

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik - Klinikum Großhadern
der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. M. Dieterich

Auswirkung zerebellärer Läsionen auf die Schmerzempfindung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria Sophie Kühnel
aus München
2016

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Beate Auerbeck
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Shahnaz Chr. Azad
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel, FACR
Tag der mündlichen Prüfung:	14.01.2016

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	7
2. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund	10
2.1. Das Kleinhirn	10
2.1.1. Anatomie und Funktion	10
2.1.2. Ischämischer Insult des Kleinhirns	19
2.2. Grundlagen der Schmerzwahrnehmung	20
2.3. Kleinhirn und Schmerz	26
3. Methode	31
3.1. Probanden	31
3.1.1. Patientenkollektiv	32
3.1.2. Kontrollkollektiv	33
3.2. Studienablauf	35
3.2.1. Neurologische Untersuchung	35
3.2.2. Psychologische Testverfahren	37
3.2.3. Experimentelle Schmerzmessung	39
3.2.3.1. Thermische Schmerztestung	40
a) Hitzeschmerzschwellen	40
b) Bewertung überschwelliger Hitzereize	41
3.2.3.2. Mechanische Schmerztestung	42
a) Bewertung von Prinprick-Reizen	42
b) Pinprick-Windup	43
c) Druckschmerzschwellen	43

3.2.3.3.	Endogene Schmerzmodulation	44
a)	Offset-Analgesie	44
b)	Placebo-Analgesie	45
3.3.	Datenanalyse	47
4.	Ergebnisse	50
4.1.	Probanden	50
4.2.	Neurologische Untersuchung	52
4.3.	Psychologische Testverfahren	53
4.4.	Experimentelle Schmerzmessung	54
4.4.1.	Thermische Schmerztestung	54
a)	Hitzeschmerzschwellen	54
b)	Bewertung überschwelliger Hitzereize	55
4.4.2.	Mechanische Schmerztestung	57
a)	Pinprick-Einzelreize	57
b)	Pinprick-Reizserie	57
c)	Pinprick-Windup	58
d)	Druckschmerzschwellen	58
4.4.3.	Endogene Schmerzmodulation	59
a)	Offset-Analgesie	59
b)	Placebo-Analgesie	60
4.4.4.	Analyse von Einflussfaktoren	61
a)	Angst und Depression	61
b)	Seit dem Kleinhirnfarkt vergangene Zeit	63
c)	Zerebelläre Ataxie	63
d)	Infarktlokalisation	64

5. Diskussion	65
5.1. Akute Schmerzwahrnehmung bei Patienten nach Kleinhirnfarkt	65
5.2. Endogene Schmerzmodulation bei Patienten nach Kleinhirnfarkt	67
5.3. Einfluss von Angst und Depression auf die Schmerz- wahrnehmung bei Patienten nach Kleinhirnfarkt	70
5.4. Ausblick	71
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	78
Danksagung	
Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Außenansicht des Kleinhirns	17
Abbildung 2: Verschaltung innerhalb der Kleinhirnrinde	18
Abbildung 3: Schema der afferenten und efferenten Kleinhirnbahnen	18
Abbildung 4: Übersicht über die aufsteigenden und absteigenden Schmerzbahnen	25
Abbildung 5: Lokalisation der Kleinhirnfarkte	34
Abbildung 6: Hitzeschmerzschwellen	55
Abbildung 7: Überschwellige Hitzereize	56
Abbildung 8: Pinprick-Einzelreize und -Reizserie, sowie Windup-Ratio (WUR)	58
Abbildung 9: Druckschmerzschwellen	58
Abbildung 10: Offset-Analgesie	59
Abbildung 11: Placebo-Analgesie	61

Tabellen:

Tabelle 1: Charakteristika: Alter, Geschlecht und Infarktlokalisierung	50
Tabelle 2. Charakteristika der Kleinhirnfarkte	51
Tabelle 3: Neurologische Untersuchung	52
Tabelle 4: Psychologische Testverfahren	53
Tabelle 5: Thermische Schmerztestung	54
Tabelle 6: Mechanische Schmerztestung	57
Tabelle 7: Placebo-Analgesie	60
Tabelle 8: Korrelationen der experimentellen Schmerzmessung mit Angst und Depression	62
Tabelle 9: Einfluss von Depression und Angst auf den Gruppenunterschied in der experimentellen Schmerzmessung	62

Tabelle 10: Korrelationen der experimentellen Schmerzmessung mit der seit dem Kleinhirninfarkt vergangene Zeit und der zerebellären Ataxie	63
Tabelle 11: Einfluss der Infarktlokalisation auf den Gruppenunterschied in der experimentellen Schmerzmessung	64

Abkürzungsverzeichnis

°C	Temperatur in Grad Celcius
Abb.	Abbildung
A(a)	Arteria(e)
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AICA	Arteria inferior anterior cerebelli (engl: anterior inferior cerebellar artery)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
CCAS	Cerebellar cognitive affective syndrome (Zerebelläres kognitiv-affektives Syndrom)
CE	Communauté Européenne (Europäische Gemeinschaft)
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CRD	colorectal distension (Kolorektale Dehnung)
CT	Computertomographie
DLH	D,L-Homocysteinsäure
DLPFC	Dorsolateraler prefrontaler Kortex
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
EEG	Elektroenzephalografie
et al.	et alii (und andere)
e.V.	eingetragener Verein
ff.	folgende
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (Hospital Angst- und Depressionsskala)
Hz	Hertz
IASP	International Association for the Study of Pain (Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes)

fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
kg	Kilogramm
kg/cm ² s	Dyn (Kraft)
mm	Millimeter
mN	Millinewton
MMSE	Mini-Mental State Examination (Mini-Mental Status Test)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Modular Sensory Analyzer (Modularer sensorischer Analysator)
msec	Millisekunde
MW	Mittelwert
Ncl/Ncll.	Nucleus/Nuclei
NRS	Numerischen Rating-Skala
NS	nozizeptor-spezifisch
p.	Page
PAG	Periaquäduktale Grau
PCS	Pain Catastrophizing Scale (Skala zur Schmerzkatastrophisierung)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PICA	Arteria inferior posterior cerebelli (engl: anterior posterior cerebellar artery)
PSDC	Postsynaptic dorsal column pathway (postsynaptischer dorsaler Hinterstrang des Rückenmarks)
PSQ	Pain Sensitivity Questionnaire (Schmerzempfindlichkeits-Fragebogen)
QST	Quantitativ sensorischen Testung
rtPA	recombinant tissue-type plasminogen activator (Gewebespezifischer Plasminogenaktivator)

rACC	Rostraler anteriorer cingulärer Kortex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RVM	Rostrale ventrolaterale Medulla
s	Sekunde
S 1	Primär somatosensorischer Kortex
S 2	Sekundär somatosensorischer Kortex
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (Skala für Beurteilung und Bewertung von Ataxie)
SCA	Arteria superior cerebelli (engl: superior cerebellar artery)
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
sgACC	Subgenual anterior cingulate cortex (subgenualer anteriorer Gyrus cinguli)
SEM	Standard error of mean (Standardfehler)
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VDT	Vibration detection threshold (Vibrationsschwelle)
VLMS	Voxel-basiertes Symptom-Läsion Mapping
WDR	Wide-dynamic-range
WUR	Windup-Ratio
z.B.	zum Beispiel

ZNS Zentrales Nervensystem

< kleiner als

> größer als

1. Einleitung

Im Juni 2013 veröffentlichte die Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. im Rahmen des "2. Aktionstages gegen den Schmerz" Daten und Fakten, die veranschaulichen welche zentrale Bedeutung "Schmerz" in der Medizin und Gesellschaft hat. So liegt die Häufigkeit chronischer Schmerzen in Deutschland bei ca. 10-20 % (8-16 Millionen Menschen). 50 % der Betroffenen geben an, dass der Schmerz direkte Auswirkungen auf ihren Beschäftigungsstatus habe. Durchschnittlich 18 % der Patienten sind aufgrund ihres Gesundheitszustands nicht in der Lage zu arbeiten und 42 % haben das Gefühl in der Ausübung ihrer Arbeit beeinträchtigt zu sein. Über ein Drittel der Patienten sehen auch negative Auswirkungen auf ihr Zusammenleben mit Freunden und Familie, bzw. fühlen sich gesellschaftlich isoliert. Insgesamt resultiert aus den direkten und indirekten Kosten eine volkswirtschaftliche Belastung von 20,5 – 28,7 Milliarden Euro pro Jahr (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V., 2013).

Trotz dieser großen medizinischen und gesellschaftlichen Bedeutung ist vieles über die der Schmerzwahrnehmung zugrunde liegenden Mechanismen noch unbekannt und unverstanden. Aktuell weiß man, dass Schmerz eine eigene Sinnesmodalität ist, an deren Entstehung und Verarbeitung nicht nur spezifische Sinnesrezeptoren, die Nozizeptoren, sondern auch spezifische Leitungsbahnen und zahlreiche zentrale Hirnstrukturen beteiligt sind (Klinke et al., 2005, p. 655). So ist der Thalamus, der den größten Teil des Zwischenhirns bildet, eine wichtige synaptische Umschaltstation. Er besitzt Integrations-, Koordinations- und Modulationsfähigkeit für ankommende periphere nozizeptive Signale, die dann unter anderem zur Großhirnrinde und zum limbischen System weitergeleitet werden (Düring, 2001, p. 34; Standl, 2010, p. 14 ff.; Treede, 2001, p. 54 ff.). Anhand bildgebender Verfahren wurden die an der Schmerzverarbeitung beteiligten kortikalen Regionen dargestellt (Düring, 2001, p. 34). Dazu

gehören der primär und sekundär somatosensorische Kortex, der präfrontale Kortex und die Inselregion. Der primär somatosensorische Kortex (S1) besitzt die Fähigkeit die Reizintensität zu bestimmen und den Reiz somatotopisch zuzuordnen. Die Aufgabe des sekundär somatosensorischen Kortex (S2) bei der Schmerzverarbeitung ist noch nicht gänzlich geklärt. Er scheint nozizeptive Impulse mit anderen sensorischen Informationen zu integrieren. Auch die Funktion des präfrontalen Kortex ist noch nicht vollständig bekannt. Man geht davon aus, dass Schmerzreize hier kognitiv eingeordnet und bewertet werden. Die Inselregion stellt eine Verbindung zum limbischen System her (Standl, 2010, p. 16 ff.; Treede, 2001, p. 55), zu dem z.B. das vordere Cingulum sowie der Hippocampus und umgebende Strukturen gehören. Es ist für die emotionale Bewertung des Schmerzereignisses, sowie für Lernprozesse und Gedächtnisbildung verantwortlich (Standl, 2010, p. 19 ff.). Auch der Hirnstamm ist an der nozizeptiven Verarbeitung beteiligt. So sind das im Mittelhirn lokalisierte periaquäduktale Grau (PAG), sowie die rostrale ventrolaterale Medulla (RVM) und Kerngebiete aus der Formatio reticularis wichtige Zentren der absteigenden endogenen Schmerzmodulation.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die nozizeptive Verarbeitung eines der am komplexesten vernetzten Systeme unseres Körpers ist, an dem große Anteile des Zentralen Nervensystems (ZNS) beteiligt sind.

Es stellt sich die Frage inwieweit eine weitere Struktur des ZNS, das Kleinhirn, ebenfalls eine Rolle bei der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung spielt.

Mit Hinblick auf die Tatsache, dass in den letzten Jahren immer weitere nicht-motorische Funktionen des Kleinhirnes entdeckt und bestätigt wurden, erscheint eine Beteiligung an der Schmerzverarbeitung möglich (Stoodley et al., 2009). In der Tat lieferten sowohl Tierversuche als auch Humanstudien bereits Hinweise auf eine

Beteiligung des Kleinhirnes an der Nozizeption wie auch an der endogenen Schmerzmodulation (s.u.). Der experimentelle Beleg am Menschen steht bisher noch aus. Daraus ergibt sich das Thema der vorliegenden Studie, in der Patienten mit Kleinhirnläsionen mit gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Schmerzwahrnehmung verglichen wurden. Die Ergebnisse der Arbeit sind in *Pain* publiziert (Ruscheweyh et al., 2014).

2. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

2.1. Das Kleinhirn

2.1.1. Anatomie und Funktion

Das Kleinhirn (Cerebellum) liegt in der hinteren Schädelgrube, oberhalb und dorsal der Pons und der Medulla oblongata. Es wird von dem Tentorium cerebelli, einer Duplikatur der Dura mater, überdacht und somit vom Großhirn abgegrenzt (Trepel, 2012, p. 157).

Anatomisch setzt es sich aus zwei Hemisphären (laterale Zonen) zusammen, sowie aus dem dazwischen liegenden Kleinhirnwurm, dem Vermis (mediale Zone) (Bähr et al., 2009, p. 240) (Abb.1). Kaudal vom Vermis, auf der ventralen Seite, befindet sich ein paariges Gebilde, der Flocculus. Dieser ist über den Nodulus, einer stilartigen Struktur nach medial mit dem unteren Teil des Kleinhirnwurms verbunden. Beide Strukturen zusammen bilden den Lobus flocculonodularis. Die Kleinhirnhemisphären sind aufgeteilt in den Lobus anterior und, von diesem durch die Fissura prima abgegrenzt, den Lobus posterior. Schließlich kann man das Kleinhirn noch in Lobuli unterteilen, die von Larsell eine alphanumerische Nomenklatur erhielten. Die Lobuli des Kleinhirnwurmes wurden in topographischer Reihenfolge mit römischen Zahlen nummeriert (I-X). Den entsprechenden Anteilen der Hemisphäre wurde ein H vorangesetzt (Kretschmann et al., 2007, p. 304; Schober et al., 1975, p. 48 ff.). Ganz kaudal neben dem Vermis, direkt im Foramen magnum, befinden sich die Kleinhirntonsillen (Tonsillae cerebelli). Sie umgeben rechts und links die Medulla oblongata (Trepel, 2012, p. 157).

Über die drei Kleinhirnstile, den Pedunculi cerebellaris superior, medius und inferior ist das Kleinhirn mit dem Hirnstamm verbunden. Darüber empfängt das Kleinhirn sowohl Afferenzen als auch Efferenzen. Außerdem ziehen sogenannte Kleinhirnsegel (Velum medullare superius und inferius) zum Mesencephalon und zur Medulla

oblongata. Diese dünnen Platten aus weißer Substanz bilden das Dach des IV. Ventrikels (Trepel, 2012, p. 157) (Abb.1). Die Oberfläche des Kleinhirns weist zahlreiche schmale, regelmäßig quer verlaufende Windungen (Foliae) auf, die durch Furchen voneinander getrennt sind (Fissurae cerebelli) (Bähr et al., 2009, p. 240).

Anhand der afferenten Faserverbindungen und hauptsächlichen Funktionen wird das Kleinhirn in drei Anteile unterteilt: Vestibulocerebellum, Spinocerebellum und Pontocerebellum (Abb. 1 und 3). Es liegt jedoch sowohl eine anatomische Überlappung und funktionelle Interaktion der Regionen als auch eine Vernetzung mit den vestibulären, spinalen und corticopontinen Bahnen vor, so dass die Trennung nicht eindeutig möglich ist (Nieuwenhuys et al., 2008, p. 826).

Das Spinocerebellum, anatomisch die paravermale und vermale Zone des Kleinhirns, erhält über den oberen Kleinhirnstiel Informationen über die Tiefensensibilität aus dem Rückenmark. Das Pontocerebellum, welches den lateralen Hemisphären entspricht, empfängt Informationen über die Bewegungsentwürfe aus dem Frontal- und Temporallappen. Diese werden zunächst in der Pons verschaltet und gelangen dann über den mittleren Kleinhirnstiel in das Kleinhirn. Das Vestibulocerebellum, anatomisch dem Lobus flocculonodularis und Teilen des Vermis entsprechend, erhält Informationen über das Gleichgewicht aus den Vestibularkernen und dem Vestibularorgan direkt über den unteren Kleinhirnstiel. Es interagiert auch mit dem visuellen System, welches mit dem Lobulus flocculonodularis als Vermittler vestibuläre Reflexe modifizieren kann. Dazu erhält das Kleinhirn auch Afferenzen aus der Sehrinde über die Pons (Bähr et al., 2009, p. 252; Saab et al., 2003).

Wie das Großhirn besitzt auch das Kleinhirn eine nach außen gewandte nervenzellhaltige Schicht, die sogenannte Rinde (Cortex), und eine im inneren liegende Schicht aus weißer Substanz, das Mark (Medulla). In der Medulla wiederum befinden

sich Ansammlungen von Nervenzellen. Es handelt sich um die vier Kleinhirnerne:
der Nucleus dentatus, Nucleus emboliformis, Nucleus globosus und Nucleus fastigii.
(Trepel, 2012, p. 160). Von diesen nehmen die Efferenzen ihren Ausgang.

Die Kleinhirnrinde (Abb. 2) besteht aus drei Schichten mit fünf verschiedenen Zelltypen. Innen liegt die Körnerschicht (Stratum granulosum) mit den Körnerzellen (glutamaterg, erregend) und den Golgizellen (GABAerg, inhibitorisch), daran anschließend liegt die Purkinjezellschicht (Stratum purkinjense) mit den Purkinjezellen (GABAerg, inhibitorisch) und schließlich die Molekularschicht (Stratum moleculare) mit Sternzellen (GABAerg, inhibitorisch) und Korbzellen (GABAerg, inhibitorisch) (Trepel, 2012, p. 160 ff.).

Zusätzlich zu den Fortsätzen der kortikalen Zellen befinden sich in der Kleinhirnrinde noch zwei afferente Fasertypen, die beide erregend sind: Die Moosfasern entstammen dem Rückenmark, der Medulla oblongata und der Pons und erreichen über den Pedunculus cerebellaris medius das Kleinhirn. Sie erregen glutaminerg die Körner- sowie indirekt die Purkinjezellen. Die Kletterfasern kommen aus dem unteren Olivenkomplex der Medulla oblongata, in dem Eingänge aus wichtigen motorischen Zentren des Zentralnervensystems zusammenlaufen (Cortex, Nucleus ruber, Formatio reticularis und Rückenmark) und erregen glutaminerg die Purkinjezellen. Beide Fasertypen geben Kollaterale zu den Kleinhirnkernen ab (Nieuwenhuys et al., 2008, p. 815 ff.).

Funktionell ist das Kleinhirn ein wichtiges Integrationszentrum für das unbewusste Erlernen, Koordinieren und Feinabstimmen von Bewegungen (Stütz-, Ziel- und Blickmotorik). Diese motorischen Aufgaben wurden dem Kleinhirn schon im 19. Jahrhundert zugeschrieben und später von Gordon Holmes bestätigt (Holmes, 1939).

Das Pontocerebellum ist für das Feinabstimmen und den reibungslosen Ablauf von willkürlichen Zielbewegungen zuständig. So gelangen Informationen über den Bewegungsplan, der im Assoziationskortex des Großhirns erstellt wurde zur weiteren Bearbeitung in das Pontocerebellum. Dieses hat die Aufgabe den Bewegungsentwurf fein abzustimmen und die Aktivität der Muskeln, die daran beteiligt sind, zu koordinieren. Der so überarbeitete Bewegungsplan wird über den Thalamus zurück an das Großhirn gesendet und gelangt von dort über die Pyramidenbahn ins Rückenmark zur Ausführung. Die Pyramidenbahn gibt Kollaterale an den unteren Olivenkomplex (Ncl. olivares inferiores) ab, der wiederum mit dem Pontocerebellum in Verbindung steht. Somit erhält dieses "eine Kopie" der Informationen, die ins Rückenmark gelangen und kann diese mit dem sensorischen Input vergleichen und gegebenenfalls erneut korrigierend eingreifen (Trepel, 2012, p. 171).

Das Spinocerebellum ist hauptsächlich für einen reibungslosen Ablauf von Stand- und Gangmotorik zuständig. Dazu erhält es Projektionen aus dem Rückenmark. Es handelt sich um Informationen über die Stellung der Extremitäten und des Rumpfes sowie den Muskeltonus. Die modulierten Informationen werden von den Kleinhirnkernen zum Ncl. ruber und zur Formatio reticularis geleitet, die dann über das Rückenmark den Muskeltonus und Bewegung beeinflussen (Dietrichs, 2008; Trepel, 2012, p. 171).

Aufgabe des Vestibulocerebellums ist die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts. Hierfür sorgt ein Reflexbogen vom Vestibularorgan zu den Vestibulariskernen und weiter in das Kleinhirn. Kleinhirnpulse gelangen wieder zurück zu den Vestibulariskernen und in die Formatio reticularis. Hierüber kann Einfluss auf die spinale Motorik und auch die Okulomotorik genommen werden (Bähr et al., 2009, p. 252; Dietrichs, 2008) (Abb. 3).

Entsprechend der Anatomie und Physiologie des Kleinhirns können je nach Lokalisation einer Läsion drei Hauptsyndrome unterschieden werden. So ist das

Kleinhirnhemisphärensyndrom Folge einer Schädigung des Pontocerebellums. Symptome sind vor allem Gliedmaßenataxie, Intentionstremor, Hypotonie, Dysdiadochokinese, sowie zerebelläre Dysarthrie. Das Kleinhirnwurmsyndrom, ein Ausfall des Spinocerebellums, verursacht Rumpf-, Stand- und Gangataxie, sowie eine deutliche Fallneigung. Eine Läsion des Flokkulus und Nodulus hat einen Blickrichtungsnystagmus, sowie Stand- und Gangataxie zur Folge (Bassetti et al., 2012, p. 24; Trepel, 2012, p. 174).

Obwohl in vielen Lehrbüchern hauptsächlich die motorische Funktion des Kleinhirns beschrieben wird, erlangten viele Forschungsgruppen die Erkenntnis, dass das Kleinhirn auch bei nicht-motorischen Prozessen eine Rolle spielt. Hinweise auf eine kognitive Funktion des Kleinhirns lieferten unter anderem Berichte über morphologische zerebelläre Veränderungen bei psychiatrisch auffälligen Patienten (Heath et al., 1979). Bei Patienten mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) konnten Vermishypoplasien nachgewiesen werden (Berquin et al., 1998). Wassink et al. beschrieben eine negative Korrelationen zwischen dem Volumen des Kleinhirns und der Dauer negativer und psychotischer Symptome sowie psychosozialer Beeinträchtigung bei schizophrenen Patienten (Wassink et al., 1999). Auch Lippmann et al. konnten durch Computertomographie (CT)- Untersuchungen einen verkleinerten Kleinhirnwurm bei Patienten mit Schizophrenie feststellen (Lippmann et al., 1982).

