CRPS, die sich jedoch in einer verminderten

Erregbarkeit des Motorkortex zeigte (Krause et al. 2004). In einem Kontrollgruppenvergleich wurden mittels TMS motorisch evozierte Potentiale (MEPs) analysiert. Die Amplituden der MEPs waren bei den CRPS Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden deutlich reduziert. Des Weiteren war die mittlere Schwelle einer motorischen Antwort im entspannten Muskel (RMT, resting motor threshold) bei den Patienten höher als bei den gesunden Probanden. Die Autoren interpretierten die Daten als hinweisend auf eine Störung im inhibitorisch-exhibitorischen Gleichgewicht und eine größere Hemmung der Pyramidenzellen. Demzufolge dürfte eine vermehrte Inhibition die Funktionalität der kortiko-spinalen Steuerung negativ beeinflussen und somit die in dieser Studie gefundene reduzierte Kohärenz bei CRPS möglicherweise erklären.

### **Einfluss einer veränderten thalamischen Aktivität auf die motorische Steuerung**

Als alternative Erklärung für die reduzierte kortiko-muskuläre Kohärenz beim CRPS könnten Befunde herangezogen werden, die von einer Modulation im Thalamus ausgehen. Tierexperimentelle Untersuchungen konnten beispielsweise zeigen, dass eine Reorganisation im Thalamus modulierend auf die motorische Plastizität einwirkt (Jones & Pons 1998). Ferner wurde gefunden, dass die Stimulation des Motorkortex bei Patienten mit CRPS einen schmerzreduzierenden Effekt erzielt (Son et al. 2003). Diese kurzfristigen Veränderungen könnten darauf hinweisen, dass zentrale Mechanismen, die mit einer funktionellen Störung in der thalamischen Verarbeitung noxischer Ereignisse assoziiert sind, eine wichtige Rolle in der Pathogenese des CRPS spielen könnten. Diese Vermutung wird durch eine Studie von Galer und Jensen (Galer & Jensen 1999) gestützt. Die Autoren verwendeten einen Fragebogen, um das Vorliegen von neglect-ähnlichen Symptomen bei CRPS Patienten zu untersuchen. Ein motorischer Neglect tritt bei Störung von Hirnstrukturen in Erscheinung, welche für die Planung und Vorbereitung von Aufgaben zuständig sind, bei denen Aufmerksamkeit erforderlich ist. In anatomischen und funktionellen Studien an Affen konnte in einigen

thalamischen Kernen eine Hypoaktivität festgestellt werden, die zu einem Neglect führen, an dem frontal motorischer Areale beteiligt sind (Laplante et al. 1986). Da Dysfunktionen im Thalamus einen motorischen Neglect induzieren können, muss dieser stark am motorischen Netzwerk beteiligt sein. Darüber hinaus ist das klinische Bild eines thalamischen motorischen Neglect identisch mit einem motorischen Neglect im Allgemeinen. Das Hauptsymptom ist ein Nichtgebrauch einer Körperseite ohne dass eine sensor-motorische Störung vorliegt. Galer und Jensen (1999) fanden, dass CRPS Patienten Symptome entwickeln können, die denen eines neurologischen Neglect-Syndroms sehr ähnlich sind. Dabei kann die betroffene Extremität als fremd empfunden werden („kognitiver Neglect“), und gezielte mentale und visuelle Aufmerksamkeit ist notwendig um die Extremität zu bewegen („motorischer Neglect“). 84% der befragten CRPS Patienten bestätigten das Vorhandensein mindestens eines Neglect-Symptoms und 47% der Patienten gaben an, dass sie beide „kognitive“ und „motorische“ Neglect-Symptome aufwiesen. Die Ergebnisse von Galer und Jensen (1999) unterstützen Befunde aus neueren Studien, die mit Hilfe von bildgebenden Verfahren die thalamische Aktivität bei Patienten mit CRPS untersucht haben. Die Forscher kamen dabei zu der Schlussfolgerung, dass eine verminderte thalamische Aktivität eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des CRPS spielt (Fukumoto et al. 1999; Fukui 2003; Son et al. 2003). Bei Patienten mit Neglect nach Schädel-Hirn-Trauma, konnte ebenfalls eine verminderte Aktivität im Thalamus festgestellt werden (Fiorelli et al. 1991). Demzufolge kann eine gestörte thalamische Funktion ebenso zu einer Modulation im motorischen System führen und konsequenterweise in einer veränderten kortiko-muskulären Steuerung resultieren.

### **Einfluss des prämotorischen Kortex auf die motorische Steuerung**

Weiterhin ist denkbar, dass der prämotorische Kortex auf den motorischen Kortex störend einwirkt und folglich an einer Modulation der kortiko-muskulären Koppelung beim CRPS beteiligt ist.

Eine erfolgreiche Strategie, die darauf abzielt, kortikale Netzwerke bei akutem CRPS (McCabe et al. 2003b), Phantomschmerz (Ramachandran et al. 1995) und Schlaganfall (Altschuler et al. 1999) zu aktivieren, stellt die „mirror therapy“ (Spiegeltherapie) dar. Für die Therapie benötigt man einen großen Spiegel. Dieser steht vertikal so vor dem Patienten, dass die nicht-betroffene Extremität für den Patienten zu sehen ist. Die betroffene bleibt verborgen. Während der Therapie führt der Patient mit beiden Extremitäten verschiedene Bewegungen synchron aus und betrachtet dabei sein Spiegelbild. Beispielsweise übt man Greifübungen mit Händen und Armen. Der Therapeut unterstützt die betroffene Extremität des Patienten, so weit es nötig ist. Durch das Spiegelbild entsteht die Illusion, die betroffene Seite bewege sich wie die gesunde. Aus der „mirror therapy“ (Moseley 2004a) wurde das „motor imagery program“ (MIP) entwickelt. Das MIP basiert auf einer sequentiellen Aktivierung kortikaler, prämotorischer und motorischer Netzwerke, indem Aufgaben verschiedener Schwierigkeitsstufen durchgeführt werden. Zu Beginn werden Aufgaben vorgegeben, bei denen Bilder mit Händen vorgelegt werden. Die Patienten sollen die Lateralität der Hand wiedererkennen. Anschließend folgen Aufgaben bei denen es um vorgestellte Bewegungen geht und zum Schluss werden Spiegeltherapie-Aufgaben durchgeführt. Bis jetzt ist es allerdings unklar, wie das MIP die beiden Prozesse ansteuert.

In seiner randomisierten kontrollierten Therapiestudie zeigte Moseley (2004a), dass sich das graduierte MIP als effektiv in der Behandlung von CRPS herausstellte. Diese Ergebnisse unterstützen die Beteiligung von kortikalen Abweichungen an der Entstehung dieser Erkrankung. Eine sequentielle Aktivierung von kortikalen prämotorischen und motorischen Netzwerken, eine anhaltende Aufmerksamkeitsfokussierung auf die betroffenen Extremität oder eine Kombination dieser beiden liefert eine mögliche Erklärung für die Effektivität dieses Programms. McCabe postuliert: „Ähnliche Denkansätze, die für Phantomschmerz gelten, können beim akuten CRPS angedacht werden, um den motorischen Output und sensorischen Input wieder in Einklang zu bringen“ (McCabe et

al. 2003a). Das impliziert, dass ein Ungleichgewicht zwischen motorischer Intension und sensorischem Feedback durch Schmerz verursacht wird.

### **Schlussfolgerung**

Zusammengefasst unterstützen die hier vorliegenden Daten die Annahme, dass CRPS eine Erkrankung des zentralen Nervensystems ist (Rommel et al. 2001; Jänig and Baron 2002; Jänig and Baron 2003), die eine Störung in der kortikalen sensorischen Verarbeitung (Rommel et al. 1999; Juottonen et al. 2002) verursacht und zu Enthemmungen im motorischen Kortex (Schwenkreis et al. 2003) sowie zu einer Körperschemastörung (Schwoebel et al. 2001; Moseley 2004b) führt. Vorstellbar ist auch, dass Veränderungen auf thalamischer Ebene von großer Bedeutung sind (Fukumoto et al. 1999; Fukui 2003). Die Daten dieser Untersuchungen zeigen bei Patienten mit CRPS gegenüber gesunden Probanden eine reduzierte kortiko-muskuläre Kohärenz. Die Unterschiede lassen darauf schließen, dass die motorische Steuerung bei CRPS Patienten auf kortikaler Ebene gestört ist. Bedeutsame Unterschiede in der Kohärenz beider untersuchter Schmerzgruppen deuten darauf hin, dass eine Beeinträchtigung in der motorischen Steuerung spezifisch für CRPS ist. Die Daten sprechen dafür, dass es sich beim CRPS nicht nur um eine Erkrankung mit gravierenden Veränderungen in der Schmerzverarbeitung handelt, sondern dass es sich um eine weitaus komplexere Erkrankung handelt, bei der begleitend oder ursächlich Modulationen anderer zentraler Systeme, einschließlich dem motorischen System, auftreten.

## **6 Teilstudie II: Einfluss einer pharmakologischen NMDA-Antagonisten-Intervention (Memantine) auf die kortiko-muskuläre Koppelung bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom**

### **6.1 Hypothesen**

**Hypothese 1:** Bei der Durchführung einer motorischen Aufgabe (Pinzettengriff), die mit konstanter isometrischer Kraft ausgeübt wird, zeigen Patienten mit Komplexem Regionalem Schmerzsyndrom, im Frequenzbereich von 10-20 Hz, eine reduzierte kortiko-muskuläre Kohärenz.

**Hypothese 2:** Eine Monomedikation mit Opiaten führt bei Patienten mit Komplexem Regionalem Schmerzsyndrom nicht zu einer Zunahme der kortiko-muskulären Kohärenz.

**Hypothese 3:** Es wird erwartet, dass nach der Intervention mit einer Kombinationsmedikation, bestehend aus NMDA-Antagonist (Memantine) und Opiat (Morphin), eine deutliche Zunahme der kortiko-muskulären Kohärenz bei Patienten mit Komplexem Regionalen Schmerzsyndrom zu beobachten ist.

**Hypothese 4:** Es wird angenommen, dass eine Monomedikation mit dem Opiat Morphin zu keiner Verbesserung der motorischen Defizite (maximale Kraft) bei Patienten mit Komplexem Regionalen Schmerzsyndrom führt.

**Hypothese 5:** Im Prä/Post-Vergleich zeigt sich nach Intervention mit einer Kombinationsmedikation, bestehend aus Memantine und Morphin, eine signifikante Zunahme der maximalen Kraft, die mit der betroffenen Hand aufgebracht werden kann.

**Hypothese 6:** Es wird angenommen, dass die alleinige Medikation mit Morphin bei Patienten mit Komplexem Regionalen Schmerzsyndrom zu keiner signifikanten Verbesserungen in den Variablen Schmerzstärke, Schmerzverarbeitung, Schmerzbezogene Ängste und schmerzassoziierte psychische Beeinträchtigungen führt.

**Hypothese 7:** Im Prä/Post-Vergleich zeigt sich nach der Intervention mit Memantine in Kombination mit Morphin bei Patienten mit Komplexem Regionalem Schmerzsyndrom eine signifikante Verbesserung in den Variablen Schmerzstärke, Schmerzverarbeitung, Schmerzbezogene Ängste und schmerzassoziierte psychische Beeinträchtigungen.

## **6.2 Methodik**

### **6.2.1 Experimentelles Design**

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der im Prä/Post-Vergleich der Einfluss einer Kombinationsmedikation aus Memantine und Morphin auf die kortiko-muskuläre Kohärenz von Patienten mit CRPS, im Vergleich zu einer Kombination aus Placebopräparat und Morphin, untersucht wurde. Ein kurzer Überblick zum Studiendesign ist in Tabelle 6-1 dargestellt.

Als physiologisches Maß wurde die kortiko-muskuläre Kohärenz während der Ausübung einer motorischen Aufgabe, vor und nach der jeweils untersuchten Intervention, erfasst. Die motorische Aufgabe bestand darin einen Präzisionsgriff mit Daumen und Zeigefinger auszuführen, der eine konstante isometrische Kontraktion erforderte. Um die Kohärenz zu ermitteln, wurde während der Ausführung des geforderten Pinzettengriffs gleichzeitig die Hirnaktivität mittels Magnetoenzephalographie (MEG) und die elektromyographische Aktivität (EMG) an den beteiligten Fingermuskeln aufgezeichnet. Im Prä/Post-Vergleich wurde die kortiko-muskuläre Kohärenz unter drei verschiedenen Bedingungen (Präzisionsgriff: links, rechts oder Ruhebedingung) an zwei unterschiedlichen EMG-Ableitorten (Arm, Hand) und innerhalb neun unterschiedlicher Frequenzbänder zwischen 0 und 45 Hz untersucht.

Weiterhin wurde eine motorische Funktionsprüfung im Prä/Post-Vergleich vorgenommen. Diese bestand aus einer objektivierbaren Kraftmessung des Pinzettengriffs mittels Dehnungsmesser und wurde sowohl für die betroffene als auch für die intakte Hand durchgeführt.

Mit Hilfe von psychometrischen Testverfahren wurden vor und nach der Intervention die subjektive Einschätzung über die Globalfunktion der betroffenen Extremität sowie Daten zur Schmerzcharakteristik und der damit verbundenen Kognitionen und Ängste erfasst.

**Tabelle 6-1: Studiendesign**

<b>Prä-Messung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychometrische Testung</li> <li>- Motorischer Funktionstest</li> <li>- MEG-Untersuchung</li> </ul>	
<b>Randomisierte Zuweisung zu den Gruppen</b>	VERMUM	PLACEBO
<b>Intervention (8 Wochen)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Morphin Eindosierung (7 Tage)</li> <li>- Memantine</li> <li>- Physio-, Ergotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Morphin Eindosierung (7 Tage)</li> <li>- Placebo</li> <li>- Physio-, Ergotherapie</li> </ul>
<b>Post-Messung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychometrische Testung</li> <li>- Motorischer Funktionstest</li> <li>- MEG-Untersuchung</li> </ul>	

Das Studiendesign sah vor, dass alle in die Studie aufgenommenen CRPS Patienten vor der Intervention einer Prä-Messung unterzogen wurden, die neben der Erfassung der psychometrischer Daten, den motorischen Funktionstest und die MEG-Untersuchung beinhaltete. Nach der Prä-Messung erfolgte zunächst eine siebentägige Eindosierung des Morphins. Anschließend erhielten die Patienten entweder einen NMDA-Antagonisten (Memantine) in Kombination mit einem Opiat (Morphin) (Verumgruppe), oder ein Placebopräparat und Morphin (Placebogruppe). Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen wurde in randomisierter und

doppelblinder Form durchgeführt. Beide Gruppen erhielten während der gesamten Behandlung zusätzlich intensive Ergo- und Physiotherapie. Zur Verlaufserhebung der Schmerzsymptomatik wurde von allen Patienten während der achtwöchigen Intervention ein Schmerztagebuch geführt. Nach der Therapie erfolgte eine Post-Messung, die wiederum die Erfassung psychometrischer Daten, den motorischen Funktionstest sowie die MEG-Untersuchung beinhaltete.

### **6.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden Patienten mit Komplexem Regionalem Schmerzsyndrom der oberen Extremität aufgenommen, welche die erweiterten IASP Diagnosekriterien für CRPS nach Brühl und Harden (1999) erfüllten (s. Abschnitt 2.2). Weiterhin mussten sie eine Bereitschaft zur Studienteilnahme zeigen und in der Lage sein, die geforderte motorische Aufgabe auszuführen. Des Weiteren wurde die Einwilligungsfähigkeit vorausgesetzt wie auch die kognitive Fähigkeit und den Kooperationswillen zur Bearbeitung psychologischer Fragebögen. Die Altersgrenze für die Studienaufnahme wurde zwischen 18 und 65 Jahre festgelegt. In die Studie wurden nur Rechtshänder aufgenommen bzw. Patienten, die bis zu ihrer Erkrankung als Rechtshänder eingestuft wurden. Die Überprüfung der Händigkeit erfolgte mit der deutschen Version des *Edinburgh Handedness Inventory (EDI)* (Oldfield 1971). Es wurden sowohl Patienten mit CRPS vom Typ I als auch Typ II eingeschlossen. Alle Patienten und Probanden wurden vor Beginn der Untersuchung mündlich und schriftlich über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt, sowie über mögliche Nebenwirkungen informiert. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jeder Zeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Von allen Patienten und Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt (s. Anhang). Ebenso lag vor Studienbeginn ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen vor.

Zu den Ausschlusskriterien zählten: das Vorliegen einer neurologischen (Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose) oder psychiatrischen Erkrankung, das Vorhandensein von

magnetisch aktiven Implantaten (z.B. Knochenschrauben, Metallsplitter, Piercing, Zahnsplangen, Spirale oder Herzschrittmacher), Vorliegen von Schwangerschaft, eine Fehlsichtigkeit von mehr als 3 Dioptrien sowie das Vorliegen von Diabetes mellitus oder diabetischer Polyneuropathie, einer schweren kardiovaskulären Erkrankung, Herzrhythmusstörungen, ein unbehandelter Hypertonus, schwere pulmonale Erkrankungen, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wie auch eine bekannte Unverträglichkeit gegen Memantine.

### **6.2.3 Stichprobe**

Insgesamt wurden 23 CRPS Patienten in die Interventionsstudie aufgenommen. Bei 9 Patienten erfolgte ein Studienabbruch, so dass schließlich nur bei 14 Patienten sowohl die Prä- als auch die Postmessung durchgeführt werden konnte. Folglich gingen die Daten von insgesamt 7 Patienten aus der Verumgruppe und 7 Patienten aus der Placebogruppe in die Auswertung ein. Eine demographische und klinische Beschreibung der beiden Stichproben findet sich in Tabelle 6-2.

Die Rekrutierung der CRPS Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus dem Tübinger Teilprojekt des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Netzwerkverbund „Neuropathischer Schmerz“, die auch die Betreuung der Patienten während der gesamten Therapie übernahmen. Der Interventionsteil der hier vorliegenden Studie war ebenfalls Teil des BMBF-Projekts und wurde daher weitgehend von den Kollegen koordiniert. Für die Durchführung der Intervention bestand eine Kooperation mit der Schmerzambulanz der Universitätsklinik Tübingen und Mitarbeitern der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik, Abteilung für Hand-, Plastische- und Verbrennungschirurgie. Nachdem die Diagnosen von den ärztlichen Mitarbeitern der kooperierenden Einrichtungen sichergestellt wurden, erfolgte eine erste Kontaktaufnahme und die Übermittlung von Informationsmaterial zu der geplanten Studie (s. Anhang). Nachdem die Patienten ihr Interesse an der Studie gezeigt hatten, erfolgte die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Für die Teilnahme an der

Studie erhielten die Patienten neben der Fahrtkostenerstattung keine weiteren finanziellen Zuwendungen.

**Tabelle 6-2: Deskriptive Daten der Interventionsgruppen**

<b>Gruppe</b>	<b>Verum</b>	<b>Placebo</b>
<b>Alter<sup>1</sup></b> (M (SD))	48 (13,48)	50 (8,51)
[Spannbreite]	[29 – 65]	[37 – 59]
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	2	5
männlich	5	2
<b>Händigkeit</b>		
rechts	7	7
links	-	-
<b>Betroffene Seite</b>		
rechts	4	3
links	3	4
generalisiert	-	-
<b>Erkrankungsdauer<sup>2</sup></b> (M (SD))	8,7 (6,99)	9,1 (8,25)
[Spannbreite]	[2 – 20]	[1 – 23]

<sup>1</sup> Alter in Jahren; <sup>2</sup> Erkrankungsdauer in Monaten, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Von den 14 Studienteilnehmern waren 7 Männer und 7 Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 49 Jahre ( $\pm$  10,89 Jahre). Der jüngste Studienteilnehmer war 29 Jahre, der älteste 65 Jahre. Alle Patienten waren Rechtshänder und an der oberen Extremität betroffen. Von den 14 Patienten waren 7 an der rechten Extremität und 7 auf der linken Körperseite betroffen. Die Dauer der vorhandenen CRPS Symptomatik variierte zwischen 1 und 23 Monaten. Im Mittel betrug die

Dauer der Symptomatik vom Zeitpunkt des Erkrankungsbeginn bis zum Untersuchungszeitpunkt 9 Monate ( $\pm 7,35$ ). Die Patienten der beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich weder im Alter ( $t = -0.355$ ;  $p = 0.728$ ) noch in ihrer Erkrankungsdauer ( $t = -0.105$ ,  $p = 0.918$ ). Bei der Anwendung des nicht-parametrischen Tests (Kolmogorov-Smirnov) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Geschlechterverteilung ( $z = 0.267$ ;  $p = 1.000$ ) oder die betroffene Seite ( $z = 0.802$ ;  $p = 0.541$ ) innerhalb der beiden Gruppen.

#### **6.2.4 Prüfmedikation**

Nach Aufnahme in die Studie erfolgte eine computergestützte randomisierte, doppelblinde Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen. Während die Patienten der Verumgruppe eine Kombinationsmedikation aus Morphin (MST®) und Memantine (Ebixa®) erhielt, bekamen die Patienten aus der Placebogruppe neben dem Morphin (MST®) lediglich ein Placebopräparat aus Traubenzucker. Die Prüfmedikation Memantine (Ebixa®) und das Placebopräparat (Traubenzucker) wurden von der Firma Merz (Frankfurt) in 10 mg Tabletten in verblindeter Form an die Universitätsapotheke geliefert. Das Morphin (MST®) wurde von der Universitätsapotheke Tübingen zur Verfügung gestellt. Die computergestützte Zuweisung zur Verum- bzw. Placebogruppe erfolgte durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie.

Während der achtwöchigen Behandlungsphase erfolgte in beiden Gruppen zunächst die Eindosierung des Morphins. Die Initialdosis betrug 10 mg pro Tag und wurde in oraler Form verabreicht. Am dritten und fünften Tag der Opiateinnahme wurde die Dosis jeweils um 10 mg erhöht, anschließend wurde die Dosis von 30 mg pro Tag für den gesamten Therapiezeitraum beibehalten. Die Patienten der Verumgruppe erhielten ab dem achten Tag der Interventionsphase zusätzlich Memantine. Die Dosis betrug zu Beginn 10 mg pro Tag und wurde jeden zweiten Tag um 10 mg gesteigert bis eine Dosierung von 40 mg pro Tag erreicht wurde. Die Maximaldosis von 40 mg pro Tag wurde dann während der gesamten

Behandlungsphase beibehalten. Das gleiche Vorgehen wurde bei der Verabreichung des Placebopräparats angewandt.

### **6.2.5 Physio- und Ergotherapie**

Neben der medikamentösen Behandlung erhielten alle Patienten eine intensive und täglich stattfindende Physio- und Ergotherapie. Das Behandlungsprogramm wurde von der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen erarbeitet und entweder stationär in der BG Unfallklinik oder ambulant bei zuvor in dieses Programm eingewiesenen Physio- und Ergotherapeuten durchgeführt. Die Physiotherapie beinhaltet manuelle Lymphdrainagen, bei der durch kreisförmige Verschiebetechniken, welche mit leichtem Druck angewandt werden, Ödemlinderung und eine Entstauung der Flüssigkeit aus dem Gewebe in das Lymphgefäßsystem herbeigeführt wird. Weiterhin wurden manuelle Therapien durchgeführt bei denen durch Massage, Reibung, Dehnung oder Kompression verkürzte Muskeln wieder gelöst werden. Ausserdem wurden passive und aktive Gelenkmobilisationen durchgeführt. Eine weitere Anwendung stellte die propriozeptive neuromuskuläre Fazilation (PNF) dar. Bei der PNF handelt es sich um ein physiotherapeutisches Therapiekonzept auf neurophysiologischer Basis, bei dem mittels Stimulation der verschiedensten Sinnessysteme ein sensomotorischer Lernprozess angeregt und gefördert werden soll. Ziel ist es, verloren gegangene oder gestörte sensomotorische Funktionen wieder optimal aufzubauen. Bei der Ergotherapie wurden Maßnahmen zur Verbesserung der Koordination und Feinmotorik der betroffenen Hand (z.B. Korbflechten) angewandt sowie alltägliche Bewegungen und Handlungsabläufe erprobt (Küchentraining). Vereinzelt wurden spezielle Schienen ärztlich verordnet um das Bewegungsausmaß zu verbessern bzw. um Kontrakturen zu vermeiden.

### **6.2.6 Psychometrische Messung**

Die nachfolgenden Fragebögen und Messinstrumente wurden zur Erfassung der Symptomatik und zur Verlaufsmessung jeweils vor und

nach der achtwöchigen Intervention eingesetzt. Eine genauere Beschreibung der einzelnen Test findet sich in Kapitel 5.2.5.

**Schmerzcharakteristik:** Inwieweit es sich bei der Symptomatik um Neuropathische Schmerzen handelt, wurde mit der *LANSS Pain Scale (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale)* (Bennett 2001) untersucht. Zur Erfassung der Schmerzcharakteristik wurde die *Schmerzempfindungsskala (SES)* (Geissner 1995) eingesetzt. Die SES erhebt mittels schmerzbeschreibender Adjektive zwei qualitative Dimensionen des Schmerzes: die sensorische und die affektive Empfindungsdimension. Der affektive Anteil des Schmerzes (Gefühls- und Leidensaspekte) werden dabei durch 14, 4-stufige Items erfasst. Das affektive Globalmaß wird aus dem Summenwert dieser 14 Items berechnet. Das sensorische Schmerzerleben beinhaltet die Beurteilung der physikalischen Reizeigenschaften der Schmerzwahrnehmung; hier können Zusammenhänge mit somatischen Faktoren angenommen werden. Diese Skala wird ebenfalls aus 14, 4-stufigen Items gebildet. Die Punktwerte variieren demnach zwischen 14 und 56 Punkten auf jeder Skala. Sie können als ein Maß für die Schmerzstärke interpretiert werden und. Die beiden Skalen des SES sind zur Therapieverlaufsmessung geeignet, da sie als veränderungssensitiv gelten.

**Schmerzbedingte Beeinträchtigungen:** Schmerzstärke und schmerzassoziierte Beeinträchtigungen wurden zum einen mit der deutschen Version des *Multidimensional Pain Inventory (MPI-D)* (Flor et al. 1990) erfasst, zum anderen erfolgte eine Einschätzung der schmerzbezogenen Beeinträchtigung bei der alltäglichen Lebensführung mit der deutschen Version des *Pain Disability Index (PDI)* (Tait et al. 1987). Beim PDI werden die Patienten gebeten auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0-10 einzustufen, wie stark sie ihre Behinderung in den Lebensbereichen „Familiäre oder häusliche Verpflichtung“, „Erholung“, „Soziale Aktivitäten“, „Beruf“, „Sexualleben“, „Selbstversorgung“, und „Lebensnotwendige Tätigkeiten“ einstufen.

**Schmerzverarbeitung:** Schmerzbezogene Kognitionen wurden mit Hilfe des *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogenen Selbstinstruktion*

(FSS) und des *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Kontrollüberzeugungen (FSK)* (Flor et al. 1993) erfasst. Vigilanz und Aufmerksamkeit auf den Schmerz wurde mit der deutschen Version des *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ)*, (McCracken 1997) erhoben. Um die allgemeine Aufmerksamkeit gegenüber körperlichen Empfindungen zu erheben, wurde die deutsche Version der *Body Vigilance Scale (BVS)* (Schmidt et al. 1997) vorgelegt.

**Schmerzbezogene Ängste:** Ängste, die in Zusammenhang mit Schmerzen und Bewegung auftreten, wurden mit der deutschen Version der *Tampa Scale for Kinesophobia (TSK)* (Miller et al. 1991) und der deutschen Version der *Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS)* (McCracken et al. 1992) gemessen.

**Motorische Beeinträchtigung:** Zur Erhebung der motorischen Beeinträchtigung kam der *Disability of Shoulder, Arms and Hand Questionnaire (DASH)* (Germann et al. 1999) zum Einsatz.

**Affektive Beeinträchtigung:** Zur Erfassung von depressiven Verstimmungen wurde die Kurzform der *Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K)* (Hautzinger and Bailer 1991) vorgelegt.

**Sonstige Belastungen:** Mit Hilfe der deutschen revidierten Form der *Symptomcheckliste (SCL-90-R)* (Franke 2002) wurde untersucht, ob neben der Schmerzsymptomatik noch weitere psychische oder körperliche Belastungen bestehen. Um Aufschluss über die subjektive Einschätzung der derzeitigen Lebenssituation zu bekommen, wurde der *Kurze Fragebogen zur Belastung (KFB)* (Flor 1991) vorgelegt.

### **6.2.7 Motorischer Funktionstest**

Das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigungen, die sich vorwiegend in einer Bewegungs einschränkung und im Kraftverlust der betroffenen Hand zeigten, wurde mit einer standardisierten Kraftmessung erfasst. Dazu wurden die Patienten aufgefordert einen Dehnungsmesser mit Daumen und Zeigefinger zu greifen und einen Pinzettengriff mit maximaler Kraft aufzubringen. Diese Kraftmessung wurde sowohl mit der betroffenen

Hand als auch der intakten Hand jeweils vor und nach der Interventionsmaßnahme durchgeführt.

### **6.2.8 Psychophysiologische Messungen**

**Datenaufzeichnung:** Für die Erfassung der kortiko-muskulären Koppelung wurde die Hirnaktivität mit einem 151-Kanal-MEG-Ganzkopfsystem (CTF Inc., Vancouver, Kanada) aufgenommen. Der mittlere Abstand der einzelnen Gradiometer betrug 5 cm. Die magnetischen Signale aller MEG-Kanäle wurden mit einem Tiefpassfilter von 104 Hz gefiltert, bevor sie mit einer Abtastrate von 312,5 Hz A/D-konvertiert wurden. Zusätzlich wurde die elektromyographische Muskelaktivität (EMG) während der Durchführung einer motorischen Aufgabe (Pinzettengriff) aufgezeichnet. Ableitorte für das bipolare EMG Signal waren für jede Körperhälfte der Muskel des Thenar (M. adductor pollicis brevis) und der Extensormuskel des Arms (M. extensor pollicis longus) (s. Kapitel 5.2.7 Abbildung 5-3). Eine Referenzelektrode wurde an der Clavicula angebracht. Die EMG-Signale wurden online mit einem Bandpassfilter (Hochpassfilter: 0,16 Hz, Tiefpassfilter 104 Hz) bearbeitet und anschließend mit einer Abtastrate von 312,5 Hz digitalisiert. Griffstärke, EMG- und MEG-Daten wurden simultan aufgezeichnet und im selben Datensatz gespeichert.

**Versuchsablauf:** Nachdem die Patienten über den gesamten Studienablauf sowie zu Risiken und Nebenwirkungen der Medikamente und den einzelnen Untersuchungsmethoden informiert wurden und ihre Einverständniserklärung zur Studienteilnahme schriftlich abgegeben hatten, wurde ein Termin für die Prä-Messung im MEG und für den Behandlungsbeginn festgelegt. Anschließend bekamen die Patienten die Unterlagen für die psychometrische Testung ausgehändigt, die sie ausgefüllt zum vereinbarten Untersuchungstermin wieder mitbringen sollten. Am Tag der Prä-Messung wurden die ausgefüllten Fragebögen entgegengenommen. und die Patienten wurden nochmals mit dem Versuchsablauf und dem MEG vertraut gemacht. Danach erfolgte die motorische Funktionsprüfung bei der mittels Dehnungsmesser bei der

Durchführung des Pinzettengriffs die maximal aufgebrachte Kraft sowohl für die betroffene, als auch für die intakte Hand aufgezeichnet wurde. Anschließend erfolgte die Vorbereitung für die MEG-EMG-Untersuchung und die Durchführung wie sie in Teilstudie I schon beschrieben wurde (s. Kapitel 5.2.7).

Im Anschluss an die Messungen wurde mit den Patienten, die am selben Tag beginnende Medikamenteneinnahme besprochen. Weiterhin wurde sichergestellt, dass die begleitende Physio- und Ergotherapie regelmäßig durchgeführt werden konnte. Während des achtwöchigen Behandlungszeitraums wurden die Patienten, die eine stationäre Behandlung in der BG erhielten, vom dortigen Studienarzt betreut, die Patienten mit ambulanter Behandlung wurden vom zuständigen Studienarzt aus der Schmerzambulanz bzw. des Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie betreut. Darüber hinaus wurden alle Patienten von den Psychologinnen aus dem BMBF-Projekt mitbetreut.

Nach Abschluss der Interventionsphase erfolgten die Post-Messungen, bestehend aus der erneuten Vorlage aller in der Prä-Messung erhobenen psychometrischen Tests, der motorischen Funktionsprüfung und der MEG-EMG-Untersuchung.

### **6.2.9 Datenauswertung und Datenreduktion**

Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte in gleicher Weise wie es für die erste Teilstudie in Kapitel 5.2.8 schon beschrieben wurde. Nach der Segmentierung der EMG- und MEG-Signale und der Anwendung von geeigneten Filtern wurde eine FFT durchgeführt um die jeweiligen Powerspektren zu berechnen. Die Kohärenzen zwischen MEG- und EMG-Aktivität wurden für jede Bedingung (Griff rechts, Griff links, Ruhebedingung) innerhalb des Frequenzbereich von 0-45 Hz analysiert. Hierfür wurden die gemittelten spektrale Amplitude aus 9 unterschiedliche Frequenzbereiche (0-5 Hz, 5-10 Hz, 10-15 Hz, 15-20 Hz, 20-25 Hz, 25-30 Hz, 30-35 Hz, 35-40 Hz und 40-45 Hz) ausgelesen.

Die individuelle Leistung bei der Durchführung der motorischen Aufgabe wurde durch die Berechnung der mittleren quadratischen Abweichungen

zwischen aufgebracht Kraft und geforderter Kraft beim Pinzettengriff ermittelt. Anschließend wurden die gemessenen Kohärenzen mit dem negativen Logarithmus transformiert, um die große interindividuellen Streuungen auszugleichen. Wie in Teilstudie I wurde zur Stabilisierung der Varianz wieder eine Arcus-Tangens-Hyperbolicus-Transformation vorgenommen, d.h. die Varianzen wurden korrigiert, um die Voraussetzungen für die Anwendung einer ANOVA zu erfüllen.

Für die Auswertung des motorischen Funktionstests wurde jeweils das Maximum der erzielten Kraft ausgelesen, in Kilogramm (kg) umgerechnet und in die Statistik eingelesen.

Aus den Rohdaten der psychometrischen Tests wurden zunächst die jeweiligen Skalenwerte berechnet, die dann in die Statistik gingen.

### **6.2.10 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 12.0) für Windows vorgenommen. Die statistische Analyse von Kohärenz und physiologischen Parametern erfolgte mittels ANOVAs (mit Messwiederholungen). Der Zwischensubjektfaktor GRUPPE diente dabei der Aufklärung von Unterschieden zwischen Patienten der Verumgruppe und der Placebogruppe. Die Innersubjektfaktoren waren ZEIT, BEDINGUNG, HEMISPHÄRE, GRIFF und EMG. ZEIT spezifizierte den Messzeitpunkt, d.h. vor der Intervention (prä) oder nach der Intervention (post). BEDINGUNG spezifiziert die Seite der Greifhand mit der die motorische Aufgabe durchgeführt wurde (linke Hand, rechte Hand, Ruhebedingung), HEMISPHÄRE beschreibt die Seite der untersuchten kortikalen Hirnaktivität während der Greifbewegung (ipsilaterale Hemisphäre zur Greifhand, kontralaterale Hemisphäre zur Greifhand). GRIFF spezifiziert die EMG-Aktivität ipsilateral oder kontralateral zur Greifhand und der Faktor EMG trifft Aussagen über den Ableitort der EMG-Messung (linke Hand, rechte Hand, linker Arm, rechter Arm).

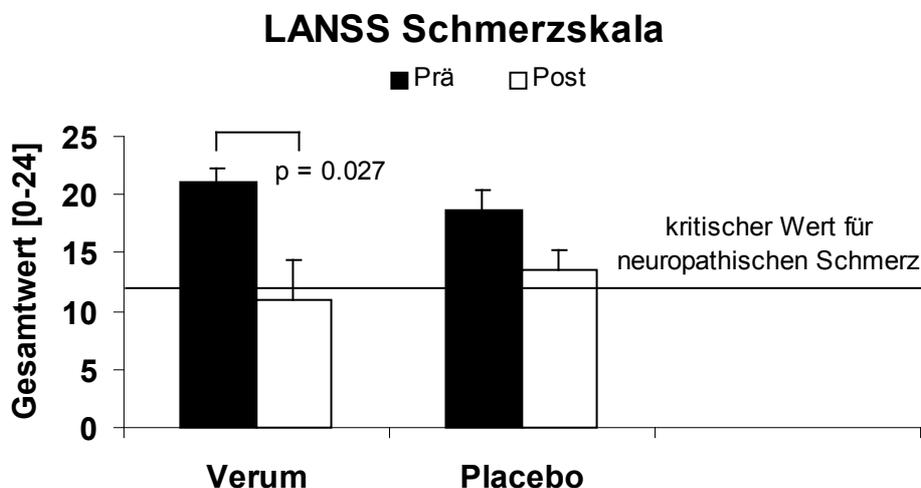
Die explorative Datenanalyse der Verhaltensparameter und Fragebogendaten ergab keine Normalverteilung. Für die statistische Analyse der Gruppenunterschiede und der Effektivitätsunterschiede der

Behandlungsmethoden zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden daher nonparametrische Tests verwendet (Mann Whitney U-Test, Wilcoxon-Test).

## 6.3 Ergebnisse

### 6.3.1 Psychometrische Testung

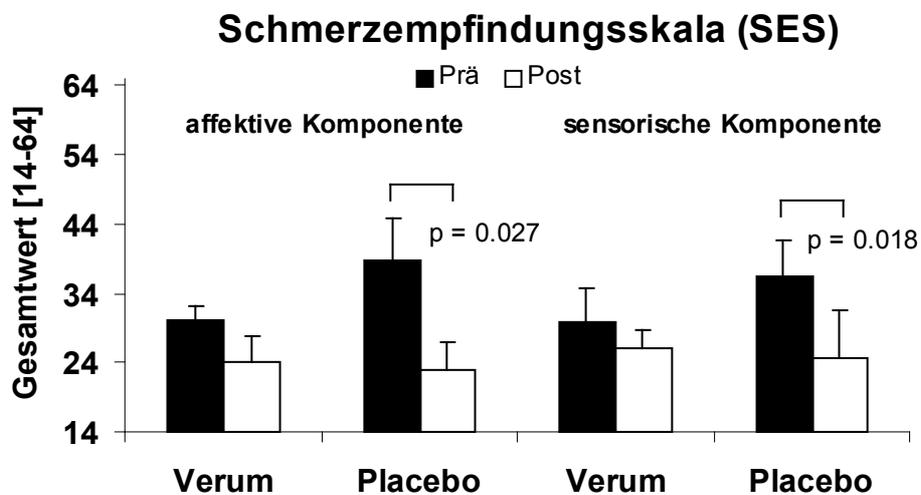
**Schmerzcharakteristik:** Die Auswertung der LANSS Pain Scale zeigte, dass bei fast allen untersuchten Patienten neuropathische Mechanismen an der Schmerzsymptomatik mitwirken (s. Tabelle 6-3). Nur ein Patient der Placebogruppe lag mit seinem Summenwert unter dem kritischen Wert von 12. Die beiden Interventionsgruppen unterschieden sich vor der Behandlung nicht signifikant voneinander ( $z = -1.246$ ;  $p = 0.259$ ). Der Prä/Post-Vergleich (s. Abbildung 6-1) zeigte eine deutliche Reduktion der neuropathischen Symptomatik nach der Intervention ( $z = -2.807$ ;  $p = 0.005$ ), die jedoch nur in der Verumgruppe signifikant war ( $z = -2,214$ ;  $p = 0.027$ ).



**Abbildung 6-1: Auswertung der LANSS Schmerzskala.**

Dargestellt sind die Ergebnisse des Prä/Post-Vergleichs für beide Interventionsgruppen. Der kritische Wert für neuropathischen Schmerz ist durch die schwarze horizontale Linie gekennzeichnet. Ein Wert von 12 und höher, deutet auf die typische Symptomatik des neuropathischen Schmerz hin.

In den Skalen des SES zeigten die Patienten der Placebogruppe vor Therapie eine stärkere Beeinträchtigung als die Patienten aus der Verumgruppe, sowohl für die affektive Komponente wie auch für die sensorische Komponente (s. Abbildung 6-2). Allerdings waren diese Gruppenunterschiede nicht signifikant ( $p > 0.383$ ). Nach der Therapie zeigte sich in der Intensität beider Schmerzqualitäten eine Verbesserung, die jedoch nur für die Patienten der Placebogruppe signifikant wurde (Affektive Komponente:  $z = -2,207$ ;  $p = 0,027$ ; sensorische Komponente:  $z = -2,366$ ;  $p = 0,018$ ).



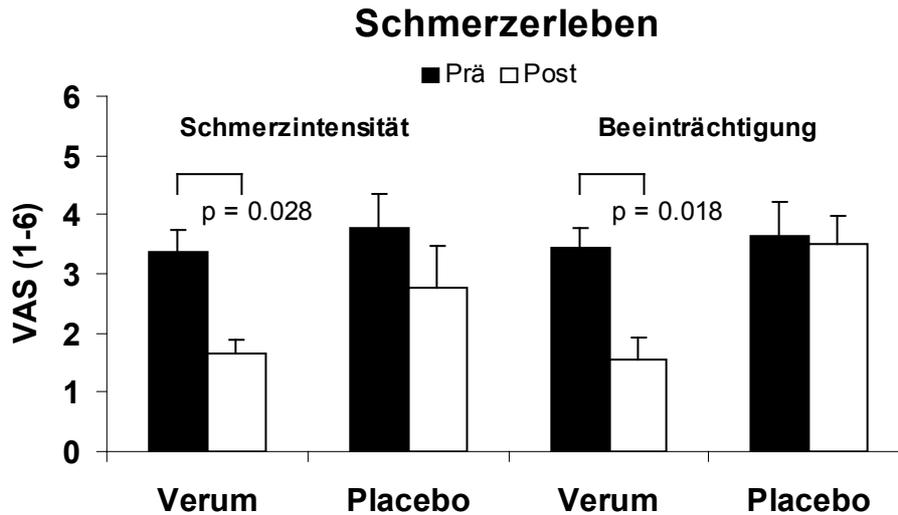
**Abbildung 6-2: Auswertung der Schmerzempfindungsskala (SES).** Dargestellt ist die subjektive Einschätzung der Schmerzqualität für beide Gruppen im Prä/Post-Vergleich.

**Tabelle 6-3: Statistische Kennwerte zur Schmerzcharakteristik**

Fragebogen	Verum	Verum	Placebo	Placebo
	prä	post	prä	post
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
<b>LANNS Pain Scale</b> [Range: 0-24]	21.14 (2.85)	**11.00 (9.11)	18.71 (4.60)	13.57 (7.48)
<b>SES [Range: 14-56]</b>				
- affektive Komponente	29.86 (12.95)	26.14 (6.52)	36.43 (14.16)	**24.71 (18.52)
- sensorische Komponente	30.00 (5.80)	24.00 (10.15)	38.86 (15.96)	**23.00 (10.20)

*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, \* signifikante Gruppenunterschiede, \*\* signifikante Therapieeffekte

**Schmerzstärke und Beeinträchtigung:** Die Analyse von Schmerzstärke und Beeinträchtigung, die mit dem MPI-D gemessen wurde, zeigte, dass sich die Ausgangswerte der beiden Therapiegruppen nur in einer Unterskala signifikant unterschieden. Die Patienten der Verumgruppe führten demnach tendenziell mehr „Aktivitäten im Haus“ ( $z = -1.921$ ;  $p = 0.053$ ) und signifikant mehr „Aktivitäten am Haus“ aus ( $z = -2.239$ ;  $p = 0.026$ ) als die Patienten der Placebogruppe. Nach der Behandlung steigerten die Patienten der Placebogruppe ihre Aktivität, so dass der Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant war ( $p > 0.128$ ), aber im Prä/Post-Vergleich zeigten sich in keiner der beiden Gruppen bedeutsame Veränderungen in diesen Aktivitäten ( $p > 0.173$ ). Die Patienten der Verumgruppe zeigten tendenziell mehr „sozialen Aktivitäten“ als die Patienten der Placebogruppe und konnten diese nach der Behandlung noch steigern, so dass sich die Gruppen in diesem Merkmal nach der Therapie signifikant unterschieden. Die Zunahme der Aktivitäten war im Prä/Post-Vergleich jedoch auch hier nicht signifikant ( $p > 0.612$ ). Bei der Schmerzstärke gaben die Patienten der Placebogruppe etwas mehr Schmerzen an, die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch weder vor noch nach der Intervention in bedeutender Weise in diesem Merkmal ( $p > 0.318$ ). Die Intervention führte in beiden Behandlungsgruppen zu einer Schmerzreduktion, diese stellte sich jedoch nur in der Verumgruppe als signifikant heraus ( $z = -2.201$ ;  $p = 0.028$ ). Während sich die Patienten der Verumgruppe nach der Therapie deutlich weniger beeinträchtigt fühlten ( $z = -2.366$ ;  $p = 0.018$ ), schätzten die Patienten der Placebogruppe die Reduktion als unbedeutend ein ( $z = -0.524$ ;  $p = 0.600$ ), so dass sich die beiden Gruppen im Ausmaß ihre Beeinträchtigung nach der Intervention bedeutsam unterschieden ( $z = -2.622$ ;  $p = 0.007$ ) (s. Abbildung 6-3).



**Abbildung 6-3: Schmerzerleben**

Subjektive Einschätzung der Schmerzstärke und Beeinträchtigung gemessen mit dem MPI-D.

Eine weitere Folge der Intervention zeigte sich in den Einschätzungen zum Partnerverhalten auf den Schmerz. Nach der Therapie wurden von den Patienten der Verumgruppe signifikant weniger „bestrafende Reaktionen“ des Partners wahrgenommen, als vor der Therapie ( $z = -2.366$ ;  $p = 0.018$ ). In der Placebogruppe, in der die „bestrafenden Reaktionen“ vor der Therapie etwas häufiger waren, wurde nach Therapie nur eine unbedeutende Reduktion dieser Reaktionen berichtet ( $z = -0.420$ ;  $p = 0.674$ ), so dass sich die beiden Therapiegruppen in dieser Skala bei der Postmessung signifikant unterschieden ( $z = -2.575$ ;  $p = 0.007$ ). In den anderen Skalen des MPI-D ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede oder Therapieeffekte (s. Tabelle 6-4).

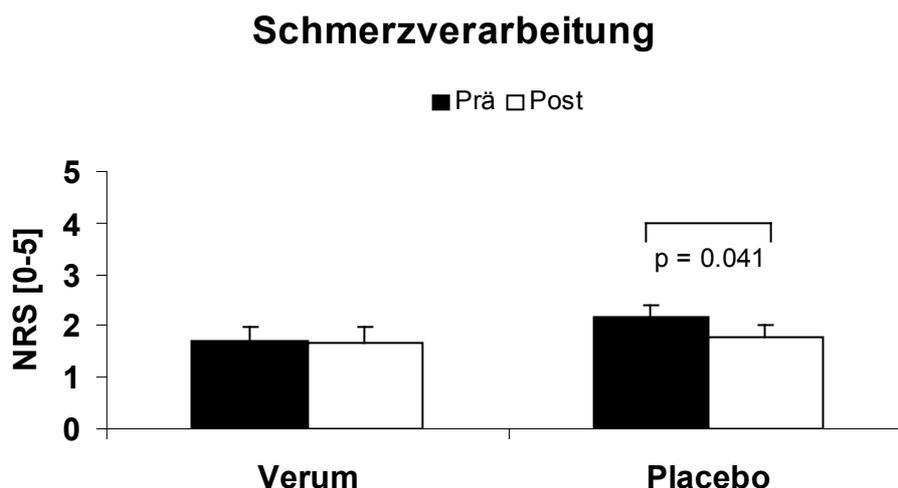
Die Auswertung des PDI ergab für die Post-Messung einen Gruppenunterschied ( $z = -2.177$ ;  $p = 0.026$ ), der sich in einer geringeren Beeinträchtigung der Patienten aus der Verumgruppe zeigte. Während die Verbesserung der empfundenen Beeinträchtigung in der Placebogruppe statistisch nur marginal war ( $z = -1,892$ ;  $p = 0.058$ ), gaben die Patienten aus der Verumgruppe eine signifikante Verbesserung ihrer Beeinträchtigung an ( $z = -2.028$ ;  $p = 0.043$ ) (s. Tabelle 6-4).

**Tabelle 6-4: Statistische Kennwerte zur Schmerzstärke und der Beeinträchtigung durch den Schmerz**

<b>Fragebogen</b>	<b>Verum prä M (SD)</b>	<b>Verum post M (SD)</b>	<b>Placebo prä M (SD)</b>	<b>Placebo post M (SD)</b>
<b>MPI-D [NRS: 0-6]</b>				
Stärke	3.38 (0.99)	**1.66 (0.58)	3.76 (1.55)	2.78 (1.86)
Beeinträchtigung	3.43 (0.96)	**1.55 (0.98)	3.65 (1.49)	3.51 (0.46)
Affektive Verstimmung	2.65 (1.44)	1.83 (0.94)	3.28 (1.03)	3.36 (1.86)
Soziale Unterstützung	4.71 (0.78)	3.80 (1.26)	3.50 (1.70)	3.76 (1.90)
Lebenskontrolle	3.38 (1.24)	4.25 (1.08)	3.19 (1.35)	3.24 (1.54)
Bestrafende Reaktionen	2.33 (1.51)	**0.40 (0.35)	3.00 (1.85)	*2.39 (1.64)
Zuwendende Reaktionen	3.11 (1.20)	3.00 (1.55)	3.03 (1.19)	2.51 (1.71)
Ablenkende Reaktionen	3.52 (1.09)	3.00 (1.61))	2.52 (1.60)	2.90 (1.26)
Soziale Tätigkeiten	2.71 (1.83)	3.72 (1.16)	1.07 (0.96)	*1.81 (0.46)
Tätigkeiten im Haushalt	3.67 (0.44)	3.70 (1.82)	2.80 (0.93)	3.11 (1.33)
Tätigkeiten am oder außerhalb des Haus	3.18 (1.09)	3.43 (1.36)	*1.51 (1.08)	2.01 (1.16)
<b>PDI [Range: 0-70]</b>	<b>32.57 (8.18)</b>	<b>**17.14 (8.47)</b>	<b>37.29 (12.64)</b>	<b>*33.86 (13.90)</b>

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, NRS = Numerische Rating Skala, \* signifikante Gruppenunterschiede, \*\* signifikante Therapieeffekte*

**Schmerzverarbeitung:** Schmerzbezogene Kognitionen und Copingstrategien wurden mit Hilfe des FSK und FSS erfasst. Für beide Fragebögen ergaben sich weder in der Prä- noch in der Postmessung bedeutende Gruppenunterschiede ( $p > 0.620$ ) (s. Abbildung 6-4). Im Prä/Post-Vergleich aller Patienten zeigte sich im FSS eine signifikante Reduktion der katastrophisierenden Gedanken ( $z = -2.168$ ;  $p = 0.030$ ). Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigte die Verumgruppe tendenziell eine stärkere Verbesserung ( $z = -1.863$ ;  $p = 0.063$ ), als die Placebogruppe ( $z = -0.672$ ;  $p = 0.499$ ). In beiden Gruppen konnte aber keine signifikante Verbesserung nach Therapie erzielt werden. Die Auswertung des FSK machte in der Placebogruppe vor Therapiebeginn ein höheres Maß an Hilflosigkeit als in der Verumgruppe sichtbar, dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant ( $p > 0.128$ ). Nach der Behandlung verringerte sich das Ausmaß an Hilflosigkeit in der Placebogruppe signifikant ( $z = -2.043$ ;  $p = 0.041$ ). In den beiden anderen Skalen des FSS (Aktives Coping) und FSK (Überzeugung der Möglichkeit zur aktiven Einflussnahme) ergaben sich weder signifikante Gruppenunterschiede noch bedeutsame Therapieeffekte. Mittelwerte und Standardabweichungen zu den einzelnen Fragebogenskalen finden sich in Tabelle 6-5.



**Abbildung 6-4: Prä/Post-Vergleich zur Schmerzverarbeitung**

Die Schmerzverarbeitung wurde mit Hilfe des Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Kontrollüberzeugungen (FSK) gemessen. Dargestellt ist das Ausmaß an Hilflosigkeit gegenüber dem erlebten Schmerz für beide Gruppen, vor und nach der Intervention.

Das Schmerzbewusstsein wurde mit Hilfe des PVAQ und BVS untersucht. Die Auswertung ließ bei keinem der beiden Meßinstrumente signifikante Gruppenunterschied oder Therapieeffekte in der Aufmerksamkeit auf sonstige körperliche Missempfindungen erkennen ( $p > 0.128$ ). Weitere statistische Parameter finden sich in Tabelle 6-5.

**Tabelle 6-5: Statistische Kennwerte zur Schmerzverarbeitung**

<b>Fragebogen</b>	<b>Verum prä M (SD)</b>	<b>Verum post M (SD)</b>	<b>Placebo prä M (SD)</b>	<b>Placebo post M (SD)</b>
<b>FSS</b> [NRS: 0-5] Katastrophisieren	1.89 (1.04)	0.83 (0.56)	1.84 (0.85)	1.57 (0.91)
Aktives Coping	3.57 (0.57)	3.52 (1.09)	3.05 (0.65)	3.30 (0.54)
<b>FSK</b> [NRS: 0-5] Hilflosigkeit	1.71 (0.65)	1.67 (0.80)	2.17 (0.60)	**1.77 (0.64)
Positive Überzeugung	2.52 (0.86)	2.73 (1.06)	2.81 (0.61)	2.77 (0.36)
<b>PVAQ</b> [Range: 0-80]	44.00 (14.72)	40.67 (7.16)	34.43 (7.68)	35.86 (9.89)
<b>BVS</b> [Range: 0-40]	11.13 (5.69)	9.81 (4.81)	10.73 (3.74)	7.33 (4.70)

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, NRS = Numerische Rating Skala*

**Schmerzbezogene Ängste:** Die Angst vor Bewegung und erneuter Verletzung wurde mit Hilfe des TSK-DE und des PASS-DE untersucht. In beiden Fragebögen erzielten die Patienten aus der Placebogruppe etwas höhere Werte auf der Angstskala als die Patienten aus der Verumgruppe. Die Gruppenunterschiede waren jedoch weder vor noch nach der Intervention signifikant (s. Abbildung 6-5). Im Prä/Post-Vergleich konnte lediglich im TSK für die Verumgruppe eine bedeutsame Verringerung der Mobilitätsangst nach der Behandlung erfasst werden ( $p = 0.027$ ). Die Auswertung des PASS ergab im Prä/Post-Vergleich der Verumgruppe

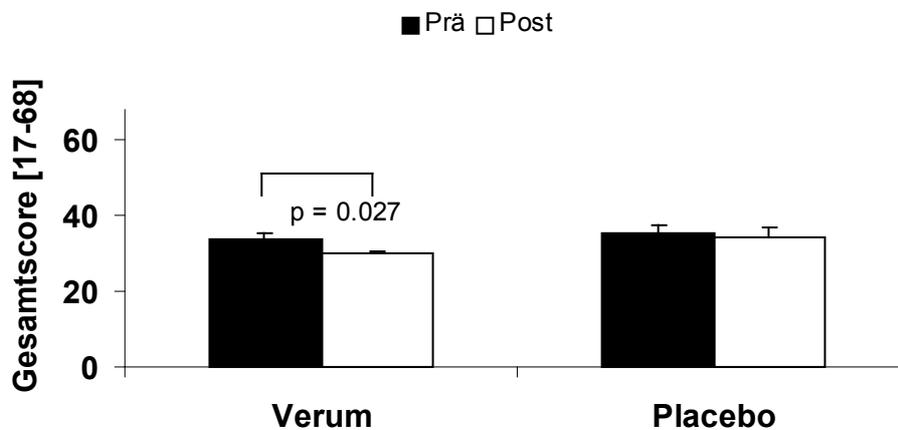
keine signifikante Veränderung ( $p > 0.310$ ). Die Placebogruppe zeigte im PASS nach der Therapie zwar eine deutliche Verringerung der schmerzbezogenen Angst (s. Tabelle 6-6), aufgrund der großen Standardabweichung wurde dieser Effekt jedoch nicht signifikant ( $p > 0.128$ ).