Weiterhin sprechen viele Läsionsstudien für eine Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Prozessen. In einer Studie von 1998 untersuchten Schmahmann et al. 20 Patienten mit zerebellären Läsionen sowohl neurologisch als auch neuropsychologisch. Des Weiteren wurde bei den Patienten ein "mental bedside testing", sowie eine Elektroenzephalografie (EEG) und Kernspintomographie (MRT)

durchgeführt. Anhand der Ergebnisse beschrieben die Autoren ein nach Kleinhirnläsionen bestehendes „cerebellar cognitive affective syndrome“ (CCAS). Das CCAS beinhaltet Störungen der Exekutivfunktionen (Planung, Arbeitsgedächtnis, abstraktes Schlussfolgern und Wortflüssigkeit) und der räumlichen Kognition (visuo-räumliche Organisation und Gedächtnis). Des Weiteren zeigten betroffene Patienten Persönlichkeitsveränderungen (Abflachung des Affekts, enthemmtes oder unangemessenes Verhalten) und auch sprachliche Schwierigkeiten (Dysprosodie, Agrammatismus). Die Defizite traten v.a. bei bilateralen und sehr großen Läsionen des Kleinhirns auf. Als Ursache für das CCAS sahen die Autoren Unterbrechungen von anatomischen Verbindungen zu Arealen des cerebralen Kortex an (Schmahmann et al., 1998).

Auch Forschungen im Bereich der Spinozerebellären Ataxien (SCAs), einer Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die zu einem Verlust der Purkinje-Zellen führen, beschrieben kognitive Veränderungen bei Patienten in den verschiedenen Stadien der Krankheit. So sind zum Beispiel Exekutivfunktionen, das Kurz- und Langzeitgedächtnis, Konzentration sowie die Sprache beeinträchtigt. SCAs sind zudem häufig mit mentaler Retardierung und Demenz assoziiert (Schmahmann, 2004).

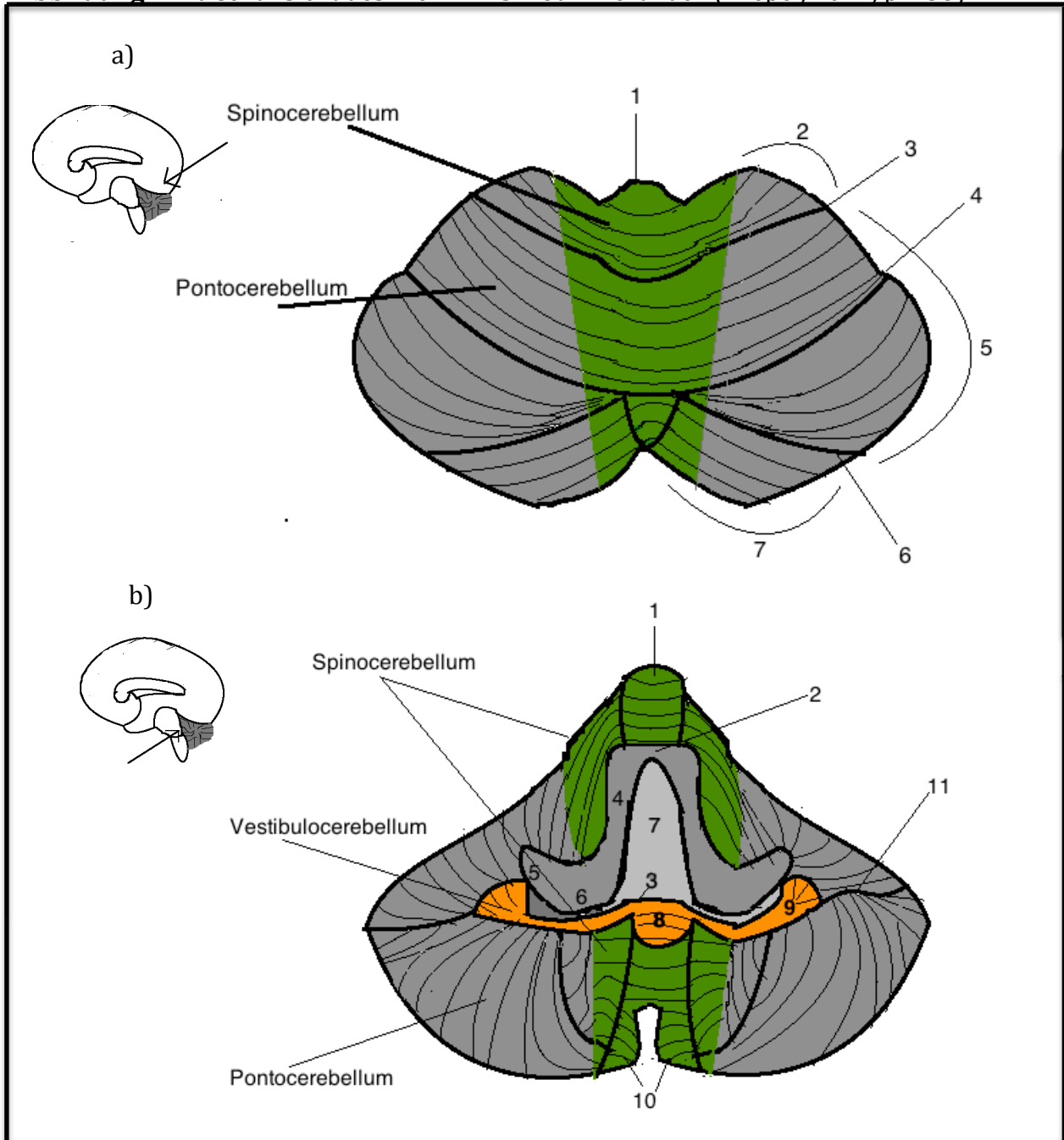
2010 fassten Timmann et al. Ergebnisse von humanen Läsionsstudien und Studien mit bildgebenden Verfahren zusammen, die Hinweise auf die Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Prozessen, wie zum Beispiel assoziativem Lernen im Bereich der Motorik, Emotion und Kognition, geben (Timmann et al., 2010).

Eine Metaanalyse von fMRI-Studien mit verschiedenen motorischen und kognitiven Paradigmen bei gesunden Probanden gab Hinweise auf eine funktionelle Topographie des Kleinhirns. Dabei wurden kognitive Funktionen, wie Sprache, Gedächtnis, räumliche Kognition und Verarbeitung von Emotionen, Persönlichkeit und Impulskontrolle insbesondere den Lobuli VI, VIIA und VIIB, sowie Crus I und II

zugeordnet (Stoodley & Schmahmann, 2009).

Die anatomische Grundlage für diese nicht-motorischen Leistungen des Kleinhirns ist die Existenz von zerebro-zerebellären Bahnen, die das Kleinhirn mit Assoziationskortex und paralimbischen Regionen verbindet (Stoodley & Schmahmann, 2009; Stoodley et al., 2010).

Abbildung 1. Außenansicht des Kleinhirns modifiziert nach (Trepel, 2012, p. 158)



a) Ansicht von rostradorsal.

1. Vermis, 2. Lobus anterior, 3. Fissura prima, 4. Fissura posterior superior, 5. Lobus posterior, 6. Fissura horizontalis, 7. Lobulus semilunaris inferior.

b) Ansicht von ventral.

1. Vermis, 2. Velum medullare superius, 3. Velum medullare inferius, 4. Pedunculus cerebellaris superior, 5. Pedunculus cerebellaris medius, 6. Pedunculus cerebellaris inferior, 7. Dach des IV. Ventrikels, 8. Nodulus, 9. Flocculus, 10. Tonsillae cerebelli, 11. Fissura horizontalis

Abbildung 2. Verschaltungen innerhalb der Kleinhirnrinde modifiziert nach (Trepel, 2012, p. 161).

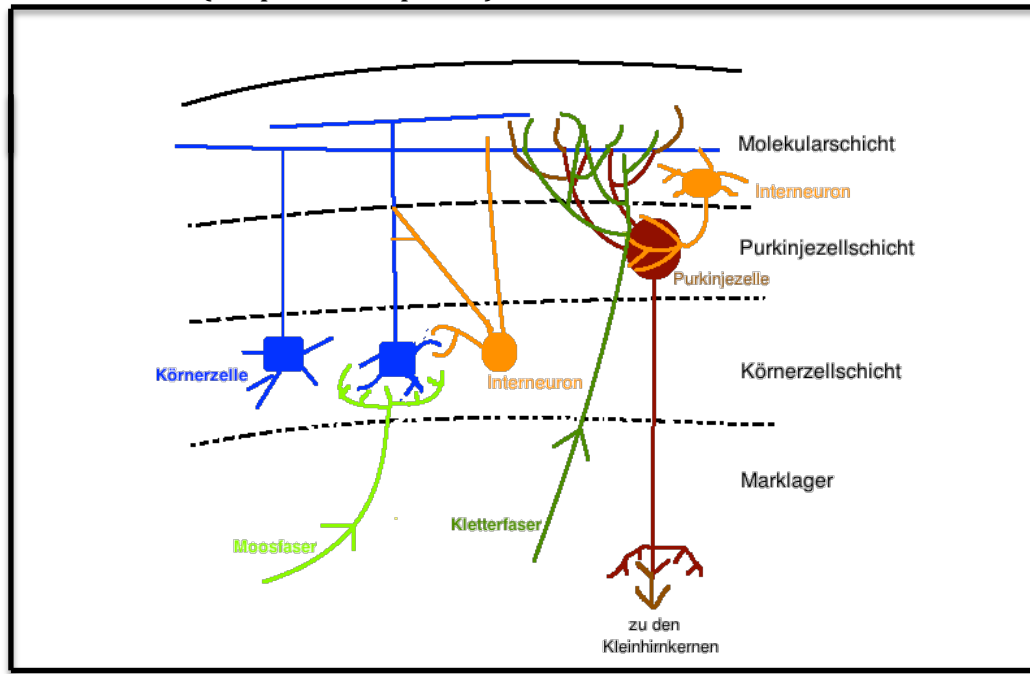
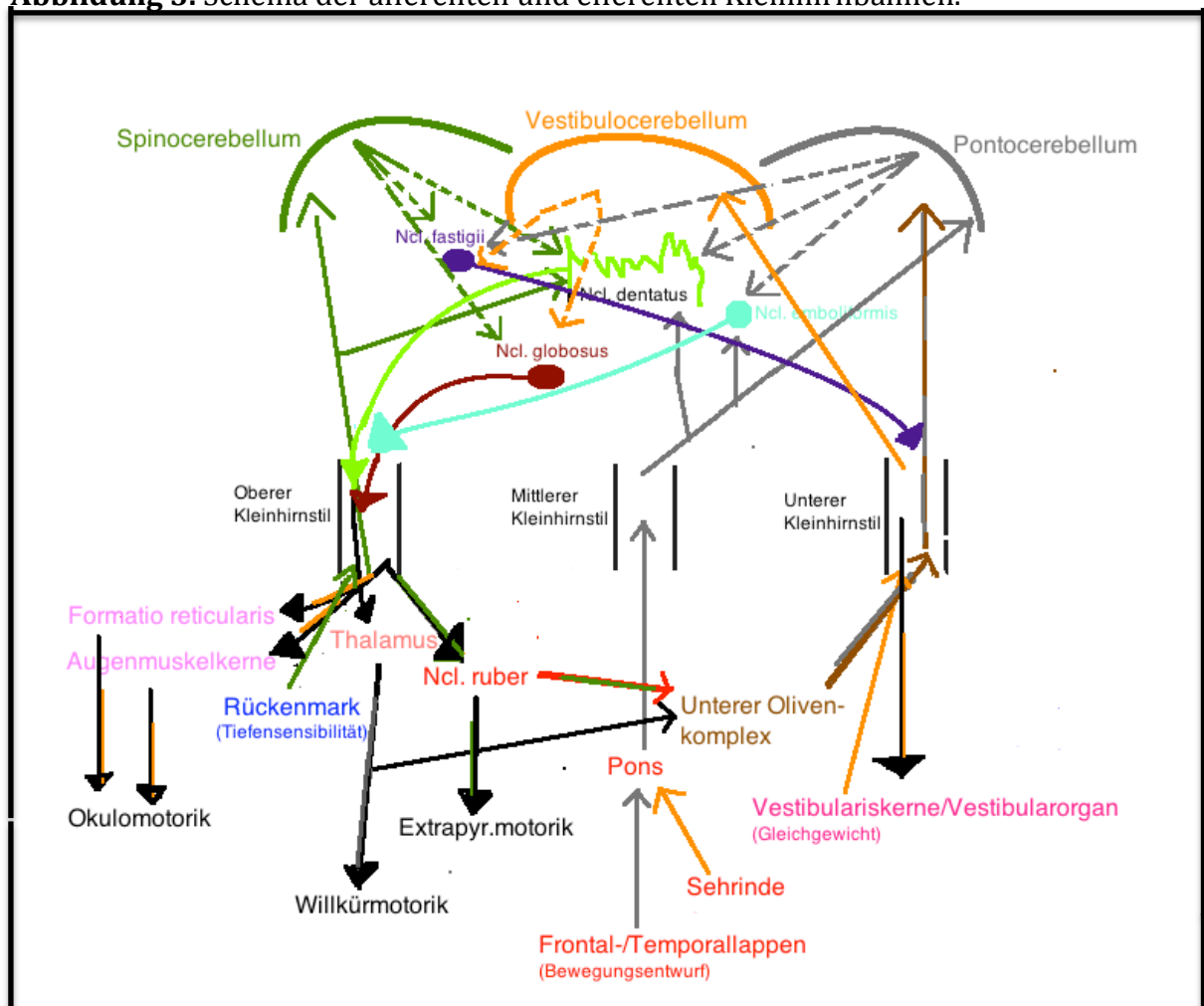


Abbildung 3. Schema der afferenten und efferenten Kleinhirnbahnen.



→ Afferenzen, → Efferenzen, ----> Verbindungen innerhalb des Kleinhirns

2.1.2. Ischämischer Insult des Kleinhirns

Zur Inzidenz der Kleinhirnininfarkte findet man unterschiedliche Angaben. So berichten einige Quellen, dass 1,5% bis 3% aller ischämischen Hirnininfarkte das Kleinhirn betreffen (Cano et al., 2012; Manto et al., 2002, p. 212). Laut anderer Quellen sind es 2% bis 15% (Hufschmidt, 2009, p. 90). Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten liegt bei 65 Jahre, zwei Drittel davon sind männlich.

Risikofaktoren für einen Kleinininfarkt sind arterielle Hypertension, Diabetes, Nikotinabusus, Hyper- und Dyslipidämie, Vorhofflimmern sowie eine durchgemachte transitorische ischämische Attacke (TIA). Es gibt zwei Hauptursachen für Kleinhirnininfarkte: Arteriosklerose und Kardioembolismus. In letzterem Fall können auch jüngere Patienten unter 40 Jahre betroffen sein, mit z.B. persistierendem Foramen ovale. Auch eine Vertebralarteriendissektion kann zu einem Kleinhirnininfarkt führen. Weniger häufig sind Vaskulitiden, Hyperkoagulabilität, Drogenabusus oder auch Migräne ursächlich für einen Kleinhirnininfarkt (Edlow et al., 2008).

Die Blutversorgung des Kleinhirns erfolgt durch die drei paarig angelegten Aa. cerebelli. Dabei gibt die A. vertebralis die A. inferior posterior cerebelli (PICA) ab, die v.a. die kaudalen Anteile des Kleinhirns versorgt. Die A. inferior anterior cerebelli (AICA) und die A. superior cerebelli (SCA) sind Äste der A. basilaris. Die Kleinhirnarterien versorgen mit ihren proximalen Abschnitten zusätzlich die lateralen Anteile der Medulla oblongata und der Pons (PICA), sowie das Innenohr (AICA) (Trepel, 2012, p. 278). Aus diesem Grund liegt bei Patienten mit proximalen Verschlüssen der Gefäße oftmals auch eine Hirnstammsymptomatik vor, die die zerebellären Symptome überdecken kann (Mattle et al., 2013, p. 138). Auch eine Innenohrsymptomatik, wie Hörverlust, ist möglich (Edlow et al., 2008).

In den meisten Studien zu Kleinhirnininfarkten war die PICA am häufigsten betroffen, gefolgt von SCA-Infarkten und den weniger häufigen AICA-Infarkten (Barth et al., 1993; Manto & Pandolfo, 2002, p. 212; Tohgi et al., 1993). Auch lag zumeist ein unilaterales Geschehen vor. So waren zum Beispiel in einer Studie mit 293 Patienten 88% der Infarkte unilateral und nur 12% bilateral (Tohgi et al., 1993).

Die klinische Manifestation von Kleinhirnininfarkten ist oft unspezifisch. Häufige Symptome sind akuter Kopfschmerz und Schwindel, Nausea, Gangunsicherheit und Dysarthrie sowie Bewusstseinsstrübung, die von Somnolenz bis Koma reichen kann. Objektiv liegt je nach betroffener Region (s.o.) eine Rumpf- und Gangataxie vor, oder eine ipsilaterale Fallneigung, Dysmetrie oder Nystagmus (Dietrichs, 2008; Edlow et al., 2008; Mattle & Mumenthaler, 2013). Aufgrund dieser recht unspezifischen Symptome besteht die Gefahr einer Fehldiagnose, wie z.B. als benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, als hypertensive Krise, gastrointestinale Infektion, zerebrale Metastasen, Enzephalopathie, Synkope oder auch einer vasovagalen Episode (Cano et al., 2012). Die MRT ist der Goldstandard für die Diagnosestellung (Edlow et al., 2008).

2.2. Grundlagen der Schmerzwahrnehmung

Laut der „International Association for the Study of Pain“ wird Schmerz als *„ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis“* definiert, *„das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“* (IASP 1994).

In den letzten Jahrzehnten etablierte sich das biopsychosoziale Schmerzmodell. Das Erleben von Schmerz wird als komplexe Reaktion betrachtet, die biologische, psychologische und soziale Komponenten beinhaltet (Bach et al., 2001, p. 128). Man geht davon aus, dass das Schmerzerleben aus mehreren Teilaspekten besteht.

Durch die sensible Verarbeitung werden dem Gehirn räumliche, zeitliche und quantitative Informationen vermittelt (sensorisch-diskriminative Komponente). Spinale Reflexe sowie kompliziertere Verhaltensmuster führen z.B. zu Wegziehen, Flucht oder auch zu Schonhaltung (motorische Komponente). Unter Beteiligung des limbischen Systems kommt es zu einer emotionalen Beurteilung des Schmerzes (affektiv-motivationale Komponente). Die Aktivierung des autonomen Nervensystems kann zu einem Anstieg von Puls und Blutdruck sowie zu vermehrtem Atemantrieb führen (vegetative Komponente). Schließlich gehen in die Bewertung des Schmerzes auch Faktoren wie frühere Erfahrungen und die situative Bedeutung ein (kognitiv-evaluative Komponente) (Treede, 2001, p. 39).

Die objektiven peripheren und zentralen neuronalen Vorgänge, die zur Schmerz-entstehung führen, werden als Nozizeption bezeichnet. Das nozizeptive System wird aus allen Nervenzellen gebildet, die der Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize dienen (Überblick siehe Abb. 4). Die ersten Neurone sind die Nozizeptoren, welche die noxischen Reize zunächst zum Rückenmark leiten. Aszendierende Rückenmarksneurone projizieren über Schmerzbahnen u.a. in das thalamokortikale System, das aus Thalamus und Großhirnrinde besteht. Letzteres erzeugt die bewusste Schmerzempfindung (Standl, 2010, p. 10; Treede, 2001, p. 39)

Bei den peripheren Mechanismen der Schmerzrezeption spielen zunächst die Nervenfaserendigungen der Nozizeptoren eine entscheidende Rolle. Diese sind darauf spezialisiert auf den Organismus potentiell schädigend wirkende Reize (thermische, mechanische oder chemische) aufzunehmen (Transmission). Chemische Reize stammen dabei von exogenen (z.B. Säure) oder von endogenen (z.B. Entzündungsmediatoren) Substanzen. Letztere spielen insbesondere beim

Entzündungsschmerz eine Rolle. Der noxische Reiz wird am Nozizeptor zunächst in eine Depolarisation und dann am Axonhügel in ein Aktionspotential umgewandelt (Transduktion, Translation) und die Erregung wird dann über afferente dünn myelinisierte A δ - und unmyelinisierte C-Fasern dem Hinterhorn des Rückenmarks zugeleitet (Treede, 2001, p. 41).

Im Rückenmark erfolgt die synaptische Umschaltung auf das zweite Neuron, das entweder ein Projektionsneuron oder auch ein lokales Interneuron sein kann (Treede, 2001, p. 49). Das Hinterhorn enthält zwei Klassen von Projektionsneuronen, die NS (nozizeptor-spezifischen)-Neurone und die WDR (wide-dynamic-range)-Neurone. Erstere werden nur von den A δ - und C-Schmerzfasern erregt. Die WDR-Neurone erhalten neben nozizeptiven Informationen auch Impulse von niedrigschwelligen Mechanorezeptoren (Standl, 2010, p. 12). Sie spielen eine wichtige Rolle für das Windup-Phänomen (s.u., (Treede, 2001, p. 51 ff.)). Die Signale gelangen entlang des Rückenmarks über verschiedene aufsteigende Trakte (spinothalamischer Trakt, spinoreticularer Trakt, spinomesencephalischer Trakt (Düring, 2001, p. 29) zum Hirnstamm und zum Thalamus. Durch weitere Umschaltung in lateralen und medialen Kerngebieten des Thalamus gelangen die nozizeptiven Impulse zu den sensorischen Projektionsfeldern der Großhirnrinde (Klinke et al., 2005, p. 661 ff.; Standl, 2010, p. 15).

Mehrere kortikale Regionen, die in die Schmerzverarbeitung und -bewertung einbezogen sind, sind in der Vergangenheit mit Hilfe von bildgebenden Verfahren dargestellt worden (Treede, 2001, p. 55). Der primäre somatosensorische Kortex (S1), der entlang des Gyrus postcentralis liegt, bekommt seine Afferenzen von den lateralen Thalamuskernen. Seine Funktion ist sensorisch-diskriminativ.

In PET-Studien konnte auch eine Aktivierung des präfrontalen Kortex bei Applikation von Schmerzreizen nachgewiesen werden (Treede, 2001, p. 55). Man geht davon aus,

dass dieser bei der kognitiven Verarbeitung des Schmerzes eine Rolle spielt (Standl, 2010, p. 18).

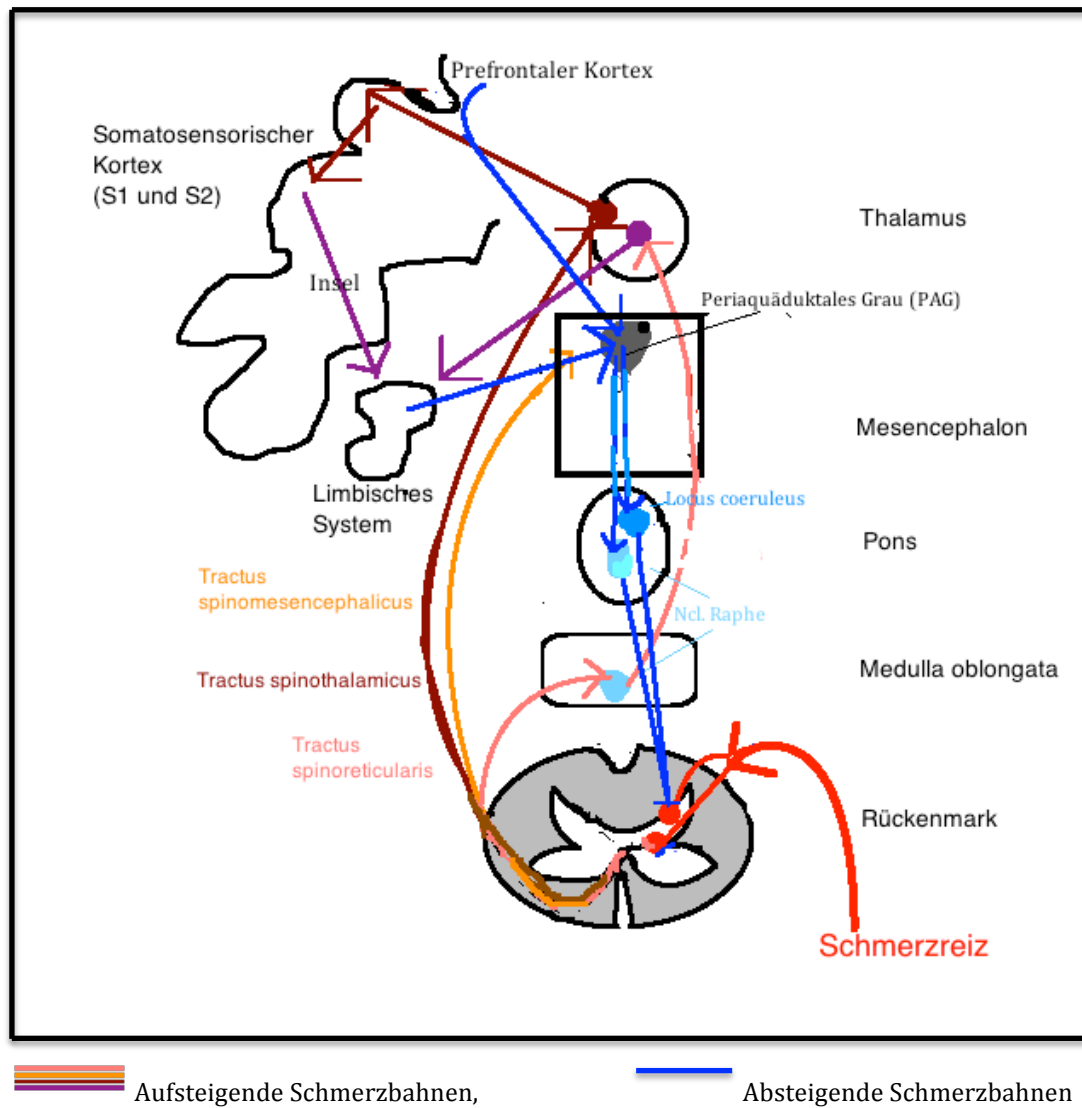
Der lateral und etwas posterior vom primär somatosensorischen Kortex (S1) liegende sekundäre somatosensorische Kortex (S2) erhält Input aus der S1-Region. Man nimmt an, dass hier nozizeptive Informationen mit anderen sensorischen Informationen verknüpft werden. Die S2-Region projiziert außerdem in die Inselregion. Diese hat Verbindungen zum limbischen System (Standl, 2010, p. 16), welches für Lernprozesse und die emotionale Bewertung des Schmerzereignisses (affektive-motivationale Komponente) verantwortlich ist. Zum limbischen System gehören Amygdala, Nucleus accumbens, Hippocampus, Fornix, die Corpora mamillaria, der Tractus mamillo-thalamicus, die vorderen Thalamuskern, sowie der Gyrus parahippocampalis und Gyrus cinguli. Es gibt Hinweise dafür, dass vor allem das vordere Cingulum dafür mitverantwortlich ist, dass Schmerz als unangenehm empfunden wird. Außerdem scheint es motorische und vegetative Antworten auf Schmerzreize zu vermitteln (Standl, 2010, p. 20). Das limbische System erhält auch Schmerzimpulse über den Tractus spinoreticulothalamicus und den medialen Thalamus (Standl, 2010, p. 20).

Der periphere nozizeptive Stimulus entspricht nicht immer dem daraus resultierenden Schmerzempfinden. So kann es z.B. passieren, dass Verletzungen als weniger schmerzhaft empfunden werden als es zu erwarten wäre. Verantwortlich für dieses Phänomen ist unter anderem die Aktivierung des absteigenden endogen schmerzhemmenden Systems (Bingel, 2010; Fields et al., 2013, p. 129 ff.) (Abb. 4). Dieses hat seinen Ursprung im zentralen Höhlengrau (Substantia grisea centralis, periaquäduktale Grau, PAG), das im Mittelhirn liegt, sowie der rostralen ventrolateralen Medulla (RVM) und Kerngebieten der Formatio reticularis, wie dem

Nucleus raphe magnus und dem Locus coeruleus. Zu einer Aktivierung des schmerzhemmenden Systems kommt es durch afferente Impulse aus dem limbischen System, v.a. der Amygdala sowie dem Hypothalamus, dem präfrontalen Kortex und dem Rückenmark. Aus den Zentren der absteigenden Schmerzhemmung steigen lange Bahnen zum Rückenmark ab. Noradrenerge Fasern aus dem Locus coeruleus und serotoninerge Fasern aus dem Nucleus raphe magnus hemmen über dorsolaterale Bahnen des Vorderseitenstranges die nozizeptiven spinalen Hinterhornneurone (Fields & Heinricher, 2013, p. 131; Standl, 2010, p. 21 ff.). Bei aktivierter absteigender Schmerzhemmung wird daher im Rückenmark die eingehende nozizeptive Information abgeschwächt und nur in abgemilderter Form nach supraspinal weitergeleitet.

Zu einer weiteren Beeinflussung der nozizeptiven Verarbeitung kommt es durch hemmende oder verstärkende Interneurone auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems. Ihre Axone enthalten inhibitorische Neurotransmitter, wie γ -Aminobuttersäure (GABA) und endogene Opiode, wie Endorphine, Enkephaline, und Dynorphin (Klinke et al., 2005, p. 671).

Abbildung 4. Übersicht über die aufsteigenden und absteigenden Schmerzbahnen
modifiziert nach (Schünke et al., 2006, p. 333 ff.)



2.2. Kleinhirn und Schmerz

In den letzten Jahrzehnten wurde vermehrt daran geforscht, ob das Kleinhirn auch eine Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt. Es wurde erkannt, dass primäre nozizeptive Afferenzen das Kleinhirn erreichen. Außerdem fand sich in bildgebenden Verfahren eine ipsilaterale Aktivierung des Kleinhirnes durch Schmerzreize beim Menschen. Schließlich konnte gezeigt werden, dass durch pharmakologische und elektrische Stimulation des Kleinhirnes die Verarbeitung der Nozizeption moduliert werden kann (Moulton et al., 2010; Saab & Willis, 2003). In den folgenden Absätzen werden diese Ergebnisse genauer beschrieben.

Tierstudien konnten zeigen, dass das Kleinhirn nozizeptive Informationen über primär afferente A δ - und C-Fasern erhält (Garwicz et al., 1992). Ekerot et al. stellten fest, dass nach einer Stimulation kutaner A δ - und C-Fasern Kletterfasern aktiviert werden, welche zu den Purkinjezellen des Kleinhirns projizieren. Des weiteren beschrieben sie, dass der nozizeptive Input im Tractus spino-olivocerebellaris über den PSDC (postsynaptic dorsal column pathway) und teilweise über die untere Olive läuft (Ekerot et al., 1991; Ekerot et al., 1987). In einem weiteren Tierversuch konnte gezeigt werden, dass auch pontine Kerne und Moosfasern an der Weiterleitung der nozizeptiven Informationen aus der Peripherie ins Kleinhirn beteiligt sind (Wu et al., 1992).

Dazu passend wurde in verschiedenen Studien beim Menschen mit bildgebenden Verfahren eine ipsilateral betonte Aktivierung des Kleinhirns durch Schmerzreize nachgewiesen. Mittels PET konnte eine vermehrte Durchblutung des Kleinhirnes während der Applikation von Hitzeschmerzreizen (Casey et al., 1994) und schmerzhafter intradermaler Capsaicin-Injektion belegt werden (Iadarola et al., 1998).

Helmchen et al. zeigten in fMRI-Untersuchungen, dass durch Hitzeschmerzreize die tiefen Kleinhirnerne sowie der anteriore Vermis, Crus I und Lobulus VI beidseits aktiviert werden. Diese Aktivierung scheint auch abhängig von der Stärke des zugefügten Reizes zu sein. So resultierte bei stärkeren Schmerzen eine vermehrte Aktivierung des ipsilateralen Lobulus III-IV und ebenfalls der tiefen Kleinhirnerne und des anterioren Vermis (Helmchen et al., 2003). Diese Kleinhirnaktivierung zeigt sich auch unter Allgemeinanästhesie (Hofbauer et al., 2004), so dass man wohl ausschließen kann, dass Kleinhirnaktivierung durch Schmerzreize lediglich ein Zeichen willentlicher Unterdrückung der motorischen Reaktion auf Schmerz ist (Moulton et al., 2010). Man nimmt an, dass das Kleinhirn auch eine Rolle bei der kognitiven Modulation des Schmerzes spielt. So sind die bei Schmerzreizen aktivierten Areale Crus II und Lobulus VIIb sowie Lobulus VI auch an kognitiven Prozessen sowie an der Integration von sensorisch-motorischen Informationen beteiligt (Moulton et al., 2010).

In einer weiteren fMRI-Studie von 2011 wurde gezeigt, dass Schmerzreize im Kleinhirn sowohl ein aversionsspezifisches Netzwerk als auch ein schmerzspezifisches Netzwerk aktivieren. Dementsprechend codiert das Kleinhirn wohl nicht nur sensorische, sondern auch emotionale Aspekte des Schmerzes. Diese Netzwerke stehen in enger Nachbarschaft zu Lobulus IV und Crus I und kovariieren mit unterschiedlichen Hirnregionen, zum einen mit limbischen Strukturen (Anteriorer Hypothalamus, sgACC (subgenual anterior cingulate cortex), Gyrus parahippocampalis), die für die Generierung von Aversion zuständig sind und zum anderen mit Regionen, die für die Schmerzwahrnehmung von Bedeutung sind (u.a. die anteriore Insula, der sekundäre somatosensorische Kortex und das periaquäduktale Grau) (Moulton et al., 2011).

Einen weiteren Hinweis für die Beteiligung des Kleinhirns an der Schmerzverarbeitung erbrachten Tierversuche, in denen es durch pharmakologische und elektrische Stimulation des Kleinhirns gelang, die Schmerzwahrnehmung zu modulieren. Schon 1974 stellten Siegel et al. bei Affen fest, dass es bei einer elektrischen Stimulation des Pedunculus cerebellaris superior (brachium conjunctivum) zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle kommt (Siegel et al., 1974). Auch bewirkt eine Mikroinjektion von Morphin in die anterioren Areale des Kleinhirns eine akute Analgesie bei Ratten, welche durch Injektion von Naloxon oder auch elektrische Stimulation an derselben Stelle reversibel ist (Dey et al., 1982). Die chemische Stimulation der Kleinhirnrinde mit der Substanz D,L-Homocysteinsäure (DLH), einem nicht-spezifischen Glutamatrezeptoragonist, verstärkt einen nozizeptiven viszerale Reflex (colorectal distension, CRD), während bei Applikation von DLH in den Nucleus fastigii der Reflex vermindert wird (Saab et al., 2002). In weiteren Studien konnte nach Stimulation des Kleinhirns auch eine Veränderung in Einzelableitungen nozizeptiver Neurone festgestellt werden. So wird die Kodierung noxischer Stimuli in den Neurone des parafaszikulären thalamischen Komplex durch die Stimulation der lateralen Kleinhirnkerne moduliert (Liu et al., 1993). Ähnliches wurde auch auf Rückenmarksebene festgestellt. Die Stimulation des zerebellären Kortex durch DLH erhöht die Antwort von in und um die Lamina X liegenden Neurone des lumbosakralen Rückenmarks auf viszerale Schmerzreize (Saab, Kawasaki, et al., 2001). Hagains et al. zeigten 2011 bei Ratten, dass eine elektrische Stimulation des Kleinhirns zu einer Hemmung der Aktivität von nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks führt (Hagains et al., 2011). Umgekehrt zeigten Saab et al. 2001, dass die Purkinjezellen des Kleinhirns auf viszerale nozizeptive Stimulation (CRD) mit einer frühen und einer späten Änderung in ihrer Feuerungsrate reagieren (Saab & Willis, 2001). Ebenso scheinen Zentren der

absteigenden Schmerzhemmung, wie das PAG, auch eine Kontrolle über den nozizeptiven Input des Kleinhirns zu haben (Cerminara et al., 2009).

Die Ergebnisse der Tierversuche, insbesondere die Veränderung nozizeptiver Aktivität auf Rückenmarksebene nach elektrischer und pharmakologischer Stimulation von verschiedenen Anteilen des Kleinhirns, lässt vermuten, dass das Kleinhirn auch die absteigende Schmerzmodulation beeinflusst (Moulton et al., 2010).

Die anatomischen Voraussetzungen dafür sind gegeben. Unter anderem beschreibt Fields ein endogen schmerzmodulierendes Netzwerk, an dem verschiedene Hirnregionen beteiligt sind (Fields & Heinricher, 2013, p. 129 ff.). Das Kleinhirn unterhält sowohl afferente als auch efferente Verbindungen zu den beteiligten Zentren (Moulton et al., 2010; Saab & Willis, 2003), wie dem PAG (Dietrichs, 1983; Linnman et al., 2012) und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (R. M. Kelly et al., 2003; Middleton et al., 2001).

Zwei häufig angewandte Paradigmen zur Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation beim Menschen sind zum einen die Offset-Analgesie und zum anderen die Placebo-Analgesie (Bingel, 2010; Honigman et al., 2013; Yelle et al., 2009). Bei beiden Paradigmen konnte eine Aktivierung des Kleinhirnes mittels fMRI-Studien nachgewiesen werden (Kong et al., 2006; Petrovic et al., 2002; Yelle et al., 2009).

Grill et al. beobachteten, dass die empfundene Schmerzintensität eines Hitzereizes nach einer kurzen Temperaturerhöhung überproportional abnimmt. Sie nannten dieses Phänomen Offset-Analgesie. Sie vermuteten, dass dieses Phänomen, das den Kontrast zwischen zwei Schmerzreizen verstärkt, das Fluchtverhalten von Lebewesen fördern soll (Grill et al., 2002). In einer fMRI-Studie konnte nachgewiesen werden, dass während der Offset-Analgesie wichtige Zentren der absteigenden endogenen Schmerzhemmung, die PAG/RVM-Regionen, aktiviert werden (Derbyshire et al.,

2009) und diese Aktivierung mit einer Aktivierung des Kleinhirns kovariiert (Yelle et al., 2009).

Unter Placeboeffekt versteht man "positive psychologische oder physiologische Veränderungen", wie zum Beispiel Schmerzreduktion, "nach Gabe von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff" (Bingel, 2010). Es ist ein psychobiologisches Phänomen, das zum einen Mechanismen wie Erwartung und kognitive Lernvorgänge beinhaltet (Benedetti et al., 2005), zum anderen die Aktivierung absteigender schmerzhemmender Systeme (Benedetti et al., 2005; Bingel, 2010; Bingel et al., 2007; Zubieta et al., 2005). Das Kleinhirn scheint an kognitiven Vorgängen und Lernprozessen beteiligt zu sein, wie eine Studie von 2010 vermuten lässt (Timmann et al., 2010). Es könnte so die Ausprägung des Placeboeffekts sowohl durch seine Rolle beim konditionierten Lernen als auch durch eine Modulation der endogenen Schmerzhemmung beeinflussen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass es gute Hinweise darauf gibt, dass das Kleinhirn sowohl an der Schmerzwahrnehmung als auch an der endogenen Schmerzmodulation beteiligt ist.

Um dieser Hypothese nachzugehen, haben wir die Schmerzwahrnehmung anhand des QST-Protokolls bei 30 Patienten, die einen Kleinhirnfarkt erlitten haben, und 30 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Weiterhin analysierten wir bei den Patienten mit unilateraler Kleinhirnläsion, ob ein Unterschied zwischen ipsi- und kontralateraler Schmerzwahrnehmung besteht. Zur Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation wandten wir zwei geläufige Paradigmen, die Offset-Analgesie und die Placebo-Analgesie, an.

3. Methode

3.1. Probanden

Nach Erstellung des Studiendesigns gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und nach Zustimmung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität wurden insgesamt 30 Patienten mit Zustand nach Kleinhirnfarkt und 30 gesunde Kontrollpersonen in die Studie aufgenommen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum von Oktober 2011 bis Oktober 2012 durch persönliche Anfrage bei Patienten, welche aufgrund eines Kleinhirnfarkts in der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern im Zeitraum zwischen 2001 und 2011 in Behandlung waren.

Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte aus dem Bekanntenkreis, bzw. durch öffentlichen Aushang. Dabei wurde auf eine der Patientengruppe entsprechende Alters- und Geschlechtsverteilung geachtet.

Bei Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie wurde eine ausführliche Aufklärung durchgeführt und schriftlich das Einverständnis eingeholt.

Im Vorfeld füllten die Probanden zwei Fragebögen zu ihrer Kranken- und Schmerzvorgeschichte aus. Dabei sollten sie unter anderem angeben, ob und wenn ja, wo sie unter Schmerzen leiden, wie häufig diese auftreten, wie stark diese sind und wie sehr sie sich dadurch in ihrem Alltagsleben eingeschränkt fühlen. Als Vorlage dienten dabei Ausschnitte aus dem Schmerzfragebogen der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V., 2012). Ziel war es dabei, mögliche Ausschlussgründe, wie chronische Schmerzen, zu ermitteln.

3.1.1. Patientenkollektiv

Das Kollektiv setzte sich aus 21 männlichen und 9 weiblichen Patienten zusammen.

Das Durchschnittsalter betrug 65,5 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 10,8$ Jahren.

Einschlusskriterien:

- Zustand nach auf das Kleinhirn begrenzten ischämischen Infarkt (uni- oder bilateral), keine Beteiligung anderer Hirnregionen, wie des Großhirns oder des Hirnstamms
- Volljährigkeit und Mündigkeit der Probanden
- Gute Kenntnisse der deutschen Sprache in Wort und Schrift
- Mini-Mental Status (MMSE) über 26 Punkte

Ausschlusskriterien:

- Andere neurologische Erkrankungen, insbesondere eingeschränkte Sensibilität an den oberen Extremitäten, Demenz oder kortikale Läsionen.
- Schwere internistische oder psychiatrische Erkrankung
- Chronische Schmerzen (gelegentliche Schmerzen z.B. Kopfschmerzen an bis zu 5 Tagen/Monat erlaubt)
- Schwangerschaft/Stillzeit

Für 15 von 30 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie MRT-Bilder zur Darstellung des Kleinhirnininfarkts verfügbar. Die Infarktläsionen wurden nachgezeichnet und auf die Kleinhirn-Abbildung eines standardisierten menschlichen Gehirns (Lalys et al., 2010) übertragen. Sowohl für das standardisierte menschliche Gehirn als auch für die Patienten-Bilder wurden drei Orientierungspunkte bestimmt: das Zentrum des vierten Ventrikels, die lateralste Ausdehnung des Kleinhirns auf der rechten Seite und

der rostralste Punkt des Kleinhirns in der Mittellinie. Alle Kleinhirnininfarkte wurden in ein Koordinatensystem eingetragen. Dabei wurde dieselbe Ausrichtung benutzt wie bei Layls et al. (Koordinatenursprung im Zentrum des vierten Ventrikels, positive Koordinatenrichtung nach rechts, rostral und aufwärts für die x, y und z-Achse). Abbildung 5 zeigt die Übertragung der Infarktläsionen von 15 Patienten auf das Kleinhirn eines standardisierten menschlichen Gehirns.

3.1.2. Kontrollkollektiv

Das Kollektiv setzte sich aus 19 männlichen und 11 weiblichen Probanden zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 66,0 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 11,4$ Jahren.

Einschlusskriterien waren:

- Volljährigkeit und Mündigkeit der Probanden
- Gute Kenntnisse der deutschen Sprache in Wort und Schrift
- Mini- Mental Status (MMSE) über 26 Punkte

Ausschlusskriterien:

- Neurologische Erkrankungen, insbesondere eingeschränkte Sensibilität an den oberen Extremitäten, Demenz oder zerebrale Läsionen.
- Schwere internistische oder psychiatrische Erkrankung
- Chronische Schmerzen (gelegentliche Schmerzen z.B. Kopfschmerzen an bis zu 5 Tagen/ Monat erlaubt)
- Schwangerschaft/ Stillzeit

Abbildung 5. Lokalisation der Kleinhirnfarkte.

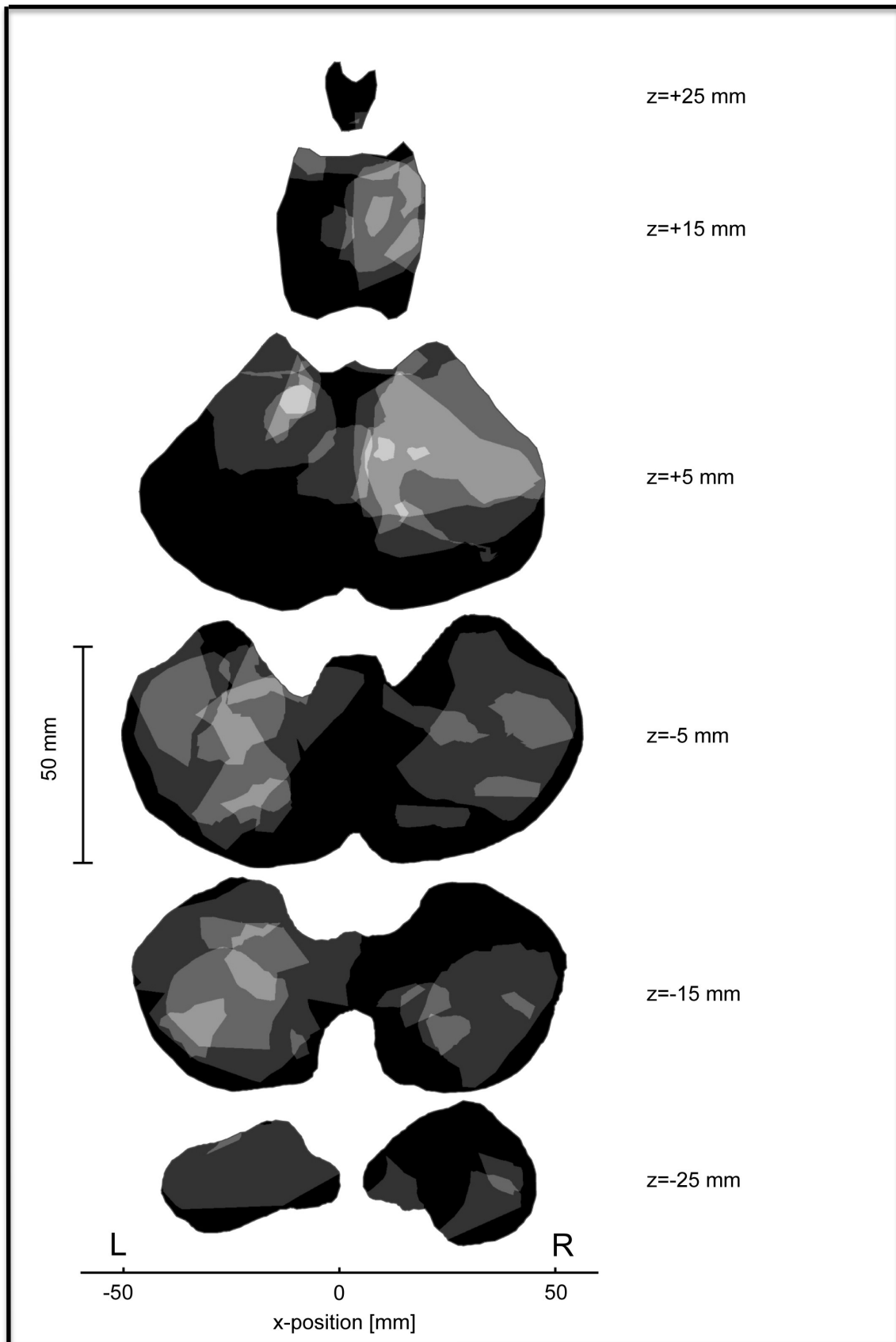


Abbildung erstellt durch T.Eggert, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2014. Darstellung der Infarktläsionen in Transversalschnitten durch das Kleinhirn nach (Lalys et al., 2010). $z = \pm 25$ mm um den vierten Ventrikel. MRT- Bilder von 15 Patienten waren verfügbar. Insgesamt wurden 23 Läsionen identifiziert (1-3 Läsionen pro Patient). Die Graustufung zeigt die Anzahl der Patienten an, die an derselben Lokalisation eine Läsion haben (Schwarz 0; weiß 5) L und R markiert links und rechts.