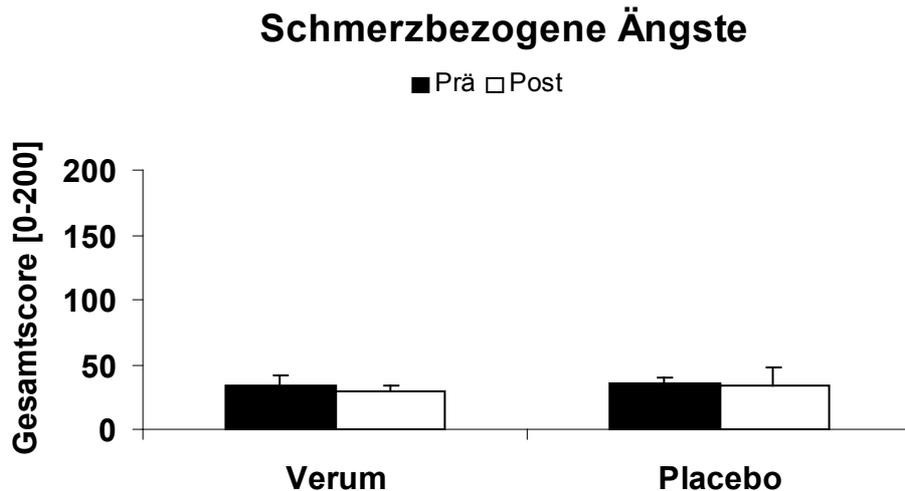
**Tabelle 6-6: Statistische Kennwerte zu schmerzbezogenen Ängsten**

Fragebogen	Verum prä M (SD)	Verum post M (SD)	Placebo prä M (SD)	Placebo post M (SD)
TSK [Range: 17-68]	33.86 (3.24)	30.00** (1.53)	35.28 (5.91)	34.43 (6.53)
PASS [NRS: 0-200]	53.83 (21.87)	52.00 (10.53)	61.50 (13.76)	45.86 (33.65)

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, NRS = Numerische Rating Skala, \*\* signifikanter Therapieeffekt

### Angst vor Bewegung / Neuverletzung

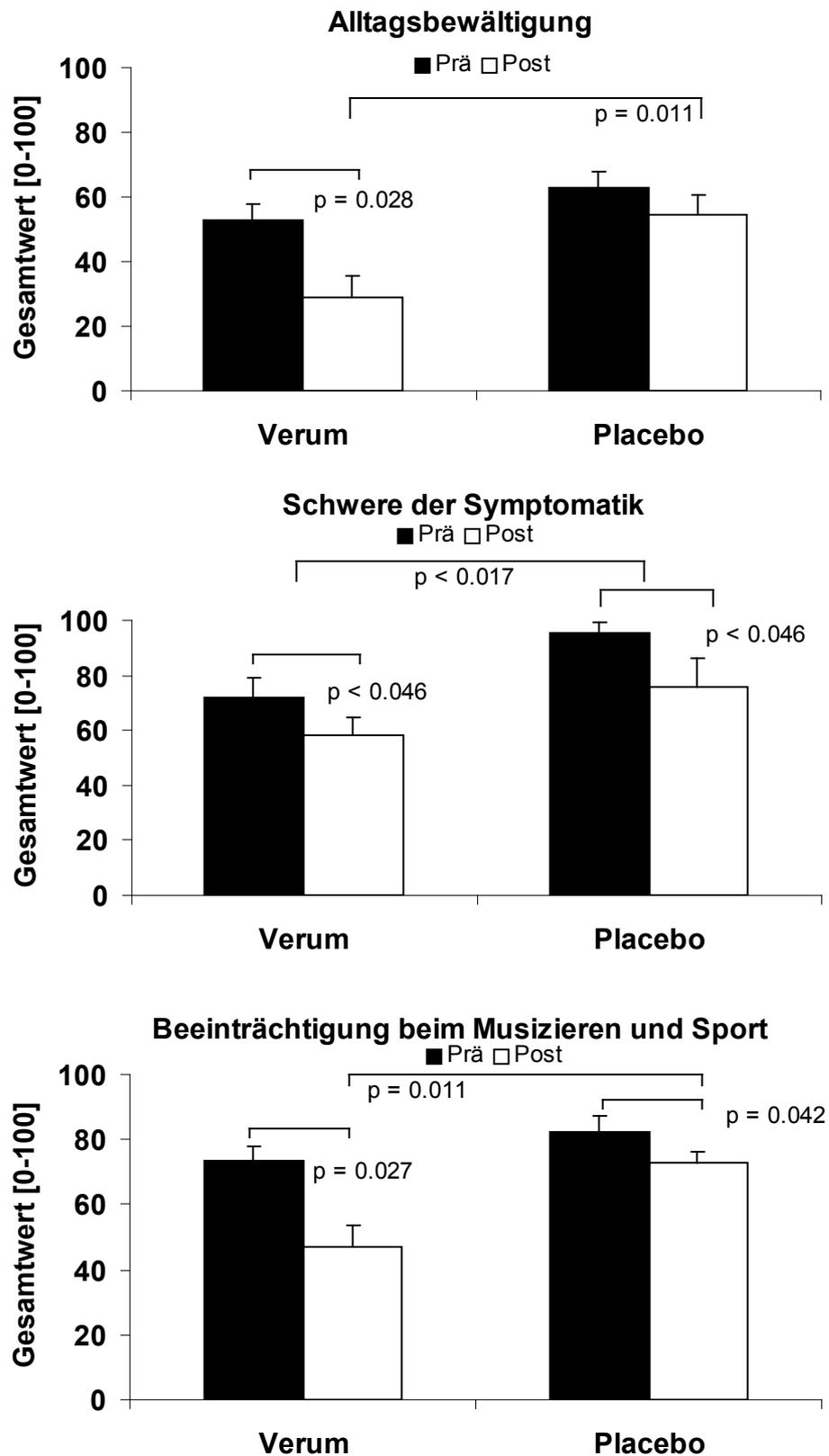




**Abbildung 6-5: Prä/Post-Vergleich schmerzbezogener Ängste.** *Oben:* Ausmaß an Angst vor Bewegung oder Neuverletzung, gemessen mit der Tampa Scale for Kinesophobia (TSK). *Unten:* Ausmaß Schmerzbezogene Ängste, gemessen mit der Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS).

**Motorische Beeinträchtigung:** Der DASH besteht aus drei Modulen, die getrennt voneinander ausgewertet wurden. Im ersten Teil, bei dem die Fähigkeiten zur Bewältigung bestimmter Alltagssituationen von den Patienten eingeschätzt werden sollten, zeigte sich nach der Behandlung ein signifikanter Gruppenunterschied ( $z = -2.494$ ;  $p = 0.011$ ), der auf einer deutlicheren Verbesserung der Patienten aus der Verumgruppe nach Beendigung der Therapie zurückzuführen ist ( $z = -2.197$ ;  $p = 0.028$ ). Zwar verbesserten die Patienten der Placebogruppe ihre Fähigkeiten nach der Intervention auch, jedoch nicht so deutlich wie dies in der Verumgruppe der Fall war. Im zweiten Teil des DASH, in dem die Schwere der Symptome eingeschätzt werden sollte, zeigten sich sowohl vor als auch nach der Behandlung signifikante Gruppenunterschiede (prä:  $z = -2.443$ ;  $p = 0.017$ ; post:  $-2.848$ ;  $p = 0.004$ ). Dabei schätzten die Patienten der Placebogruppe ihre Symptome als deutlich schwerer ein, als die Patienten der Verumgruppe (s. Tabelle 6-7). Die Schwere der Symptomatik verbesserte sich in beiden Therapiegruppen nach der Behandlung signifikant ( $p < 0.046$ ).

## Funktionseinschränkung – DASH



**Abbildung 6-6: Funktionseinschränkung der oberen Extremität**  
Gemessen mit dem „Disabilities of Arm, Shoulder and Hand Instrument“ (DASH).

Im dritten Teil des DASH wurde der Einfluss der motorischen und sensorischen Beeinträchtigung auf das Spielen eines Musikinstrumentes oder das Ausüben von Sport von den Patienten eingeschätzt. Hier zeigte sich nach der Therapie ein Gruppenunterschied ( $z = -2.480$ ;  $p = 0.011$ ), der sich in einer deutlicheren Verbesserung dieser Fähigkeiten in der Verumgruppe zeigte ( $z = -2.205$ ;  $p = 0.027$ ). Aber auch in der Placebogruppe konnten diese Fertigkeiten nach der Intervention signifikant verbessert werden ( $z = -2.032$ ;  $p = 0.042$ ). Die Ergebnisse der Funktionseinschränkungen werden in Abbildung 6-6 graphisch dargestellt.

**Affektive Beeinträchtigung:** Die Auswertung des ADS-K vor der Intervention zeigte, dass in der Verumgruppe ein Patient den kritischen Summenwert von 18 überschritt und demnach als depressiv eingestuft werden musste, während in der Placebogruppe vier von sieben Patienten einen Summenwert größer als 18 aufwiesen. Nach der Behandlung lagen alle Patienten aus der Verumgruppe unter dem kritischen Wert, in der Placebogruppe zeigten noch zwei Patienten einen Wert über 18. Die Mittelwertvergleiche zeigten jedoch weder vor noch nach der Behandlung einen Gruppenunterschied (s. Tabelle 6-7). Beim Prä/Post-Vergleich aller Patienten zeigte sich nach der Therapie zwar eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik ( $z = -2.203$ ;  $p = 0.028$ ), innerhalb der einzelnen Interventionsgruppen betrachtet, konnte jedoch in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung nachgewiesen werden ( $p > 0.063$ ).

**Tabelle 6-7: Statistische Kennwerte zur motorischen, sensorischen und affektiven Beeinträchtigung**

<i>Fragebogen</i>	<i>Verum prä</i> <i>M (SD)</i>	<i>Verum post</i> <i>M (SD)</i>	<i>Placebo prä</i> <i>M (SD)</i>	<i>Placebo post</i> <i>M (SD)</i>
<b>DASH [Range: 0-100]</b>	52.78	28.89**	63.00	54.87*
Teil 1	(12.76)	(17.68)	(11.98)	(15.50)
Teil 2	71.87*	58.33**	95.63*	75.89**
	(18.22)	(16.67)	(9.19)	(27.58)

Teil3	73.75 (10.46)	46.87** (18.22)	82.29* (13.70)	72.92** (8.59)
<b>ADS-K [Range 0-45]</b>	14.14 (6.20)	5.14 (5.67)	17.28 (9.50)	13.86 (11.33)

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, NRS = Numerische Rating Skala, \* signifikante Gruppenunterschiede, \*\* signifikante Therapieeffekte*

**Sonstige Belastungen:** Die Auswertung des SCL-90 ergab, dass die Patienten der Placebogruppe in allen globalen Kennwerten und Unterskalen eine höhere Beeinträchtigung aufwiesen (s. Tabelle 6-8). Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich jedoch lediglich in den Unterskalen „Somatisierung“, „Depressivität“ und der Skala der „Zusatzitems“. Während die Patienten der Verumgruppe vor der Therapie signifikant weniger körperliche Belastungen beklagten ( $z = -2.108$ ;  $p = 0.038$ ) als die Patienten aus der Placebogruppe, war dieser Gruppenunterschied nach der Behandlung nicht mehr signifikant ( $z = -1.733$ ;  $p = 0.097$ ). Vor der Intervention zeigten die Patienten der Placebogruppe deutlich mehr depressive Symptomatik als die Patienten der Verumgruppe ( $z = -2.199$ ;  $p = 0.026$ ), nach der Behandlung war dieser Unterschied statistisch nicht mehr bedeutsam ( $z = -1.617$ ;  $p = 0.128$ ). Die Auswertung der Skala für Zusatzitems zeigte dagegen vor und nach der Behandlung signifikante Gruppenunterschiede, die sich jeweils in einer größeren Beeinträchtigung der Placebogruppe zeigte ( $p < 0.038$ ). In beiden Interventionsgruppen ergaben sich im Prä/Post-Vergleich weder für die globalen Kennwerte noch für die Unterskalen signifikante Therapieeffekte ( $p > 0.063$ ).

**Tabelle 6-8: Statistische Kennwerte sonstiger Belastungen**

<b>Fragebogen</b>	<b>Verum prä M (SD)</b>	<b>Verum post M (SD)</b>	<b>Placebo prä M (SD)</b>	<b>Placebo post M (SD)</b>
<b>SCL-90</b>				
GSI	0.44 (0.52)	0.33 (0.38)	0.83 (0.54)	0.81 (0.53)

PST	25.83 (22.18)	21.00 (18.06)	45.28 (19.53)	42.57 (23.15))
PSDI	1.55 (0.76)	1.22 (0.33)	1.58 (0.32)	1.64 (0.49)
Somatisierung	7.50 (11.53)	6.83 (8.78)	14.71* (6.70)	14.28 (7.48)
Zwanghaftigkeit	6.00 (6.24)	5.00 (5.60)	8.71 (4.53)	8.85 (5.61)
Unsicherheit im Sozialkontakt	4.00 (3.87)	3.00 (4.40)	6.71 (4.39)	6.43 (3.41)
Depressivität	6.00 (6.73)	4.17 (4.23)	12.43* (7.50)	11.57 (10.53)
Ängstlichkeit	3.17 (3.34)	3.00 (2.94)	7.43 (5.06)	5.71 (4.71)
Aggressivität	2.33 (3.94)	1.00 (0.82)	3.86 (2.41)	4.00 (3.26)
Phobische Angst	2.33 (3.29)	1.67 (2.19)	2.57 (4.68)	2.00 (3.42)
Paranoides Denken	2.33 (2.36)	1.33 (1.60)	4.28 (3.77)	4.14 (3.53)
Psychotizismus	3.67 (6.47)	2.33 (4.38)	7.14 (10.25)	5.43 (6.18)
Zusatzitems	2.17 (2.34)	2.33 (1.70)	7.00* (4.79)	8.14* (4.81)
<b>KFB</b>	1.79 (0.68)	1.24 (0.78)	1.60 (0.70)	1.41 (0.64)

*GSI = global severity index, PSDI = positive symptom distress index, PST = positive symptom total, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, \* signifikante Gruppenunterschiede*

Die statistische Analyse des KFB zeigte im Gesamtstressniveau weder vor noch nach der Behandlung signifikante Gruppenunterschiede ( $p > 0.620$ ) (s. Tabelle 6-8). Im Prä/Post-Vergleich zeigte sich eine Reduktion des Gesamtstress über beide Gruppen hinweg betrachtet ( $z = -1.992$ ;  $p =$

0.046). Wurden die Interventionsgruppen getrennt voneinander analysiert, zeigte sich zwar in beiden Gruppen nach der Therapie eine Reduktion des Stressniveaus, diese Verbesserung erwies sich jedoch statistisch als nicht signifikant ( $p > 0.128$ ).

### **6.3.2 Motorischer Funktionstest**

**Maximale Kraft - Dehnungsmesser:** Die Analyse der maximalen Greifstärke bei der Durchführung des Pinzettengriffs am Dehnungsmesser erfolgte getrennt nach betroffener und intakter Hand. Sowohl vor als auch nach der Therapie wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Maximalkraft beider Hände gefunden, der sich in einer deutlich geringeren Kraft der betroffenen Hand gegenüber der intakten Hand zeigte ( $z = -3.296$ ;  $p = 0.001$ ). Vor der Therapie ließen sich weder für die intakte noch für die betroffenen Hand signifikante Gruppenunterschiede in der maximalen Kraftaufwendung beim Pinzettengriff finden ( $z = -0.192$ ;  $p = 0.902$ ). Nach der Therapie zeigten sich jedoch bedeutsame Gruppenunterschiede, sowohl für die betroffenen Hand ( $z = -2.492$ ;  $p = 0.001$ ) als auch für die intakte Hand ( $z = -2.108$ ;  $p = 0.038$ ). Der Prä/Post-Vergleich zeigte, dass die gemessene Maximalkraft der betroffenen Hand bei den Patienten aus der Verumgruppe nach der Intervention deutlich zunahm ( $z = -2.366$ ;  $p = 0.018$ ), während bei der Placebogruppe für die betroffene Hand nur eine unwesentliche Kraftsteigerung erreicht werden konnte ( $z = -1.69$ ;  $p = 0.866$ ). Für die intakte Hand ergaben sich im Prä/Post-Vergleich in beiden Gruppen keine signifikanten Verbesserungen oder Verschlechterungen durch die Behandlung. Abbildung 6-7 zeigt für beide Gruppen die Mittelwerte der beim Pinzettengriff erzielten maximalen Kraft. Die Kraft ist in Kilogramm für die betroffene (schwarz) und nicht betroffene (weiß) Hand abgebildet.

## Maximale Kraft

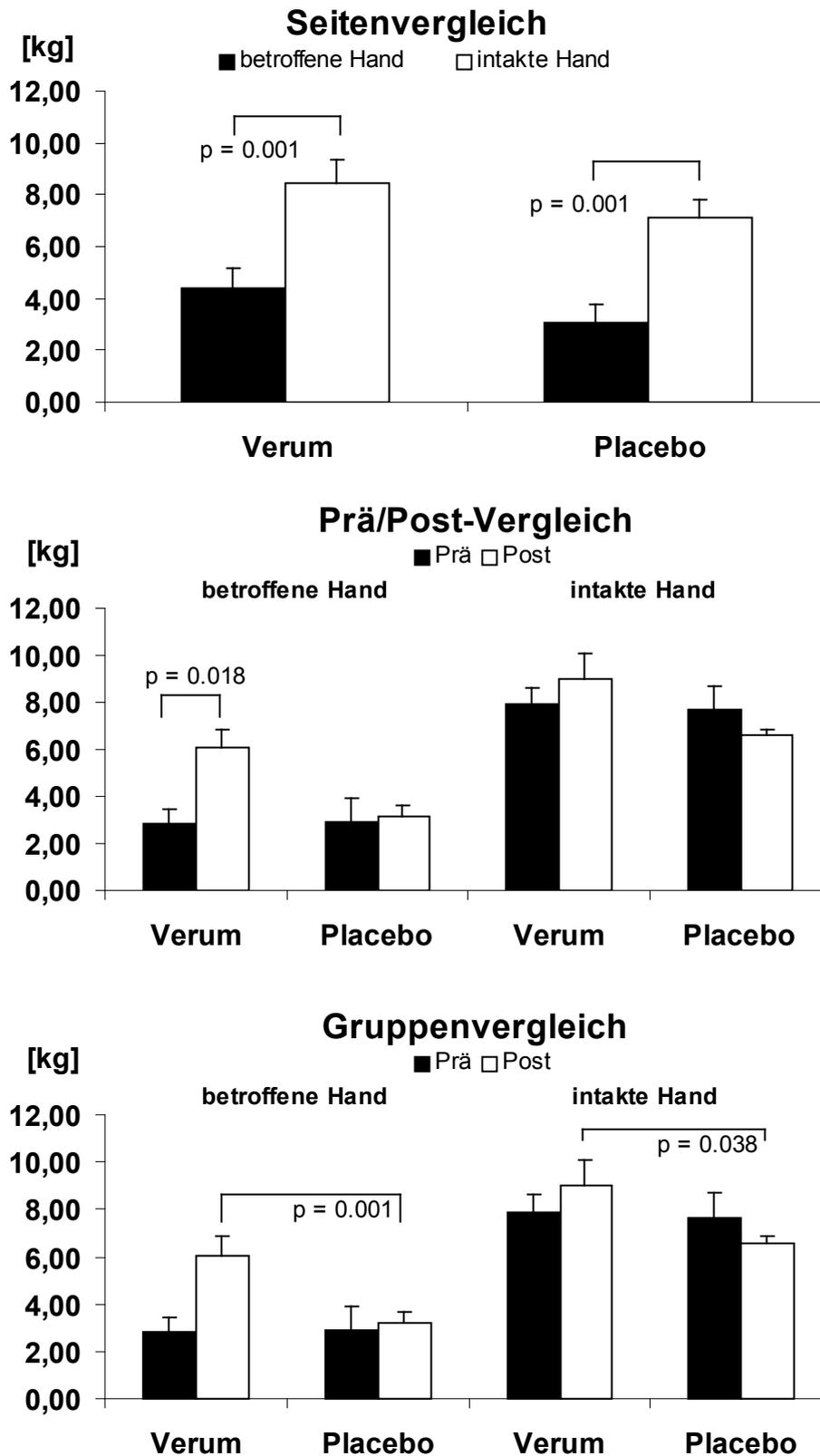


Abbildung 6-7: Maximale Kraft beim Präzisionsgriff

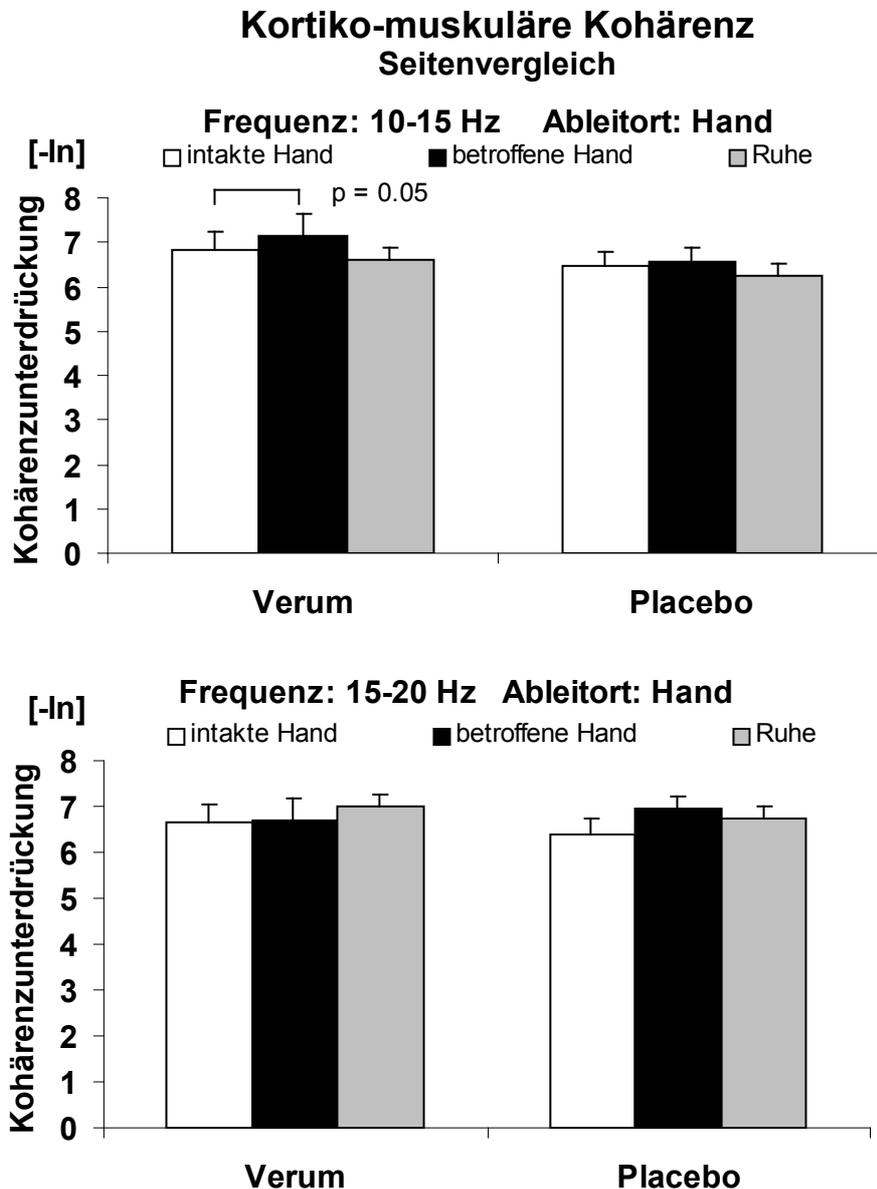
### 6.3.3 Psychophysiologische Messung

**Performanz:** Um die im Experiment erbrachte Leistung bei der Ausübung des Präzisionsgriffs zu überprüfen, wurde kontinuierlich die Greifkraft aufgezeichnet. Für die statistische Auswertung der Greifstärke wurde die Differenz zwischen geforderter Kraft (1 N bzw. 0,1 kg) und der aktuell aufgebrauchten Kraft berechnet. Die Analyse ergab, dass beide Interventionsgruppen vergleichbare Leistungen zeigten ( $F(1,12) = 3.105$ ;  $p = 0.657$ ). Auch der Vergleich von betroffener und nicht betroffener Hand ergab keine Leistungsunterschiede bei der Durchführung des Pinzettengriffs ( $F(1,12) = 0.018$ ;  $p = 0.894$ ). Ebenso wurde im Prä/Post-Vergleich bei keiner der beiden Therapiegruppen eine Veränderung in der Performanz festgestellt ( $F(1,12) = 4.840$ ;  $p = 0.320$ ).

**EMG:** Wie zu erwarten war, zeigte sich an der Greifhand eine höhere EMG-Aktivität als an der entspannten Hand ( $p < 0.023$ ). Ein Vergleich der EMG-Aktivität für den Präzisionsgriff mit der betroffenen bzw. der intakten Hand ergab in keiner der untersuchten Frequenzbereiche einen signifikanten Unterschied ( $p > 0.365$ ). Es ergaben sich keine bedeutsamen Differenzen in den EMG-Aktivitäten der beiden Interventionsgruppen ( $p > 0.138$ ) und auch im Prä/Post-Vergleich konnten keine bedeutenden Veränderung in der EMG-Aktivität festgestellt werden ( $p > 0.265$ ).

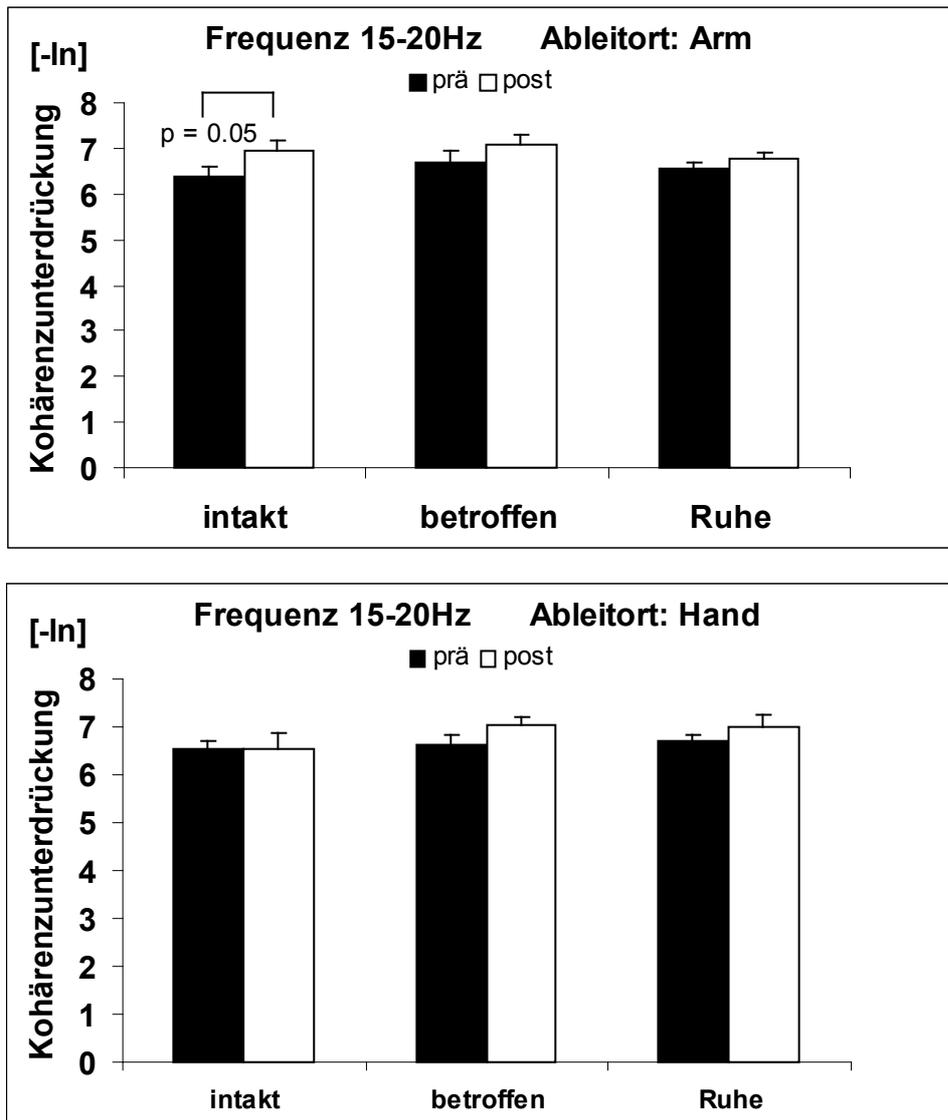
**Kortiko-muskuläre Kohärenz:** Die Analyse der kortiko-muskulären Kohärenz zwischen der Muskelaktivität der Greifhand und der Gehirnaktivität der Hemisphäre kontralateral zur Greifhand zeigte, dass sich die beiden untersuchten Gruppen in diesem Maß nicht bedeutsam unterschieden ( $p > 0.097$ ). In beiden Gruppen zeigte sich sowohl für den Pinzettengriff mit der intakten als auch der betroffenen Hand eine erheblich reduziert Kohärenz. Die gemessenen Kohärenzen für die beiden Greifbedingungen (linke Hand, rechte Hand) unterschieden sich in allen neun untersuchten Frequenzbereichen kaum von den Ruhebedingungen ( $p > 0.131$ ). Ein signifikanter Unterschied in der Kohärenz zwischen intakter und betroffener Hand konnte nicht festgestellt werden ( $p > 0.141$ ). In Abbildung 6-8 sind die Kohärenzen der beiden Interventionsgruppen für die drei unterschiedlichen Bedingungen der motorischen Aufgabe (intakte

Hand, betroffenen Hand und Ruhebedingung) exemplarisch für zwei Frequenzbereiche graphisch dargestellt. Weiterhin konnten in keinem der untersuchten Frequenzbereich Kohärenzunterschiede zwischen den unterschiedlichen EMG-Ableitorte (Arm, Hand) festgestellt werden ( $p > 0.141$ ).