3.2. Studienablauf

Die Messungen wurden an zwei Terminen durchgeführt, die nicht weiter als 3 Wochen auseinander liegen sollten. Die Verteilung auf zwei Termine war notwendig, um einen Einfluss der peripheren Habituation auf die Hitzeschmerzempfindung zu vermeiden, der immer dann zum Tragen kommt, wenn man Hitzeschmerztests in kurzer Folge in demselben Hautareal durchführt (Gallez et al., 2005). Die Probanden sollten 24 Stunden vor den Messungen keine Schmerzmittel eingenommen haben. Jeder Termin dauerte in etwa 1,5 Stunden und fand im Neurologischen Forschungshaus des Klinikums Großhadern statt.

3.2.1. Neurologische Untersuchung

Am ersten Tag wurde jeder Proband einer kurzen neurologischen Untersuchung unterzogen, mit besonderem Augenmerk auf den Ausschluss von Sensibilitätsstörungen der oberen Extremität und Demenz.

Die Sensibilität der Ober- und Unterarme wurde einmal anhand grober Berührung durch den Untersucher, sowie durch Bestimmung der Vibrationsschwellen (VDT) bestimmt. Bei letzterem bediente man sich einer Stimmgabel der Frequenz 64 Hz, die mit einer Skala von 0-8 ausgestattet ist. Die Stimmgabel wurde schwingend auf den Processus styloideus radii aufgesetzt. Der Patient wurde angewiesen mit „Jetzt“ zu signalisieren, wenn er die Schwingungen nicht mehr wahrnehmen konnte. Der Normalwert liegt zwischen 6/8 und 8/8. Dabei sollte das Vibrationsempfinden an den oberen Extremitäten 8/8 betragen, während an den unteren Extremitäten auch noch ein Wert von 6/8 physiologisch ist. Außerdem ist zu beachten, dass mit zunehmendem Alter das Vibrationsempfinden abnimmt (Urban, 2012, p. 135).

Zum Ausschluss einer Demenz wurde der standardisierte Mini-Mental-Status-Test (MMSE) benutzt. Anhand von 9 Aufgabenkomplexen können kognitive Funktionen überprüft werden. Dabei handelt es sich um zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, außerdem Lesen, Schreiben sowie Zeichnen und Rechnen. Die Patienten können bei diesem Test zwischen 0 und 30 Punkte erreichen, wobei 30 für uneingeschränkte, 0 für schwerstmöglich geschädigte kognitive Funktion steht. Ab Werten unterhalb von 25 Punkten liegt eine krankheitswertige Beeinträchtigung vor. Eine Punktzahl von unter 20 weist auf eine leichte bis mittlere Demenz hin, eine schwere Form liegt bei einer Punktzahl von unter 10 vor (Folstein et al., 1975).

Zur Beurteilung des Schweregrades einer zerebellären Ataxie und demnach zur Bewertung der noch andauernden motorischen Symptome des zerebellären Insults wurde die Ataxie-Skala SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) benutzt. Bei dieser Skala, die von 0 bis 40 Punkten reicht, werden die einzelnen Items Stand, Gang, Sitzen, Sprechen, Finger-Finger-Versuch, Diadochokinese und Knie-Hacke-Versuch hinsichtlich der Ausprägung der Defizite beurteilt. Je höher der Score, desto ausgeprägter das Defizit (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

Zu Beginn des zweiten Studientags wurden die Probanden auch hinsichtlich ihres Reaktionsvermögens getestet. Dies diente zur Kontrolle von Unterschieden in der Reaktionsgeschwindigkeit, welche auch die Ermittlung der Schmerzschwellen beeinflussen kann. Dazu wurde ein von B. Blum, Neurologische Klinik der Universität München, Campus Großhadern, erstelltes Programm auf Basis der Psychophysics Toolbox Version 3 der Software Matlab Version 7.4 (MathWorks, Natick, MA, USA)

benutzt. Den Probanden wurde am Computerbildschirm in einem randomisierten Intervall von 2-4 Sekunden ein 0,5 Sekunden langer visueller Stimulus in Form eines 5x5 cm weißen Kreuzes dargeboten. Sie wurden gebeten immer so schnell wie möglich auf eine bestimmte Taste zu drücken sobald dieses erscheint. Insgesamt wurde das Kreuz 31 Mal präsentiert. Dabei wurde die Zeit zwischen dem Auftreten des Kreuzes und dem Drücken der Taste bestimmt und danach die Reaktionszeit als Mittelwert der letzten 30 Antworten bestimmt.

Schließlich wurde an jedem Versuchstag die Hauttemperatur an der Volarseite der Unterarme mittels eines Infrarot-Thermometers gemessen, um auch mögliche Einflüsse der Hauttemperatur auf die Bewertung der thermischen Reize beurteilen zu können (Hagander et al., 2000).

3.2.2. Psychologische Testverfahren

Das biopsychosoziale Schmerzmodell beschreibt, dass beim Erleben von Schmerz eine subjektiv-psychologische Komponente eine Rolle spielt (Bach et al., 2001, p. 128).

Die Angst eines Patienten vor Schmerzen hat einen großen Einfluss auf die Wahrnehmung von Schmerz. So werden z.B. die Bewertung der Schmerzintensität (Al Absi et al., 1991) und die Schmerzschwellen (Rhudy et al., 2000) durch Angst moduliert.

Auch scheint es einen Zusammenhang zwischen depressiver Verstimmung und Schmerzen zu geben. Verschiedene klinische Studien kamen zu diesem Ergebnis. Eine verstärkte Schmerzwahrnehmung bei Probanden mit erhöhten Werten auf Depressionsskalen konnte unter anderem von Bär et al. und Zwart et al. nachgewiesen werden (Bär et al., 2005; Zwart et al., 2003). Auch Rainville et al.

zeigten 2005, dass eine experimentelle Induktion von negativen Gefühlen bei einem gesunden Probanden zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung führt (Rainville et al., 2005). Ähnliches gilt für Kontrollverlust und Hilflosigkeit (Williams et al., 2004), welches wichtige Faktoren für die Aufrechterhaltung von Depressionen sind (Peterson et al., 1993).

Auch die Tendenz, während einer Schmerzsituation zu katastrophisieren, d.h. sich Ursachen und Folgen von Schmerzen immer gleich in den schlimmsten Formen auszumalen und dementsprechend zu reagieren, trägt zu einer Verstärkung des wahrgenommenen Schmerzes bei. Sullivan et al. beschrieben dies 2001 in ihrem Artikel (Sullivan et al., 2001). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie von 2011 (Velly et al., 2011).

Um der subjekt-psychologischen Komponente des Schmerzes gerecht zu werden, sollten die Versuchspersonen am ersten Versuchstag zwei Fragebögen zu diesen nachgewiesenen Kofaktoren der Schmerzempfindung (Angst, Katastrophisierungsneigung und Depression) bearbeiten.

Der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein Fragebogen, der Hinweise auf Angststörungen und Depressionen liefert. Der Proband beantwortet dabei 14 Fragen bzw. trifft Aussagen über sein Befinden während der letzten Woche (Punktwerte jeweils 0-3). Dabei werden Angst- und Depressivitätsitems alternierend dargeboten und anschließend getrennt ausgewertet (Zigmond et al., 1983).

Der PCS (Pain Catastrophizing Scale)-Fragebogen ist ein psychologisches Testverfahren zur Ermittlung der Katastrophisierungstendenz in Bezug auf Schmerzen. Er wurde 1995 von Sullivan et al. entworfen. Der Patient soll dabei auf einer Skala von 0 (= trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (= trifft immer zu) einschätzen, wie stark die in dem Fragebogen formulierten Gedanken und Gefühle auf ihn in Schmerzsituationen

zutreffen. Dabei wird die Schmerzkatastrophisierung in drei Dimensionen unterteilt: "Magnifikation" ("Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten"), "Rumination" ("Ich denke ständig daran, wie sehr es schmerzt.") und "Hilflosigkeit" ("Der Zustand ist furchtbar und droht mich zu überwältigen") (Sullivan et al., 1995).

Des Weiteren füllten die Probanden am ersten Tag den PSQ (Pain Sensitivity Questionnaire) aus, einen Schmerzempfindlichkeitsfragebogen, der mittels Selbstbeurteilung die allgemeine Schmerzempfindlichkeit erfasst. Die Probanden sollten dabei die Schmerzintensität von verschiedenen Situationen auf einer Skala von 0 (= nicht schmerzhaft) bis 10 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) bewerten. Neben dem PSQ-Gesamtscore können zwei Subscores (PSQ-moderate, PSQ-minor) ermittelt werden (Ruscheweyh et al., 2009). Der PSQ, welcher eine einfache kosten- und zeitsparende Alternative zur experimentellen Schmerzmessung ist, konnte so erste Hinweise auf die allgemeine Schmerzempfindlichkeit der Probanden geben.

3.2.3 Experimentelle Schmerzmessung

Die experimentelle Schmerzmessung ist eine nicht invasive, gut reproduzierbare Methode zur Messung der Schmerzwahrnehmung. Mithilfe der auch in der quantitativen sensorischen Testung (QST) verwendeten Testgeräte werden mechanische Schmerzreize (spitz, stumpf) und thermische Schmerzreize (warm, kalt) appliziert. Diese kalibrierten Reize werden auf die Haut aufgebracht um die Schmerzwahrnehmung zu testen und Schmerzschwellen zu bestimmen. Es werden standardisierte Instruktionen für die Messung beim Patienten verwendet um gut wiederholbare und vom Untersucher unabhängige Ergebnisse zu erzielen. Die

Testung ist jedoch ein psychophysisches Verfahren und daher trotzdem stark von der Mitarbeit des Probanden abhängig (Diener, 2011, p. 44).

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Untersuchungsmittel sowie ein Teil der Messprotokolle entsprachen dem im Rahmen des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) etablierten Protokolls zur QST (Rolke et al., 2006).

Die Versuche der vorliegenden Studie umfassten die Ermittlung der Schmerzempfindlichkeit der Probanden anhand von Hitze- und Pinprick-Reizen, sowie die Bestimmung der Hitze- und Druckschmerzschwellen. Des Weiteren wurde das Windup-Phänomen mithilfe von Pinprick-Reizen untersucht.

Zur Ermittlung möglicher Unterschiede in der endogenen Schmerzmodulation wurde das Phänomen der Offset-Analgesie sowie ein Versuch zur Placebo-Analgesie benutzt.

3.2.3.1. Thermische Schmerztestung

Zur thermischen Schmerztestung wurde ein Modular Sensory Analyzer (MSA, Somedic, Schweden) mit einer 25x50 mm großen Thermode verwendet. Dieses Gerät wird weltweit in der klinischen Routinediagnostik zur Funktionsdiagnostik der schmerz- und temperaturleitenden Nervenfasern (C- und A δ -Fasern) eingesetzt und besitzt die CE-Zertifizierung.

a) Hitzeschmerzschwellen

Die Ermittlung der Hitzeschmerzschwellen erfolgte entsprechend dem Protokoll von Rolke et al. (Rolke et al., 2006).

Die Thermode wurde dabei auf der Haut der Dorsalseite des Unterarms fixiert.

Ausgehend von einer Grundtemperatur von 32°C wurde die Temperatur

kontinuierlich, mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s , erhöht. Die Probanden wurden gebeten, per Knopfdruck den Beginn einer schmerzhaften Empfindung zu signalisieren. Daraufhin kehrte die Thermode sofort wieder zur Grundtemperatur zurück. Beim Erreichen einer Cutoff-Temperatur von 50°C kehrte die Thermode selbständig wieder zur neutralen Temperatur zurück. Auf jeder Körperseite wurde die Hitzeschmerzschwelle dreimal auf demselben Hautareal ermittelt, und daraus der Mittelwert errechnet. Dieser wurde dann als Hitzeschmerzschwellenwert für die jeweilige Seite gewertet.

b) Bewertung überschwelliger Hitzereize

Der Versuch erfolgte nach dem Protokoll von Ruscheweyh et al. (Ruscheweyh et al., 2009) und diente einerseits der Untersuchung der Schmerzwahrnehmung der Probanden sowie andererseits der Festlegung von individuellen Temperaturstufen, die einer Schmerzintensität von annähernd 2, 5 und 6 auf der numerischen Rating-Skala (NRS) entsprachen. Diese Werte wurden als pain-2, pain-5 und pain-6 bezeichnet und in dem nachfolgenden Offset-Analgesie und Placebo-Analgesie-Experiment als Ausgangswert benutzt.

Zur Applikation der Hitzereize wurde die Thermode auf die Haut der Dorsalseite des Unter- oder Oberarms platziert. Mit einer Geschwindigkeit von 5°C/s erhitzte sich die Thermode immer ausgehend von der Grundtemperatur 32°C bis auf vorher festgelegte Zieltemperaturen (in aufsteigender Reihenfolge 44, 45, 46, 47 und 48°C). Diese wurden für eine Dauer von 5 s gehalten, danach kühlte die Thermode wieder auf 32°C ab. Die Versuchspersonen konnten die Reizapplikation jederzeit abbrechen, falls sie ihnen zu schmerzhaft wurde. Zwischen den einzelnen Reizen wurde die Thermode auf ein anderes Hautareal versetzt und Pausen von 30 s

eingehalten, um eine Habituation zu vermeiden (Gallez et al., 2005). Jede Temperatur wurde einmal an beiden Armen appliziert. Die Versuchspersonen bewerteten die thermischen Reize auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= stärkster vorstellbarer Schmerz). Bei einer Bewertung von 8 oder darüber, oder bei nicht tolerierten Reizen, wurden dieselben oder höhere Temperaturen nicht mehr angewendet, sondern die fehlenden Werte linear extrapoliert bis zu einem maximalen Wert von 10.

Während diesem Versuch wurden auch für jeden Probanden die individuellen Temperaturen bestimmt, die eine Schmerzbewertung von etwa 2, 5 und 6 auf der NRS hervorriefen. Bei einigen Patienten war es notwendig, zusätzliche Hitzereize von 41, 42, 43°C oder 49, 50°C anzuwenden, um diese Temperaturen festlegen zu können. Diese Temperaturen wurden pain-2, pain-5 und pain-6 genannt.

3.2.3.2. Mechanische Schmerztestung

a) Bewertung von Pinprick-Reizen

Zur Applikation der Pinprick-Reize wurde ein Nadelreizstimulator (MRC Systems GmbH, Heidelberg) mit einer Stimulusintensität von 256 mN und einer Kontaktfläche von 0,2 mm Durchmesser verwendet. Dieser wurde in einer weichen Bewegung für die Dauer von knapp 1 s auf die Haut der Volarseite des Unterarms aufgesetzt (Rolke et al., 2006). Zur Messung der zeitlichen Summation der Schmerzempfindung (windup) folgte auf den Einzelreiz eine Serie von 10 Reizen mit einer Frequenz von 1 Hz im selben Hautareal (ca. 1 cm² um den Ort des ersten Stimulus herum). Die Probanden sollten den Einzelreiz sowie die Reizserie anhand der NRS bewerten. Dieser Versuch wurde dreimal auf jeder Körperseite durchgeführt.

b) Pinprick-Windup

Der Quotient aus Einzelreizen und Reizserien (Mittelwert der Bewertung der Serien +0,1, geteilt durch den Mittelwert der Bewertung der Einzelreize +0,1) wurde als Windup-Ratio (WUR) bezeichnet. Der Betrag 0,1 wurde zu allen Bewertungen, auch zu 0,0 hinzugerechnet um eine Division durch 0 zu vermeiden (Rolke et al., 2006).

c) Druckschmerzschwellen

Zur Bestimmung der Druckschmerzschwellen wurde ein handbetriebenes Druckalgometer (stumpfer mechanischer Stimulator) mit einer Auflagefläche von 1 cm² (Wagner Instruments, Greenwich, USA), auf die Muskulatur des Thenarballens aufgesetzt und mit einer Geschwindigkeit von etwa 0.5 kg/cm²s angedrückt. Der Proband meldete, sobald der Druck in Schmerz umschlug. Das Druckalgometer besitzt eine eingebaute Ablesemöglichkeit des applizierten Drucks (max. 20 kg/cm²). Der erreichte Druckwert bleibt nach Wegnehmen des Algometers stehen und kann dann abgelesen werden. Der Versuch wurde an jeder Körperseite zweimal durchgeführt. Der Mittelwert aus den so ermittelten zwei Druckwerten galt als Druckschmerzschwelle für die jeweilige Seite (Rolke et al., 2006).

3.2.3.3. Endogene Schmerzmodulation

a) Offset-Analgesie

Die Offset-Analgesie ist ein noch recht neues Paradigma zur Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation.

Getestet wurde dieses Phänomen entsprechend veröffentlichter Versuchsprotokolle (Derbyshire & Osborn, 2009; Honigman et al., 2013; Yelle et al., 2009). Bei diesen Versuchen wurde festgestellt, dass die empfundene Schmerzintensität eines Hitzereizes nach einer kurzen Temperaturerhöhung überproportional abnimmt, während sie bei kontinuierlicher Applikation von nur einer Temperaturstufe nahezu gleich bleibt.

Die Applikation der Hitzereize durch die Thermode erfolgte an der Volarseite des Unterarms, und zwar, im Fall des Patientenkollektivs auf der zum Kleinhirnininfarkt ipsilateralen Körperseite. Beim Kontrollkollektiv erfolgte die Wahl der Seite randomisiert. Ebenfalls in randomisierter Reihenfolge wurden nacheinander jeweils drei Kontroll- und drei Offset-Analgesie-Versuchsabläufe durchgeführt. Nach jedem Ablauf wurde die Thermode auf ein anderes Hautareal versetzt. Die zuvor ermittelte pain-5 Temperatur wurde dabei als Zielwert benutzt.

Bei den Kontroll-Versuchsabläufen wurde die Thermode ausgehend von einer Grundtemperatur (35°C) mit einer Geschwindigkeit von 5°C/s auf die mit Hilfe von pain-5 festgelegte Zieltemperatur erhitzt. Diese wurde kontinuierlich für 30 Sekunden appliziert. Anschließend kühlte die Thermode wieder auf die Grundtemperatur ab.

Bei den Offset-Analgesie-Versuchsabläufen erhitzte sich die Thermode ausgehend von der Grundtemperatur auf die Zieltemperatur (pain-5), welche zunächst für nur 5 Sekunden gehalten wurde. Danach wurde die Temperatur für weitere 5 Sekunden um 1°C erhöht. Im Anschluss daran kühlte die Thermode wieder um 1°C ab und behielt

für weitere 20 Sekunden die ursprüngliche Zieltemperatur (pain-5) bei, um dann wieder zur Grundtemperatur zurückzukehren (Abb. 9).

Die Versuchspersonen wurden aufgefordert alle 5 Sekunden (4 s, 9 s, 14 s, 19 s, 24 s und 29 s nach Erreichen der Zieltemperatur) die Schmerzintensität des Hitzereizes anhand der NRS zu bewerten. Jeweils aus den drei Werten der Kontrollversuchsabläufe und den drei Werten der Offset-Analgesie-Versuchsabläufe wurde ein Mittelwert für jeden der sechs Zeitpunkte ermittelt. Die mittleren Bewertungen zu den Zeitpunkten 9 s bis 29 s wurden als Prozentwert der ersten Bewertung (nach 4 s) ausgedrückt. Für die weitere Auswertung wurde für jeden Zeitpunkt die Differenz aus den Prozentwerten des Offset-Analgesie-Versuchsablaufs und des Kontrollversuchsablaufs berechnet.

Der größte Offset-Analgesie-Effekt, also die überproportional große Abnahme der empfundenen Schmerzintensität, wird dabei bei 14 s erwartet, wenn nach kurzzeitiger Erhöhung der Temperatur erneut die Zieltemperatur (pain-5) appliziert wird. Die Differenz aus den Prozentwerten bei Zeitpunkt 14 s wurde somit zur Quantifizierung des Offset-Analgesie-Effekts benutzt.

b) Placebo-Analgesie

Der Placeboversuch wurde nach dem Protokoll von Eippert et al. durchgeführt. Dem eigentlichen Experiment wurde dabei eine Konditionierungsphase vorgeschaltet, in welcher man die Anwendung des Placebos mit einer verdeckten Reduktion der Intensität des Schmerzreizes kombiniert und so die Erwartung einer Schmerzreduktion konditioniert (Eippert et al., 2009).

Auf der Volarseite des Unterarmes wurden vier Areale aufgezeichnet: zwei in grüner und zwei in roter Farbe. Beim Patientenkollektiv geschah dies ipsilateral zum

Kleinhirnfarkt, beim Kontrollkollektiv auf einer durch Randomisierung bestimmten Körperseite.

In der Konditionierungsphase wurden zwei identische, pharmakologisch unwirksame Cremes auf die definierten Hautstellen aufgetragen. Die zwei Cremes wurden jedoch in zwei unterschiedlichen Verpackungen präsentiert und den Probanden erklärt, es handle sich einerseits um ein hochwirksames Lokalanästhetikum und andererseits um eine unwirksame Kontrollcreme. Das angebliche Lokalanästhetikum (Placebo-creme) wurde auf das grün markierte Areal aufgetragen und die Kontrollcreme auf das rot markierte Areal. Nach einer Einwirkzeit von 10 Minuten, die für die volle Wirksamkeit des "Lokalanästhesie" nötig sei, wurden mit der Thermode Hitzereize abwechselnd auf die vorbehandelten Hautareale appliziert. Auf dem grünen Placeboareal handelte es sich um die vorher ermittelte Temperatur für pain-2 und auf dem roten Kontrollareal um pain-6. Den Probanden wurde jedoch mitgeteilt, es sei dieselbe Temperatur. Mit einer Geschwindigkeit von 5°C/s erhitzte sich die Thermode immer ausgehend von der Grundtemperatur 32°C bis auf die vorher festgelegten Zieltemperaturen. Diese wurden für eine Dauer von 5 s gehalten, danach kühlte die Thermode wieder auf 32°C ab. Immer im Anschluss dazu wurden die Probanden aufgefordert den Hitzereiz anhand der NRS zu bewerten. Jeder Hitzereiz wurde auf dem entsprechenden Areal 6 Mal wiederholt, zwischen den Reizen lag jeweils eine Pause von 30 Sekunden. Im Anschluss an die Konditionierungsphase wurden die Probanden befragt, wie stark sie die Wirkung der Placebocreme auf einer Skala von 0 (=gar keine Wirkung) bis 10 (=besonders gute Wirkung) bewerten würden.

In der Versuchsphase wurden die zwei verbliebenen Hautareale nach derselben Methode wie in der Konditionierungsphase mit der Placebocreme (grünes Areal) und der Kontrollcreme (rotes Areal) behandelt. Nach 10 Minuten wurden auch hier

abwechselnd jeweils 6 Hitzereize appliziert, diesmal auf beide Arealen mit identischer Temperatur (pain-5). Erneut sollten die Probanden die Reize anhand der NRS bewerten. Der Mittelwert der Bewertungen im Placeboareal abzüglich dem Mittelwert der Bewertungen im Kontrollareal wurde als Placeboeffekt bezeichnet.

3.3. Datenanalyse

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences, Version 22 (SPSS 22, IBM, New York, USA) ausgewertet. Die Werte wurden zunächst deskriptiv mittels Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (\pm SD) dargestellt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Zum Gruppenvergleich der Altersverteilung, der Resultate der psychologischen Fragebögen, der PSQ-, MMSE- und SARA-Scores, sowie der Reaktionszeit und Hauttemperatur wurden ungepaarte T-Tests und zum Gruppenvergleich der Geschlechterverteilung ein Chi-Quadrat-Test verwendet.

Zum Vergleich der akuten Schmerzempfindung von Patienten und Kontrollen (Bewertung überschwelliger Hitzereize, Hitze- und Druckschmerzschwellen, Pinprick- Einzelreize und -Serien, sowie WUR) wurde eine ANOVA mit Messwiederholung verwendet. Als Innersubjektfaktoren wurde die Körperseite (links/rechts) und im Fall der Testung der überschwelligen Hitzereize auch die Temperatur (44°, 45°, 46°, 47°, 48°C), benutzt. Zwischensubjektfaktor war die Gruppe (Patient/Kontrolle).

Zur Auswertung der Ergebnisse der Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung (Offset-Analgesie und Placebo-Analgesie) wurden ungepaarte T-Tests benutzt.

Im Fall der Offset-Analgesie wurde der Unterschied des Offset-Analgesie-Effekts

zwischen Patienten und Kontrollen untersucht.

Im Fall der Placebo-Analgesie wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Schmerzbewertung während der Konditionierungsphase innerhalb des Placeboareals (getestet mit pain-2) und innerhalb des Kontrollareals (getestet mit pain-6) miteinander verglichen.

Mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholung wurde die Versuchsphase der Placebo-Analgesie ausgewertet. Die unterschiedlichen Bedingungen (Placebo/Kontrolle) wurde dabei als Innersubjektfaktor und die Gruppe (Patient/Kontrolle) als Zwischensubjektfaktor benutzt.

Etwaige Zusammenhänge, wie der Einfluss von Angst und Depression, wie auch des Alters des Kleinhirnininfarkts auf die Schmerzwahrnehmung sowie einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der zerebellären Ataxie und der Schmerzwahrnehmung wurden mittels Korrelation nach Pearson analysiert. Zur Beurteilung eines unterschiedlichen Einflusses von Angst und Depression auf die Schmerzbewertungen der verschiedenen Gruppen wurden die HADS-Scores als Cofaktor in die entsprechende ANOVA eingefügt.

Im Fall einer signifikant unterschiedlichen Bewertung der Schmerzreize durch die Kontroll- und Patientengruppe wurde weiterführend innerhalb der Patientengruppe analysiert, ob auch eine Differenz zwischen der Schmerzbewertung auf der zum Kleinhirnininfarkt ipsi- und kontralateralen Körperseite besteht.

Zum Vergleich der Schmerzbewertungen der überschwelligen Hitzereize auf der zum Kleinhirnininfarkt ipsi- und kontralateralen Seite wurde eine ANOVA mit Messwiederholung benutzt. In diesem Fall wurden Temperatur und getestete Seite (ipsi/kontralateral) als Innersubjektfaktor verwendet.

Die zum Kleinhirnininfarkt ipsi- oder kontralateral liegenden Schmerzbewertungen der Pinprick-Serie wurde mit einem gepaarten T-Test mit Testlokalisation

(ipsi/kontralateral) als Innersubjektfaktor ausgewertet.

Um den Effekt eines rechts- oder linksseitigen Kleinhirnfarkts auf die Schmerzwahrnehmung analysieren zu können, wurden ANOVAs oder ungepaarte T-Tests benutzt und die Seite des Kleinhirnfarkts (rechts- oder linksseitig) als Zwischen-subjektfaktor eingefügt.

4. Ergebnisse

4.1. Probanden

In die Studie wurden 30 Patienten nach Kleinhirnfarkt und 30 gesunde Kontrollen eingeschlossen.

Die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 1 dargestellt. In Bezug auf Alter und Geschlecht gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 1. Charakteristika: Alter , Geschlecht und Infarktlokalisierung

		Kontrollgruppe	Patientengruppe	Statistik
Anzahl (n)		30	30	
Alter in Jahren		66 ± 11.4 (37-86)	65.5 ± 10.8 (46-82)	T[58] = 0.2, p = 0.87
Geschlecht	Männlich Weiblich	19 11	21 9	$\chi^2[1] = 0.3$, p = 0.58
Infarkt-lokalisierung	Rechts Links Beidseits	--	11 16 3	--

Charakteristika der Kontrollgruppe und der Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Darstellung der Anzahl, sowie Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Minimum und Maximum sind in Klammern angegeben. Statistik: Resultate des Chi-Quadrat-Tests und des T-Tests bei unabhängiger Stichprobe. Keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Der Kleinhirnfarkt wurde bei allen Patienten anhand des klinischen Bildes und mithilfe bildgebender Verfahren (CT oder MRT) diagnostiziert. Das Ereignis lag bei einem Teil der Patienten bereits bis zu 11 Jahre zurück, so dass bei manchen die CT- bzw. MRT-Bilder nicht mehr verfügbar waren. So erfolgte der Nachweis des Kleinhirnfarkts und das Fehlen einer Beteiligung anderer Hirnregionen, wie z.B. des Hirnstamms, bei 15 Patienten anhand des radiologischen Berichts, bei 15 Patienten konnten die radiologischen Bilder direkt ausgewertet werden. Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Kleinhirnfarkte. In Abbildung 5 ist die Lokalisation der Kleinhirnfarkte für die Patienten dargestellt, die radiologische Bilder vorweisen konnten.

Tabelle 2. Charakteristika der Kleinhirnininfarkte

Patient	Bildgebung	Infarktlokalisierung, nach dem radiologischen Bericht	Seit dem Kleinhirn- infarkt vergangene Zeit
1*	MRT	bilaterales PICA Areal	7
2*	CT und MRT	rechtes SCA Areal	7
3	MRT	linkes PICA Areal	4
4*	CT und MRT	bilaterales PICA Areal	6
5	MRT	rechtes PICA Areal	8
6*	MRT	rechtes SCA Areal	8
7*	CT und MRT	bilaterales SCA Areal	5
8*	CT und MRT	linkes SCA Areal	8
9*	CT und MRT	linkes PICA Areal	11
10	MRT	linkes PICA Areal	5
11*	CT und MRT	linkes SCA und PICA Areal	4
12*	CT und MRT	linkes AICA Areal	9
13*	CT und MRT	linkes SCA, PICA und AICA Areal	9
14*	MRT	rechtes SCA Areal	9
15	MRT	linkes SCA Areal	9
16	CT	rechtes PICA Areal	4
17	CT und MRT	linkes PICA Areal	4
18*	MRT	linkes PICA Areal	3
19	MRT	linkes PICA Areal	4
20	MRT	linkes PICA Areal	4
21*	CT und MRT	linkes SCA Areal	9
22*	CT und MRT	rechtes PICA Areal	4
23	CT und MRT	rechtes PICA Areal	11
24	CT und MRT	rechtes PICA Areal	9
25	CT	rechtes PICA Areal	3
26*	CT	linkes PICA Areal	8
27	MRT	linkes PICA Areal	7
28	MRT	rechtes PICA Areal	2
29	MRT	linkes PICA Areal	1
30	MRT	rechtes PICA Areal	4
Zusammenfassung (Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) oder Anzahl)	13 CT und MRT, 14 MRT, 3 CT	11 rechts, 16 links, 3 bilateral 20 PICA, 7 SCA, 1 AICA, 2 multiple Lokalisation	6.2 ± 2.7

CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; PICA: posterior inferior cerebellar artery; SCA: superior cerebellar artery; AICA: anterior inferior cerebellar artery.

*, die MRT-Ergebnisse dieser Patienten sind in Abbildung 5 dargestellt.

4.2. Neurologische Untersuchung

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung der Studienteilnehmer. Das Vibrationsempfinden an beiden Armen, die Reaktionszeit, sowie der MMSE zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Hauttemperatur am 1. Versuchstag war bei den Patienten geringfügig jedoch signifikant niedriger als bei den Kontrollprobanden. Der SARA-Score war in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 3. Neurologische Untersuchung

	Messbereich	Kontrollgruppe (n=30)	Patientengruppe (n=30)	Statistik
Vibrationsempfinden rechts	0-8	7,35 ± 0,63 (6-8)	7,23 ± 0,63 (6-8)	T[58] = 0,5 p = 0,60
Vibrationsempfinden links	0-8	7,37 ± 0,54 (7-8)	7,47 ± 0,63 (6-8)	T[58] = 0,7 p = 0,51
MMSE	0-30	29,40 ± 1,10 (25-30)	29,23 ± 0,90 (27-30)	T[58] = 0,6, p = 0,52
SARA ***	0-40	0,20 ± 0,61 (0-2)	1,62 ± 1,74 (0-6)	T[58] = 4,2, p < 0,001
Hauttemperatur * 1. Tag (°C)		33,50 ± 0,97 (32,1- 34,9)	32,83 ± 0,88 (31,1- 34,7)	T[58] = 2,8 p < 0,05
Hauttemperatur 2. Tag (°C)		33,33 ± 1,00 (33,6- 34,8)	32,91 ± 0,93 (30,2- 34,5)	T[58] = 1,7 p = 0,09
Reaktionszeit (msec)		289,00 ± 39,80 (233-406)	310,40 ± 53,34 (207 – 417)	T[58] = 1,8, p = 0,08

Neurologische Untersuchung der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Die Tabelle zeigt Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD). Minimum und Maximum sind in Klammern angegeben.

MMSE: Mini-mental state examination; SARA: Scale for the assessment and rating of ataxia

Statistik: Resultate der T-Tests bei unabhängiger Stichprobe.

*, p < 0,05; ***, p < 0,001: signifikanter Gruppenunterschied.

4.3. Psychologische Testverfahren

Die Ergebnisse der psychologischen Testverfahren, inklusive dem PSQ, sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei den Patienten zeigte sich durchschnittlich ein signifikant erhöhter Wert des HADS-Scores, was vor allem auf eine Erhöhung des Depressionsscores zurückzuführen war. Die Ergebnisse der anderen psychologischen Testverfahren zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4. Psychologische Testverfahren

		Messbereich	Kontrollgruppe (n=30)	Patientengruppe (n=30)	Statistik
PCS	Gesamt	0-52	8,70 ± 9,24 (0-31)	12,57 ± 9,93 (0-36)	T[58] = 1,4, p = 0,16
	Rumination	0-16	3,57 ± 4,42 (0-16)	4,60 ± 3,64 (0-13)	T[58] = 0,9, p = 0,34
	Magnification	0-12	2,00 ± 2,30 (0-9)	2,97 ± 2,04 (0-8)	T[58] = 1,7, p = 0,09
	Helplessness	0-24	3,13 ± 3,98 (0-13)	5,00 ± 5,19 (0-19)	T[58] = 1,6, p = 0,12
HADS*	Gesamt*	0-42	5,67 ± 3,50 (0-12)	8,47 ± 6,15 (0-23)	T[58] = 2,2, p < 0,05
	Angstskala	0-21	3,60 ± 2,39 (0-8)	4,93 ± 3,38 (0-11)	T[58] = 1,8, p = 0,08
	Depressionsskala*	0-21	2,07 ± 1,95 (0-7)	3,53 ± 3,30 (0-12)	T[58] = 2,1, p < 0,05
PSQ	Gesamt	0-10	3,10 ± 1,43 (0,3-5,8)	3,65 ± 1,28 (0-6,6)	T[58] = 1,5, p = 0,12
	Moderate	0-10	4,22 ± 1,83 (0,4-7,4)	4,97 ± 1,72 (0-9,3)	T[58] = 1,6, p = 0,11
	Minor	0-10	1,98 ± 1,22 (0,1-4,4)	2,33 ± 1,05 (0-5,0)	T[58] = 1,1, p = 0,26

Psychologische Untersuchung der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD). Minimum und Maximum sind in Klammern angegeben. HADS: Hospital anxiety and depression scale; PCS: Pain catastrophizing scale; PSQ: Pain Sensitivity Questionnaire

Statistik: Resultate des T-Test bei unabhängiger Stichprobe.

*, p < 0,05: signifikanter Gruppenunterschied

4.4. Experimentelle Schmerzmessung

4.4.1. Thermische Schmerztestung

Die Ergebnisse der thermischen Schmerztestung sind in Tabelle 5, sowie Abbildung 6 und 7 zusammengefasst.

Tabelle 5. Thermische Schmerztestung

		Messbereich	Kontrollgruppe (n=30)	Patientengruppe (n=30)	Statistik
Hitzeschmerzschwelle (°C)		0-50	48,6 ± 2,2	48,2 ± 1,6	F[1] = 0,5, p = 0,47
Bewertung überschwelliger Hitzereize**	Mittelwert aus den Schmerzbewertungen aller fünf Hitzestufen	0-10	1,5 ± 1,7	3,4 ± 2,8	F[1] = 11,1, p < 0,01
	Bewertung bei 44°C	0-10	0,5 ± 1,2	1,8 ± 2,5	F[1] = 8,9, p < 0,01
	Bewertung bei 45°C	0-10	0,6 ± 1,4	2,5 ± 2,7	F[1] = 11,7, p < 0,01
	Bewertung bei 46°C	0-10	1,2 ± 1,9	3,2 ± 3,1	F[1] = 10,2, p < 0,01
	Bewertung bei 47°C	0-10	1,9 ± 2,3	4,3 ± 3,4	F[1] = 10,4, p < 0,01
	Bewertung bei 48°C	0-10	3,0 ± 2,4	5,3 ± 3,5	F[1] = 9,8, p < 0,01

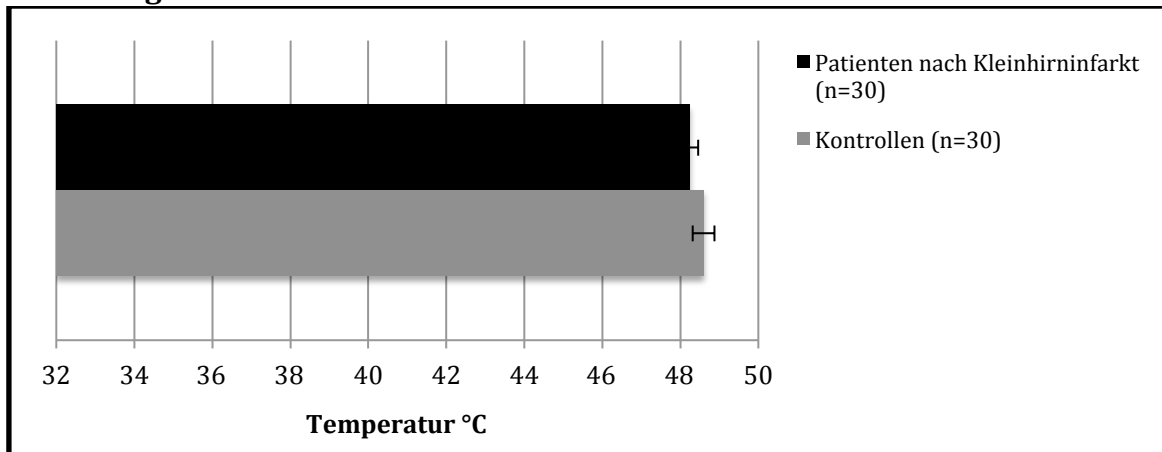
Ergebnisse der Thermische Schmerztestung der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD). Minimum und Maximum sind in Klammern angegeben. Statistik: Resultate der ANOVA (Faktoren: Temperatur, Körperseite, Gruppe). Angegeben ist der Haupteffekt von Gruppe.

**, p < 0,01: signifikanter Gruppenunterschied.

a) Hitzeschmerzschwellen

Obwohl die Hitzeschmerzschwellen in der Patientengruppe etwas niedriger als in der Kontrollgruppe waren (Tab. 5, Abb. 6), konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden (F[1] = 0,5, p = 0,47).

Abbildung 6. Hitzeschmerzschwellen



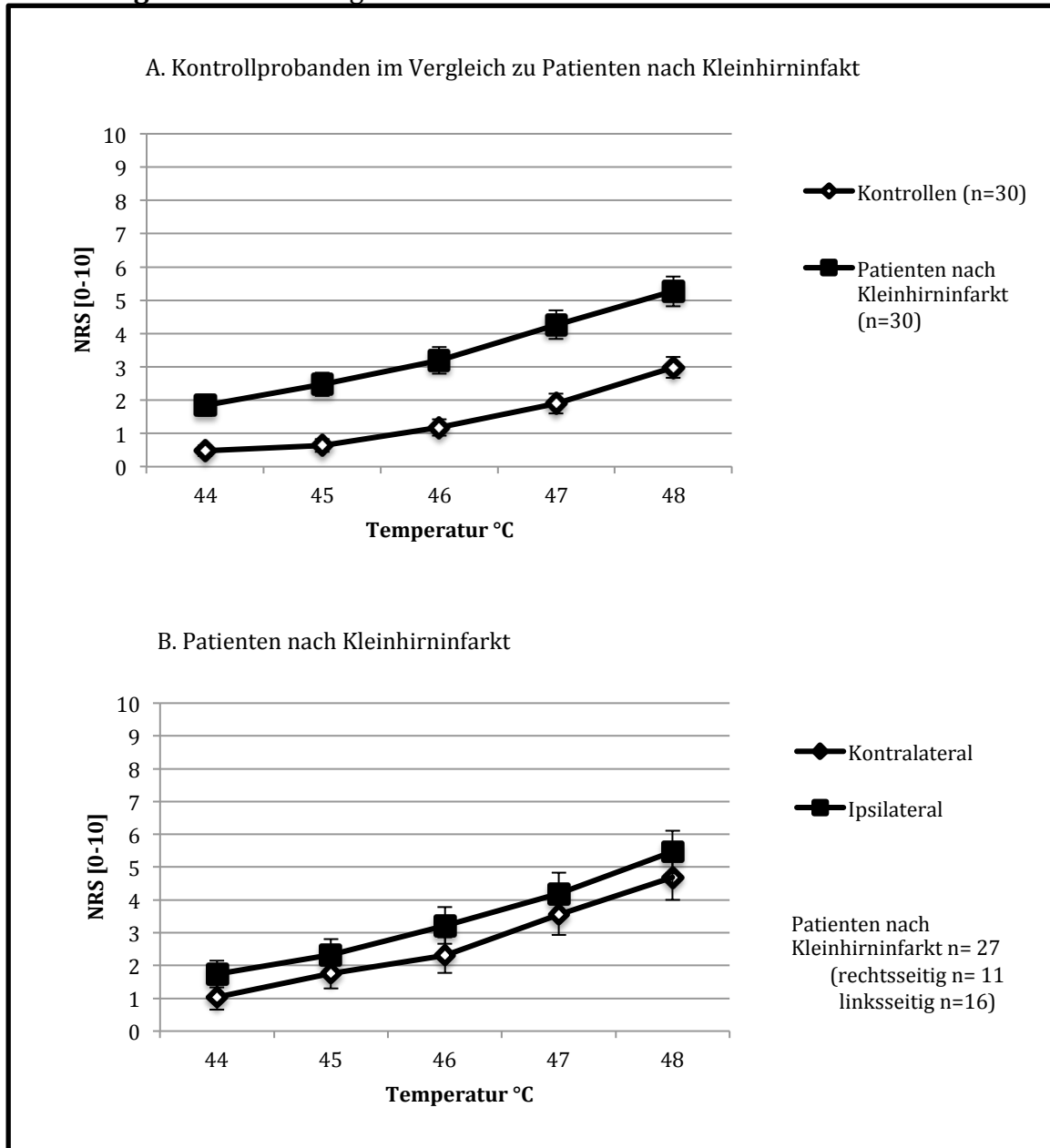
Ergebnisse der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnininfarkt. Mittelwert (MW) aus den Ergebnissen der rechten bzw. linken Körperseite \pm Standardfehler (SEM).

b) Bewertung überschwelliger Hitzereize

Die Kontroll- und die Patientengruppe bewerteten die Schmerzhaftigkeit der überschwelligen Hitzereize signifikant unterschiedlich. Für die Patienten waren die Hitzereize deutlich schmerzhafter als für die Kontrollen ($F[1] = 11,1$, $p < 0,01$, Abb. 7A). Betrachtet man die Bewertungen für die fünf unterschiedlich starken Temperaturreize getrennt, so sieht man einen signifikanten Gruppeneffekt bei jeder Temperaturstufe (Tab. 5).

Bei alleiniger Analyse der Ergebnisse der Patienten mit Zustand nach Kleinhirnininfarkt zeigt sich, dass diese auf der zum Kleinhirnininfarkt ipsilateralen Seite signifikant schmerzempfindlicher sind ($F[1.26] = 7,1$, $p < 0,05$, Abb. 7B).

Abbildung 7. Überschwellige Hitzereize



Schmerzbewertung bei Temperaturstufen von 44°C bis 48°C.

A: Schmerzbewertung der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Schmerzbewertung der Patientengruppe. Mittelwerte (MW) aus den Ergebnissen der rechten bzw. linken Körperseite \pm Standardfehler (SEM).