**Abbildung 6-8: Kortiko-muskuläre Kohärenz im Seitenvergleich.** Dargestellt ist der negative Logarithmus der kortiko-muskulären Kohärenzen, der für die drei Bedingungen der motorischen Aufgabe (Pinzettengriff mit intakter Hand, mit betroffener Hand und Ruhebedingung) errechnet wurde. **Oben:** Frequenzbereich 10-15 Hz. **Unten:** Frequenzbereich 15-20 Hz.

### Kortiko-muskuläre Kohärenz Prä/Post-Vergleich



#### Abbildung 6-9: Kortiko-muskuläre Kohärenz

Dargestellt ist der negative Logarithmus der kortiko-muskulären Kohärenz vor (prä) und nach (post) der Behandlung, bei der Durchführung des Pinzettengriffs mit der intakten Hand, betroffenen Hand oder unter der Ruhebedingung. Die Darstellung zeigt die Kohärenz für die gesamte Stichprobe im Frequenzbereich von 15-20 Hz. **Oben:** Ableitort Arm. **Unten:** Ableitort Hand.

Der Prä/Post-Vergleich ergab schließlich lediglich im Frequenzbereich 15-20 Hz einen signifikanten Unterschied ( $F(1,12) = 4.746$ ;  $p = 0.050$ ). Im anschließenden post-hoc Test zeigte sich, dass sich die MEG-EMG-Kohärenz, die bei der Durchführung des Pinzettengriffs mit der intakten Hand erfasst wurde, nach der Behandlung deutlich reduzierte ( $t = -2,164$ ;  $p = 0.050$ ). Dieser Unterschied zeigte sich aber nur bei der Betrachtung

der gesamten Stichprobe und bei der EMG-Ableitung am Arm (s. Abbildung 6-9). Bei der getrennten Analyse der beiden Interventionsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied mehr gefunden werden. Das Spektrum und die topographische Darstellung der Kohärenzen sind in Abbildung 6-10 dargestellt.

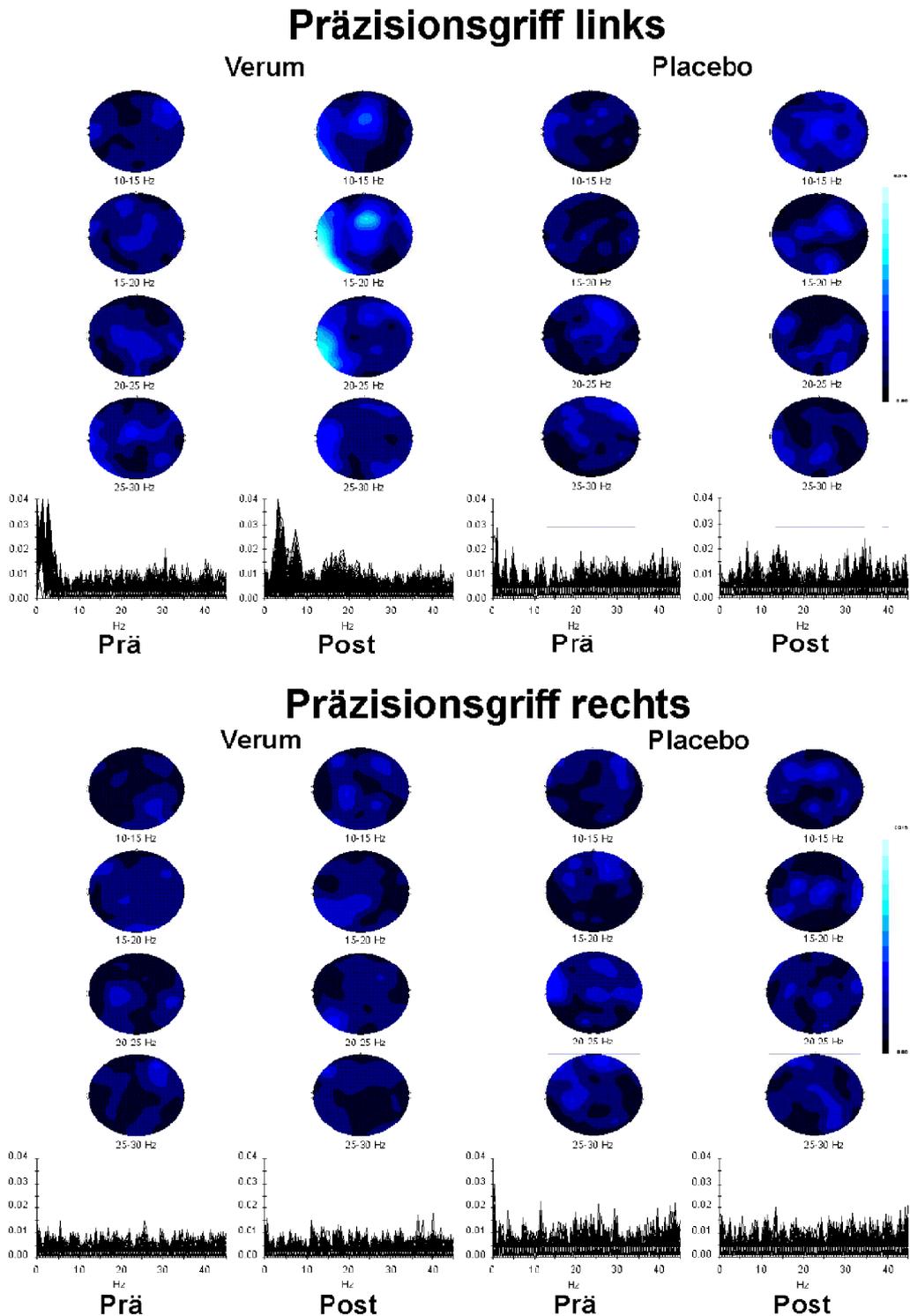


Abbildung 6-10: Topographie und Spektrum der Kohärenz

## **6.4 Diskussion**

In der ersten Teilstudie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit CRPS, während der Durchführung einer motorischen Aufgabe, eine reduzierte kortiko-muskuläre Kohärenz zu finden ist. Die gegenüber gesunden Personen gestörte Koppelung zwischen kortikaler und muskulärer Aktivität weist auf eine Störung im motorischen System hin. Während sich die Auswirkungen dieser Störung deutlich in der Symptomatik der CRPS Patienten zeigt, ist der Ursprung und die genaue Lokalisation dieser Störung jedoch noch unbekannt.

In einer nachfolgenden Untersuchung sollte daher der Einfluss einer Kombinationstherapie aus Pharmako- und physikalischer Therapie auf die kortiko-muskuläre Kohärenz beim CRPS untersucht werden. Die Teilstudie wurde als randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Untersuchung durchgeführt, bei der die Effektivität der Kombinationsmedikation aus einem Opiat (Morphin) und einem NMDA-Antagonisten (Memantine) mit begleitender physikalischer Therapie (Physio- und Ergotherapie), untersucht wurde. Eine Kontrollgruppe erhielt anstelle des Memantine ein entsprechendes Placebopräparat. Die Effektivität der Intervention wurde aufgrund von psychometrischen Test zur Schmerzcharakteristik und Intensität, zum Schmerzverhalten sowie zu psychischen Beeinträchtigungen, die mit der CRPS Erkrankung einhergehen, beurteilt. Zusätzlich kam ein Fragebogen zur motorischen Funktionseinschätzung und ein motorischer Funktionstests zur Anwendung. Neben der Effektivität wurde die Auswirkung der Intervention auf die kortiko-muskuläre Kohärenz untersucht. Um die Kohärenz zu berechnen, wurde wie in Teilstudie I bereits beschrieben, die Muskel- und Hirnaktivität mittels EMG und MEG simultan aufgezeichnet, während die Patienten mit Daumen und Zeigefinger eine Greifbewegung (Pinzettengriff), die eine schwache isometrische Kraft erforderte, ausübten.

Die Ergebnisse der psychometrischen und motorischen Tests zeigten, dass sich die beiden Interventionsgruppen vor der Behandlung in ihrem Schmerzerleben und der motorischen Beeinträchtigung nicht unterschieden. Lediglich im Freizeitverhalten zeigten die Patienten der

Verumgruppe eine höhere Aktivität und die Patienten der Placebogruppe neigten zu einer höheren Somatisierung, Depressivität und mehr körperlichen Zusatzsymptomen.

Die Postmessung zeigte eine signifikante Verbesserung der CRPS Symptomatik in der Verumgruppe. So konnte nach der Therapie eine deutliche Reduktion der neuropathischen Symptome festgestellt werden, wie auch eine bedeutsame Schmerzreduktion und Verbesserung der Beeinträchtigung, die durch den Schmerz hervorgerufen wurde, aufgezeigt werden. Zusätzlich konnte in der Verumgruppe eine Veränderung des Partnerverhaltens beobachtet werden, das sich in einer Reduktion der bestrafenden Partnerreaktionen auf den Schmerz zeigte. Eine weitere Verbesserung zeigte sich in einer deutlichen Abnahme der Angst vor Bewegungen. Aber nicht nur die Schmerzen und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen konnten durch die Intervention verbessert werden, sondern auch die motorischen Einschränkungen. So konnten die Patienten aus der Verumgruppe ihre Fähigkeiten bei der Ausübung motorischer Alltagssituationen deutlich verbessern, weiterhin gaben sie eine Abnahme in der Schwere der Symptomatik an und konnten deutlich ihre Fertigkeiten beim Sport oder Musizieren verbessern. Auch der motorische Funktionstest zeigte eine deutliche Zunahme der Maximalkraft der betroffenen Hand.

Dagegen schien die Intervention der Placebogruppe wie erwartet weniger effektiv zu sein. Es zeigte sich zwar eine Veränderung in der Schmerzcharakteristik, jedoch nicht in der Schmerzintensität und der empfundenen Beeinträchtigung. Es konnte auch keine deutliche Verbesserung der neuropathischen Symptomatik festgestellt werden. Die Veränderung der Schmerzcharakteristik bzw. Schmerzqualität könnte sich in dieser Gruppe vor allem auf die affektive Komponente beziehen, da in der Placebogruppe vor der Behandlung mehr Patienten mit depressiver Symptomatik zu finden waren. Nach der Intervention waren keine Gruppenunterschiede in der affektiven Verstimmung mehr zu finden. Diese Überlegung wird auch unterstützt durch die Ergebnisse zur kognitiven Verarbeitung des Schmerzerlebens. Hier zeigten sich die

Patienten der Placebogruppe nach der Therapie nämlich weniger hilflos als vor der Behandlung. Bei der Beurteilung der motorischen Beeinträchtigungen konnte keine Verbesserung in der Einschätzung der funktionellen Einschränkung im Alltag für die betroffenen Extremität festgestellt werden, jedoch wurde die Schwere der Symptomatik als deutlich gebessert eingestuft und die Fähigkeiten Sport zu treiben oder ein Musikinstrument zu bedienen konnten ebenfalls verbessert werden. Trotz der subjektiv eingeschätzten Verbesserung in der Schwere der Symptomatik waren die Patienten der Placebogruppe im Vergleich zu den Patienten aus der Verumgruppe nach der Intervention noch bedeutend stärker in ihrer Funktion eingeschränkt. Dies zeigte sich auch darin, dass die Maximalkraft der betroffenen Hand in der Placebogruppe durch die Intervention nicht bedeutsam gesteigert werden konnte.

Demnach stellt sich die Kombinationstherapie aus Opiat und Memantine, begleitet durch Ergo- und Physiotherapie beim CRPS, gegenüber der Kombination aus Opiat und physikalischer Therapie als wirksamer dar. Eine kurzfristige Effektivität des NMDA-Antagonisten Memantine konnte somit sowohl für die sensorische als auch für die motorische Symptomatik beim CRPS nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse unterstützen die Aussagekraft der bisher wenigen klinischen Studien zur analgetischen Wirkung der Pharmakotherapie eines NMDA-Antagonisten kombiniert mit einem Opioid. Dem NMDA-Rezeptor wurde unter all den, an der Schmerzverarbeitung beteiligten, peripheren und zentralen Rezeptor- und Transmittersystemen, bislang die größte Bedeutung am Zustandekommen zentraler Veränderungen, infolge chronischer Schmerzzuständen, beigemessen (Davies & Lodge 1987; Yaksh & Malmberg 1994a; Yaksh & Malmberg 1994b; Gordh et al. 1995; Dickenson 1995a; Dickenson 1995b; Garraghty & Muja 1996; Weber 1998; Woolf & Salter 2000; Ji & Woolf 2001). Durch die Kombinationsmedikation eines NMDA-Antagonisten und eines Opiates können überadditive analgetische Effekte erzielt werden, indem die Ausbildung einer Toleranz unter Opioidtherapie durch gleichzeitige Gabe eines NMDA-Blockers verhindert werden kann. Eine Vielzahl von

vorwiegend tierexperimentellen Modellen chronischer neuropathischer Schmerzen zeigte, dass die Applikation von NMDA-Antagonisten kombiniert mit einem Opioid zu einer verringerten Schmerzreaktion führte (Herman et al. 1995; Trujillo 1995; Manning et al. 1996; Popik & Skolnick 1996; Quartaroli et al. 2001; Martinez et al. 2002; Kozela et al. 2003).

Bei den nur wenig existierenden klinischen Studien zur Effizienz der Kombination eines NMDA-Antagonisten mit einem Opioid bei neuropathischen Schmerzen konnte die überadditive analgetische Wirkung bestätigt werden (Price et al. 2000; Katz 2000; Chevlen 2000).

Bei der Untersuchung der kortiko-muskulären Koppelung zeigte sich in beiden Therapiegruppen, dass die Kohärenz vor der jeweiligen Intervention, ähnlich wie in Teilstudie I festgestellt, gegenüber gesunden Probanden, deutlich reduziert war. Ein Unterschied zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe konnte dabei statistisch nicht festgestellt werden. Die nachfolgende Postmessung zeigte, dass keine der beiden Interventionen einen Einfluss auf die veränderte Kohärenz hatte. Während in der Placebogruppe auch keine Veränderung in der Kohärenz vermutet wurde, war für die Verumgruppe eine Zunahme der Kohärenz hypothetisiert worden. Es zeigte sich jedoch trotz erfolgreicher Intervention, die sich in einer Verbesserung der Symptomatik auf sensorischer wie auch auf motorischer Ebene widerspiegelte, keine Änderung in der kortiko-muskulären Kohärenz.

Die Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass die vermuteten funktionellen Veränderungen im motorischen System gravierender sind als vermutet oder irreversibel und dafür verantwortlich sind, dass bislang nur kurzfristige positive Therapieeffekte beim CRPS erzielt werden konnten. Denkbar wäre auch, dass sich eine Reorganisation im motorischen Kortex erst später auf die kortiko-muskuläre Koppelung auswirkt, eine Verbesserung der Symptomatik jedoch deutlich schneller zu beobachten ist. Um dies zu Überprüfen wären Langzeitstudien mit einer Follow-up-Untersuchung notwendig, wie sie beispielsweise bei Schlaganfallpatienten vorgenommen wurden. Patienten mit Schlaganfall weisen häufig Parallelen, bezüglich der motorischen Funktionseinschränkungen der

oberen Extremität zu CRPS Patienten auf. Es konnte gezeigt werden, dass es bei einem ischämischen Insult der Capsula interna meist zu Pyramidenbahnläsionen kommt, die zu einer Parese der kontralateralen Körperhälfte führen. Durch geeignete Rehabilitationsmaßnahmen kommt es innerhalb eines Jahres häufig zu einer deutlichen Genesung bis hin zur vollständigen funktionellen Wiederherstellung der betroffenen Extremität. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass die Aktivität und Erregbarkeit motorischer und premotorischer kortikaler Areale ipsilateral zur beeinträchtigten Hand, während des Genesungsprozesses stärker wird. Es wurde angenommen, dass diese gesteigerte Aktivität plastische Veränderungen im ipsilateralen Motorkortex widerspiegeln. In einer Untersuchung, in der Patienten mit guter Erholung nach einem ersten, linkshemisphärischen Schlaganfall innerhalb der Capsula interna mit TMS und MEG-EMG-Kohärenz untersucht wurden, konnte diese Annahme jedoch widerlegt werden. Bei allen Patienten lag der Infarkt mindestens 9 Monate zurück. Es zeigte sich bei den Patienten eine signifikante Kopplung zwischen dem M1 der Infarkt-Hemisphäre und den Handmuskeln der von der Parese betroffenen Hand, vergleichbar mit der Kopplung zwischen gesunder Hemisphäre und nicht betroffener Hand und vergleichbar mit dem Muster einer altersentsprechenden Kontrollgruppe (Gerloff et al. 2004). Auch wurden in keinem Fall ipsilaterale motorisch evozierte Potentiale (MEPs) durch TMS über dem gesunden M1 evoziert. Die Ergebnisse legen nahe, dass die erhöhte Aktivität des M1 in der nicht betroffenen Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten mit guter motorischer Erholung nicht als Rekrutierung ungekreuzter kortikospinaler Bahnen zu betrachten ist. Die Resultate weisen vielmehr daraufhin, dass bei den untersuchten Patienten die Pyramidenbahn der geschädigten Hemisphäre für die Erholung der kortiko-spinalen Kontrolle verantwortlich ist. Die in bildgebenden Verfahren beobachtete vermehrte Aktivität des M1 der ungeschädigten Hemisphäre dürfte eher Ausdruck komplexerer motorischer Verarbeitungsschritte sein, ähnlich wie sie bei Gesunden in Assoziation mit der Ausführung komplexerer Bewegungen nachgewiesen wird.

In tierexperimentellen Studien wie auch im Humanbereich konnte gezeigt werden, dass Infarkte in M1 zu einer Übererregbarkeit und Reorganisation in S1 führen (Jang et al. 2005; Paul et al. 2006). Unter der Annahme, dass auch beim CRPS eine Pyramidenbahnläsion ähnlich wie bei den Schlaganfallpatienten vorliegen könnte, wäre eine vollständige Erholung der kortiko-muskulären Kontrolle erst nach einem längeren Zeitraum und vollständiger Symptomreduktion zu erwarten.

Die Ergebnisse der Teilstudie II müssen jedoch mit aller Vorsicht interpretiert werden, da zum einen die Größe der hier untersuchten Stichprobe sehr klein war und zum anderen das Maß der kortiko-muskulären Kohärenz interindividuell sehr stark variiert. Um die Aussagekraft der hier gefundenen Ergebnisse zu untermauern, wären weitere Untersuchungen mit einer größeren Stichprobe und mehreren Follow-up-Zeitpunkten, z.B. nach 6 bzw. 12 Monaten, erforderlich.

## 7 Literatur

Ackenheil M (1998). Genetics and pathophysiology of affective disorders: relationship to fibromyalgia. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57, 5-7.

Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ & Goldenberg DL (1999). Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *The American Journal of Medicine*, 106, 534-543.

Akkus S, Yorgancigil H & Yener M (2005). A case of recurrent and migratory complex regional pain syndrome type I: prevention by gabapentin. *Rheumatology International*, 1-3.

Allen G, Galer BS & Schwartz L (1999). Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain*, 80, 539-544.

Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM & Ramachandran VS (1999). Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet*, 353, 2035-2036.

Amin P & Sturrock ND (2003). A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*, 20, 114-118.

Andres FG & Gerloff C (1999). Coherence of sequential movements and motor learning. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, 520-527.

- Arner S (1991). Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 46, 17-22.
- Arnold JM, Teasell RW, MacLeod AP, Brown JE & Carruthers SG (1993). Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Annals of Internal Medicine*, 118, 619-621.
- Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE & Keck PE, Jr. (2002). A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 112, 191-197.
- Ascherl R & Blumel G (1981). [Clinical picture in Sudeck's dystrophy]. *Fortschritte der Medizin*, 99, 712-720.
- Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR & Buchwald D (2005). A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 143, 10-19.
- Atkins RM, Duckworth T & Kanis JA (1989). Algodystrophy following Colles' fracture. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Lothian)*, 14, 161-164.
- Bach-Anderson R, Jacobsen S. & Danneskiold-Samsøe B. (1990). New diagnostic tools in primary fibromyalgia: Findings from the Copenhagen research group on fibromyalgia. In: EA Award & JR Fricton (Eds.), *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York, pp. 249-258.
- Backonja M & Glanzman RL (2003). Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clinical Therapeutics*, 25, 81-104.
- Baker SN, Olivier E & Lemon RN (1997). Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *The Journal of Physiology*, 501, 225-241.
- Bär, E, Felder, M, & Kiener, B (1998). Algodystrophie (Complex regional pain syndrome I).
- BaraJimenez W, Catalan MJ, Hallett M & Gerloff C (1998). Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Annals of Neurology*, 44, 828-831.
- Baron R (2000). Neuropathische Schmerzen. Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie. [Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]. *Der Anaesthetist*, 49, 373-386.

- Baron R, Blumberg H & Jänig W (1996). Clinical characteristics of patients with complex regional pain syndrome in Germany with special emphasis on vasomotor function.
- Baron R & Janig W (1998). [Pain syndromes with causal participation of the sympathetic nervous system]. *Der Anaesthetist*, 47, 4-23.
- Baron R, Levine JD & Fields HL (1999). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle & Nerve*, 22, 678-695.
- Baron R & Maier C (1996). Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain*, 67, 317-326.
- Baron R & Saguer M (1993). Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain*, 116, 1477-1496.
- Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D & Wasner G (2002). Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 359, 1655-1660.
- Bellamy N, Sothorn RB & Campbell J (2004). Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness, and fatigue in patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 31, 379-389.
- Bennett M (2001). The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92, 147-157.
- Bennett MI & Simpson KH (2004). Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliativ Medicine*, 18, 5-11.
- Bennett RM (1996). Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheumatic Diseases Clinic of North America*, 22, 351-367.
- Bennett RM, Clark SC & Walczyk J (1998). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 104, 227-231.
- Bennett RM, Kamin M, Karim R & Rosenthal N (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Medicine*, 114, 537-545.
- Bernstein BH, Singsen BH, Kent JT, Kornreich H, King K, Hicks R & Hanson V (1978). Reflex neurovascular dystrophy in childhood. *The Journal of Pediatrics*, 93, 211-215.
- Bhatia KP, Batt MH & Marsden CD (1993). The causalgia - dystonia syndrome. *Brain*, 116, 843-851.

- Biasi G, Manca S, Manganelli S & Marcolongo R (1998). Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 18, 13-19.
- Bickerstaff DR & Kanis JA (1994). Algodystrophy: An under-recognized complication of minor trauma. *British Journal of Rheumatology*, 33, 240-248.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E & Flor H (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *The Journal of Neuroscience*, 17, 5503-5508.
- Birklein F & Handwerker HO (2001). Complex regional pain syndrome: How to resolve the complexity? *Pain*, 94, 1-6.
- Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M & Neundorfer B (2000). Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101, 262-269.
- Blumberg H (1991). A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy.
- Blumberg H (1992). Clinical and pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: W Jänig & RF Schmidt (Eds.), *Reflex Sympathetic Dystrophy*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, pp. 29-49.
- Blumberg H, Griesser HJ & Hornyak M (1990). [New viewpoints on the clinical picture, diagnosis and pathophysiology of reflex sympathetic dystrophy (Sudeck's disease)]. *Unfallchirurgie*, 16, 95-106.
- Blumberg H, Griesser HJ & Hornyak M (1991). [Neurologic aspects of clinical manifestations, pathophysiology and therapy of reflex sympathetic dystrophy (causalgia, Sudeck's disease)]. *Der Nervenarzt*, 62, 205-211.
- Blumberg H, Griesser HJ & Hornyak M (1992). [Distal post-traumatic edema - symptom of a sympathetic reflex dystrophy (Sudeck's disease)?]. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 130, 9-15.
- Blumberg H & Hoffmann U (1992). Der "Ischämietest" - ein neues Verfahren in der klinischen Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie Kausalgie, Morbus Sudeck). *Der Schmerz*, 6, 196-198.
- Blumberg H & Hoffmann U (1994). Clinical phenomenology and mechanisms of reflex sympathetic dystrophy: Emphasis on edema.
- Boissevain MD & McCain GA (1991). Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain*, 45, 227-238.

- Bonaccorso S, Lin AH, Verkerk R, Van Hunsel F, Libbrecht I, Scharpe S, DeClerck L, Biondi M, Janca A & Maes M (1998). Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed patients and normal volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 48, 75-82.
- Braus DF, Krauss JK & Strobel J (1994). The shoulder-hand syndrome after stroke: A prospective clinical trial. *Annals of Neurology*, 36, 728-733.
- Brown P (2000). Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms. *Progress in Neurobiology*, 60, 97-108.
- Brown P, Farmer SF, Halliday DM, Marsden J & Rosenberg JR (1999). Coherent cortical and muscle discharge in cortical myoclonus. *Brain*, 122, 461-472.
- Brown P, Salenius S, Rothwell JC & Hari R (1998). Cortical correlate of the Piper rhythm in humans. *Journal of Neurophysiology*, 80, 2911-2917.
- Bruckle W, Lautenschläger J & Muller W (1991). [The course and topography of pain in generalized tendomyopathies]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 50, 19-28.
- Bruehl S & Carlson CR (1992). Predisposing psychological factors in the development of reflex sympathetic dystrophy. A review of the empirical evidence. *The Clinical Journal of Pain*, 8, 287-299.
- Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK & Stanton-Hicks M (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain. *Pain*, 81, 147-154.
- Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR, Nath H & Ivankovich AD (1996). Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain*, 67, 107-114.
- Brühl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK & Stanton-Hicks M (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain*, 81, 147-154.
- Bryant PR, Kim CT & Millan R (2002). The rehabilitation of causalgia (complex regional pain syndrome-type II). *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 13, 137-157.
- Buchard PA (2001). [Can we still give a fibromyalgia diagnosis?]. *Revue Médicale De La Suisse Romande*, 121, 443-447.
- Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, Hewett JE, Minor M, Johnson JC, Van Male L, McIntosh MJ, Nigh M & Kay DR

- (1998). Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care and Research*, 11, 196-209.
- Burkhardt CS, Clark SR & Bennett RM (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *The Journal of Rheumatology*, 18, 728-733.
- Bushnell TG & Cobo-Castro T (1999). Complex regional pain syndrome: becoming more or less complex? *Manual Therapy*, 4, 221-228.
- Byl NN, Merzenich MM & Jenkins WM (1996). A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury. 1. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*, 47, 508-520.
- Campbell SM, Clark S & Tindall EA (1983). Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded", controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis and Rheumatism*, 26, 817-824.
- Caram-Salas NL, Medina-Santillan R, Reyes-Garcia G & Granados-Soto V (2004). Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 47, 88-91.
- Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG & . (1994). Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, 37, 32-40.
- Carette S, McCain GA, Bell DA & Fam AG (1986). Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*, 29, 655-659.
- Carlsson KC, Hoem NO, Moberg ER & Mathisen LC (2004). Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48, 328-336.
- Caruso I, Sarzi PP, Cazzola M & Azzolini V (1990). Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of International Medical Research*, 18, 201-209.
- Cepeda MS, Carr DB & Lau J (2005). Local anesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004598.
- Cepeda MS, Lau J & Carr DB (2002). Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: A narrative and systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, 18, 216-233.