B: Schmerzbewertung innerhalb der Patientengruppe auf der zum Kleinhirnininfarkt ipsi- vs. kontralateralen Seite. Mittelwerte (MW) aus den Ergebnissen der zum Kleinhirnininfarkt ipsi- bzw. kontralateralen Seite \pm Standardfehler (SEM). 3 Patienten hatten beidseitige Kleinhirnininfarkte und sind aus diesem Grund nicht in diesen Teil der Abbildung eingegangen.

4.4.2. Mechanische Schmerztestung

Die Ergebnisse der mechanischen Schmerztestung sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Mechanische Schmerztestung

	Messbereich	Kontrollgruppe (n=30)	Patientengruppe (n=30)	Statistik
Pinprick-Einzelreiz	0-10	0,2 ± 0,6 (0-2,6)	0,4 ± 0,7 (0-4,3)	F[1] = 1,1, p = 0,29
Pinprick-Reizserie*	0-10	0,6 ± 1,0 (0-4,3)	1,3 ± 1,9 (0-7,0)	F[1] = 4,0, p < 0,05
Wind-up-Ratio (WUR)		2,9 ± 3,0 (1,0-11,7)	4,2 ± 4,9 (1,0-36,7)	F[1] = 1,6, p = 0,21
Druckschmerzschwelle (kg/cm ²)		3,1 ± 4,0 (0-13)	5,0 ± 5,2 (0-19)	F[1] = 1,6, p = 0,32

Ergebnisse der Mechanischen Schmerztestung der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD). Minimum und Maximum sind in Klammern angegeben. Statistik: Resultate der ANOVA (Faktoren: Körperseite, Gruppe). Angegeben ist der Haupteffekt von Gruppe.

*, p < 0,05: signifikanter Gruppenunterschied.

a) Pinprick-Einzelreize

Die Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Pinprick-Einzelreize war in der Patientengruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe. Es fand sich allerdings kein signifikanter Gruppenunterschied (Tab. 6, Abb. 8).

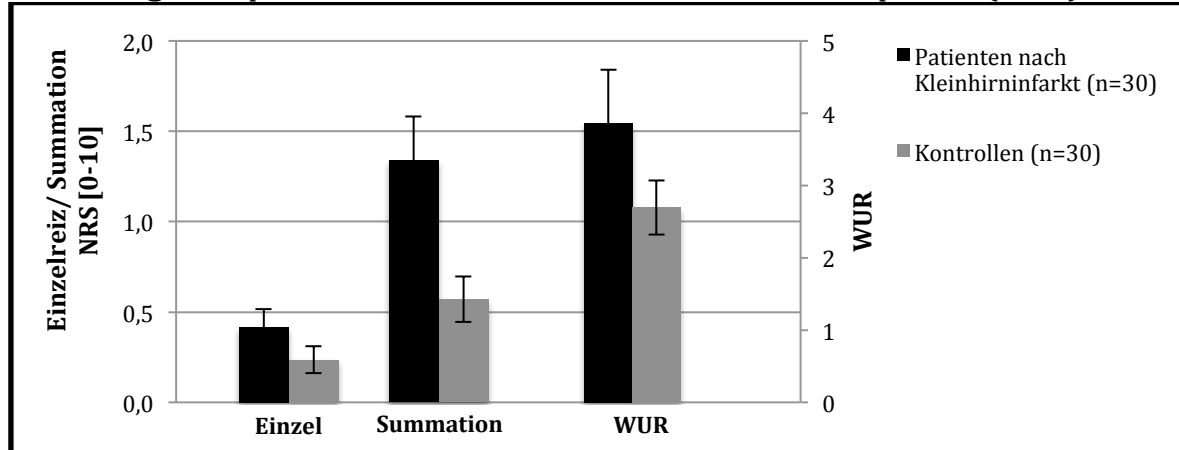
b) Pinprick-Reizserie

Die Pinprick-Reizserie wurde von den Kleinhirnpatienten signifikant schmerzhafter als von den Kontrollen empfunden (Tab. 6, Abb. 8). Innerhalb der Patientengruppe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der zum Kleinhirnfarkt ipsi- und kontralateralen Seite festgestellt werden. So gaben die Patienten einen durchschnittlichen Schmerzwert von $1,04 \pm 1,6$ auf der ipsilateralen Seite und $1,06 \pm 1,6$ auf der kontralateralen Seite an ($T[26] < 0,1$, $p = 0,97$).

c) Pinprick-Windup

Die Windup-Ratio (WUR) zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied, wenn sie auch bei den Patienten etwas höher als bei den Kontrollen ausfiel (Tab. 6, Abb. 8).

Abbildung 8. Pinprick-Einzelreize und -Reizserie, sowie Windup-Ratio (WUR)

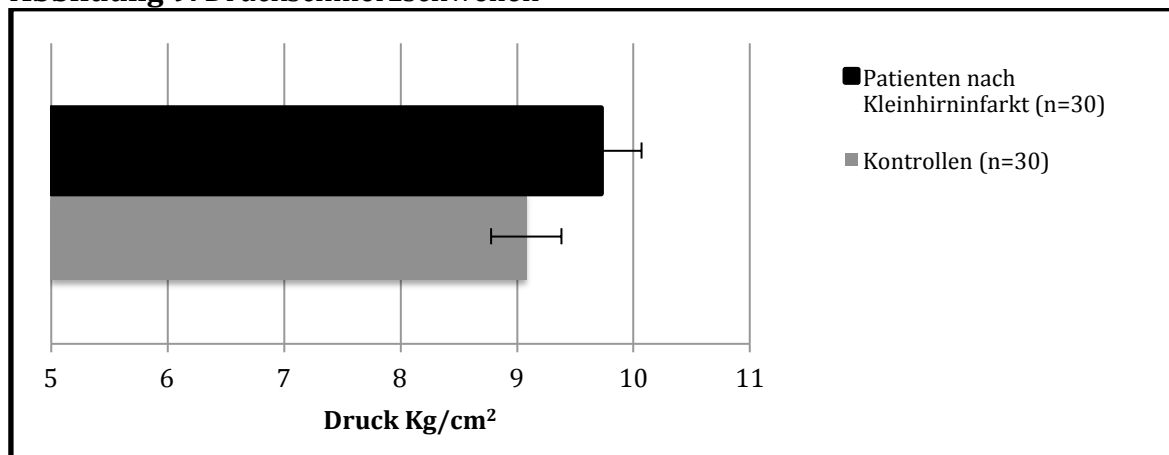


Ergebnisse der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt Mittelwert (MW) aus den Ergebnissen der rechten bzw. linken Körperseite \pm Standardfehler (SEM). Es fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied für die Summation, nicht jedoch für die Einzelreize und die Windup-Ratio.

d) Druckschmerzschwelle

Die Druckschmerzschwellen waren in der Patientengruppe etwas niedriger als in der Kontrollgruppe (Tab. 6, Abb. 9), es konnte jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

Abbildung 9. Druckschmerzschwellen



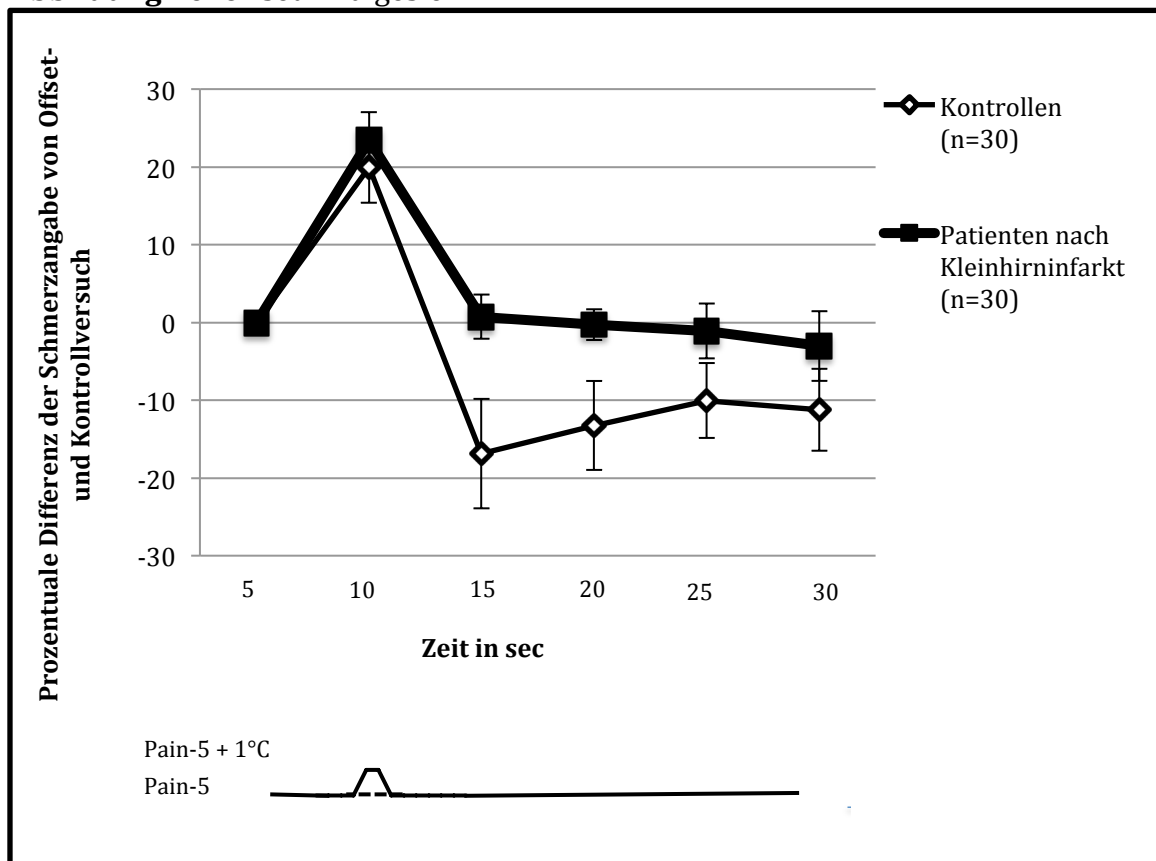
Ergebnisse der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwert (MW) aus den Ergebnissen der rechten bzw. linken Körperseite \pm Standardfehler (SEM).

4.4.3. Endogene Schmerzmodulation

a) Offset-Analgesie

Die Ergebnisse der Offset Analgesie-Messung sind in Abbildung 10 illustriert. Die Kontrollgruppe zeigt den von Grill et al. beschriebenen Offset-Analgesie-Effekt (Grill & Coghill, 2002). Man erkennt die Abnahme der Intensität eines Schmerzreizes nach Ende einer kurzzeitigen Erhöhung der Reizstärke (bei Zeitpunkt 14 s). Dieser Effekt konnte bei den Kleinhirnpatienten nicht nachgewiesen werden. Der Gruppenunterschied bei 14 s ist signifikant ($T[58] = 2,3, p < 0,05$).

Abbildung 10. Offset-Analgesie



Ergebnisse der Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwerte (MW) aus den Prozentualen Differenzen der Schmerzangaben von Offset- und Kontrollversuch bei Sekunde 5 bis $30 \pm$ Standardfehler (SEM).

Schema des Temperaturverlaufs während des Offset- bzw. Kontrollversuchs.

b) Placebo-Analgesie

Während der Konditionierungsphase zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe (Tab. 7). Während der Versuchsphase, in welcher sowohl im Placebo-, als auch im Kontrollareal Hitzereize mit der vorher ermittelten Temperatur von pain-5 (=Hitzereiz, der einen Schmerz von ungefähr 5 [0-10] hervorruft) appliziert wurden, bewerteten die Probanden beider Gruppen diese Reize signifikant unterschiedlich. Die Reize im Placeboareal wurden als weniger schmerzhaft empfunden als im Kontrollareal ($F[1,58] = 78,7$, $p < 0,001$, Abb. 11). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen den Versuchsbedingungen (Placebo- oder Kontrollareal) und der Gruppe (Kontrollen oder Patienten nach Kleinhirnfarkt, $F[1,58] = 5,1$, $p < 0,05$). Dies bedeutet, dass der Placeboeffekt bei den Patienten nach Kleinhirnfarkt geringer ausgeprägt ist als bei den Kontrollen (Tab. 7, Abb. 11).

Tabelle 7. Placebo-Analgesie

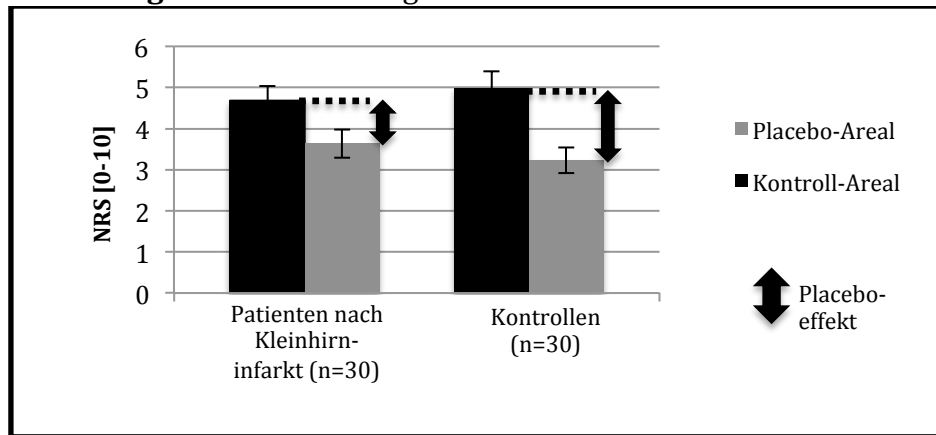
		Mess- bereich	Kontroll- gruppe (n =30)	Patienten- gruppe (n=30)	Statistik
Konditionierungs- phase	Placeboareal (Stimulation mit pain-2)	0-10	2,3 ± 1,7	2,4 ± 2,1	T[58] = 0,2, p = 0,87
	Kontrollareal (Stimulation mit pain-6)	0-10	6,1 ± 1,7	5,9 ± 1,8	T[58] = 0,5, p = 0,65
Versuchsphase	Placeboeffekt* (Placeboareal- Kontrollareal) (Stimulation mit pain-5)	0-10	-1,7 ± 1,3	-1,1 ± 1,2	$F[1,58] = 5,1$, p < 0,05

Konditionierungsphase: Bewertung der Schmerzreize unter Placebo- bzw. Kontrollbedingungen durch die Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD).

Versuchsphase: Darstellung des Placeboeffekts (Differenz der Schmerzbewertungen unter Placebobedingung und Schmerzbewertungen unter Kontrollbedingung) während der Versuchsphase durch die Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnfarkt. Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD). Resultate der T-Tests bei unabhängiger Stichprobe und der ANOVA (Faktoren: Bedingung [Kontrolle, Placebo], Gruppe).

*, $p < 0,05$.

Abbildung 11. Placebo-Analgesie



Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten nach Kleinhirnininfarkt. Mittelwerte (MW) aus den Schmerzbewertungen unter Placebo- bzw. Kontrollbedingungen \pm Standardfehler (SEM). Darstellung des Placeboeffekts (Differenz der Schmerzbewertungen unter Placebobedingung und Schmerzbewertungen unter Kontrollbedingung).

4.4.4. Analyse von möglichen Einflussfaktoren

a) Angst und Depression

Wie in Tabelle 4 zu sehen, hatten die Kleinhirnpatienten erhöhte, wenn auch nicht pathologische HADS-Werte. Als pathologisch gilt ein Summenwert von über 10 in einer oder beiden Skalen (Angst- und Depressionsskala) (Zigmond & Snaith, 1983).

Die Depressionswerte der Kleinhirnpatienten waren sogar signifikant höher als die der Kontrollprobanden. Aus diesem Grund erschien eine Analyse des Einflusses von Angst und Depression auf die Schmerzbewertung interessant.

Zunächst wurde untersucht, ob es bei Gesunden eine Korrelation zwischen den Depressions- und Angstwerten und den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung gibt. Dabei wurden nur die Maße untersucht, die zwischen Kontrollen und Patient nach Kleinhirnininfarkt signifikant unterschiedlich waren. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden (Tab. 8).

Tabelle 8. Korrelationen der experimentellen Schmerzmessung mit Angst und Depression

	Überschwellige Hitzereize	Pinprick-Reizserie	Offset-Analgesie	Placebo-Analgesie
Depressions-Score (n=30)	r = -0,17 p = 0,38	r = -0,04 p = 0,83	r = -0,16 p = 0,40	r = -0,05 p = 0,81
Angst- Score (n=30)	r = 0,21 p = 0,26	r = - 0,07 p = 0,73	r = 0,08 p = 0,68	r = 0,08 p = 0,68

Korrelation nach Pearson zwischen HADS (Depressions- bzw. Angst- Score) von Kontrollprobanden und den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung. r= Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Um zu untersuchen, ob Depression und Angst die vorher ermittelten Gruppenunterschiede in der experimentellen Schmerzmessung beeinflussen, wurde erneut eine ANOVA durchgeführt, diesmal mit den Angst- und Depressionswerten als Kofaktoren. Der Gruppenunterschied bei der Bewertung der überschwelligen Hitzereize und der Placebo-Analgesie blieb unverändert bestehen. Es zeigte sich ein verminderter Gruppenunterschied bei der Pinprick-Reizserien-Bewertung und Offset-Analgesie. Jedoch konnte bei keiner der Schmerzmessungen ein signifikanter Haupteffekt von Depression oder Angst nachgewiesen werden (Tab. 9).

Tabelle 9. Einfluss von Depression und Angst auf den Gruppenunterschied in der experimentellen Schmerzmessung

	Überschwellige Hitzereize	Pinprick-Reizserie	Offset-Analgesie	Placebo-Analgesie
Haupteffekt Gruppe	F[1] = 8,8, p < 0,01**	F[1] = 3,4, p = 0,06 ♦	F[1] = 4,0, p = 0,05 ♦	F[1] = 4,8, p < 0,05*
Haupteffekt Depression	F[1] = 0,3, p = 0,57	F[1] = 0,7, p = 0,41	F[1] = 0,3, p = 0,62	F[1] = 0,3, p = 0,60
Angst	F[1] = 2,6, p = 0,11	F[1] = 0,6, p = 0,44	F[1] = 2,4, p = 0,13	F[1] = 0,1, p = 0,84

Resultate der ANOVA (Faktoren: Schmerzmessungen, Gruppe; Kofaktoren: Depression, Angst).

Angegeben ist der Haupteffekt von Gruppe und der Haupteffekt von Depression, Angst.

*, p < 0,05; **, p < 0,01: signifikanter Gruppenunterschied.

♦Verminderter Haupteffekt Gruppe (im Gegensatz zu ANOVA ohne Kofaktoren).

b) Seit dem Kleinhirnfarkt vergangene Zeit

Die Patienten hatten den Kleinhirnfarkt in einem Zeitraum zwischen 1 bis 11 Jahren vor Beginn der Studie erlitten. Mittels Korrelation nach Pearson wurde analysiert, ob die seit dem Kleinhirnfarkt vergangene Zeit Einfluss auf die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse der Schmerzbewertung von Kleinhirnpatienten und Kontrollprobanden hat. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der seit dem Kleinhirnfarkt vergangenen Zeit und den Ergebnissen der Schmerzmessung festgestellt werden (Tab. 10).

c) Zerebelläre Ataxie

Die zerebelläre Ataxie wurde anhand des SARA-Scores ermittelt. Dieser war bei der Patientengruppe signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (Tab. 3). Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des SARA-Scores und den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung, die zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich waren, konnte jedoch nicht gezeigt werden (Tab. 10).

Tabelle 10. Korrelationen der experimentellen Schmerzmessung mit der seit dem Kleinhirnfarkt vergangene Zeit und mit dem Ausmaß der zerebellären Ataxie (SARA-Score)

	Überschwellige Hitzereize	Pinprick- Reizserie	Offset- Analgesie	Placebo- Analgesie
Seit dem Kleinhirnfarkt vergangene Zeit (n=30)	r = -0,15 p = 0,44	r = 0,03 p = 0,90	r = -0,16 p = 0,38	r = 0,36 p = 0,06
SARA- Score (n=30)	r = -0,03 p = 0,87	r = 0,32 p = 0,08	r = -0,22 p = 0,24	r = -0,07 p = 0,67

Korrelation nach Pearson zwischen der seit dem Kleinhirnfarkt vergangene Zeit bzw. SARA- Score der Patienten nach Kleinhirnfarkt und den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson.

d) Infarktlokalisierung

27 der 30 Kleinhirnpatienten erlitten einen klar lateralisierten Kleinhirnfarkt. 16

Patienten hatten einen linksseitigen und 11 einen rechtsseitigen Infarkt.

Im Fall der Bewertung der überschwelligen Hitzereize konnte bereits gezeigt werden, dass die Patienten auf der zum Kleinhirnfarkt ipsilateralen Seite schmerzempfindlicher sind (Abb. 7B). Die Testung der Pinprick-Reizserie erbrachte kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Infarktlokalisierung (s.o.). Die Offset-Analgesie sowie die Placebo-Analgesie wurden ausschließlich auf der zum Kleinhirnfarkt ipsilateralen Seite durchgeführt.

Des Weiteren wurde analysiert, ob die Seite des Infarkts Einfluss (rechts oder links) auf die Schmerzbewertung hat. Dabei wurden nur die Schmerzmessungen getestet, deren Ergebnisse zwischen Kontrollen und Patienten signifikant unterschiedlich war. Die Ergebnisse der ANOVA bzw. des ungepaarten T-Tests mit der Infarktlokalisierung als Zwischensubjektfaktor sind in Tab. 11 zusammengefasst. Es zeigt sich kein signifikanter Haupteffekt der Infarktseite.

Tabelle 11. Einfluss der Infarktlokalisierung auf den Gruppenunterschied in der experimentellen Schmerzmessung

	Überschwellige Hitzereize	Pinprick-Reizserie	Offset-Analgesie	Placebo-Analgesie
Rechtsseitiger Infarkt (n=11)	4,1 ± 2,5	1,5 ± 2,2	2,6 ± 15,6 %	- 0,9 ± 0,6
Linksseitiger Infarkt (n= 16)	2,3 ± 2,5	0,7 ± 1,0	-2,0 ± 17,5 %	-1,0 ± 1,4
Statistik	F[1] = 3,5, p = 0,07	F[1] = 1,4, p = 0,23	T[25] = 0,7, p = 0,49	F[1,25] < 0,1, p = 0,87

Resultate der ANOVA (Faktoren: Schmerzmessungen, Gruppe; Kofaktor: Infarktlokalisierung), und des ungepaarten T- Test (Faktoren: Schmerzmessungen, Gruppe; Kofaktor: Infarktlokalisierung). Angegeben ist der Haupteffekt von Gruppe.

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigten sich sowohl bei Messung der akuten Schmerzwahrnehmung als auch bei der Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen Patienten, die einen Kleinhirninfarkt erlitten hatten und Kontrollprobanden.

So bewerteten die Patienten nach Kleinhirninfarkt die mechanischen und thermischen Schmerzreize als stärker schmerzhaft als die Kontrollprobanden. Des Weiteren wiesen die Patienten nach Kleinhirninfarkt im Vergleich zu den Kontrollprobanden sowohl eine verminderte Offset-Analgesie als auch eine verminderte Placebo-Analgesie auf, was ein Hinweis auf ein Defizit der endogenen Schmerzmodulation ist.

5.1. Akute Schmerzwahrnehmung bei Patienten nach Kleinhirninfarkt

Bereits in Tierversuchen wurden nach Stimulation von unterschiedlichen Kleinhirnarealen sowohl pro- als auch antinozizeptive Effekte beschrieben. Moulton et al. und Saab et al. beschrieben jeweils in ihren Reviews, dass das anteriore Cerebellum bei der Antinozizeption, das posteriore Cerebellum dagegen bei der Pronozizeption eine Rolle spielt (Moulton et al., 2010; Saab & Willis, 2003).

Betrachtet man die Studien, die eine Schmerzmodulation nach Kleinhirnstimulation zeigen, kann man auch die Hypothese aufstellen, dass Strukturen der medialen Zone des Kleinhirns eher in antinozizeptive Prozesse involviert sind und die Strukturen der lateralen Zonen des Kleinhirns in pronozizeptive Prozesse. Eine Stimulation der medialen Zone des Kleinhirns und des Lobus anterior, insbesondere der Zona intermedia, sowie eine Stimulation des kranial gelegenen Pedunculus cerebellaris superior (brachium conjunctivum) und des medial gelegenen Nucleus fastigii hat eine

antinozizeptive Wirkung (Dey & Ray, 1982; Hagains et al., 2011; Saab & Willis, 2002; Siegel & Wepsic, 1974). Eine Stimulation der Kleinhirnrinde wirkt dagegen pronozizeptiv (Saab, Kawasaki, et al., 2001). Die motorische Aufgabe der lateralen Zonen des Kleinhirns (Kleinhirnhemisphären oder Pontocerebellum) ist der reibungslose Verlauf von willkürlichen Zielbewegungen. Dazu bestehen Verbindungen zum Großhirn. Bei einem Ausfall ist vor allem eine Gliedmaßenataxie und ein Intensionstremor zu beobachten. Die mediale Zone des Kleinhirns (Vermis oder Spinocerebellum) ist für den reibungslosen Ablauf von Stand- und Gangmotorik zuständig und hat hauptsächlich Verbindungen zum Rückenmark. Eine Schädigung hat eine Rumpf-, Stand- und Gangataxie, sowie eine deutliche Fallneigung zur Folge (Bassetti & Mumenthaler, 2012; Trepel, 2012).

Um genauer bestimmen zu können welche Kleinhirnregion für welche Modulation der Schmerzwahrnehmung (pro- oder antinozizeptiv) zuständig ist, ist für zukünftige Studien die Durchführung einer genauen Korrelation zwischen Läsionsort und veränderter Schmerzwahrnehmung erforderlich, wie auch das Erstellen eines vollständigen Voxel-basierten Symptom-Läsion Mappings (VLSM). Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt werden, da lediglich bei 15 von 30 Patienten MRT- Bilder zum Zeitpunkt der Auswertung verfügbar waren und bei den restlichen Patienten ausschließlich der radiologische Bericht vorlag. In Abbildung 5 ist die Lokalisation der Kleinhirninfarkte für die Patienten dargestellt, die radiologische Bilder vorweisen konnten.

In der vorliegenden Studie wurden vor allem pronozizeptive Effekte beobachtet. Die Patienten, die einen Kleinhirninfarkt erlitten hatten, waren schmerzempfindlicher als die Kontrollprobanden. Diese Hyperalgesie zeigte sich vor allem bei der Applikation von Hitzereizen. Des Weiteren zeigte sich die Hyperalgesie der Kleinhirnpatienten etwas deutlicher auf der zum Kleinhirninfarkt ipsilateralen Seite. Dieses stimmt mit

einer Metaanalyse von Humanstudien mit bildgebenden Verfahren überein, in der eine beidseitige, aber ipsilateral betonte Aktivierung des Kleinhirns auf Schmerzreize nachgewiesen werden konnte (Moulton et al., 2010). Dazu passend erreichen nozizeptive Informationen das Kleinhirn sowohl ipsi- als auch bilateral (Ekerot et al., 1991; Ekerot et al., 1987; Garwicz et al., 1992).

Bei den Patienten nach Kleinhirnfarkt war die thermische Hyperalgesie ausgeprägter als die mechanische. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Pinprick-Reize mit einer Stimulusintensität von 256 mN zu schwach waren. Im Mittel wurde durch diese Reize nur ein Schmerz von $0,6 \pm 1,2$ [0-10] ausgelöst. Ein Rückschluss daraus wäre, dass das Kleinhirn nur an der Wahrnehmung von deutlich überschwellig schmerzhaften Reizen beteiligt ist. Die Tatsache, dass bei Ermittlung der Schmerzschwellen, im Gegensatz zur Bewertung überschwelliger Hitzereize, keine Gruppenunterschiede auftraten, unterstützt diese Vermutung. Andererseits konnte bei der Bewertung des 44°C-Hitzereizes, der im Mittel auch nur eine Schmerzbewertung von $1,1 \pm 2,1$ [0-10] hervorrief, ein deutlicher Gruppenunterschied festgestellt werden. Die Reizstärke scheint daher nicht der einzige Faktor bei der unterschiedlichen Wahrnehmung von Hitzereizen und mechanischen Reizen zu sein.

5.2. Endogene Schmerzmodulation bei Patienten nach Kleinhirnfarkt

In der vorliegenden Studie wurden zwei Paradigmen zur Messung der endogenen Schmerzmodulation verwendet. Bei den Patienten, die einen Kleinhirnfarkt erlitten hatten, waren sowohl die Offset-Analgesie als auch Placebo-Analgesie weniger stark ausgeprägt als bei den Kontrollprobanden. Dies lässt auf eine Beeinträchtigung der endogenen Schmerzhemmung bei Patienten mit Kleinhirnläsion schließen und somit

auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der endogenen Schmerzmodulation.

Die Offset-Analgesie beschreibt die überproportional große Abnahme der Schmerzintensität nach Beendigung einer kurzen Erhöhung der Reizstärke (Derbyshire & Osborn, 2009; Grill & Coghill, 2002; Yelle et al., 2008). In Studien mit bildgebenden Verfahren konnte während der Offset-Analgie eine Aktivierung von wichtigen Zentren der absteigenden endogenen Schmerzhemmung, der PAG/RVM-Region, beobachtet werden. Man schlussfolgerte, dass die Offset-Analgesie Folge der Aktivierung der absteigenden endogenen Schmerzhemmung ist (Derbyshire & Osborn, 2009; Yelle et al., 2009). Bei Yelle et al. wird auch eine Mitaktivierung des Kleinhirns während der Offset-Analgesie beschrieben (Yelle et al., 2009). Dies geht konform mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in welcher die Kleinhirnpatienten einen verminderten Offset-Analgesie-Effekt, und damit eine beeinträchtigte absteigende endogene Schmerzhemmung zeigten.

Die Placebo-Analgesie bezeichnet ein Phänomen, bei dem sich die Schmerzen eines Patienten abschwächen, nachdem er – ganz im Glauben ein wirksames Schmerzmittel erhalten zu haben – lediglich eine biologisch unwirksame Behandlung bekommen hat. Sie wird von Faktoren wie den Vorerfahrungen, der klassischen Konditionierung, dem Wunsch des Patienten nach Schmerzlinderung und seiner Erwartungshaltung bestimmt (Benedetti et al., 2005; Bingel et al., 2007). An der Schmerzlinderung, die durch verbale Instruktionen oder auch Vorerfahrungen ausgelöst werden kann, sind die frontalen Hirnareale, vor allem der dorsolateralen prefrontalen Kortex (DLPFC), beteiligt (Benedetti et al., 2006; Bingel, 2010). Während der Placebo-Analgesie wird das deszendierende schmerzhemmende Netzwerk aktiviert, wobei der rostrale anteriore cinguläre Kortex (rACC) subkortikale Areale, wie die PAG/RVM-Region und die Amygdala ansteuert (Bingel, 2010; Eippert et al., 2009).

Der Einfluss des Kleinhirns auf die Placebo-Analgesie könnte sowohl durch seine

Rolle beim konditionierten Lernen als auch durch eine Modulation der endogenen Schmerzhemmung bedingt sein. So ist das Kleinhirn reziprok mit dem DLPFC verbunden (R. M. Kelly & Strick, 2003; Middleton & Strick, 2001) und an kognitiven Lernprozessen beteiligt (Timmann et al., 2010). Für ein Mitwirken an der endogenen Schmerzmodulation sprechen Verbindungen des Kleinhirns zu verschiedenen Hirnstammregionen, die Ursprungsorte der absteigenden schmerzhemmenden Bahnsysteme sind, wie z.B. zu den PAG/RVM-Regionen (Cerminara et al., 2009; Dietrichs, 1983). Zusätzlich wurde bereits in verschiedenen Tierstudien gezeigt, dass es nach Stimulation des Kleinhirns zu einer Aktivierung absteigender schmerzmodulierender Systeme kommt (Hagains et al., 2011; Saab, Kawasaki, et al., 2001; Saab & Willis, 2002). Passend zu diesen Hinweisen auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Placebo-Analgesie zeigten in der vorliegenden Studie die Patienten mit Kleinhirnfarkt einen verminderten Placebo-Effekt.

All diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Kleinhirn, ähnlich wie der dorso-laterale präfrontale Kortex oder der anteriore cinguläre Kortex (Bingel et al., 2008), die Aktivität von Hirnstammregionen steuert, die Ursprungsorte der absteigenden endogenen Schmerzmodulation sind. Auch ein Einfluss auf supraspinale Prozesse, die die Schmerzwahrnehmung beeinflussen, scheint denkbar. So könnte das Kleinhirn durch seine Verbindungen zum prefrontalen Kortex Lernen und andere kognitive Prozesse, die unter anderem bei der Placebo-Analgesie eine Rolle spielen, beeinflussen. Solch einen Einfluss des Kleinhirns auf die Aktivität des prefrontalen Kortex zeigten auch Studien in denen Patienten mit Kleinhirnläsionen Defizite bei der Ausführung von sakkadischen Augenbewegungen aufwiesen, an deren Generierung der präfrontale Kortex beteiligt ist (Filippopoulos et al., 2013a, 2013b).

Das Kleinhirn scheint also entweder auf Hirnstammebene oder aber im frontalen

Kortex eine Aktivierung von endogenen descendierenden antinozizeptiven Bahnen zu generieren und somit die Schmerzwahrnehmung zu modulieren.

In Zukunft müsste noch untersucht werden, ob eine Unterbrechung der Verbindung zwischen Kleinhirn und anderen Hirnregionen, wie zum Beispiel präfrontaler Kortex und Hirnstamm, oder aber eine gestörte Funktion des Kleinhirns ursächlich für diese Veränderung in der Schmerzwahrnehmung sind.

5.3. Einfluss von Angst und Depression auf die Schmerzwahrnehmung bei Patienten nach Kleinhirnfarkt

Depression und Angst haben Einfluss auf die Wahrnehmung von Schmerz.

Untersuchungen zeigten eine verstärkte Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit erhöhten Werten auf Angst- und Depressionsskalen (Linton, 2000; Zwart et al., 2003).

In experimentellen Studien konnte bei Patienten mit Depression sowohl eine verstärkte als auch eine verminderte Schmerzwahrnehmung nachgewiesen werden (Bär et al., 2005; Klauenberg et al., 2008). 2013 zeigten Rosenberger et al. in einer fMRI-Studie, dass die zerebelläre Aktivität während der Applikation von Schmerzreizen durch Depression und Angst modifiziert wird (Rosenberger et al., 2013).

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten, die einen Kleinhirnfarkt erlitten hatten, im Durchschnitt höhere Werte auf der Angst- und Depressionsskala als die gesunden Kontrollen. Dieses könnte durch die Assoziation von chronischen Erkrankungen, einschließlich zerebraler Insulte und auch Kleinhirnläsionen, mit der Entwicklung von depressiven Störungen erklärt werden (Ayerbe et al., 2013; Schmahmann, 2004). Ein Zusammenhang zwischen den erhöhten HADS-Scores der Kleinhirnpatienten und ihrer im Gegensatz zu den Kontrollprobanden verstärkten

akuten Schmerzwahrnehmung konnte jedoch in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Auch die Gruppenunterschiede, die sich bei der Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation ergaben, waren unabhängig von Angst oder Depression.

5.4. Ausblick

Für zukünftige Studien wäre sicherlich ein genaues und vollständiges Voxel-basiertes Symptom-Läsion Mapping (VLSM) interessant. Dieses ist eine statistische Methode, bei der die Beziehung zwischen einem Gewebeschaden und einem Verhalten auf Voxel Ebene untersucht wird (Bates et al., 2003). Dadurch könnte noch genauer erforscht werden, welche spezifischen Kleinhirnstrukturen an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind, und ob verschiedene Kleinhirnareale für pro- oder antinozizeptive Effekte zuständig sind.

Weiterhin ist anzumerken, dass das Kontrollkollektiv der vorliegenden Studie ausschließlich aus gesunden Probanden bestand. So konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die verstärkte Schmerzwahrnehmung und die gestörte endogene Schmerzmodulation allgemein Folgen einer chronischen oder zerebrovaskulären Erkrankung sind, und nicht durch die Läsion des Kleinhirns zustande kommen. Dagegen spricht die zum Kleinhirnfarkt ipsilateral betonte Hyperalgesie. Zukünftige Studien sollten jedoch Kontrollen für nicht-kleinhirnspezifische Effekte von zerebrovaskulären Erkrankungen einschließen. Auch wäre es interessant die Schmerzwahrnehmung anderer Patientengruppen mit nicht zerebrovaskulär bedingten Kleinhirnfunktionsstörungen zu untersuchen, zum Beispiel bei Patienten mit spinozerebellärer Ataxie oder Kleinhirnatrophie bei Alkoholabusus.

Auch konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen der

Ausprägung der zerebellären Ataxie und der veränderten Schmerzwahrnehmung nachgewiesen werden. Dieses könnte bedeuten, dass unterschiedliche Kleinhirnareale für die Motorik und Schmerzverarbeitung zuständig sind. Auch hierfür wäre ein genaueres Mapping der Läsionsorte notwendig. Allerdings muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Studie die Ataxie-Scores bei den Kleinhirnpatienten generell eher niedrig ausgeprägt waren, was wahrscheinlich damit zu erklären ist, dass stark betroffene und schwer erkrankte Patienten weniger bereit waren an der Studie teilzunehmen. Untersuchungen mit Patienten, die an ausgeprägteren motorischen Symptomen leiden, sind eventuell geeigneter eine Korrelation zwischen gestörter motorischer Funktion und Schmerzwahrnehmung aufzuzeigen.

Ferner scheint laut vorliegender Studie kein Zusammenhang zwischen der seit dem Kleinhirnfarkt vergangenen Zeit und der veränderten Schmerzwahrnehmung zu bestehen, was darauf schließen lässt, dass die Hyperalgesie bald nach dem Kleinhirnfarkt auftritt und dann persistiert. In zukünftigen Studien müssten Patienten mit sehr frisch erlittenen Infarkten eingeschlossen werden, um das zu bestätigen und um eventuell auch untersuchen zu können, ob die gestörte Schmerzverarbeitung Folge von dem Verlust von Kleinhirngewebe oder von adaptiven Prozessen ist. Interessant wäre in diesem Zusammenhang der zeitliche Verlauf der veränderten Schmerzwahrnehmung, auch im Vergleich zum zeitlichen Verlauf der motorischen Symptome. Generell ist die funktionelle Rekonvaleszenz nach Kleinhirnfarkt unter Überlebenden sehr gut (P. J. Kelly et al., 2001). Kase et al. beschrieben in einer Studie von 1993, dass der klinische Verlauf je nach betroffener Gefäßregion unterschiedlich sein kann. So hatten in dieser Studie unilaterale, isolierte SCA-Infarkte eine geringere Mortalität und insgesamt bessere Prognose im Vergleich zu PICA-Infarkten. Bei letzteren zeigten sich häufiger schwerwiegende Masseneffekte mit

Hirnstammkompression (Kase et al., 1993). Patienten, die initial Symptome wie Schwindel, Erbrechen, Ataxie und Kopfschmerzen präsentierten, hatten in der Studie von Kelly et al. ein besseres funktionelles Outcome, was auf eine isolierte Schädigung des Kleinhirns ohne Beteiligung des Hirnstamms zurückzuführen ist. Eine initiale Bewusstseinstörung hingegen kann Zeichen eines Hydrocephalus oder/und einer Hirnstammkompression sein, was eine schlechtere Prognose bedeutet. In derselben Studie wurde auch eine starke Korrelation zwischen Outcome und funktionellem Status zu Beginn der Rehabilitation und vorbestehenden Komorbiditäten festgestellt (P. J. Kelly et al., 2001). Insgesamt gibt es jedoch bisher nur wenige Studien zum klinischen Verlauf des Kleinhirnfarkts, was wohl der im Vergleich zu Großhirnfarkten eher geringen Inzidenz des Krankheitsbilds geschuldet ist, bzw. der Tatsache, dass Kleinhirnfarkte nicht immer erkannt werden und oft eine Beteiligung des Hirnstamms oder anderer Hirnregionen vorliegt.

Die vorliegende Studie, die einen weiteren Hinweis auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung liefert, kann sicherlich einen Beitrag zum Verständnis von supraspinalen Mechanismen der Nozizeption leisten und somit vielleicht auch Wege zur Bekämpfung von akutem und auch chronischem Schmerz aufzeigen. So ist die in der vorliegenden Studie beschriebene Hyperalgesie gepaart mit einer verminderten endogenen Schmerzmodulation auch bei Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom zu finden (Edwards, 2005; Staud, 2012).

Die medikamentöse Therapie von chronischen Schmerzen ist häufig nur bedingt wirksam. In den letzten Jahrzehnten wurden neue Therapieansätze erforscht, die auf der Erkenntnis basieren, dass neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von

chronischen Schmerzen spielen (Flor, 2003). In verschiedenen Studien wurde versucht, durch direkte Modulation der Gehirnaktivität, v.a. innerhalb spezieller neuronaler Netzwerke, die Schmerzen zu lindern. Nguyen et al. zeigten, dass die chronische Stimulation des Motorkortex eine effektive Methode zur Behandlung verschiedener Formen von refraktärem Schmerz ist (Nguyen et al., 1999). Dabei wurde, wie bei Tsubokawa et al. beschrieben, eine vierpolige Kontaktelektrode unter Lokalanästhesie in den Epiduralraum eingeführt und über der Region des Sulcus centralis platziert (Tsubokawa et al., 1991). 10 von 13 Patienten mit zentralem Schmerz (77%) und 10 von 12 Patienten mit peripherem neuropathischem Gesichtsschmerz (75%) erfuhren eine deutliche Schmerzerleichterung (Nguyen et al., 1999).

Fregni et al. beschrieben in ihrer Review zwei Methoden der nichtinvasiven zentralen Neurostimulation: die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine Stimulation des primären Motorkortex eine Linderung chronischer Schmerzen bewirkt (Fregni et al., 2007).

Ob eine Stimulation anderer Hirnregionen, zum Beispiel des Kleinhirns, eine ähnliche Wirkung hat, wurde noch nicht ausreichend in Humanstudien erforscht.

Eine weitere Möglichkeit die Gehirnaktivität zu modulieren und somit chronische Schmerzen zu bekämpfen besteht in intensivem Lernen und Training.

Neurowissenschaftliche Befunde deuten darauf hin, dass die Gehirnstruktur erwachsener Menschen durch Umwelteinflüsse und Lernprozesse verändert werden kann. In einer Längsschnittuntersuchung mit Magnetresonanztomografie (MRT) konnte gezeigt werden, dass bereits ein kurzes Training in einer komplexen Gleichgewichtsaufgabe eine signifikante, strukturelle Veränderung in der grauen und

weißen Substanz in frontalen und parietalen Gehirnbereichen bewirkt (Taubert et al., 2010). Es existieren Untersuchungen die zeigen, dass neuronale Plastizität auch im Bereich des Kleinhirns möglich ist. So konnte in einer Studie mit Kindern, die unter ADHS leiden, nachgewiesen werden, dass kognitives Training zu einer vermehrten Aktivität in zerebellären Schaltkreisen führt (Hoekzema et al., 2010). Auch Imamizu et al. zeigten, dass das Erlernen einer neuen kognitiven Funktion zu einer Reorganisation des lateralen Kleinhirns und zu einem veränderten globalen Informationsfluss in der zerebro-zerebellären Schleife führt (Imamizu et al., 2007). Eine Modulation von Kleinhirnstrukturen und -bahnen, die an der Verarbeitung von Schmerzen beteiligt sind, könnte eine neue Behandlungsmethode chronischer Schmerzen sein.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegende Studie, dass das Kleinhirn beim Menschen an der Verarbeitung und Modulation nozizeptiver Reize beteiligt ist, und schaffen die Basis für die weitere Erforschung der Rolle des Kleinhirns beim Schmerz.

6. Zusammenfassung

Heutzutage weiß man, dass das Kleinhirn nicht nur für Motorik zuständig ist, sondern auch bei nicht-motorischen Prozessen eine Rolle spielt. In den letzten Jahrzehnten wurde geforscht, ob das Kleinhirn auch an der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung beteiligt ist. Tierstudien konnten zeigen, dass primäre nozizeptive Afferenzen das Kleinhirn erreichen. Außerdem fand sich in bildgebenden Verfahren eine ipsilaterale Aktivierung des Kleinhirns durch Schmerzreize beim Menschen. Sowohl aus Tierversuchen als auch Humanstudien gibt es gute Hinweise darauf, dass das Kleinhirn an der endogenen Schmerzmodulation beteiligt ist. Durch pharmakologische und elektrische Stimulation des Kleinhirns konnte die Verarbeitung der Nozizeption moduliert werden. Die anatomischen Voraussetzungen dafür sind afferente und efferente Verbindungen des Kleinhirns zu verschiedenen Zentren der endogenen Schmerzhemmung.

Der experimentelle Beleg einer Beteiligung des Kleinhirns an der Nozizeption wie auch an der endogenen Schmerzmodulation steht am Menschen noch aus. In der vorliegenden Studie wurden 30 Patienten mit Kleinhirnläsion mit 30 gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Schmerzwahrnehmung verglichen. Weiterhin wurde untersucht, ob bei Patienten mit unilateraler Kleinhirnläsion ein Unterschied zwischen ipsi- und kontralateraler Schmerzwahrnehmung besteht.

In der Untersuchung wurde die Schmerzempfindlichkeit der Probanden anhand von Hitze- und Pinprick-Reizen, sowie durch Bestimmung der Hitze- und Druckschmerzschwellen ermittelt. Des Weiteren wurde das Windup-Phänomen mithilfe von Pinprick-Reizen untersucht. Zur Ermittlung möglicher Unterschiede in

der endogenen Schmerzmodulation wurde das Phänomen der Offset-Analgesie sowie einen Versuch zur Placebo-Analgesie angewandt.