- Chen R, Corwell B & Hallett M (1999). Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Experimental Brain Research*, 129, 77-86.
- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M & Cohen LG (1998). Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *The Journal of Neuroscience*, 18, 3443-3450.
- Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R & Portenoy RK (1994). Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*, 44, 857-861.
- Chevalier X, Claudepierre P, Larget-Piet B & Lejonc J-L (1996). Münchausen's syndrome simulating reflex sympathetic dystrophy. *The Journal of Rheumatology*, 23, 1111-1112.
- Chevlen E (2000). Morphine with dextromethorphan: conversion from other opioid analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, S42-S49.
- Childers NF & Margoies MS (1993). An apparent relation of nightshades (*solanaceae*) to arthritis. *Journal of Neurological and Orthopedic Medical Surgery*, 12, 227-231.
- Cicccone DS, Bandilla EB & Wu W (1997). Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 71, 323-333.
- Clark S, Tindall E & Bennett RM (1985). A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *The Journal of Rheumatology*, 12, 980-983.
- Cohen KL & Harris S (1987). Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Archives of Internal Medicine*, 147, 1442-1444.
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW & Hallett M (1991). Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain*, 114, 615-627.
- Conway BA, Halliday DM, Farmer SF, Shahani U, Maas P, Weir AI & Rosenberg JR (1995). Synchronisation between motor cortex and spinal motoneural pool during the performance of a maintained motor task in man. *The Journal of Physiology*, 489, 917-923.
- Cook DB, Lange G, Cicccone DS, Liu WC, Steffener J & Natelson BH (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 31, 364-378.
- Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA & Dobkin PL (2005). A randomized clinical trial of an

- individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology*, 44, 1422-1427.
- Davies SN & Lodge D (1987). Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Research*, 424, 402-406.
- Davis SW, Petrillo CR, Eichberg RD & Chu DS (1977). Shoulder-hand syndrome in a hemiplegic population: A 5-year retrospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 58, 353-356.
- de Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Cuypers C, den Hollander M & Ruijgrok J (2005). Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain*, 116, 264-275.
- de Takats G & Miller D (1943). Post-traumatic dystrophy of the extremities. *Archives of Surgery*, 46, 496-479.
- Decety J (1996). Do imagined and executed actions share the same neural substrate? *Brain Research, Cognitive Brain Research*, 3, 87-93.
- DeGood DE, Cundiff GW, Adams LE & Shutty MS, Jr. (1993). A psychosocial and behavioral comparison of reflex sympathetic dystrophy, low back pain, and headache patients. *Pain*, 54, 317-322.
- Deiber MP, Caldarà R, Ibanez V & Hauert CA (2001). Alpha band power changes in unimanual and bimanual sequential movements, and during motor transitions. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1419-1435.
- Dellemijn PL & Fields HL (1994). Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain*, 57, 137-152.
- Deor M, Lomazov P. & Matzner O. (1994). Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate of neurogenic pain. In: J Boivie, P Hansson & U Lindblom (Eds.), *Touch, Temperature, and Pain in Health and Disease: Mechanisms and assessments*. IASP Press, Seattle, pp. 207-230.
- Deuschl G, Blumberg H & Lucking CH (1991). Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Archives of Neurology*, 48, 1247-1252.
- Devor M, Pappaport Z.H. (1990). Pain and pathophysiology of damaged nerves. In: HL Fields (Ed.), *Pain syndromes in neurology*. Butterworth, London, pp. 47-84.
- Di Benedetto P, Iona LG & Zidarich V (1993). Clinical evaluation of Sadenosyl-1-methionine versus transcutaneous electrical nerve stimulation in primary fibromyalgia. *Current Therapeutic Treatment*, 53, 222-229.

- Dickenson AH (1995a). Central acute pain mechanisms. *Annals of Medicine*, 27, 223-227.
- Dickenson AH (1995b). Spinal cord pharmacology of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 75, 193-200.
- Dickenson AH, Chapman V & Green GM (1997). The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *General Pharmacology*, 28, 633-638.
- Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ & Geertzen JH (2003). Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *European Journal of Pain*, 7, 457-462.
- Doupe J, Cullen CH & Chance GQ (1944). Posttraumatic pain and the causalgia syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 7, 33-48.
- Doury P, Dirheimer Y & Pattin S (1981). *Algodystrophy: Diagnosis and therapy of a frequent disease of the locomotor apparatus*, Springer Verlag, New York.
- Drewes AM, Andreasen A & Poulsen LH (1994). Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia*, 32, 565-569.
- Drexler AR, Mur EJ & Gunther VC (2002). Efficacy of an EMG-biofeedback therapy in fibromyalgia patients. A comparative study of patients with and without abnormality in (MMPI) psychological scales. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 20, 677-682.
- Drucker WR, Hubay CA, Holden WD & Bukovnic JA (1959). Pathogenesis of post-traumatic sympathetic dystrophy. *American Journal of Surgery*, 97, 454-465.
- Drummond PD, Finch PM, Edvinsson L & Goadsby PJ (1994). Plasma neuropeptide Y in the symptomatic limb of patients with causalgic pain. *Clinical Autonomic Research*, 4, 113-116.
- Drummond PD, Finch PM, Skipworth S & Blockey P (2001). Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. *Neurology*, 57, 1296-1303.
- Drummond PD, Skipworth S & Finch PM (1996). alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clinical Science (London)*, 91, 73-77.
- Dürr W (1990). [Sudeck's disease after radius fracture]. *Langenbecks Archiv für Chirurgie Supplement II, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Kongress*, 693-699.

- Ehlers A, Margraf J & Chambless DL (1993). Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV), Belz, Weinheim.
- Eidecken J & Wolferth CC (1936). Persistent pain in the shoulder region following myocardial infarction. *American Journal of Medicine*, 19, 201-210.
- Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T & Yarnitsky D (1998). The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Pain*, 2, 321-327.
- Eisenberg E, McNicol ED & Carr DB (2005). Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*.
- Eisenhart-Rothe R & Rittmeister M (2004). [Drug therapy in complex regional pain syndrome type I]. *Der Orthopäde*, 33, 796-803.
- Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C & Taub E (1998). Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport*, 9, 3571-3573.
- Farber L, Stratz TH, Bruckle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, Kotter I, Zoller B, Peter HH, Neeck G, Welzel D & Muller W (2001). Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 21, 1-13.
- Farmer SF (1998). Rhythmicity, synchronization and binding in human and primate motor systems. *The Journal of Physiology*, 509, 3-14.
- Farmer SF, Bremner FD, Halliday DM, Rosenberg JR & Stephens JA (1993). The frequency content of common synaptic inputs to motoneurons studied during voluntary isometric contraction in man. *The Journal of Physiology*, 470, 127-155.
- Feige B, Aertsen A & Kristeva-Feige R (2000). Dynamic synchronization between multiple cortical motor areas and muscle activity in phasic voluntary movements. *Journal of Neurophysiology*, 84, 2622-2629.
- Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, Scorsonelli M, Tridenti A & De Risio C (1987). EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 14, 820-825.
- Field J & Atkins RM (1997). Algodystrophy is an early complication of Colles' fracture. What are the implications? *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Lothian)*, 22, 178-182.

- Field J, Warwick D, Bannister GC & Gibson AG (1992). Long-term prognosis of displaced Colles' fracture: A 10-year prospective review. *Injury*, 23, 529-532.
- Fields HL, Rowbotham M & Baron R (1998). Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Diseases*, 5, 209-227.
- Fields HL, Rowbotham M.C. (1994). Multiple mechanisms of neuropathic pain: a clinical perspective. In: GF Gebhart, DL Hammond & TS Jensen (Eds.), *Proceedings of the 7th World congress on Pain*. IASP Press, Seattle, pp. 437-454.
- Fiorelli M, Blin J, Bakchine S, Laplane D & Baron JC (1991). PET studies of cortical diaschisis in patients with motor hemi-neglect. *Journal of the Neurological Sciences*, 104, 135-142.
- Fishbain DA (1999). Approaches to treatment decisions for psychiatric comorbidity in the management of the chronic pain patient. *The Medical Clinics of North America*, 83, 737-60, vii.
- Flor, H. (1991). *Psychobiologie des Schmerzes: Empirische Untersuchungen zur Psychobiologie, Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzsyndrome der Skelettmuskulatur*, Huber, Bern.
- Flor H, Behle DJ & Birbaumer N (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behaviour Research and Therapy*, 31, 63-73.
- Flor H, Braun C, Elbert T & Birbaumer N (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224, 5-8.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W & Taub E (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Flor H, Elbert T, Mühlnickel W, Pantev C, Wienbruch C & Taub E (1998). Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Experimental Brain Research*, 119, 205-212.
- Flor H, Rudy TE, Birbaumer N, Streit B & Schugens MM (1990). Zur Anwendbarkeit des West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory im deutschen Sprachraum: Daten zur Reliabilität des MPI-D [The application of the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory in germany: data on reliability and validity of the MPI-D]. *Der Schmerz*, 4, 82-87.
- Frade LC, Lauretti GR, Lima IC & Pereira NL (2005). The antinociceptive effect of local or systemic parecoxib combined with lidocaine/clonidine

- intravenous regional analgesia for complex regional pain syndrome type I in the arm. *Anesthesia and Analgesia*, 101, 807-11, table.
- Franke GH (2002). SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - Manual, Beltz, Göttingen.
- Franzini A, Ferroli P & Servello D (2000). Reversal of thalamic hand syndrome by long-term motor cortex stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 93, 873-875.
- Frettlöh J, Maier C. (2004). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (M. Sudeck, Kausalgie). In: H-D Basler, C Fraser, B Kröner-Herwig & HP Rehfish (Eds.), *Psychologische Schmerztherapie*. Springer, Berlin, pp. 467-488.
- Fromm GH (1994). Baclofen as an adjuvant analgesic. *Journal of Pain and Symptom Management*, 9, 500-509.
- Fuhr P, Cohen LG, Dang N, Findley TW, Haghghi S, Oro J & Hallett M (1992). Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85, 53-60.
- Fukui S (2003). Evaluation of thalamic neural activity in CRPS type 1 patients by proton MR spectroscopy: a correlative study with rCBF. *Journal of Anesthesia*, 17, 142-144.
- Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H & Yoshida S (1999). Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet*, 354, 1790-1791.
- Galer BS and Jensen M (1999). Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *Journal of Pain and Symptom Management*, 18, 213-217.
- Garraghty PE and Muja N (1996). NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 367, 319-326.
- Geertzen JH, Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB & Dijkstra PU (1998a). Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *The Clinical Journal of Pain*, 14, 143-147.
- Geertzen JH, de Bruijn H, Bruijn-Kofman AT & Arendzen JH (1994). Reflex sympathetic dystrophy: Early treatment and psychological aspects. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 75, 442-446.
- Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ & Eisma WH (1998b). Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity--a 5.5-

- year follow-up. Part II. Social life events, general health and changes in occupation. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 279, 19-23.
- Geissner E (1995). [The Pain Perception Scale--a differentiated and change-sensitive scale for assessing chronic and acute pain]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 34, XXXV-XLIII.
- Gellman H, Keenan MA, Stone L, Hardy SE, Waters RL & Stewart C (1992). Reflex sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain*, 51, 307-311.
- Gerloff C, Braun C, Staudt M & Dichgans J (2004). Rekrutierung ipsiläsionaler corticospinaler Bahnen nach Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*, 31, S27.
- Germann G, Wind G & Harth A (1999). [The DASH(Disability of Arm-Shoulder-Hand) Questionnaire--a new instrument for evaluating upper extremity treatment outcome]. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie*, 31, 149-152.
- Geusens P & Santen M (2000). Algodystrophy. *Bailliere's Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 14, 499-513.
- Gibbons JJ & Wilson PR (1992). RSD score: Criteria for the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 8, 260-263.
- Gilron I, Boohar SL, Rowan MS, Smoller MS & Max MB (2000). A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias. *Neurology*, 55, 964-971.
- Glynn C and Casale R (1993). Morphine injected around the stellate ganglion does not modulate the sympathetic nervous system nor does it provide pain relief. *Pain*, 53, 33-37.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R & Schmid C (1996). A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 39, 1852-1859.
- Goldenberg DL (1990). Clinical features of fibromyalgia. In: JR Friction & EA Award (Eds.), *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press, New York, pp. 139-146.
- Goldenberg DL (1994). Fibromyalgia. In: JH Klippel & PH Dieppe (Eds.), *Rheumatology*. Mosby, London, p. 16.1-16.12.
- Goldenberg DL, Felson DT & Dinerman H (1986). A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 29, 1371-1377.

- Gordh T, Karlsten R & Kristensen J (1995). Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. *Ann Med*, 27, 229-234.
- Gottrup H, Bach FW, Juhl G & Jensen TS (2006). Differential Effect of Ketamine and Lidocaine on Spontaneous and Mechanical Evoked Pain in Patients with Nerve Injury Pain. *Anesthesiology*, 104, 527-536.
- Gowans SE, Dehueck A, Voss S & Richardson M (1999). A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care and Research*, 12, 120-128.
- Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A & Abbey SE (2004). Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 51, 890-898.
- Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE & Reynolds WJ (2001). Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 45, 519-529.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM & Clauw DJ (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46, 1333-1343.
- Graven-Nielsen T, Aspegren KS, Henriksson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A, Gerdle B & Arendt-Nielsen L (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85, 483-491.
- Gross J, Tass PA, Salenius S, Hari R, Freund HJ & Schnitzler A (2000). Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 623-631.
- Grüsser SM, Winter C, Mühlnickel W, Denke C, Karl A, Villringer K & Flor H (2001). The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience*, 102, 263-272.
- Guo TZ, Wei T & Kingery WS (2006). Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*, 121, 158-167.
- Haanen HC, Hoenderdos HT, van Romunde LK, Hop WC, Mallee C, Terwiel JP & Hekster GB (1991). Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 18, 72-75.
- Haddox JD (1990). Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy. In: M Stanton-Hicks (Ed.), *Pain and the Sympathetic Nervous System*. Kluwer Academic, Boston, pp. 207-224.

- Haddox JD & Abram SE (1988). Comparison of psychometric data in RSD and radiculopathy. *Regional Anesthesia*, 13, 27.
- Haen, E & Zulle, J (1994). Chronomedizin, Roderer, Regensburg.
- Hall EJ, Flament D, Fraser C & Lemon RN (1990). Non-invasive brain stimulation reveals reorganized cortical outputs in amputees. *Neuroscience Letters*, 116, 379-386.
- Halliday DM and Rosenberg JR (2000). On the application, estimation and interpretation of coherence and pooled coherence. *Journal of Neuroscience Methods*, 100, 173-174.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA & Farmer SF (1995b). A framework for the analysis of mixed time series/point process data--theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 64, 237-278.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA & Farmer SF (1995a). A framework for the analysis of mixed time series/point process data--theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 64, 237-278.
- Hantzschel H & Boche K (1999). [Fibromyalgia syndrome]. *Fortschritte der Medizin*, 117, 26-1.
- Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK & Stanton-Hicks M (1999). Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*, 83, 211-219.
- Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU & Rahman S (2005). Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. *European Journal of Pain*, 9, 363-373.
- Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S & Harke O (2001). The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesthesia and Analgesia*, 92, 488-495.
- Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG & Covington EC (1996). Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *Journal of Neurosurgery*, 84, 415-423.
- Hautzinger M & Bailer M (1991). Allgemeine Depressionsskala (ADS). Die deutsche Version des CES-D., Beltz, Weinheim.

- Hench PK (1977). Nonarticular rheumatism. In: WA Katz (Ed.), *Rheumatic Diseases, Diagnosis and Management*. Lipincott, Philadelphia.
- Herman BH, Vocci F & Bridge P (1995). The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal. Medication development issues for opiate addiction. *Neuropsychopharmacology*, 13, 269-293.
- Holzer P (1998). Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *General Pharmacology*, 30, 5-11.
- Hörster G & Ludolph E (1979). [Late complications of distal fracture of the radius (author's transl)]. *Unfallheilkunde*, 82, 29-35.
- Hrycaj P, Stratz T, Mennet P & Muller W (1996). Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome--a preliminary study. *The Journal of Rheumatology*, 23, 1418-1423.
- Hudson JI & Pope HG, Jr. (1989). Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder"? *The Journal of Rheumatology*, 19, 15-22.
- Hug C & Gerber NJ (1990). [Fibromyalgia syndrome, a frequently misdiagnosed entity]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 120, 395-401.
- Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ & Wu CL (2006). The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 31, 237-247.
- Ivanitsky AM, Nikolaev A.R. & Ivanitsky G.A. (1999). Electroencephalography. In: U Windhorst & H Johansson (Eds.), *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Springer, Berlin.
- Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D & Hayes B (2001). Burst ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22, 834-842.
- Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B & Andersen RB (1991). Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 20, 294-302.
- Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J & Wong B (1991). Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology*, 18, 447-451.
- Jamison JR (1999). A psychological profile of fibromyalgia patients: a chiropractic case study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 22, 454-457.

- Jang SH, Ahn SH, Yang DS, Lee DK, Kim DK & Son SM (2005). Cortical reorganization of hand motor function to primary sensory cortex in hemiparetic patients with a primary motor cortex infarct. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86, 1706-1708.
- Jänig W (1985). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: In which way is the sympathetic nervous system involved? *Trends in Neurosciences*, 8, 471-477.
- Jänig W (1992). Comment on "Reflex Sympathetic Dystrophy: A disease of medical understanding". *The Clinical Journal of Pain*, 8, 368.
- Jänig W (1996). The puzzle of "reflex sympathetic dystrophy": Mechanisms, hypotheses, open questions. In: W Jänig & MD Stanton-Hicks (Eds.), *Reflex sympathetic dystrophy: A reappraisal*. IASP Press, Seattle, pp. 1-24.
- Jänig W (2001). CRPS I and II: a strategic view. In: RN Harden, R Baron & W Jänig (Eds.), *Complex regional pain syndrome*. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, pp. 3-15.
- Jänig W & Baron R (2002). Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clinical Autonomic Research*, 12, 150-164.
- Jänig W & Baron R (2003). Complex regional pain syndrome: Mystery explained? *Lancet Neurology*, 2, 687-697.
- Jänig, W & Schmidt, RF (1992). *Pathophysiological mechanisms of reflex sympathetic dystrophy*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Jasper H & Penfield W (1949). Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für Neurologie*, 183, 163-174.
- Jester A, Harth A, Wind G, Germann G & Sauerbier M (2005). Esetzt der Disability of Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (DASH-Fragebogen) die Erfassung von Bewegungsausmaß und Kraft bei der Bewertung von Ergebnissen? *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie*, 37, 126-130.
- Jett MF, McGuirk J, Waligora D & Hunter JC (1997). The effects of mexiletine, desipramine and fluoxetine in rat models involving central sensitization. *Pain*, 69, 161-169.
- Ji RR & Woolf CJ (2001). Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of Diseases*, 8, 1-10.
- Jones EG & Pons TP (1998). Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 282, 1121-1125.

- Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R & Forss N (2002). Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98, 315-323.
- Kaneko T, Caria MA & Asanuma H (1994a). Information processing within the motor cortex. I. Responses of morphologically identified motor cortical cells to stimulation of the somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 345, 161-171.
- Kaneko T, Caria MA & Asanuma H (1994b). Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 345, 172-184.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG & Flor H (2001a). Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *The Journal of Neuroscience*, 21, 3609-3618.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG & Flor H (2001b). Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *The Journal of Neuroscience*, 21, 3609-3618.
- Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA & Graham TB (2005). Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 32, 1594-1602.
- Katz NP (2000). MorphoDex (MS:DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, S37-S41.
- Kemler MA & de Vet HCW (2000). Health-related quality of life in chronic refractory reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome type I). *Journal of Pain and Symptom Management*, 20, 68-76.
- Kemler MA, Rijks CP & de Vet HCW (2001). Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy? *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 24, 272-278.
- Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, Frackowiak RS & Brooks DJ (1994). Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *Journal of Neurophysiology*, 72, 2517-2524.
- Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Hari R & Lemon RN (2000). Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *The Journal of Neuroscience*, 20, 8838-8845.

- Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmaki V, Hari R & Lemon RN (1999). Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *The Journal of Physiology*, 516, 559-570.
- Kingery WS (1997). A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, 73, 123-139.
- Kissling R & Sager M (1990). [Sudeck's disease - its clinical picture and therapy]. *Unfallchirurgie*, 16, 88-94.
- Kissling RO, Bloesch AC, Sager M, Dambacher MA & Schreiber A (1991). [Prevention of recurrence of Sudeck's disease with calcitonin]. *Revue De Chirurgie Orthopedique Et Reparatrice De L'Appareil Moteur*, 77, 562-567.
- Koltzenburg M, Wall PD & McMahon SB (1999). Does the right side know what the left is doing? *Trends in Neurosciences*, 22, 122-127.
- Koshino Y & Niedermeyer E (1975). Enhancement of Rolandic mu-rhythm by pattern vision. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 535-538.
- Kozela E, Pilc A & Popik P (2003). Inhibitory effects of MPEP, an mGluR5 antagonist, and memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on morphine antinociceptive tolerance in mice. *Psychopharmacology*, 165, 245-251.
- Kozin F (1986). Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, 36, 1-8.
- Kozin F (1992a). Reflex sympathetic dystrophy syndrome: A review. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 10, 401-409.
- Kozin F (1992b). The painful shoulder and reflex sympathetic dystrophy. In: DJ McCarthy (Ed.), *Arthritis and allied conditions*. Lea & Febinger, Philadelphia.
- Kozin F (1997). Painful shoulder and reflex sympathetic dystrophy syndrome. In: WJ Koopman (Ed.), *Arthritis and allied conditions*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 1887-1922.
- Kozin F, McCarty DJ, Sims J & Genant H (1976). The reflex sympathetic dystrophy syndrome. I. Clinical and histologic studies: Evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *The American Journal of Medicine*, 60, 321-331.
- Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF & Wortmann RL (1981). Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology*, 138, 437-443.

- Krause P, Foerderreuther S & Straube A (2004). Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*, 62, 1654.
- Krsnich-Shriwise S (1997). Fibromyalgia syndrome: an overview. *Physical Therapy*, 77, 68-75.
- Kumar K, Nath RK & Toth C (1997). Spinal cord stimulation is effective in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Neurosurgery*, 40, 503-508.
- Kurtze N, Gundersen KT & Svebak S (1998). The role of anxiety and depression in fatigue and patterns of pain among subgroups of fibromyalgia patients. *The British Journal of Medical Psychology*, 71, 185-194.
- Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW & Reneman RS (1995). Reflex sympathetic dystrophy: Evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain*, 60, 333-340.
- Lame IE, Peters ML, Vlaeyen JW, Kleef M & Patijn J (2005). Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. *European Journal of Pain*, 9, 15-24.
- Laplane D, Baulac M & Carydakis C (1986). [Motor neglect of thalamic origin]. *Revue Neurologique*, 142, 375-379.
- Lautenschläger J (2000). Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 113, 32-36.
- Lee BH, Scharff L, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, Sullivan P, Meier P, Zurakowski D, Masek BJ & Berde CB (2002). Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *The Journal of Pediatrics*, 141, 135-140.
- Legge J, Ball N & Elliott DP (2006). The potential role of ketamine in hospice analgesia: a literature review. *The Consultant Pharmacist*, 21, 51-57.
- Lenze B (2000). Einführung in die Fourier-Analyse, Logos-Verlag, Berlin.
- Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC & Ugurlu H (2004). Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine*, 29, 743-751.
- Livingstone JA & Atkins RM (2002). Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. *The Journal of Bone and Joint Surgery (British Volume)*, 84, 380-386.

- Lopes da Silva FH, Vos JE, Mooibroek J & Van Rotterdam A (1980). Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50, 449-456.
- Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W & Birbaumer N (2001). Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*, 124, 2268-2277.
- Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E & Flor H (1999). Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neuroscience*, 2, 501-502.
- Lynch ME (1992). Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: A review of the adult and paediatric literature. *Pain*, 49, 337-347.
- Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M & Tegenthoff M (2003). Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain--results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 103, 277-283.
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundorfer B & Birklein F (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61, 1707-1715.
- Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ & Schwartzman RJ (2000). Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*, 88, 259-266.
- Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreseux G & Devogelaer JP (2004). Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis and Rheumatism*, 50, 3690-3697.
- Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD & Mayer DJ (1996). Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain*, 67, 79-88.
- Marsden JF, Werhahn KJ, Ashby P, Rothwell J, Noachtar S & Brown P (2000). Organization of cortical activities related to movement in humans. *The Journal of Neuroscience*, 20, 2307-2314.
- Martinez V, Christensen D & Kayser V (2002). The glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 enhances the peripheral effect of morphine in neuropathic rats. *Pain*, 99, 537-545.
- Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M & Soto ME (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a

- heart rate variability analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 41, 1966-1971.
- Maurset A, Skoglund LA, Husveit O & Oye I (1989). Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*, 36, 37-41.
- Max MB, Schafer SC, Culnane M, Dubner R & Gracely RH (1988). Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 43, 363-371.
- McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW & Blake DR (2003a). Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology*, 42, 1067-1073.
- McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD & Blake DR (2003b). A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology*, 42, 97-101.
- McCain GA (1996). A cost-effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatic Diseases Clinic of North America*, 22, 323-349.
- McCain GA, Bell DA, Mai FM & Halliday PD (1988). A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 31, 1135-1141.
- McCracken LM (1997). "Attention" to pain in persons with chronic pain: a behavioural approach. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 28, 271-284.
- McCracken LM, Zayfert C & Gross RT (1992). The pain anxiety symptoms scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. *Pain*, 50, 67-73.
- McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P & Moore A (1995). Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*, 311, 1047-1052.
- McQuay HJ (1988). Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surveys*, 7, 141-159.
- Mellick GA & Mellick LB (1997). Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78, 98-105.
- Mercadante S (1996). Ketamine in cancer pain: an update. *Palliative Medicine*, 10, 225-230.

- Merskey, H & Bogduk, N (1994). Classification of chronic pain; descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, IASP Press, Seattle.
- Miller RP, Kori SH & Todd DD (1991). The Tampa Scale. *Unpublished Report, Tampa, FL*.
- Mima T & Hallett M (1999a). Corticomuscular coherence: a review. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, 501-511.
- Mima T & Hallett M (1999b). Electroencephalographic analysis of cortico-muscular coherence: reference effect, volume conduction and generator mechanism. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1892-1899.
- Mima T, Matsuoka T & Hallett M (2001). Information flow from the sensorimotor cortex to muscle in humans. *Clinical Neurophysiology*, 112, 122-126.
- Mima T, Steger J, Schulman AE, Gerloff C & Hallett M (2000). Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clinical Neurophysiology*, 111, 326-337.
- Mitchell SW (1867). On the diseases of nerves, resulting from injuries. In: A Flint (Ed.), Contributions relating to the causation and prevention of diseases. US Sanitary Commission Memoirs, New York.
- Moldofsky H (2001). Sleep and pain. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 385-396.
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R & Smythe H (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine*, 37, 341-351.
- Monti DA, Herring CL, Schwartzman RJ & Marchese M (1998). Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *The Clinical Journal of Pain*, 14, 295-302.
- Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Töpfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H & Birbaumer N (1998). The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *The European Journal of Neuroscience*, 10, 1095-1102.
- Moseley GL (2004a). Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*, 108, 192-198.
- Moseley GL (2004b). Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology*, 62, 2182-2186.

- Müller W (1976). Der Begriff des Weichteilrheumatismus. *Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Für Innere Medizin*, 82, 593-598.
- Müller W & Lautenschläger J (1990). Generalisierte Tendomyopathie (GTM). I. Klinik, Verlauf und Differentialdiagnose. *Zeitschrift Für Rheumatologie*, 49, 11-21.
- Müller W, Stratz T & Tolk J (2003). Die medikamentöse Therapie der Fibromyalgie. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt*, 2, 57-60.
- Mur E, Drexler A, Gruber J, Hartig F & Gunther V (1999). [Electromyography biofeedback therapy in fibromyalgia]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 149, 561-563.
- Murthy VN & Fetz EE (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 5670-5674.
- Nelson DV & Novy DM (1996). Psychological characteristics of reflex sympathetic dystrophy versus myofascial pain syndromes. *Reg Anesthesia*, 21, 202-208.
- Neumann S, Doubell TP, Leslie T & Woolf CJ (1996). Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*, 384, 360-364.
- Nicolodi M, Volpe AR & Sicuteri F (1998). Fibromyalgia and headache. Failure of serotonergic analgesia and N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal plasticity: their common clues. *Cephalalgia*, 18 Suppl 21, 41-44.
- Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG & Jensen TS (2000). Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesthesia and Analgesia*, 91, 960-966.
- Norregaard J, Volkmann H & Danneskiold-Samsoe B (1995). A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain*, 61, 445-449.
- Ochoa J, Torebjork HE, Culp WJ & Schady W (1982). Abnormal spontaneous activity in single sensory nerve fibers in humans. *Muscle & Nerve*, 5, S74-S77.
- Ochoa JL (1992). Reflex sympathetic dystrophy: a disease of medical understanding. *The Clinical Journal of Pain*, 8, 363-366.
- Ochoa JL & Yarnitsky D (1994). The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain*, 117 ( Pt 1), 185-197.

- Oehlecker F (1948). Zu der Bezeichnung "Sudecksches Syndrom" oder kurz: "Sudeck". *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 19, 398-403.
- Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T & Goris RJ (1999). Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain*, 83, 77-83.
- Offenbacher M & Stucki G (2000). Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 113, 78-85.
- Offenbaecher M, Schwarz M & Stucki G (2001). [Fewer problems with fibromyalgia patients. Prescriptions in therapy frustration]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 143, 43-46.
- Ojemann JG & Silbergeld DL (1995). Cortical stimulation mapping of phantom limb rolandic cortex. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 82, 641-644.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Ozturk E, Mohur H, Arslan N, Entok E, Tan K & Ozguven MA (2004). Quantitative three-phase bone scintigraphy in the evaluation of intravenous regional blockade treatment in patients with stage-I reflex sympathetic dystrophy of upper extremity. *Annals of Nuclear Medicine*, 18, 653-658.
- Parsons LM (2001). Integrating cognitive psychology, neurology and neuroimaging. *Acta Psychologica*, 107, 155-181.
- Pascual-Leone A, Peris M, Tormos JM, Pascual AP & Catala MD (1996). Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. *Neuroreport*, 7, 2068-2070.
- Paul JS, Fwu-Shan S & Luft AR (2006). Early adaptations in somatosensory cortex after focal ischemic injury to motor cortex. *Experimental Brain Research*, 168, 178-185.
- Pavrides C, Miyashita E & Asanuma H (1993). Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 70, 733-741.
- Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW & de Lange JJ (2001). Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21, 511-526.
- Pfurtscheller G & Andrew C (1999). Event-Related changes of band power and coherence: methodology and interpretation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, 512-519.

- Pfurtscheller G & Lopes da Silva FH (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1842-1857.
- Piper H (1907). Über den willkürlichen Muskel tetanus. *Pflügers Gesamte Physiologie Menschen Tiere*. pp. 301-338.
- Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C & Tegenthoff M (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neuroscience Letters*, 356, 87-90.
- Plewes LW (1956). Sudeck's atrophy in the hand. *The Journal of Bone and Joint Surgery (British Volume)*, 38-B, 195-203.
- Pollack HJ, Neumann R & Pollack E (1980). [Sudeck's disease and the psyche]. *Beiträge zur Orthopädie und Traumatologie*, 27, 463-468.
- Popik P & Skolnick P (1996). The NMDA antagonist memantine blocks the expression and maintenance of morphine dependence. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 53, 791-797.
- Portenoy RK, Bennett GJ, Katz R & Price DD (2000). Enhancing opioid analgesia with NMDA-receptor antagonist: clarifying the clinical importance. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, 57-64.
- Portenoy RK, Foley KM & Inturrisi CE (1990). The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*, 43, 273-286.
- Price DD, Long S, Wilsey B & Ruff A (1998). Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *The Clinical Journal of Pain*, 14, 216-226.
- Price DD, Mayer DJ, Mao J & Caruso FS (2000). NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, S7-11.
- Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G & Yarnitsky D (1998). The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain*, 75, 349-354.
- Purdy CA, Miller S.J. (1992). Reflex sympathetic dystrophy syndrome. In: ED McGlamry, MS Downey, C Camasta & DE Martin (Eds.), *Comprehensive textbook of foot surgery*. Williams and Wilkins, London, pp. 1124-1134.
- Quartaroli M, Fasdelli N, Bettelini L, Maraia G & Corsi M (2001). GV196771A, an NMDA receptor/glycine site antagonist, attenuates mechanical allodynia in neuropathic rats and reduces tolerance

- induced by morphine in mice. *European Journal of Pharmacology*, 430, 219-227.
- Raethjen J, Lindemann M, Dumpelmann M, Wenzelburger R, Stolze H, Pfister G, Elger CE, Timmer J & Deuschl G (2002). Corticomuscular coherence in the 6-15 Hz band: is the cortex involved in the generation of physiologic tremor? *Experimental Brain Research*, 142, 32-40.
- Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM & Abdollah H (2000). Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *The Journal of Rheumatology*, 27, 2660-2665.
- Raja SN, Turnquist JL, Meleka S & Campbell JN (1996). Monitoring adequacy of alpha-adrenoceptor blockade following systemic phentolamine administration. *Pain*, 64, 197-204.
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D & Cobb S (1995). Touching the phantom limb. *Nature*, 377, 489-490.
- Rappelsberger P (1998). Probability mapping of amplitude and coherence: technical aspects. In: H Petsche & SC Etlinger (Eds.), EEG and Thinking. Österreichische Akademie der Wissenschaften, Wien.
- Rappelsberger P, Pockberger H & Petsche H (1982). The contribution of the cortical layers to the generation of the EEG: field potential and current source density analyses in the rabbit's visual cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 53, 254-269.
- Ravin N (1990). New hair growth over fracture sites. *The New England Journal of Medicine*, 323, 350.
- Reuben SS, Rosenthal EA, Steinberg RB, Faruqi S & Kilaru PA (2004). Surgery on the affected upper extremity of patients with a history of complex regional pain syndrome: the use of intravenous regional anesthesia with clonidine. *Journal of Clinical Anesthesia*, 16, 517-522.
- Reuben SS & Sklar J (2002). Intravenous regional anesthesia with clonidine in the management of complex regional pain syndrome of the knee. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14, 87-91.
- Richards AJ (1984). Carpal tunnel syndrome and subsequent rheumatoid arthritis in the 'fibrositis' syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 43, 232-234.
- Richardson BP (1990). Serotonin and nociception. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 511-519.
- Richter D & Brackertz D (1989). [Algodystrophy and its therapy]. *Zeitschrift Für Rheumatologie*, 48, 72-83.
- Robinson JN, Sandom J & Chapman PT (2004). Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Medicine*, 5, 276-280.

- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F & Treede RD (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10, 77-88.
- Romano TJ & Stiller JW (1994). Magnesium deficiency in fibromyalgia syndrome. *Journal of Nutritional Medicine*, 4, 165-167.
- Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP & Jänig W (1999). Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 80, 95-101.
- Rommel O, Malin JP, Zenz M & Jänig W (2001). Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93, 279-293.
- Röricht S, Meyer BU, Niehaus L & Brandt SA (1999). Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology*, 53, 106-111.
- Rosenberg JR, Halliday DM, Breeze P & Conway BA (1998). Identification of patterns of neuronal connectivity--partial spectra, partial coherence, and neuronal interactions. *Journal of Neuroscience Methods*, 83, 57-72.
- Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, Hewett JE & Johnson JC (1999). A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioral Medicine*, 21, 180-191.
- Roux FE, Ibarrola D & Lazorthes Y (2001). Chronic motor cortex stimulation in phantom limb pain: A fMRI study. *Neurosurgery*, 681-687.
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K & Mohr D (2003). Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1223-1232.
- Russell IJ (1997). Fibromyalgia syndrome: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 8, 213-226.
- Russell IJ (1998). Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *The American Journal of Medical Sciences*, 315, 377-384.
- Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA & Bowden CA (1992). Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 19, 104-109.

- Russell IJ, Vipraio GA, Michalek JE, Craig FE, Kang YK & Richards AB (1999). Lymphocyte markers and natural killer cell activity in fibromyalgia syndrome: effects of low-dose, sublingual use of human interferon-alpha. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 19, 969-978.
- Saarto T & Wiffen PJ (2005). Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005454.
- Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N & Kuran B (2006). Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clinical Rheumatology*, 25, 143-148.
- Sakamoto T, Porter LL & Asanuma H (1987). Long-lasting potentiation of synaptic potentials in the motor cortex produced by stimulation of the sensory cortex in the cat: a basis of motor learning. *Brain Research*, 413, 360-364.
- Salani I, Van Linthoudt D & Ott H (1992). [Multi-focal forms and extensions of algodystrophy]. *Revue Medicale De La Suisse Romande*, 112, 155-158.
- Salenius S, Portin K, Kajola M, Salmelin R & Hari R (1997a). Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *Journal of Neurophysiology*, 77, 3401-3405.
- Salenius S, Salmelin R, Neuper C, Pfurtscheller G & Hari R (1996). Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity. *Neuroscience Letters*, 213, 75-78.
- Salenius S, Schnitzler A, Salmelin R, Jousmaki V & Hari R (1997b). Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *Neuroimage*, 5, 221-228.
- Salmelin R, Hamalainen M, Kajola M & Hari R (1995). Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage*, 2, 237-243.
- Salmelin R & Hari R (1994). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*, 60, 537-550.
- Samborski W, Stratz T, Sobieska M, Mennet P, Muller W & Schulte-Monting J (1992). [Intraindividual comparison of whole body cold therapy and warm treatment with hot packs in generalized tendomyopathy]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 51, 25-30.
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL & Low PA (2003). Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*, 103, 199-207.

- Sanes JN & Donoghue JP (1993). Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 4470-4474.
- Sang CN (2000). NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, 21-25.
- Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S & Max MB (2002). Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology*, 96, 1053-1061.
- Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw GL & von Stein A (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 7092-7096.
- Scadding JW, Wall PD, Parry CB & Brooks DM (1982). Clinical trial of propranolol in post-traumatic neuralgia. *Pain*, 14, 283-292.
- Schaible H-G, Schmidt R.F. (1996). Nozizeption und Schmerz. In: J Dudel, R Menzel & RF Schmidt (Eds.), *Neurowissenschaft - Vom Molekül zur Kognition*. Springer, Berlin, pp. 449-462.
- Schattschneider J, Wenzelburger G.D. & Baron R. (2001). Kinematic analysis of the upper extremity in CRPS. In: N Harden, R Baron & W Jänig (Eds.), *Complex Regional Pain Syndrome*. IASP Press, Seattle, pp. 119-128.
- Schiller JE (1989). Reflex sympathetic dystrophy of the foot and ankle in children and adolescents. *Journal of American Podiatric Medical Association*, 79, 545-551.
- Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Torebjork HE & Handwerker HO (2000). Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport*, 11, 645-648.
- Schmidt NB, Lerew DR & Trakowski JH (1997). Body vigilance in panic disorder: evaluating attention to bodily perturbations. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65, 214-220.
- Schnitzler A, Gross J & Timmermann L (2000). Synchronised oscillations of the human sensorimotor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 60, 271-287.
- Schott GD (1998). Interrupting the sympathetic outflow in causalgia and reflex sympathetic dystrophy. *BMJ*, 316, 792-793.

- Schurawitzki H, Wickenhauser J, Fezoulidis I, Sadil V & Fialka V (1988). [Sudeck syndrome - a combined clinico-roentgenologic-nuclear medicine study]. *Unfallchirurgie*, 14, 238-246.
- Schwartzman RJ (1993). Reflex sympathetic dystrophy. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, 6, 531-536.
- Schwartzman RJ & McLellan TL (1987). Reflex sympathetic dystrophy. A review. *Archives of Neurology*, 44, 555-561.
- Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C & Tegenthoff M (2003). Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*, 61, 515-519.
- Schwoebel J, Friedman R, Duda N & Coslett HB (2001). Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain*, 124, 2098-2104.
- Serpell MG (2002). Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 99, 557-566.
- Serrien DJ & Brown P (2002). The functional role of interhemispheric synchronization in the control of bimanual timing tasks. *Experimental Brain Research*, 147, 268-272.
- Serrien DJ & Brown P (2003). The integration of cortical and behavioural dynamics during initial learning of a motor task. *The European Journal of Neuroscience*, 17, 1098-1104.
- Serrien DJ, Cassidy MJ & Brown P (2003). The importance of the dominant hemisphere in the organization of bimanual movements. *Human Brain Mapping*, 18, 296-305.
- Shagass C (1972). Electrophysiological studies of psychiatric problems. *Revue Canadienne De Biologie*, 31, Suppl-95.
- Shinder V, Govrin-Lippmann R, Cohen S, Belenky M, Ilin P, Fried K, Wilkinson HA & Devor M (1999). Structural basis of sympathetic-sensory coupling in rat and human dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. *Journal of Neurocytology*, 28, 743-761.
- Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundorfer B & Handwerker HO (1999). Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain*, 80, 171-177.
- Simms RW (1998). Fibromyalgia is not a muscle disorder. *The American Journal of Medical Sciences*, 315, 346-350.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB & Jensen TS (2005). Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 96, 399-409.

- Singh BB, Berman BM, Hadhazy VA & Creamer P (1998). A pilot study of cognitive behavioral therapy in fibromyalgia. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 4, 67-70.
- Singh D & Kennedy DH (2003). The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Therapeutics*, 25, 852-889.
- Smythe HA (2006). Fibrositis as a disorder of pain modulation. *Clinics in Rheumatic Diseases*, 1979, 823-832.
- Sommer C, Marziniak M & Myers RR (1998). The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve. *Pain*, 74, 83-91.
- Sommer C and Myers RR (1996). Vascular pathology in CCI neuropathy: a quantitative temporal study. *Experimental Neurology*, 141, 113-119.
- Son UC, Kim MC, Moon DE & Kang JK (2003). Motor cortex stimulation in a patient with intractable complex regional pain syndrome type II with hemibody involvement. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 98, 175-179.
- Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M & Arendt-Nielsen L (1998). Hyperexcitability in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 25, 152-155.
- Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R & Myers RR (1997). Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience*, 81, 255-262.
- Spath M (2002). Current experience with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheumatic Diseases Clinic of North America*, 28, 319-328.
- Späth H & Pongratz D (2001). *Fibromyalgie: Pathogenetische Aspekte, Klinik, Differentialdiagnosen und therapeutische Ansätze*, Arcis Verlag GmbH, München.
- Spielberger CD, Gorsuch RL & Lushene RE (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- Sprott H, Franke S, Kluge H & Hein G (1998). Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture. *Rheumatology International*, 18, 35-36.
- Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcon GS, Oh SJ, Michel BA & Gay S (2004). Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 245-251.
- Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R & Wilson P (1995). Reflex sympathetic dystrophy: Changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63, 127-133.

- Steinbrocker O, Spitzer N & Friedmann HH (1948). The shoulder-hand syndrome in reflex dystrophy of the upper extremity. *Annals of Internal Medicine*, 29, 22-52.
- Stratz T, Farber L, Varga B, Baumgartner C, Haus U & Muller W (2001). Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 27, 113-118.
- Striebel HW (1992). Therapie chronischer Schmerzen, Schattauer, Stuttgart.
- Strobel ES, Wild J & Muller W (1998). [Interdisciplinary group therapy for fibromyalgia]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57, 89-94.
- Subbarao J & Stillwell GK (1981). Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the upper extremity: Analysis of total outcome of management of 125 cases. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 62, 549-554.
- Sudeck P (1900). Über die akute entzündliche Knochenatrophie. *Archiv für Klinische Chirurgie*, 62, 147-56.
- Sudeck P (1902). Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 28, 336-338.
- Suzuki R, Matthews EA & Dickenson AH (2001). Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy. *Pain*, 91, 101-109.
- Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN & Krause SJ (1987). The Pain Disability Index: psychometric and validity data. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 68, 438-441.
- Takasaki I, Kurihara T, Saegusa H, Zong S & Tanabe T (2005). Effects of glucocorticoid receptor antagonists on allodynia and hyperalgesia in mouse model of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 524, 80-83.
- Takeda K, Sawamura S, Sekiyama H, Tamai H & Hanaoka K (2004). Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats. *Anesthesiology*, 100, 1249-1257.
- Taoussanis K (1981). [Treatment of Sudeck's syndrome with calcitonin]. *Die Medizinische Welt*, 32, 1375-1377.
- Taskaynatan MA, Ozgul A, Tan AK, Dincer K & Kalyon TA (2004). Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 29, 408-412.

- Tavoni A, Jeracitano G & Cirigliano G (1998). Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 16, 106-107.
- Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S & Pasero G (1987). Evaluation of S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. A double-blind crossover study. *The American Journal of Medicine*, 83, 107-110.
- Taylor RS, Van Buyten JP & Buchser E (2006). Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *European Journal of Pain*, 10, 91-101.
- Thatcher RW, Krause PJ & Hrybyk M (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 64, 123-143.
- Thompson D, Lettich L & Takeshita J (2003). Fibromyalgia: an overview. *Current Psychiatry Reports*, 5, 211-217.
- Tijssen MA, Marsden J & Brown P (2000). Frequency analysis of EMG activity in patient with idiopathic torticollis. *Brain*, 123, 677-686.
- Tölle TR & Baron R (2002). [Neuropathic pain. Basic principles for successful therapy]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 144, 41-44.
- Tremont-Lukats IW, Hutson PR & Backonja MM (2006). A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *The Clinical Journal of Pain*, 22, 266-271.
- Trujillo KA (1995). Effects of noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on opiate tolerance and physical dependence. *Neuropsychopharmacology*, 13, 301-307.
- Uher EM, Vacariu G, Schneider B & Fialka V (2000). [Comparison of manual lymph drainage with physical therapy in complex regional pain syndrome, type I. A comparative randomized controlled therapy study]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 112, 133-137.
- Ushida T, Tani T, Kanbara T, Zinchuk VS, Kawasaki M & Yamamoto H (2002). Analgesic effects of ketamine ointment in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 27, 524-528.
- Van Dam J & Brugge WR (1999). Endoscopy of the upper gastrointestinal tract. *The New England Journal of Medicine*, 341, 1738-1748.
- van de Beek WJ, Roep BO, van der Slik AR, Giphart MJ & van Hilten BJ (2003). Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. *Pain*, 103, 93-97.

- van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH & Weber WE (2004). Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurology*, 4, 13.
- van der LL, van Spaendonck K, Horstink MW & Goris RJ (1999). The Symptom Checklist-90 Revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 17, 357-362.
- Veldman PH and Goris RJ (1996). Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain*, 64, 463-466.
- Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE & Goris RJ (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. *Lancet*, 342, 1012-1016.
- Verdugo RJ and Ochoa JL (2000). Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle & Nerve*, 23, 198-205.
- von Rothkirch T, Blauth W & Helbig B (1989). [Sudeck syndrome of the hand. Historical review, treatment concept and results]. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie*, 21, 115-126.
- von Stein A, Rappelsberger P, Sarnthein J & Petsche H (1999). Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cerebral Cortex*, 9, 137-150.
- Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A & Yaksh TL (2000). Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*, 92, 75-83.
- Wasner G, Backonja MM & Baron R (1998). Traumatic neuralgias: Complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurologic Clinics*, 16, 851-868.
- Wauquier A & Dugovic C (1990). Serotonin and sleep-wakefulness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 447-458.
- Weber C (1998). NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 33, 475-483.
- Weber M, Birklein F, Neundorfer B & Schmelz M (2001). Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain*, 91, 251-257.

- Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE & Alarcon GS (1998). Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 315, 405-412.
- Weiss S and Mueller HM (2003). The contribution of EEG coherence to the investigation of language. *Brain and Language*, 85, 325-343.
- Weiss S & Rappelsberger P (1996). EEG coherence within the 13-18 Hz band as a correlate of a distinct lexical organisation of concrete and abstract nouns in humans. *Neuroscience Letters*, 209, 17-20.
- Weiss S & Rappelsberger P (2000). Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Brain Research, Cognitive Brain Research*, 9, 299-312.
- Werbach MR (2000). Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Alternative Medicine Review*, 5, 93-108.
- Werbach MR (2004). Nutritional therapy: an important component of integrative medicine. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 10, 12-3, 96.
- White KP, Speechley M, Harth M & Ostbye T (1995). Fibromyalgia in rheumatology practice: a survey of Canadian rheumatologists. *The Journal of Rheumatology*, 22, 722-726.
- White KP, Speechley M, Harth M & Ostbye T (2000). Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population. A controlled study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 29, 44-51.
- Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H & Birbaumer N (2004). A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesthesia and Analgesia*, 98, 408-13, table.
- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A & Moore A (2005). Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001133.
- Wigers SH, Stiles TC & Vogel PA (1996). Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 25, 77-86.
- Williams DA (2003). Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17, 649-665.
- Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM & Clauw DJ (2002). Improving physical functional status in patients with

- fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *The Journal of Rheumatology*, 29, 1280-1286.
- Wilson PR, Low P, Bedder MD, Covington EC & Rauck RL (1996). Diagnostic algorithm for complex regional pain syndromes.
- Wolfe F (1989). Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheumatic Diseases Clinic of North America*, 15, 1-18.
- Wolfe F, Cathey MA & Hawley DJ (1994). A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 23, 255-259.
- Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA, Caro X & Russell IJ (1985). Fibrositis: symptom frequency and criteria for diagnosis. An evaluation of 291 rheumatic disease patients and 58 normal individuals. *The Journal of Rheumatology*, 12, 1159-1163.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ & Hebert L (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38, 19-28.
- Wolfe F, Simons DG, Friction J, Bennett RM, Goldenberg DL, Gerwin R, Hathaway D, McCain GA, Russell IJ, Sanders HO & . (1992). The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *The Journal of Rheumatology*, 19, 944-951.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P & et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160-172.
- Woolf C & Salter F (2000). Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1768.
- Woolf CJ & Mannion RJ (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.
- Woolf CJ, Shortland P & Coggeshall RE (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355, 75-78.
- Woolf CJ & Thompson SW (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 44, 293-299.
- Yaksh TL, Malmberg A.B. (1994a). Central pharmacology of nociceptive transmission. In: PD Wall & R Melzack (Eds.), *Textbook of Pain*. Churchill, Livingstone, pp. 165-200.

- Yaksh TL, Malmberg A.B. (1994b). Interaction of spinal modulatory receptor systems. In: HL Fields & JC Liebeskind (Eds.), *Progress in pain research and management*. IASP Press, Seattle, pp. 151-171.
- Yarnitsky D, Barron SA & Bental E (1988). Disappearance of phantom pain after focal brain infarction. *Pain*, 32, 285-287.
- Yunus MB, Masi AT & Aldag JC (1989a). A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes. *The Journal of Rheumatology*, 16, 62-71.
- Yunus MB, Masi AT & Aldag JC (1989b). Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *The Journal of Rheumatology*, 16, 527-532.
- Zimmermann M (2001). [Management of patients with chronic pain syndromes--deficits and perspectives]. *Der Schmerz*, 15, 85-91.
- Zschochke S & Hansen HC (1995). *Klinische Enzephalographie*, Springer, Berlin.
- Zucchini M, Alberti G & Moretti MP (1989). Algodystrophy and related psychological features. *Functional Neurology*, 4, 153-156.
- Zulley J & Hajak G (2005). Grundlegendes Wissen über den Schlaf. *Verhaltenstherapie*, 15, 212-218.

## 8 Anhang

### 8.1 Informationsmaterial



Universitätsklinikum Tübingen

**MEG-Zentrum**

Otfried-Müller-Straße 47  
72076 Tübingen, Germany

Vorsitzender des Vorstandes: Prof. Dr. N. Birbaumer

Dipl.-Psych. Michaela Burkhardt

Telefon: +49(0)7071-29 87712

Fax: +49(0)7071-29 5706

email:michaela.burkhardt@med.uni-tuebingen.de

Informationsblatt zur Studie  
(für Patienten)

**„Untersuchung der kortiko-muskulären Kopplung  
bei Patienten mit komplexem regionalem  
Schmerzsyndrom“**

## **Liebe Patientin, lieber Patient,**

vor einiger Zeit haben Sie wegen anhaltender gesundheitlicher Beschwerden die Schmerzambulanz der Universitätsklinik Tübingen bzw. die BG Unfallklinik in Tübingen aufgesucht. Hier wurde bei Ihnen ein Morbus Sudeck bzw. komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) diagnostiziert.

Patienten, die an Morbus Sudeck bzw. CRPS leiden, klagen u.a. über Schmerzen, Störungen der Durchblutung und Schweißsekretion, Veränderungen in der Hautfarbe und der Temperatur, Veränderungen im Haar- und Nagelwachstum, Ödembildungen sowie Bewegungsstörungen.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist es bis heute nicht gelungen, die Ursache des Morbus Sudeck bzw. CRPS hinreichend aufzuklären. Wir möchten diese Erkrankung in einem größeren Forschungsprojekt untersuchen. Unsere Arbeitsgruppe besteht aus Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Birbaumer, der Abteilung für Anaesthesiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter ärztlicher Leitung von Herrn Prof. Dr. Unertl und der Abteilung für Hand-, Plastische und Verbrennungschirurgie der BG Unfallklinik Tübingen unter ärztlicher Leitung von Herrn Prof. Dr. Schaller.

### **1. Wissenschaftlicher Hintergrund**

Aus langjähriger Forschungserfahrung wissen wir, dass das Gehirn für die Verarbeitung von Schmerzen von großer Bedeutung ist. In den meisten Fällen treten neben den Schmerzen auch Bewegungseinschränkungen in den jeweils betroffenen Körperteilen auf. Dabei ist es noch vollkommen unklar, welcher Zusammenhang zwischen den Schmerzen und den motorischen Beeinträchtigungen besteht. Wollen wir mehr über diesen Zusammenhang wissen, müssen wir uns mit dem Gehirn beschäftigen, denn dort werden beide Prozesse verarbeitet. In unserem Projekt möchten wir untersuchen, welchen Einfluss Gehirnprozesse auf die Entstehung und Aufrechterhaltung des Morbus Sudeck bzw. CRPS haben. Mit der Kenntnis über diese Prozesse könnten neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden, die die Beschwerden verringern.

Bevor Sie über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Untersuchung aufklären und ausdrücklich hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Durch Ihre Teilnahme haben Sie keinen unmittelbaren Nutzen, Sie können jedoch einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung des Morbus Sudeck bzw. CRPS leisten. Sie können jederzeit Ihre Zusage rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

**Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns – wir beantworten sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.**

### **2. Konzeption der Studie**

In der Untersuchung, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wird, sollen 20 Patienten, die an einem Morbus Sudeck bzw. CRPS leiden und 20 gesunde Personen untersucht werden. Für die Durchführung der Studie sind zwei Untersuchungstermine geplant

von jeweils 3 Stunden Dauer. Für die Untersuchung ist kein stationärer Aufenthalt notwendig. Neben einigen kleinen Untersuchungen, die wir Ihnen nachfolgend beschreiben möchten, möchten wir uns ansehen, wie Ihr Gehirn die Durchführung eines Präzisionsgriffes verarbeitet und zwar einmal vor Ihrer geplanten Standardtherapie in der Schmerzambulanz oder der BG und das andere mal nach Ihrer Behandlung.

### 3. Studiendurchführung

#### 1. Untersuchungstermin:

Vor Beginn der Untersuchung werden wir Sie nochmals umfassend über den Inhalt und Zweck der Studie aufklären und bei Unklarheiten gerne Ihre Fragen beantworten.

Im ersten Untersuchungsabschnitt möchten wir Sie bitten, mehrere Fragebögen auszufüllen. Die Fragebögen helfen uns, mehr über Ihren Umgang mit Schmerzen und Belastungen zu erfahren. Die Dauer dieser Untersuchung beträgt ca. 45 Minuten.

Anschließend führen wir eine Quantitative Sensorische Testung (QST) durch, bei der wir Ihre Fähigkeit, bestimmte Reize wahrzunehmen, testen wollen. Dabei handelt es sich um die Fähigkeit, einen Temperaturwechsel, leichte Berührungen, stechende Reize, unterschiedliche Intensitäten, einzelne oder eine Serie von Reizen, Vibrationen und unterschiedlichen Druck, wahrzunehmen. Dieser Untersuchungsteil dauert ca. 1½ Stunden.

Im letzten Teil erfolgt die Untersuchung Ihrer Gehirnaktivität mit Hilfe eines sogenannten Magnetoenzephalographen (MEG). Das MEG ist so gebaut, dass es den Kopf mit Aussparung des Gesichts umgibt, ohne ihn zu berühren. So kann es aus nächster Nähe durch sehr empfindliche Sensoren das Magnetfeld messen, das durch ihre Gehirnaktivität entsteht. Mit diesem Gerät sind wir in der Lage zu sehen, wie das Gehirn die ausgeführte Bewegung verarbeitet. **Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft.**

Über zwei EMG-Elektroden wird während der gesamten Messung Ihre Muskelaktivität abgeleitet. Sie sitzen bequem auf dem gepolsterten Untersuchungsstuhl und werden aufgefordert mit Daumen und Zeigefinger der betroffenen Hand, an einem Kraftaufnehmer eine vorgegebene Kraft von 1 N aufzubringen. In einer zweiten Bedingung sollen Sie diesen Präzisionsgriff mit der nicht betroffenen Hand durchführen. Über einen Bildschirm wird Ihnen angezeigt wie groß die Kraft ist, die sie aufbringen sollen und wie groß die von Ihnen aufgebrachte Kraft tatsächlich ist. Um eventuelle Pausen oder Zeit für Fragen Ihrerseits zu haben, planen wir für diesen Untersuchungsteil insgesamt 2 Stunden.

#### 2. Untersuchungstermin:

Für den zweiten Untersuchungstermin, der nach Beendigung Ihrer Behandlung in der Schmerzambulanz oder der BG Unfallklinik stattfindet, sind die gleichen Untersuchungen geplant wie am ersten Untersuchungstag.

### 4. Risiken und Nebenwirkungen

Im Folgenden wollten wir Sie über Risiken und Nebenwirkungen der studienbedingten Medikamentengabe und der MEG-Untersuchung aufklären.

Nach dem derzeitigen Wissensstand besteht durch die Untersuchungen mit Hilfe des MEG keine erhöhte Gesundheitsgefährdung! Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

Sollten Sie sich jedoch im Anschluss an die Untersuchung in Ihrem körperlichen oder seelischen Wohlbefinden beeinträchtigt fühlen, so wenden Sie sich bitte an:

**Dipl.-Psych. Michaela Burkhardt**  
**MEG-Zentrum**  
**Otfried-Müller-Str. 47**  
**72076 Tübingen**  
**07071-2987712**

## **5. Wann können Sie an der Untersuchung nicht teilnehmen?**

An dem Projekt können Sie nicht teilnehmen,

1. wenn Sie unter neurologischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose) oder psychiatrischen Störungen leiden (z.B. Schizophrenie)
2. wenn Sie Metall im Körper haben: z.B. Implantate (Knochenschrauben), Metallsplitter, Piercing oder Herzschrittmacher
3. wenn Sie schwanger sind. Es bestehen gesundheitlich zwar keine Bedenken, dennoch schließen wir Schwangere aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen Patienten von der Untersuchung aus.
4. Die Messung findet in einem abgeschlossenen Raum statt. Wenn Sie Schwierigkeiten mit engen Räumen haben sollten, wenden Sie sich bitte vor Beginn der Untersuchung an den Versuchsleiter.

Der Versuchsleiter wird Sie noch einmal nach diesen Kriterien befragen, um sicherzugehen, dass nur Patienten teilnehmen, die die Eingangskriterien erfüllen.

## **6. Freiwilligkeit der Teilnahme**

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

## **7. Angaben zum Datenschutz**

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben. Alle Daten werden anonymisiert ausgewertet und computerisiert erfasst. Die Anonymisierung personenbezogener Daten erfolgt durch eine entsprechende Codierung. Eine Rückführung der Daten ist prinzipiell über eine beim Studienleiter hinterlegte Codierungsliste durchführbar. Eine Information über die von Ihnen erhobenen Daten ist daher auf Ihren Wunsch möglich. Der Code wird verschlossen im MEG-Zentrum aufbewahrt; nur der Studienleiter hat zu dieser Codierungsliste Zugang.

Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden).

Wir weisen darauf hin, dass Dritten wie z.B. den staatlichen Gesundheitsbehörden zum Zweck der Überwachung im Beisein des Prüfarztes Einblick in die persönlichen Krankenakten gewährt werden kann. In diesem Fall werden Sie gebeten, den behandelnden Arzt förmlich von seiner Schweigepflicht zu entbinden. Es werden keine Kopien der personenbezogenen Krankendaten angefertigt.

## 8.2 Einverständniserklärung



Universitätsklinikum Tübingen

**MEG-Zentrum**

Otfried-Müller-Straße 47  
72076 Tübingen, Germany

Vorsitzender des Vorstandes: Prof. Dr. N. Birbaumer

Dipl.-Psych. Michaela Burkhardt

Telefon: +49(0)7071-29 87712

Fax: +49(0)7071-29 5706

email:michaela.burkhardt@med.uni-tuebingen.de

## Einverständniserklärung

„Untersuchung der kortiko-muskulären Kopplung bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom“

Mit meiner Unterschrift erkläre ich,

- dass ich über die Ziele, Dauer, den Ablauf und den Nutzen der Studienteilnahme aufgeklärt wurde,
- dass ich darüber informiert wurde, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann,
- dass ich der wissenschaftlichen Verwendung der anonymisierten Daten zustimme

---

Ort, Datum

Name der Probandin/des Probanden

---

Ort, Datum

Name der Versuchsleitern

## 8.3 Fragebögen

### Die LANSS Schmerzskala

Code \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Diese Schmerzskala hilft uns festzustellen ob die Nerven, die ihre Schmerzsignale weiterleiten, richtig funktionieren. Es ist wichtig dies festzustellen, da dann möglicherweise andere Behandlungen für die Therapie Ihrer Schmerzen eingesetzt werden.

#### A. Schmerzfragebogen

- Denken Sie darüber nach wie sich Ihre Schmerzen in der letzten Woche angefühlt haben.
  - Bitte kreuzen Sie an ob die untenstehenden Schmerzbeschreibungen Ihre Schmerzen genau beschreiben.
- 1) Fühlen sich Ihre Schmerzen wie eine seltsame, fremde, unangenehme Empfindung auf Ihrer Haut an? Worte wie stechend, prickelnd, kribbelnd beschreiben diese Empfindungen.
    - NEIN - Mein Schmerz fühlt sich nicht so an.
    - JA - Ich habe diese Empfindungen häufig.
  - 2) Sieht die Haut wegen Ihrer Schmerzen anders als sonst aus? Worte wie fleckig, marmoriert oder eher rote oder rosa Haut könnten das Aussehen beschreiben.
    - NEIN - Mein Schmerz wirkt sich nicht auf meine Hautfarbe aus.
    - JA - Ich habe bemerkt, dass meine Haut durch den Schmerz anders als normal aussieht.
  - 3) Machen Schmerzen die betroffene Haut übermäßig empfindlich für Berührung? Diese unnormale Empfindlichkeit könnte man so beschreiben, dass Sie unangenehme Empfindungen verspüren, wenn Sie die Haut leicht berühren oder wenn Sie enge Kleidung tragen.
    - NEIN - Mein Schmerz macht die Haut in dieser Gegend nicht übermäßig empfindlich.
    - JA - Meine Haut ist in dieser Gegend übermäßig berührungsempfindlich.
  - 4) Kommen Ihre Schmerzen plötzlich und in Anfällen ohne jeglichen Grund wenn Sie ruhig sind? Wörter wie elektrische Schocks, blitzartig und durchzuckend beschreiben diese Empfindungen.
    - NEIN - Mein Schmerz fühlt sich nicht so an.
    - JA - Ich habe diese Empfindungen häufig.

- 5) Fühlen sich Ihre Schmerzen so an als ob sich die Hauttemperatur im schmerzhaften Gebiet ungewöhnlich verändert hat? Wörter wie heiß und brennend beschreiben die Empfindung.
- NEIN - Ich habe diese Empfindungen nicht wirklich.
  - JA - Ich habe diese Empfindungen ziemlich häufig

## **B. Prüfung der Empfindlichkeit**

Die Empfindlichkeit der Haut kann man prüfen, indem man das vom Schmerz betroffene Gebiet mit einer Stelle vergleicht, die nicht schmerzhaft ist und die dem betroffenen Gebiet gegenüber(z.B. auf der anderen Körperseite) oder daneben liegt und dort auf das Auftreten von Allodynie und eine veränderte Schwelle auf Nadelstiche achtet.

- 6) Allodynie

Untersuchen Sie die Reaktion, die auftritt wenn Sie mit einem Wattebausch im nicht-schmerzhaften und im schmerzhaften Gebiet über die Haut streichen. Wenn bei der Berührung normale Empfindungen am nicht-schmerzhaften Ort, jedoch Schmerzen oder unangenehme Empfindungen (Kribbeln, Übelkeit) am Schmerzort auftreten, dann ist Allodynie vorhanden.

- NEIN - Ich habe normale Empfindungen in beiden Gebieten.
- JA - Allodynie tritt nur im Schmerzgebiet auf.

- 7) Veränderte Schwelle auf Nadelstiche

Bestimmen Sie die Schwelle auf Nadelstiche, indem Sie die Reaktion auf eine 3 G-Kanüle, die innerhalb einer 2 ml fassenden Spritze angebracht ist und die sanft auf der Haut aufgesetzt wird, im nicht-schmerzhaften und im schmerzhaften Gebiet. Wenn ein scharfer Nadelstich im nicht-schmerzhaften Gebiet verspürt wird, die Empfindung im schmerzhaften Gebiet jedoch anders ist, z.B. keine oder nur eine stumpfe Empfindung auftritt (erhöhte Schwelle für Nadelstiche) oder eine sehr schmerzhafte Empfindung auftritt (verminderte Schwelle), dann ist die Nadelstichschwelle verändert. Wenn der Nadelstich in beiden Gebieten nicht verspürt wird, dann setzen Sie die Spritze auf die Kanüle, um das Gewicht zu erhöhen und wiederholen Sie den Test.

- NEIN - gleiche Empfindung in beiden Gebieten.
- JA - veränderte Schwelle für Nadelstiche im schmerzhaften Gebiet



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN  
INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND  
VERHALTENSNEUROBIOLOGIE  
Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen  
Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

### Schmerzfragebogen (MPI-D)

#### MPI-D, Teil 1

In diesem Abschnitt stellen wir Fragen zu Ihrem Schmerzproblem und dazu, wie die Schmerzen Ihr Leben beeinflussen. Unter jeder Frage ist eine 7teilige Skala. Bitte lesen Sie jede Frage und machen Sie dann ein Kreuz in das Feld, das am besten Ihrer Antwort entspricht.

Beispiel:

Wie aufgeregt sind Sie, wenn Sie zum Zahnarzt gehen?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt nicht aufgeregt						äußerst aufgeregt

Falls Sie überhaupt nicht aufgeregt sind, wenn Sie zum Zahnarzt gehen, machen Sie ein Kreuz in das Feld mit der 0.

Falls Sie äußerst aufgeregt sind, kreuzen Sie die 6 an.

Niedrige Zahlen bedeuten weniger und höhere mehr Aufgeregtheit.

1. Schätzen Sie das Ausmaß Ihrer derzeitigen Schmerzen ein (jetzt im Moment)!

0	1	2	3	4	5	6
keine Schmerzen						der extremste Schmerz, den ich je erlebt habe

2. Wie sehr behindert Sie der Schmerz durchschnittlich bei täglichen Aktivitäten?

0	1	2	3	4	5	6
der Schmerz behindert mich überhaupt nicht						der Schmerz behindert mich sehr stark

3. Wie sehr beeinträchtigt der Schmerz Ihre Arbeitsfähigkeit?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt keine Beeinträchtigung			extreme Beeinträchtigung durch die Schmerzen			

Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie nicht wegen Ihrer Schmerzen, sondern aus anderen Gründen nicht mehr arbeiten.

4. Wie sehr beeinträchtigen die Schmerzen die Freude und Zufriedenheit, die Sie aus Ihren sozialen Kontakten und Freizeitaktivitäten schöpfen?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung			extreme Beeinträchtigung			

5. Wieviel Unterstützung oder Hilfe erhalten Sie von Ihrem Partner (Ihrer Bezugsperson) im Hinblick auf Ihr Schmerzproblem?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt keine Unterstützung			äußerst viel Unterstützung			

6. Stufen Sie Ihre allgemeine Stimmung in der letzten Woche ein!

0	1	2	3	4	5	6
äußerst schlechte Stimmung			äußerst gute Stimmung			

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in der letzten Woche (im Durchschnitt)?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt nicht stark			äußerst stark			

8. Wie stark wirkt sich der Schmerz auf Ihre Fähigkeit aus, an Freizeit- und sozialen Aktivitäten teilzunehmen?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung			extreme Beeinträchtigung			

9. Wie sehr haben sich die Schmerzen auf die Zufriedenheit ausgewirkt, die Sie bei Unternehmungen mit Ihrer Familie erleben?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung						extreme Beeinträchtigung

10. Wieviel Sorgen macht sich Ihr Partner um Sie wegen Ihrer Schmerzen?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt keine Sorgen						äußerst große Sorgen

11. Wieviel Kontrolle hatten Sie Ihrer Meinung nach über Ihr Leben in der letzten Woche?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt keine Kontrolle						äußerst hohe Kontrolle

12. Wie sehr leiden Sie unter Ihren Schmerzen?

0	1	2	3	4	5	6
ich leide überhaupt nicht						ich leide äußerst stark

13. Wie sehr beeinträchtigen die Schmerzen Ihre Beziehung zum Partner, zur Familie oder zur Bezugsperson?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung						extreme Beeinträchtigung

14. Wie sehr beeinträchtigen die Schmerzen Ihre Arbeitsfreude und Arbeitszufriedenheit?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung						extreme Beeinträchtigung

Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie zur Zeit nicht arbeiten.

15. Wieviel Aufmerksamkeit schenkt Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) Ihrem Schmerzproblem?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt keine Aufmerksamkeit			äußerst große Aufmerksamkeit			

16. Wie gut konnten Sie in der letzten Woche Ihrer Meinung nach mit Ihren Problemen umgehen?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt nicht			äußerst gut			

17. Wieviel Kontrolle glauben Sie über Ihre Schmerzen zu haben?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt keine Kontrolle			sehr viel Kontrolle			

18. Wie sehr beeinträchtigen Ihre Schmerzen Ihre Fähigkeit, im Haushalt zu arbeiten?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung			extreme Beeinträchtigung			

19. Wie gut konnten Sie in der letzten Woche mit Belastungen (Stress) in Ihrem Leben umgehen?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt nicht gut			äußerst gut			

20. Wie sehr beeinträchtigt der Schmerz Ihre Fähigkeit, Pläne für alle Arten von Aktivitäten zu machen?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung			extreme Beeinträchtigung			

21. Wie gereizt waren Sie in der letzten Woche?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt nicht gereizt			äußerst gereizt			

22. Wie sehr beeinträchtigen Ihre Schmerzen Ihre Beziehungen zu Freunden und Bekannten?

0	1	2	3	4	5	6
keine Beeinträchtigung			extreme Beeinträchtigung			

23. Wie angespannt oder ängstlich waren Sie in der letzten Woche?

0	1	2	3	4	5	6
überhaupt nicht angespannt und ängstlich			äußerst angespannt und ängstlich			

**MPI-D, Teil 2**

Wenn Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) weiß, daß Sie Schmerzen haben, wie reagiert er/sie dann? Bitte machen Sie ein Kreuz in das Feld, das am besten angibt, wie oft Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) die angegebene Reaktion zeigt, wenn Sie Schmerzen haben!

Bitte beantworten Sie alle Fragen.

1. fragt mich, was er/sie tun kann, um zu helfen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

2. verhält sich gereizt mir gegenüber

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

3. übernimmt meine Aufgaben und Pflichten

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

4. spricht mit mir über etwas Anderes, um mich von den Schmerzen abzulenken

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

5. drückt ihre/seine Enttäuschung (Frustration) mir gegenüber aus

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

6. versucht mich dazu zu bringen, mich auszuruhen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

7. versucht mich dazu zu bringen, etwas zu tun, aktiv zu sein

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

8. wird ärgerlich mit mir

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

9. ermutigt mich, an einem Hobby zu arbeiten

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

10. bringt mir etwas zu essen oder zu trinken

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

11. schaltet den Fernseher (oder das Radio) ein, um mich vom Schmerz abzulenken

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

**MPI-D, Teil 3**

Im folgenden finden Sie eine Liste mit 18 alltäglichen Tätigkeiten. Bitte geben Sie an, wie oft Sie jede dieser Tätigkeiten ausüben, indem Sie ein Kreuz in das entsprechende Feld machen.  
Bitte lassen Sie keine Frage aus!

## 1. Geschirr spülen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 2. Rasen mähen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie keinen Rasen haben.

## 3. zum Essen gehen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 4. einkaufen gehen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 5. im Garten arbeiten

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie keinen Garten haben.

## 6. Ins Kino/Theater/Konzert gehen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 7. Freunde besuchen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 8. beim Saubermachen im Haus helfen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 9. am Auto arbeiten

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie kein Auto haben.

## 10. eine Mahlzeit vorbereiten

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 11. Auto waschen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie kein Auto haben.

## 12. einen Ausflug machen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 13. in einen Park gehen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## 14. Wäsche waschen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

15. Reparaturen im Haus durchführen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

16. sich sexuell betätigen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

17. einen kurzen Spaziergang machen

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

18. sich sportlich betätigen (z. B. schwimmen gehen)

0	1	2	3	4	5	6
nie						sehr oft

## Schmerzepfindungsskala

Die nachfolgenden Aussagen beschreiben die Schmerzepfindung genauer. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, inwieweit die vorgegebene Empfindung auf Ihre Schmerzen zutrifft.

	trifft nicht zu	trifft ein wenig zu	trifft weitgehend zu	trifft genau zu
Teil A				
1. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>quälend</b> .	①	②	③	④
2. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>grausam</b> .	①	②	③	④
3. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>erschöpfend</b> .	①	②	③	④
4. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>heftig</b> .	①	②	③	④
5. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>mörderisch</b> .	①	②	③	④
6. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>elend</b> .	①	②	③	④
7. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>schauderhaft</b> .	①	②	③	④
8. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>scheußlich</b> .	①	②	③	④
9. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>schwer</b> .	①	②	③	④
10. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>entnervend</b> .	①	②	③	④
11. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>marternd</b> .	①	②	③	④
12. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>furchtbar</b> .	①	②	③	④
13. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>unerträglich</b> .	①	②	③	④
14. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>lähmend</b> .	①	②	③	④
Teil B				
15. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>schneidend</b> .	①	②	③	④
16. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>klopfend</b> .	①	②	③	④
17. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>brennend</b> .	①	②	③	④
18. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>reißend</b> .	①	②	③	④
19. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>pochend</b> .	①	②	③	④
20. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>glühend</b> .	①	②	③	④
21. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>stechend</b> .	①	②	③	④
22. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>hämmernd</b> .	①	②	③	④
23. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>heiß</b> .	①	②	③	④
24. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>durchstoßend</b> .	①	②	③	④
25. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>dumpf</b> .	①	②	③	④
26. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>drückend</b> .	①	②	③	④
Teil C				
27. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>ziehend</b> .	①	②	③	④
28. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>pulsierend</b> .	①	②	③	④
29. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>einschiessend</b> .	①	②	③	④
30. Ich empfinde meine Schmerzen als <b>elektrisierend</b> .	①	②	③	④

## Deutsche Version des „Pain Disability Index“

**Anleitung:** Im folgenden interessiert uns das Ausmaß, in dem Sie in verschiedenen Bereichen des Lebens durch Ihre Schmerzen beeinträchtigt werden. Mit anderen Worten: Wie sehr hindern Sie die Schmerzen ein normales Leben zu führen? Beurteilen Sie jeweils den **gesamten** Einfluß, den die Schmerzen **gegenwärtig** besitzen. Berücksichtigen Sie nicht nur jene Zeiten, in denen die Schmerzen am schlimmsten sind.

Wir bitten Sie, für jeden der aufgeführten sieben Lebensbereiche die Zahl anzukreuzen, die die typische Stärke Ihrer Behinderung beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, dass alle Tätigkeiten, die Sie normalerweise ausführen würden, durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt oder verhindert werden.

### 1. Familiäre oder häusliche Verpflichtungen

Dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Es umfasst die Hausarbeit und die Wahrnehmung von Aufgaben um das Haus (z.B. Gartenarbeit) sowie Besorgungen und Gefälligkeiten für andere Familienmitglieder (z.B. die Kinder in die Schule bringen).

keine Behinderung	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">0</td> <td style="padding: 2px 10px;">1</td> <td style="padding: 2px 10px;">2</td> <td style="padding: 2px 10px;">3</td> <td style="padding: 2px 10px;">4</td> <td style="padding: 2px 10px;">5</td> <td style="padding: 2px 10px;">6</td> <td style="padding: 2px 10px;">7</td> <td style="padding: 2px 10px;">8</td> <td style="padding: 2px 10px;">9</td> <td style="padding: 2px 10px;">10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	völlige Behinderung
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			

### 2. Erholung

Dieser Bereich umfasst Hobbies, Sport und ähnliche Freizeitaktivitäten.

keine Behinderung	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">0</td> <td style="padding: 2px 10px;">1</td> <td style="padding: 2px 10px;">2</td> <td style="padding: 2px 10px;">3</td> <td style="padding: 2px 10px;">4</td> <td style="padding: 2px 10px;">5</td> <td style="padding: 2px 10px;">6</td> <td style="padding: 2px 10px;">7</td> <td style="padding: 2px 10px;">8</td> <td style="padding: 2px 10px;">9</td> <td style="padding: 2px 10px;">10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	völlige Behinderung
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			

### 3. Soziale Aktivitäten

Dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten. Er schließt Feste, Theater- und Konzertbesuche, essen gehen und andere soziale Aktivitäten ein.

keine Behinderung	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">0</td> <td style="padding: 2px 10px;">1</td> <td style="padding: 2px 10px;">2</td> <td style="padding: 2px 10px;">3</td> <td style="padding: 2px 10px;">4</td> <td style="padding: 2px 10px;">5</td> <td style="padding: 2px 10px;">6</td> <td style="padding: 2px 10px;">7</td> <td style="padding: 2px 10px;">8</td> <td style="padding: 2px 10px;">9</td> <td style="padding: 2px 10px;">10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	völlige Behinderung
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			

### 4. Beruf

Dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben. Er schließt unbezahlbare Arbeiten, wie die einer Hausfrau oder die eines Praktikanten ein.

keine Behinderung	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">0</td> <td style="padding: 2px 10px;">1</td> <td style="padding: 2px 10px;">2</td> <td style="padding: 2px 10px;">3</td> <td style="padding: 2px 10px;">4</td> <td style="padding: 2px 10px;">5</td> <td style="padding: 2px 10px;">6</td> <td style="padding: 2px 10px;">7</td> <td style="padding: 2px 10px;">8</td> <td style="padding: 2px 10px;">9</td> <td style="padding: 2px 10px;">10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	völlige Behinderung
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			

### 5. Sexualleben

## Anhang

---

Dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens.

<b>keine Behinderung</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>völlige Behinderung</b>
------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	--------------------------------

### 6. Selbstversorgung

Dieser Bereich umfasst Aktivitäten, die Selbstständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen (sich waschen, sich anziehen, Auto fahren, usw), und bei denen man nicht auf fremde Hilfe angewiesen ist.

<b>keine Behinderung</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>völlige Behinderung</b>
------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	--------------------------------

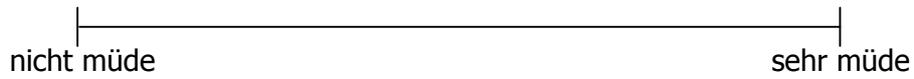
### 7. Lebensnotwendige Tätigkeiten

Dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie essen, schlafen und atmen. Er ist grundlegend für die anderen Lebensbereiche.

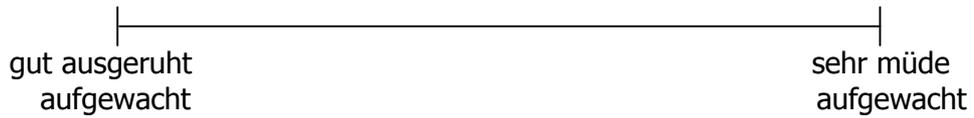
<b>keine Behinderung</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>völlige Behinderung</b>
------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	--------------------------------



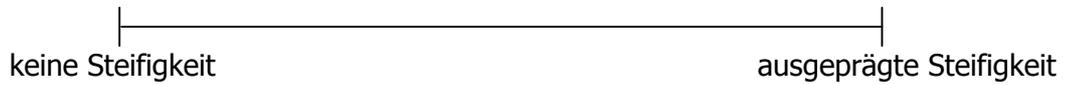
6. Wie müde sind Sie gewesen?



7. Wie müde habe Sie sich am Morgen nach dem Aufstehen gefühlt?



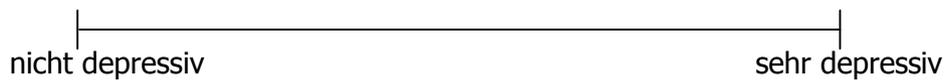
8. Wie schlimm war Ihre Steifigkeit?



9. Wie nervös oder aufgeregt haben Sie sich gefühlt?



10. Wie depressiv haben Sie sich gefühlt?



Vielen Dank!



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN  
INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND  
VERHALTENSNEUROBIOLOGIE  
Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen  
Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

### Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)

Wir führen ständig ein inneres Zwiegespräch mit uns selbst. z.B.... wir ermuntern uns, bestimmte Dinge zu tun; wir tadeln uns, wenn wir einen Fehler gemacht haben; oder wir loben uns für gute Leistungen. Auch wenn wir Schmerzen haben, gehen uns bestimmte Gedanken durch den Kopf – andere, als wenn es uns gut geht. Im folgenden finden Sie typische Gedanken von Menschen, die Schmerzen haben. Bitte lesen Sie jede der folgenden Feststellungen durch und geben Sie an, wie häufig Ihnen dieser Gedanke durch den Kopf geht, wenn Sie Schmerzen haben, Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Feld der nachstehenden Skala, die von 0 (fast nie) bis 5 (fast immer) geht.

	Das denke ich...					
	fast nie				fast immer	
1. Wenn ich ruhig bleibe und mich entspanne, geht es mir besser.	0	1	2	3	4	5
2. Diese Schmerzen halte ich nicht mehr aus.	0	1	2	3	4	5
3. Ich kann gegen meine Schmerzen selbst etwas tun.	0	1	2	3	4	5
4. Egal was ich auch tue, ich kann doch nichts ändern an meinen Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
5. Ich muss mich jetzt entspannen.	0	1	2	3	4	5
6. Ich werde schon damit fertig.	0	1	2	3	4	5
7. Ich muss schnell ein Schmerzmittel nehmen.	0	1	2	3	4	5
8. Es wird bald wieder besser werden.	0	1	2	3	4	5
9. Das hört ja nie mehr auf.	0	1	2	3	4	5
10. Ich bin ein hoffnungsloser Fall.	0	1	2	3	4	5
11. Es gibt noch schlimmere Dinge als meine Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
12. Ich schaffe das schon.	0	1	2	3	4	5
13. Wann wird es wieder schlimmer?	0	1	2	3	4	5
14. Die Schmerzen machen mich fertig.	0	1	2	3	4	5
15. Ich kann nicht mehr.	0	1	2	3	4	5
16. Diese Schmerzen machen mich noch verrückt.	0	1	2	3	4	5
17. Ablenkung hilft am besten.	0	1	2	3	4	5
18. Ich kann mir selbst helfen.	0	1	2	3	4	5



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN  
INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND  
VERHALTENSNEUROBIOLOGIE  
Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen  
Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

### Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Kontrollüberzeugungen (FSK)

Im folgenden finden Sie einige Einstellungen und Reaktionen zum chronischen Schmerz, die andere Patienten geäußert haben. Bitte geben Sie jeweils an, ob Sie der Äußerung zustimmen oder nicht, indem Sie ein Kreuz in das zutreffende Feld der untenstehenden Skala machen, die von 0 (trifft gar nicht zu) bis 5 (trifft sehr zu) reicht.

	trifft gar nicht zu			trifft sehr zu		
	0	1	2	3	4	5
1. Ich kann meine Schmerzen vorhersehen. Es gibt Warnsignale.	0	1	2	3	4	5
2. Egal, was ich auch tue, ich kann meine Schmerzen selbst nicht beeinflussen.	0	1	2	3	4	5
3. Psychische Belastungen verschlimmern meine Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
4. Ich kann meine Schmerzen selbst lindern.	0	1	2	3	4	5
5. Wenn ich Schmerzen habe, helfen nur noch Medikamente oder ein Besuch beim Arzt.	0	1	2	3	4	5
6. Ich betrachte meine Schmerzen als Herausforderung.	0	1	2	3	4	5
7. Ich lasse mich von meinen Schmerzen nicht unterkriegen und kämpfe dagegen an.	0	1	2	3	4	5
8. Gegen meine Schmerzen bin ich machtlos.	0	1	2	3	4	5
9. Schmerzen sind ein Schicksalsschlag, den man erdulden muss.	0	1	2	3	4	5
10. Ich glaube nicht, dass ich selbst etwas gegen meine Schmerzen tun kann.	0	1	2	3	4	5
11. Ich versuche meine Schmerzen so oft wie möglich zu vergessen.	0	1	2	3	4	5
12. Ich mache mir Sorgen über die Zukunft wegen meiner Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
13. Ich habe früher versucht, etwas gegen meine Schmerzen zu unternehmen, aber ich habe es aufgegeben, da es keinen Erfolg brachte.	0	1	2	3	4	5
14. Am besten werde ich mit den Schmerzen fertig, wenn ich versuche, mich abzulenken.	0	1	2	3	4	5
15. Ich habe gelernt, mit meinen Schmerzen zu leben.	0	1	2	3	4	5



**EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN**  
**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND  
VERHALTENSNEUROBIOLOGIE**  
**Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen**  
Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

## Fragebogen zu schmerzbezogener Vigilanz und Aufmerksamkeit

	nie			immer		
	0	1	2	3	4	5
1. Ich bin sehr schmerzempfindlich.	0	1	2	3	4	5
2. Ich nehme plötzliche oder vorübergehende Veränderungen von Schmerzen bewußt wahr.	0	1	2	3	4	5
3. Unterschiede in der Stärke der Schmerzen bemerke ich sofort.	0	1	2	3	4	5
4. Die Wirkung von Medikamenten auf Schmerzen fällt mir sofort auf.	0	1	2	3	4	5
5. Veränderungen von Ort oder Stärke der Schmerzen fallen mir schnell auf.	0	1	2	3	4	5
6. Ich konzentriere mich vollkommen auf schmerzhafte Empfindungen.	0	1	2	3	4	5
7. Mir fallen Schmerzen auch dann auf, wenn ich mit anderen Dingen beschäftigt bin.	0	1	2	3	4	5
8. Mir fällt es leicht, Schmerzen zu ignorieren.	0	1	2	3	4	5
9. Wenn Schmerzen beginnen oder stärker werden, fällt mir das sofort auf.	0	1	2	3	4	5
10. Wenn ich etwas mache, was die Schmerzen verstärkt, dann achte ich als erstes darauf, wie sehr die Schmerzen zugenommen haben.	0	1	2	3	4	5
11. Mir fällt sofort auf, wenn sich die Schmerzen verringern.	0	1	2	3	4	5
12. Mir scheinen Schmerzen leichter aufzufallen als anderen.	0	1	2	3	4	5
13. Ich achte sehr auf Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
14. Ich achte genauestens auf die Stärke von Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
15. Schmerzen beschäftigen mich überaus stark.	0	1	2	3	4	5
16. Ich beschäftige mich nicht mit Schmerzen.	0	1	2	3	4	5

## TSK-DE

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir untersuchen, wie Sie selbst zu Ihren Schmerzen stehen.

**Bitte geben Sie an, in welchem Maß Sie der vorgegebenen Aussage zustimmen. Bitte kreuzen Sie dafür bei jeder Frage das entsprechende Kästchen an. (Ein Kreuz pro Frage.)**

		Überhaupt <u>nicht</u> einver- standen	Mehr oder weniger <u>nicht</u> einverstand en	Mehr oder weniger einverstand en	Völlig einver- stande n
(TSKD1)	1. Ich habe Angst davor, dass ich mich möglicherweise verletze, wenn ich Sport treibe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD2)	2. Wenn ich versuchen würde, mich über die Schmerzen hinweg zu setzen, würden sie noch schlimmer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD3)	3. Mein Körper sagt mir, dass ich etwas sehr Schlimmes habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD4)	4. Meine Schmerzen würden vermutlich gelindert werden, wenn ich Sport treiben würde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD5)	5. Mein Gesundheitszustand wird von anderen nicht ernst genug genommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD6)	6. Wegen des Schmerzproblems ist mein Körper für den Rest meines Lebens gefährdet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD7)	7. Schmerz bedeutet immer, dass ich mich verletzt habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD8)	8. Nur weil etwas meine Schmerzen verstärkt, bedeutet das nicht, dass es gefährlich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD9)	9. Ich habe Angst, dass ich mich versehentlich verletzen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD10)	10. Die sicherste Art, zu verhindern, dass meine Schmerzen schlimmer werden, ist einfach darauf zu achten, dass ich keine unnötigen Bewegungen mache.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD11)	11. Ich hätte nicht so viel Schmerzen, wenn nicht etwas bedenkliches in meinem Körper vor sich ginge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(TSKD12)	12. Auch wenn ich Schmerzen habe, würde es mir besser gehen, wenn ich körperlich aktiv wäre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anhang

---

- |          |  |                          |                          |                          |                          |
|----------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| (TSKD13) | 13. Meine Schmerzen sagen mir, wann ich mit dem Training aufhören muss, um mich nicht zu verletzen.        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (TSKD14) | 14. Für jemand in meinem Gesundheitszustand ist es wirklich nicht ratsam, körperlich aktiv zu sein.        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (TSKD15) | 15. Ich kann nicht all die Dinge tun, die gesunde Menschen machen, da ich mich zu leicht verletzen könnte. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (TSKD16) | 16. Auch wenn mir etwas starke Schmerzen bereitet, denke ich nicht, dass es tatsächlich gefährlich ist.    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (TSKD17) | 17. Niemand sollte Sport treiben müssen, wenn er / sie Schmerzen hat.                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## PASS-DE

**Menschen, die Schmerzen empfinden, entwickeln verschiedene Vorgehensweisen, um auf diesen Schmerz zu reagieren. Wir wüßten gerne, was Sie tun und denken, wenn Sie Schmerzen haben.**

**Bitte benutzen Sie die numerische Skala, um anzugeben, wie häufig Sie den unten aufgeführten Gedanken oder Tätigkeiten nachgehen. Kreuzen Sie bitte für jeden Punkt eine Zahl von 0 (NIE) bis 5 (IMMER) an.**

		<i>Nie</i>					<i>Immer</i>						
		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
(PASSD1)	1. Ich glaube, wenn mein Schmerz zu stark wird, wird er nie wieder abnehmen.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD2)	2. Ich bin nicht beunruhigt, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD3)	3. Wenn ich Schmerzen habe, versuche ich mich so wenig wie möglich zu bewegen.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD4)	4. Ich beginne zu Schwitzen, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD5)	5. Wenn ich Schmerzen verspüre, befürchte ich, dass etwas Schlimmes geschehen wird.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD6)	6. Meine Gedanken sind beunruhigend und angespannt, sobald Schmerzen auftreten.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD7)	7. Wenn ich starke Schmerzen verspüre, gehe ich sofort ins Bett.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD8)	8. Auch wenn ich Schmerzen habe, weiß ich, dass es mir gut geht.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD9)	9. Mein Körper wird schwach, wenn ich Schmerzen verspüre.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD10)	10. Ich fühle mich orientierungslos und verwirrt, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD11)	11. Wenn der Schmerz schlimm wird, rufe ich meinen Arzt oder gehe in die Notaufnahme des Krankenhauses.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD12)	12. Ich beginne zu zittern, wenn ich etwas tue, das die Schmerzen verstärkt.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD13)	13. Wenn ich Schmerzen verspüre, habe ich Angst zu sterben.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD14)	14. Ich kann nicht klar denken, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD15)	15. Ich beende jede Aktivität sobald ich spüre, dass der Schmerz anfängt.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD16)	16. Auch wenn ich etwas tue, das Schmerzen verursacht, weiß ich, dass die Schmerzen später nachlassen.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD17)	17. Schmerz scheint mein Herz zum Klopfen oder Rasen zu bringen.	0	1	2	3	4	5						
(PASSD18)	18. Ich glaube, ich habe ein ernst zu nehmendes medizinisches Problem, das mein Arzt nicht entdeckt hat.	0	1	2	3	4	5						

## Anhang

		Nie					Immer
(PASSD19)	19. Sobald Schmerzen auftreten, nehme ich Medikamente, um diese zu verringern.	0	1	2	3	4	5
(PASSD20)	20. Ich verspüre einen Druck oder Beklemmung in der Brust, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD21)	21. Wenn ich Schmerzen habe, glaube ich, dass ich ernsthaft krank sein könnte.	0	1	2	3	4	5
(PASSD22)	22. Während schmerzhafter Zeiten ist es schwierig für mich, an etwas anderes als die Schmerzen zu denken.	0	1	2	3	4	5
(PASSD23)	23. Ich vermeide wichtige Aktivitäten, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD24)	24. Wenn ich Schmerzen spüre, fühle ich mich schwindelig oder matt.	0	1	2	3	4	5
(PASSD25)	25. Schmerzen zu haben ist schrecklich.	0	1	2	3	4	5
(PASSD26)	26. Wenn ich Schmerzen habe, denke ich dauernd über den Schmerz nach.	0	1	2	3	4	5
(PASSD27)	27. Ich nehme Medikamente, wenn ich weiß, dass ich etwas tun muss, was normalerweise die Schmerzen verstärkt.	0	1	2	3	4	5
(PASSD28)	28. Ich habe Schwierigkeit, Luft zu holen, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD29)	29. Ich fürchte mich davor, Schmerzen zu verspüren.	0	1	2	3	4	5
(PASSD30)	30. Ich werde von unerwünschten Gedanken belästigt, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD31)	31. Wenn die Möglichkeit besteht, etwas zu tun, was mir Spaß macht, tue ich es, auch wenn es Schmerzen auslöst.	0	1	2	3	4	5
(PASSD32)	32. Schmerz bereitet mir Übelkeit.	0	1	2	3	4	5
(PASSD33)	33. Wenn der Schmerz stärker wird, glaube ich, dass ich gelähmt oder stärker beeinträchtigt werden könnte.	0	1	2	3	4	5
(PASSD34)	34. Ich finde es schwer, mich zu konzentrieren, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD35)	35. In Zeiten heftiger Schmerzen suche ich eine Bestätigung, dass ich gesundheitlich in Ordnung bin.	0	1	2	3	4	5
(PASSD36)	36. Ich finde es schwierig, den Körper nach einer Schmerzperiode wieder zu beruhigen.	0	1	2	3	4	5
(PASSD37)	37. Ich bin besorgt, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD38)	38. Mein Magen drückt, wenn ich Schmerz verspüre.	0	1	2	3	4	5
(PASSD39)	39. Ich versuche Aktivitäten, die Schmerz hervorrufen, zu vermeiden.	0	1	2	3	4	5
(PASSD40)	40. Ich kann ziemlich klar denken, auch wenn ich starke Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5

**Stai-State**

Code-Nr.:	
Datum:	

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und kreuzen Sie diejenige Ziffer an, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d.h. **in diesem Augenblick** fühlen. Es gibt keine richtigen und keine falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und wählen Sie diejenige Antwort aus, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

	<i>überhaupt nicht</i>	<i>ein wenig</i>	<i>ziemlich</i>	<i>sehr</i>
1. Ich bin ruhig.	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen.	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt.	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert.	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst.	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt.	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, daß etwas schief gehen könnte.	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht.	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt.	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl.	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher.	1	2	3	4
12. Ich bin nervös.	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig.	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft.	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt.	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden.	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt.	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt.	1	2	3	4
19. Ich bin froh.	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt.	1	2	3	4

## Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV)

### ACQ

Code-Nr. \_\_\_\_\_

In diesem Fragebogen finden Sie einige Gedanken oder Ideen, die Ihnen durch den Kopf gehen könnten, wenn Sie nervös oder ängstlich sind.

1. Bitte geben Sie durch Ankreuzen der entsprechenden Ziffer an, wie oft jeder der folgenden Gedanken vorkommt, wenn Sie nervös oder ängstlich sind. Die Ziffern bedeuten folgendes:

- 1 = Der Gedanke kommt nie vor.
- 2 = Der Gedanke kommt selten vor.
- 3 = Der Gedanke kommt ungefähr die Hälfte der Zeit vor, wenn ich nervös oder ängstlich bin.
- 4 = Der Gedanke kommt gewöhnlich vor.
- 5 = Der Gedanke kommt immer vor.

2. Bitte geben Sie auch an, welche drei Gedanken am häufigsten vorkommen, indem Sie jeweils den ganzen Satz unterstreichen.

	nie	selten	Hälfte der Zeit	gewöhnlich	immer
1. Ich muß mich gleich übergeben.	1	2	3	4	5
2. Ich werde in Ohnmacht fallen.	1	2	3	4	5
3. Ich muß einen Hirntumor haben.	1	2	3	4	5
4. Ich werde einen Herzanfall bekommen.	1	2	3	4	5
5. Ich werde ersticken.	1	2	3	4	5
6. Ich werde mich lächerlich benehmen.	1	2	3	4	5
7. Ich werde blind werden.	1	2	3	4	5
8. Ich werde mich nicht kontrollieren können.	1	2	3	4	5
9. Ich werde jemandem etwas antun.	1	2	3	4	5
10. Ich werde einen Schlaganfall bekommen.	1	2	3	4	5
11. Ich werde verrückt werden.	1	2	3	4	5
12. Ich werde schreien.	1	2	3	4	5
13. Ich werde Unsinn reden oder stammeln.	1	2	3	4	5
14. Ich werde vor Angst erstarren.	1	2	3	4	5
15. Andere Gedanken, die hier nicht aufgeführt sind (bitte angeben)	1	2	3	4	5
_____					
_____					
_____					
_____					

+  +  +  +

Σ

Anzahl Items

Gesamtmittelwert

BSQ

Code-Nr. \_\_\_\_\_

In diesem Fragebogen finden Sie eine Liste bestimmter Körperempfindungen, die auftreten könnten, wenn Sie nervös sind oder wenn Sie sich in einer Situation befinden, die Ihnen Angst macht.

1. Bitte geben Sie an, wieviel Angst Sie vor diesen Empfindungen haben, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen. Benutzen Sie folgende fünf Abstufungen von »nicht beunruhigt« bis »extrem ängstlich«:

- 1 = Nicht beunruhigt oder ängstlich durch diese Empfindung.
- 2 = Ein wenig ängstlich durch diese Empfindung.
- 3 = Mittelmäßig ängstlich durch diese Empfindung.
- 4 = Sehr ängstlich durch diese Empfindung.
- 5 = Extrem ängstlich durch diese Empfindung.

2. Bitte geben Sie durch Unterstreichen an, welche drei Körperempfindungen Sie in Ihrem Leben am schwierigsten finden. Dies wären die beunruhigenden Empfindungen, die am häufigsten vorkommen.

	gar nicht	ein wenig	mittel- mäßig	sehr	extrem
1. Herzklopfen	1	2	3	4	5
2. Druck oder ein schweres Gefühl in der Brust	1	2	3	4	5
3. Taubheit in Armen und Beinen	1	2	3	4	5
4. Kribbeln in den Fingerspitzen	1	2	3	4	5
5. Taubheit in einem anderen Teil Ihres Körpers	1	2	3	4	5
6. Gefühl, keine Luft zu bekommen	1	2	3	4	5
7. Schwindel	1	2	3	4	5
8. Verschwommene oder verzerrte Sicht	1	2	3	4	5
9. Übelkeit	1	2	3	4	5
10. Flaues Gefühl im Magen	1	2	3	4	5
11. Gefühl, einen Stein im Magen zu haben	1	2	3	4	5
12. Einen Kloß im Hals haben	1	2	3	4	5
13. Weiche Knie	1	2	3	4	5
14. Schwitzen	1	2	3	4	5
15. Trockene Kehle	1	2	3	4	5
16. Sich desorientiert oder verwirrt fühlen	1	2	3	4	5
17. Sich abgelöst vom eigenen Körper fühlen	1	2	3	4	5
18. Andere (bitte angeben)	1	2	3	4	5

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

+  +  +  +

Σ

Anzahl Items

Gesamtmittelwert

MI

Code-Nr.

Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie aus Angst oder Unbehagen die folgenden Situationen und Plätze vermeiden. Geben Sie einmal das Ausmaß Ihrer Vermeidung an, wenn Sie von einer Person begleitet werden, zu der Sie Vertrauen haben, und das andere Mal, wenn Sie allein sind.

Benutzen Sie dabei die folgenden Zahlen: 1 = Vermeide niemals.  
 2 = Vermeide selten.  
 3 = Vermeide ungefähr die Hälfte der Zeit.  
 4 = Vermeide meistens.  
 5 = Vermeide immer.

Schreiben Sie für jede Situation oder jeden Platz jeweils eine Zahl dafür, daß Sie **begleitet** werden, und eine Zahl dafür, daß Sie **allein** sind. Falls eine Situation Sie nicht betrifft, lassen Sie die Zeile leer.

**Plätze:**

1. Kinos oder Theater
2. Supermärkte
3. Schul- oder Ausbildungsräume
4. Kaufhäuser
5. Gaststätten
6. Museen
7. Fahrstühle
8. Säle oder Stadien
9. Parkhäuser oder -garagen
10. Hohe Plätze - wie hoch?
11. Geschlossene Räume (z.B. Tunnel)
12. Offene Plätze - außen (z.B. Straßen, Höfe)
13. Offene Plätze - innen (z.B. große Räume, Hallen)

**begleitet**


**allein**


- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.
- 13.

**Fahren mit:**

14. Bussen
15. Zügen
16. U-Bahnen
17. Flugzeugen
18. Schiffen
19. Autos - überall
20. Autos - auf Autobahnen/Landstraßen

**begleitet**


**allein**


- 14.
- 15.
- 16.
- 17.
- 18.
- 19.
- 20.

**Situationen:**

21. Schlange stehen
22. Brücken überqueren
23. Parties, Feste oder Zusammenkünfte
24. Auf der Straße gehen
25. Zu Hause allein sein
26. Weit weg von zu Hause sein
27. Menschenmengen
28. Andere

**begleitet**


**allein**


- 21.
- 22.
- 23.
- 24.
- 25.
- 26.
- 27.
- 28.

welche?

**ADS-K**

Code: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht/entsprochen hat.

Antworten:            0        selten oder überhaupt nicht    (weniger als 1 Tag)  
                              1        manchmal                            (1 bis 2 Tage lang)  
                              2        öfters                                (3 bis 4 Tage lang)  
                              3        meistens, die ganze Zeit        (5 bis 7 Tage lang)

	selten	manchmal	öfters	meistens
Während der letzten Woche ...	0	1	2	3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. war ich deprimiert/niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. war alles anstrengend für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. hatte ich Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. habe ich schlecht geschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. war ich fröhlich gestimmt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. habe ich weniger als sonst geredet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. fühlte ich mich einsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. habe ich das Leben genossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. war ich traurig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. konnte ich mich zu nichts aufraffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

$$\begin{aligned} \Sigma \text{ po } \square & \quad + \Sigma \text{ neg } \square = \Sigma \text{ ADS } \square \\ \Sigma \text{ pos } \square & \quad - 6,5 \times \Sigma \text{ neg } \square = \text{LK} \square \end{aligned}$$

SCL-90

Code-Nr. \_\_\_\_\_

Sie finden im nachstehenden Fragebogenteil eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte entscheiden Sie bei jeder einzelnen Frage, wie stark Sie durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind, und zwar während der vergangenen sieben Tage bis heute. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort "den besten Eindruck" machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz: in das Kästchen unter der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen Sie versehentliche Antworten bitte durch, und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an. Bitte beantworten Sie jede Frage!

Wie sehr litten Sie unter ... ?

0 = überhaupt nicht  
 1 = ein wenig  
 2 = ziemlich  
 3 = sehr  
 4 = sehr stark

0 1 2 3 4

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 1. Kopfschmerzen   | <input type="checkbox"/> |
| 2. Nervosität oder innerem Zittern   | <input type="checkbox"/> |
| 3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht aus dem Kopf gehen | <input type="checkbox"/> |
| 4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen   | <input type="checkbox"/> |
| 5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität   | <input type="checkbox"/> |
| 6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen  | <input type="checkbox"/> |
| 7. der Idee, daß irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat  | <input type="checkbox"/> |
| 8. dem Gefühl, daß andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten schuld sind                                 | <input type="checkbox"/> |
| 9. Gedächtnisschwierigkeiten   | <input type="checkbox"/> |
| 10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit  | <input type="checkbox"/> |
| 11. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein  | <input type="checkbox"/> |
| 12. Herz- und Brustschmerzen   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße   | <input type="checkbox"/> |
| 14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken                                   | <input type="checkbox"/> |
| 15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen   | <input type="checkbox"/> |
| 16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört   | <input type="checkbox"/> |
| 17. Zittern  | <input type="checkbox"/> |

Wie sehr litten Sie unter ... ?

0 = überhaupt nicht  
 1 = ein wenig  
 2 = ziemlich  
 3 = sehr  
 4 = sehr stark

0 1 2 3 4

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 18. dem Gefühl, daß man den meisten Leuten nicht trauen kann                | <input type="checkbox"/> |
| 19. schlechtem Appetit  | <input type="checkbox"/> |
| 20. Neigung zum Weinen  | <input type="checkbox"/> |
| 21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht | <input type="checkbox"/> |
| 22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden                        | <input type="checkbox"/> |
| 23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund                                      | <input type="checkbox"/> |
| 24. Gefühlsausbrüchen, denen gegenüber Sie machtlos waren                   | <input type="checkbox"/> |
| 25. Befürchtungen, wenn Sie allein aus dem Haus gehen                       | <input type="checkbox"/> |
| 26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge                                    | <input type="checkbox"/> |
| 27. Kreuzschmerzen  | <input type="checkbox"/> |
| 28. dem Gefühl, daß es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen                  | <input type="checkbox"/> |
| 29. Einsamkeitsgefühlen   | <input type="checkbox"/> |
| 30. Schwermut   | <input type="checkbox"/> |
| 31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen                       | <input type="checkbox"/> |
| 32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren                            | <input type="checkbox"/> |
| 33. Furchtsamkeit   | <input type="checkbox"/> |
| 34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen  | <input type="checkbox"/> |
| 35. der Idee, daß andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen         | <input type="checkbox"/> |

Wie sehr litten Sie unter ... ?

0 = überhaupt nicht  
 1 = ein wenig  
 2 = ziemlich  
 3 = sehr  
 4 = sehr stark

0 1 2 3 4

- 36. dem Gefühl, daß andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind
- 37. dem Gefühl, daß die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können
- 38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, daß alles richtig wird
- 39. Herzklopfen oder Herzjagen
- 40. Übelkeit oder Magenverstimmung
- 41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen
- 42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)
- 43. dem Gefühl, daß andere Sie beobachten oder über Sie reden
- 44. Einschlafschwierigkeiten
- 45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun
- 46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden
- 47. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug
- 48. Schwierigkeiten beim Atmen
- 49. Hitzewallungen oder Kälteschauern
- 50. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden
- 51. Leere im Kopf
- 52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen
- 53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben
- 54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft
- 55. Konzentrationsschwierigkeiten
- 56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen

Wie sehr litten Sie unter ... ?

0 = überhaupt nicht  
 1 = ein wenig  
 2 = ziemlich  
 3 = sehr  
 4 = sehr stark

0 1 2 3 4

- 57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein
- 58. Schweregefühl in Armen oder Beinen
- 59. Gedanken an den Tod und ans Sterben
- 60. dem Drang, sich zu überessen
- 61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden
- 62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind
- 63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen
- 64. frühem Erwachen am Morgen
- 65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeiten wie Berühren, Zählen, Waschen
- 66. unruhigem oder gestörtem Schlaf
- 67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern
- 68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen
- 69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen
- 70. Abneigung gegen Menschenmengen, z.B. beim Einkaufen oder im Kino
- 71. einem Gefühl, daß alles sehr anstrengend ist
- 72. Schreck- oder Panikanfällen
- 73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit
- 74. immer wieder in Erörterungen und Auseinandersetzungen zu geraten
- 75. Nervosität, wenn Sie allein gelassen werden
- 76. mangelnder Anerkennung ihrer Leistungen durch andere
- 77. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind

Wie sehr litten Sie unter ... ?

- 0 = überhaupt nicht
- 1 = ein wenig
- 2 = ziemlich
- 3 = sehr
- 4 = sehr stark

0 1 2 3 4

- 78. so starker Ruhelosigkeit, daß Sie nicht stillsitzen können
- 79. dem Gefühl, wertlos zu sein
- 80. dem Gefühl, daß Ihnen etwas Schlimmes passieren wird
- 81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen
- 82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen
- 83. dem Gefühl, daß die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden

Wie sehr litten Sie unter ... ?

- 0 = überhaupt nicht
- 1 = ein wenig
- 2 = ziemlich
- 3 = sehr
- 4 = sehr stark

0 1 2 3 4

- 84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind
- 85. dem Gedanken, daß Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten
- 86. schreckerregenden Gedanken und Vorstellungen
- 87. dem Gedanken, daß etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist
- 88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können
- 89. Schuldgefühlen
- 90. dem Gedanken, daß irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND  
VERHALTENSNEUROBIOLOGIE

Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen

Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

### Kurzer Fragebogen zu Belastungen (KFB)

Im folgenden finden Sie einige ergänzende Fragen zu Ihrer derzeitigen Lebenssituation. Bitte kreuzen Sie an, inwieweit die jeweilige Feststellung auf Sie zutrifft. Falls sie genau zutrifft, kreuzen Sie bitte die 5 an, falls sie überhaupt nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte die 0 an; und falls Ihre Antwort dazwischen liegt, kreuzen Sie die 1,2,3, oder 4 an, je nachdem, wie sehr Sie der Feststellung zustimmen.

1. Ich habe viele Freunde	0	1	2	3	4	5
2. Ich fühle mich ständig unter Druck bei meiner Arbeit.	0	1	2	3	4	5
3. Ich bin mit meinem Familienleben sehr zufrieden.	0	1	2	3	4	5
4. Ich bin mit meiner Partnerschaft (meinem Verhältnis zur Bezugsperson) sehr zufrieden.	0	1	2	3	4	5
5. Meine Arbeit ist belastend.	0	1	2	3	4	5
6. Ich lasse mich leicht von kleinen Problemen überwältigen.	0	1	2	3	4	5
7. Ich bin mit meinen sozialen Kontakten zufrieden.	0	1	2	3	4	5
8. Ich fühle mich oft unter Druck.	0	1	2	3	4	5
9. Ich habe oft Streit mit meinem Partner (meiner Bezugsperson).	0	1	2	3	4	5
10. Ich fühle mich oft einsam.	0	1	2	3	4	5
11. Es fällt mir schwer, mit Streß umzugehen.	0	1	2	3	4	5
12. In meiner Familie gibt es viele Auseinandersetzungen.	0	1	2	3	4	5
13. Ich verstehe mich gut mit meinem Partner.	0	1	2	3	4	5
14. Ich habe viele soziale Kontakte.	0	1	2	3	4	5
15. Es fällt mir schwer, Probleme im Alltag zu bewältigen.	0	1	2	3	4	5
16. Meine Partnerschaft (Beziehung zur wichtigsten Bezugsperson) ist glücklich.	0	1	2	3	4	5