Sowohl bei der Messung der akuten Schmerzwahrnehmung als auch bei der Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation zeigten sich signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen Patienten mit Kleinhirnläsion und Kontrollprobanden. So bewerteten die Patienten mit Kleinhirnläsion die mechanischen und thermischen Schmerzreize als stärker schmerzhaft als die Kontrollprobanden. Des weiteren wiesen die Patienten mit Kleinhirnläsion im Vergleich zu den Kontrollprobanden sowohl eine verminderte Offset-Analgesie als auch eine verminderte Placebo-Analgesie auf, was ein Hinweis auf ein Defizit der endogenen Schmerzmodulation ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Beteiligung von Kleinhirnstrukturen an der Verarbeitung von Schmerzreizen. Dabei scheint insbesondere die Modulation der endogenen Schmerzhemmung unter der Kontrolle des Kleinhirns zu stehen. Zukünftige Untersuchungen müssen insbesondere die genaue Zuordnung dieser Funktionen zu den verschiedenen Kleinhirnstrukturen erarbeiten.

Die vorliegende Studie leistet so einen Beitrag zum Verständnis von supraspinalen Mechanismen der Nozizeption und kann somit vielleicht auch neue Wege zur Bekämpfung von akutem und chronischen Schmerz aufzeigen.

7. Literaturverzeichnis

- Al Absi, M., Rokke, P. D. (1991). Can anxiety help us tolerate pain? *Pain*, 46(1), 43-51.
- Ayerbe, L., Ayis, S., Wolfe, C., Rudd, A. G. (2013). Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 202(1), 14-21.
- Bach, M., Aigner, M., Bankier, M. (2001). *Schmerzen ohne Ursache - Schmerzen ohne Ende: Konzepte - Diagnostik - Therapie*. Wien: Facultas Universitätsverlag.
- Bähr, M., Frotscher, M., Duus, P. (2009). *Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie - Funktion - Klinik* (9., überarb. Aufl. ed.). Stuttgart: Thieme.
- Bär, K. J., Brehm, S., Boettger, M. K., Boettger, S., Wagner, G., Sauer, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117(1), 97-103.
- Barth, A., Bogousslavsky, J., Regli, F. (1993). The clinical and topographic spectrum of cerebellar infarcts: A clinical—magnetic resonance imaging correlation study. *Annals of neurology*, 33(5), 451-456.
- Bassetti, C., Mumenthaler, M. (2012). *Neurologische Differenzialdiagnostik: Neurologische Symptome und Zeichen richtig bewerten, abklären und einordnen*: Thieme.
- Bates, E., Wilson, S. M., Saygin, A. P., Dick, F., Sereno, M. I., Knight, R. T., Dronkers, N. F. (2003). Voxel-based lesion–symptom mapping. *Nature neuroscience*, 6(5), 448-450.
- Benedetti, F., Arduino, C., Costa, S., Vighetti, S., Tarenzi, L., Rainero, I., Asteggiano, G. (2006). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer’s disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121(1), 133-144.
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal of neuroscience*, 25(45), 10390-10402.
- Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., Hamburger, S. D., Krain, A. L., Rapoport, J. L., Castellanos, F. X. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder A morphometric MRI study. *Neurology*, 50(4), 1087-1093.
- Bingel, U. (2010). Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia: functional imaging findings. *Schmerz*, 24(2), 122-129.

- Bingel, U., Schoell, E., Büchel, C. (2007). Imaging pain modulation in health and disease. *Current opinion in neurology*, 20(4), 424-431.
- Bingel, U., Tracey, I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology*, 23(6), 371-380.
- Cano, L. M., Cardona, P., Quesada, H., Mora, P., Rubio, F. (2012). Cerebellar infarction: prognosis and complications of vascular territories. *Neurología (English Edition)*, 27(6), 330-335.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., Frey, K. A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of neurophysiology*, 71(2), 802-807.
- Cerminara, N. L., Koutsikou, S., Lumb, B. M., Apps, R. (2009). The periaqueductal grey modulates sensory input to the cerebellum: a role in coping behaviour? *European Journal of Neuroscience*, 29(11), 2197-2206.
- Derbyshire, S. W. G., Osborn, J. (2009). Offset analgesia is mediated by activation in the region of the periaqueductal grey and rostral ventromedial medulla. *Neuroimage*, 47(3), 1002-1006.
- Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (2012). Deutscher Schmerz-Fragebogen. Retrieved 3.1.2014, from http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/12_DS_F_Anamnese_Muster_2012.2.pdf
- Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (2013). Schmerz - Zahlen und Fakten. Retrieved 5.2.2014, from <http://www.dgss.org/nationaler-aktionsplan/bewusstseinschaffen/aktionstag-gegen-den-schmerz/>
- Dey, P. K., Ray, A. K. (1982). Anterior cerebellum as a site for morphine analgesia and post-stimulation analgesia. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 26(1), 3.
- Diener, H. C. (2011). *Die Schmerztherapie. interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien* (4. Aufl. ed.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Dietrichs, E. (1983). Cerebellar cortical afferents from the periaqueductal grey in the cat. *Neuroscience letters*, 41(1), 21-26.
- Dietrichs, E. (2008). Clinical manifestation of focal cerebellar disease as related to the organization of neural pathways. *Acta Neurologica Scandinavica*, 117(s188), 6-11.

- Düring, M. v., Fricke B. . (2001). Anatomische Grundlagen der Schmerzentsstehung. In M. Zenz & I. Jurna (Eds.), *Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung; mit 249 Tabellen* (2., neu bearb. Aufl. ed., pp. XIV, 970 S. : Ill., graph. Darst.). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Edlow, J. A., Newman-Toker, D. E., Savitz, S. I. (2008). Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *The Lancet Neurology*, 7(10), 951-964.
- Edwards, R. R. (2005). Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*, 65(3), 437-443.
- Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., Büchel, C. (2009). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*, 326(5951), 404-404.
- Ekerot, C. F., Garwicz, M., Schouenborg, J. (1991). The postsynaptic dorsal column pathway mediates cutaneous nociceptive information to cerebellar climbing fibres in the cat. *The Journal of physiology*, 441(1), 275-284.
- Ekerot, C. F., Gustavsson, P., Oscarsson, O., Schouenborg, J. (1987). Climbing fibres projecting to cat cerebellar anterior lobe activated by cutaneous A and C fibres. *The Journal of physiology*, 386(1), 529-538.
- Fields, H. L., Heinricher, M. M. (2013). Central nervous system mechanisms of pain modulation. In S. McMahon, M. Koltzenburg, T. Irene & D. C. Turk (Eds.), *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. (6th ed.). Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
- Filippopoulos, F., Eggert, T., Straube, A. (2013a). Deficits of cortical oculomotor mechanisms in cerebellar atrophy patients. *Experimental brain research*, 224(4), 541-550.
- Filippopoulos, F., Eggert, T., Straube, A. (2013b). Effects of cerebellar infarcts on cortical processing of saccades. *Journal of neurology*, 260(3), 805-814.
- Flor, H. (2003). Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med*(41 Suppl), 66-72.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fregni, F., Freedman, S., Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology*, 6(2), 188-191.

- Gallez, A., Albanese, M. C., Rainville, P., Duncan, G. H. (2005). Attenuation of sensory and affective responses to heat pain: evidence for contralateral mechanisms. *Journal of neurophysiology*, 94(5), 3509-3515.
- Garwicz, M., Ekerot, C. F., Schouenborg, J. (1992). Distribution of cutaneous nociceptive and tactile climbing fibre input to sagittal zones in cat cerebellar anterior lobe. *European Journal of Neuroscience*, 4(4), 289-295.
- Grill, J. D., Coghill, R. C. (2002). Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset. *Journal of neurophysiology*, 87(4), 2205-2208.
- Hagains, C. E., Senapati, A. K., Huntington, P. J., He, J. W., Peng, Y. B. (2011). Inhibition of spinal cord dorsal horn neuronal activity by electrical stimulation of the cerebellar cortex. *Journal of neurophysiology*, 106(5), 2515-2522.
- Hagander, L. G., Midani, H. A., Kuskowski, M. A., Parry, G. J. G. (2000). Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. *Clinical neurophysiology*, 111(1), 17-22.
- Heath, R., Franklin, D., Shrager, D. (1979). Gross pathology of the cerebellum in patients diagnosed and treated as functional psychiatric disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 167(10), 585-592.
- Helmchen, C., Mohr, C., Erdmann, C., Petersen, D., Nitschke, M. F. (2003). Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters*, 335(3), 202-206.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Tremols, V., Gispert, J. D., Guitart, M., Fauquet, J., Rovira, M., Bielsa, A., Soliva, J. C., Tomas, X., Bulbena, A., Ramos-Quiroga, A., Casas, M., Tobeña, A., Vilarroya, O. (2010). Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 31(12), 1942-1950.
- Hofbauer, R. K., Fiset, P., Plourde, G., Backman, S. B., Bushnell, M. C. (2004). Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology*, 100(2), 386-394.
- Holmes, G. (1939). The cerebellum of man. *Brain*, 62(1), 1-30.
- Honigman, L., Yarnitsky, D. S., E., Weissman-Fogel, I. (2013). Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia. *Experimental brain research*, 228(4), 493-501.
- Hufschmidt, A. (2009). *Neurologie compact*

- für Klinik und Praxis ; 247 Tabellen* (5., aktualisierte und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Thieme.
- Iadarola, M. J., Berman, K. F., Zeffiro, T. A., Byas-Smith, M. G., Gracely, R. H., Max, M. B., Bennett, G. J. (1998). Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain*, 121(5), 931-947.
- Imamizu, H., Higuchi, S., Toda, A., Kawato, M. (2007). Reorganization of brain activity for multiple internal models after short but intensive training. *Cortex*, 43(3), 338-349.
- Kase, C. S., Norrving, B. O., Levine, S. R., Babikian, V. L., Chodosh, E. H., Wolf, P. A., Welch, K. M. (1993). Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. *Stroke*, 24(1), 76-83.
- Kelly, P. J., Stein, J., Shafqat, S., Eskey, C., Doherty, D., Chang, Y., Kurina, A., Furie, K. L. (2001). Functional recovery after rehabilitation for cerebellar stroke. *Stroke*, 32(2), 530-534.
- Kelly, R. M., Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *The Journal of neuroscience*, 23(23), 8432-8444.
- Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H. J., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W., Scherens, A., Treede, R. D., Juckel, G. (2008). Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140(2), 332-343.
- Klinke, R., Pape, H. C., Silbernagl, S. (2005). *Physiologie, zahlreiche Tabellen* (5., komplett überarb. Aufl. ed.). Stuttgart Thieme.
- Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience*, 26(2), 381-388.
- Kretschmann, H. J., Weinrich, W. (2007). *Klinische Neuroanatomie und kraniale Bilddiagnostik: Atlas der Magnetresonanztomographie und Computertomographie*: Thieme.
- Lalys, F., Haegelen, C., Ferre, J. C., El-Ganaoui, O., Jannin, P. (2010). Construction and assessment of a 3-T MRI brain template. *Neuroimage*, 49(1), 345-354.
- Linnman, C., Beucke, J. C., Jensen, K. B., Gollub, R. L., Kong, J. (2012). Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity. *Pain*, 153(2), 444-454.

- Linton, S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*, 25(9), 1148-1156.
- Lippmann, S., Manshadi, M., Baldwin, H., Drasin, G., Rice, J., Alrajeh, S. (1982). Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *The American journal of psychiatry*.
- Liu, F., Qiao, J., Dafny, N. (1993). Cerebellar stimulation modulates thalamic noxious-evoked responses. *Brain research bulletin*.
- Manto, M. U., Pandolfo, M. (2002). *The cerebellum and its disorders*: Cambridge University Press.
- Mattle, H., Mumenthaler, M. (2013). *Neurologie* (13., vollst. überarb. Aufl. ed.). Stuttgart Thieme.
- Middleton, F. A., Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *The Journal of neuroscience*, 21(2), 700-712.
- Moulton, E. A., Elman, I., Pendse, G., Schmahmann, J., Becerra, L., Borsook, D. (2011). Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *The Journal of neuroscience*, 31(10), 3795-3804.
- Moulton, E. A., Schmahmann, J. D., Becerra, L., Borsook, D. (2010). The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain research reviews*, 65(1), 14-27.
- Nguyen, J.-P., Lefaucheur, J.-P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., Brugières, P., Pollin, B., Fève, A., Rostaing, S. (1999). Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain*, 82(3), 245-251.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, v. C. (2008). *The human central nervous system* (4. ed. ed.). Berlin Springer.
- Peterson, C., Seligman, M. (1993). *Learned helplessness: a theory for the age of personal control*: Oxford University Press.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science*, 295(5560), 1737-1740.
- Rainville, P., Bao, Q. V. H., Chrétien, P. (2005). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain*, 118(3), 306-318.

- Rhudy, J. L., Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84(1), 65-75.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R. D. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10(1), 77-77.
- Rosenberger, C., Thürling, M., Forsting, M., Elsenbruch, S., Timmann, D., Gizewski, E. R. (2013). Contributions of the cerebellum to disturbed central processing of visceral stimuli in irritable bowel syndrome. *The Cerebellum*, 12(2), 194-198.
- Ruscheweyh, R., Kühnel, M., Filippopoulos, F., Blum, B., Eggert, T., Straube, A. (2014). Altered experimental pain perception after cerebellar infarction. *Pain*, 155(7), 1303-1312.
- Ruscheweyh, R., Marziniak, M., Stumpfenhorst, F., Reinholz, J., Knecht, S. (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*, 146(1), 65-74.
- Saab, C. Y., Kawasaki, M., Al-Chaer, E. D., Willis, W. D. (2001). Cerebellar cortical stimulation increases spinal visceral nociceptive responses. *Journal of neurophysiology*, 85(6), 2359-2363.
- Saab, C. Y., Willis, W. D. (2001). Nociceptive visceral stimulation modulates the activity of cerebellar purkinje cells. *Experimental brain research*, 140(1), 122-126.
- Saab, C. Y., Willis, W. D. (2002). Cerebellar stimulation modulates the intensity of a visceral nociceptive reflex in the rat. *Experimental brain research*, 146(1), 117-121.
- Saab, C. Y., Willis, W. D. (2003). The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain research reviews*, 42(1), 85-95.
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(3), 367-378.
- Schmahmann, J. D., Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561-579.
- Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.-S. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717-1720.

- Schober, W., Brauer, K. (1975). *Makromorphologie des Gehirns der Säugetiere*: W. de Gruyter.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2006). *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf und Neuroanatomie ; Schädeltestat*: Thieme.
- Siegel, P., Wepsic, J. G. (1974). Alteration of nociception by stimulation of cerebellar structures in the monkey. *Physiology & behavior*, 13(2), 189-194.
- Standl, T. (2010). *Schmerztherapie. Akutschmerz - chronischer Schmerz - Palliativmedizin ; 160 Tabellen* (2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Thieme.
- Staud, R. (2012). Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(5), 577-585.
- Stoodley, C. J., Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44(2), 489-501.
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., Schmahmann, J. D. (2010). An fMRI study of intra-individual functional topography in the human cerebellum. *Behavioural neurology*, 23(1-2), 65-79.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment*, 7(4), 524.
- Sullivan, M. J. L., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical journal of pain*, 17(1), 52-64.
- Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., Ragert, P. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *The Journal of neuroscience*, 30(35), 11670-11677.
- Timmann, D., Drepper, J., Frings, M., Maschke, M., Richter, S., Gerwig, M., Kolb, F. (2010). The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex*, 46(7), 845-857.
- Tohgi, H., Takahashi, S., Chiba, K., Hirata, Y. (1993). Cerebellar infarction. Clinical and neuroimaging analysis in 293 patients. The tohoku cerebellar Infarction study group. *Stroke*, 24(11), 1697-1701.

- Treede, R.-D. (2001). Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In M. Zenz & I. Jurna (Eds.), *Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung ; mit 249 Tabellen* (2., neu bearb. Aufl. ed., pp. XIV, 970 S. : Ill., graph. Darst.). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (5. Aufl. ed.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S. (1991). Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. In E. Hitchcock, G. Broggi, J. Burzaco, J. Martin-Rodriguez, B. Meyerson & S. Tóth (Eds.), *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 9 (Vol. 52, pp. 137-139): Springer Vienna.
- Urban, P. P. (2012). *Klinisch-neurologische Untersuchungstechniken*. Stuttgart Thieme.
- Velly, A. M., Look, J. O., Carlson, C., Lenton, P. A., Kang, W., Holcroft, C. A., Friction, J. R. (2011). The effect of catastrophizing and depression on chronic pain—a prospective cohort study of temporomandibular muscle and joint pain disorders. *Pain*, 152(10), 2377-2383.
- Wassink, T. H., Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Flaum, M. (1999). Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 45(1), 41-48.
- Williams, D. C., Golding, J., Phillips, K., Towell, A. (2004). Perceived control, locus of control and preparatory information: effects on the perception of an acute pain stimulus. *Personality and individual differences*, 36(7), 1681-1691.
- Wu, J., Chen, P. X. (1992). Discharge response of cerebellar purkinje cells to stimulation of C-fiber in cat saphenous nerve. *Brain Res*, 581(2), 269-272.
- Yelle, M. D., Oshiro, Y., Kraft, R. A., Coghill, R. C. (2009). Temporal filtering of nociceptive information by dynamic activation of endogenous pain modulatory systems. *The Journal of neuroscience*, 29(33), 10264-10271.
- Yelle, M. D., Rogers, J. M., Coghill, R. C. (2008). Offset analgesia: a temporal contrast mechanism for nociceptive information. *Pain*, 134(1), 174-186.
- Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370.

- Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E., Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *The Journal of neuroscience*, 25(34), 7754-7762.
- Zwart, J. A., Dyb, G., Hagen, K., Ødegård, K. J., Dahl, A. A., Bovim, G., Stovner, L. J. (2003). Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord - Trøndelag Health Study. *European Journal of Neurology*, 10(2), 147-152.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meiner Betreuerin Ruth Ruscheweyh, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und alle meine Fragen und Nöte in kürzester Zeit bearbeitete und löste! Danke für deine große Hilfe und dass ich mich immer auf dich verlassen konnte.

Danke an Herrn Prof. Dr. med. Andreas Straube für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit an der Neurologischen Klinik und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Weiterhin danke ich Filipp Filipopulus für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und Thomas Eggert für die Auswertung der Infarktlokalisationen und Erstellung der Grafik.

Ich möchte vor allem meinen Eltern danken, ohne deren große Liebe, Unterstützung, Zuversicht und Vertrauen ich niemals die wäre, die ich jetzt bin und niemals das alles erreicht hätte. Ihr seid die Besten!

Tausend Dank an meine Familie: meine Geschwister, Schwäger, Neffen, Nichten, Tante und Cousine für die (An)Teilnahme, Ratschläge und Zerstreuung. Danke dass ihr einfach immer immer da seid! Ihr seid das Wichtigste in meinem Leben.

Ein riesen Dank an meine Freunde und Kommilitonen, für Mitleiden, -schimpfen und -fiebern, für Aufmunterung, Verständnis und natürlich für die Hilfe bei den initialen Vorversuchen, und schließlich fürs Kontrolllesen.

Von Herzen möchte ich allen Probanden danken. Ohne ihre Bereitschaft sich Schmerzen auszusetzen wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Vor- und Zuname:	Maria Sophie Kühnel
Anschrift:	Buttlarstr. 19a, 36039 Fulda
Mobiltelefon:	+49-0179-5024757
Email:	mariakuehnel@hotmail.de
Geburtsdatum:	15. Februar 1984
Geburtsort:	München
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Konfession:	römisch-katholisch
Eltern:	Dr. med. Franz Xaver Kühnel, Arzt für Allgemeinmedizin. Johanna Kühnel, Fachlehrerin.
Geschwister:	Veronika, geb.1970, Anna, geb.1974, Moritz, geb.1977, Rafael, geb.1980, Johann, geb.1985.

Schulbildung:

1990 – 2003	Rudolf-Steiner-Schule München-Daglfing Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife.
--------------------	--

Berufsausbildung:

10/2003- 07/2004	LMU in München, Deutschland: Studium der Theaterwissenschaften, Neuere und neueste Geschichte, Neuere deutsche Literatur.
09/2006 - 02/2007	Medical- Rescue- College in Wolfratshausen, Deutschland: Ausbildung zur Rettungssanitäterin.
02/2007 - 08/2007	Medical- Rescue- College in Wolfratshausen, Deutschland: Ausbildung zur Rettungsassistentin.
10/2007	Praktikum im Rahmen der Ausbildung zur Rettungsassistentin auf der Rettungswache MHD Rosenheim, Deutschland.
11/2007 - 11/2013	LMU in München: Studium der Humanmedizin. Abschlussnote: 2,66
08/2010- 02/2011	Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentinien: Auslandssemester

Berufliche Tätigkeit:

Seit 07/2014 Kinderklinik Fulda, Deutschland:
Assistenzärztin in Weiterbildung Pädiatrie

Praktika:

03/2010 Famulatur in der Orthopädie am Klinikum
Harlaching, München, Deutschland.
02/2011 - 03/2011 Famulatur in der Kardiologie im Klinikum
Augustinum, München, Deutschland.
09/2011 - 10/2011 Famulatur in der Pädiatrie am Kinderklinikum
Dritter Orden, München, Deutschland.
02/2012 - 04/2012 Famulatur in einem Allgemeinkrankenhaus in
Ndolage, Tansania, Afrika.
08/2012 - 12/2012 Chirurgie- Tertial des Praktischen Jahres
am Klinikum Dritter Orden, München
Deutschland.
12/2012 - 04/2012 Pädiatrie- Tertial an der Kinderklinik Augsburg,
Deutschland.
04/2012 - 05/2012 Innere- Tertial am Hospital Arnau de Vilanova ,
Valencia, Spanien.
06/2012 - 07/2012 Innere- Tertial am Royal North Shore Hospital,
Sydney, Australien.

Soziales Engagement:

08/2004 - 08/2005 Freiwilliges Soziales Jahr in Posadas, Argentinien.
Seit 2007 Ehrenamtliche Mitarbeit in der Bereitschaft BRK
Holzkirchen, Deutschland.
Seit 2008 Ehrenamtliche Mitarbeit beim MHD Rosenheim,
Deutschland.

Sonstige Tätigkeiten:

02/2009 – 04/2009 Chirurgische Klinik Dr. Rinecker, München:
Aushilfstätigkeit als Pflegehilfe.
04/2011 - 08/2012 Pflege- Daheim, Ambulante Pflege in Großhadern,
München:
Aushilfstätigkeit als Pflegehilfe.

Besondere Kenntnisse:

Sprachen: Deutsch (Muttersprache)
Englisch (sehr gut)
Spanisch (fließend)
Latein (sehr gut)
Französisch (Grundkenntnisse)

Eidesstattliche Versicherung

Kühnel, Maria Sophie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Auswirkung zerebellärer Läsionen auf die Schmerzwahrnehmung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.02.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand