

Aus der Abteilung für Funktionelle Bildgebung
(Leiter: Univ.– Prof. Dr. med. Martin Lotze)
des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Norbert Hosten)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald



**Modulation intrakortikaler Inhibition des primären sensomotorischen Kortex durch
Hautanästhesie des Unterarms bei Patienten mit komplexem regionalem
Schmerzsyndrom (Originaltitel der Publikation: „*Inhibition of the primary sensorimotor
cortex by topical anesthesia of the forearm in patients with complex regional pain
syndrome*“)**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr.med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2017

vorgelegt von:
Sebastian Strauß
geb. am 31.08.1986
in: Reutlingen

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Lotze

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Diers

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald

Tag der Disputation: 15.05.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	5
2.1 Patienten	5
2.2 Intervention und Ablauf des Experiments	7
2.3 Schmerzintensität und periphere neurophysiologische Daten	8
2.4 Elektrophysiologische Messungen	9
2.4.1 TMS – Grundlagen	9
2.4.2 Ablauf und Auswertung der TMS-Messung.....	9
2.5 Statistische Auswertung.....	10
3 Ergebnisse.....	11
3.1 Schmerzintensität und periphere Neurophysiologische Daten	11
3.2 TMS-Untersuchung	13
4 Diskussion.....	14
5 Methodenkritik	17
6 Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	VI
Danksagung.....	X
Eidesstattliche Erklärung	XI
Beigefügte Publikation	XII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten.....	6
--------------------------------	---

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Veränderungen der rechten Hand durch ein CRPS	4
Abbildung 2: Übersicht über die einzelnen Messungen und Ablauf des Experiments.....	7
Abbildung 3: Ergebnisse der peripheren neurophysiologischen Erhebungen	12
Abbildung 4: Veränderungen % SICI durch die Anwendung	13

Abkürzungsverzeichnis

CRPS	Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (engl. Complex Regional Pain Syndrome)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
M1	Primärer motorischer Kortex
SICI	Kurze Intrakortikale Inhibition (engl. Short Intracortical Inhibition)
MEP	Motorisch evoziertes Potential
EMG	Elektromyographie

1 Einleitung

„Für mich ist der Schmerz ein täglicher Begleiter geworden. Wenn ich morgens aufwache, ist er schon da und bleibt den ganzen Tag über. Selbst wenn ich abends ins Bett gehe, ist der Schmerz dabei.“ So beschreibt ein Patient sein Leben mit täglichen Schmerzen (Sandner, 2015). So wie ihm geht es schätzungsweise etwa siebzehn Prozent der Erwachsenen in Deutschland, die laut einer großen europäischen Schmerzstudie unter langanhaltenden Schmerzen leiden (Breivik et al., 2006). Bestehen diese länger als sechs Monate wird - unabhängig vom ursprünglichen Auslöser - von chronischen Schmerzen gesprochen. Auf Grund der hohen Prävalenz und der vielfältigen Ursachen und Symptome ist die Erforschung des chronischen Schmerzes Bestandteil unterschiedlicher klinischer Disziplinen. So ist die Frage der Entstehung von chronisch-neuropathischen Schmerzen schon seit längerem auch Gegenstand der neurowissenschaftlichen Forschung. Aktuell ist das Ziel hierbei Biomarker, wie etwa funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gehirn solcher Patienten, zu erfassen, um Erklärungen sowohl für die Entstehung als auch die oftmals langjährige Persistenz von krankheitstypischen Symptomen zu finden.

Neben sogenannten Phantomschmerzen, die nach Amputationen von Gliedmaßen auftreten können, ist auch das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ein typisches Krankheitsbild, das mit chronisch neuropathischen Schmerzen einhergeht. Dieses tritt, laut aktueller Zahlen der International Association for the Study of Pain, in etwa sieben Prozent der Fälle nach schwereren Verletzungen der Extremitäten, wie z.B. distalen Radiusfrakturen, auf (Beerthuis et al., 2012). In den meisten Fällen kommt es bei diesen Patienten typischerweise zu anfallsartig auftretenden, brennenden, im Tagesverlauf und bei Bewegung an Intensität zunehmenden und meist stechenden Schmerzen. Zusätzlich zeigen sich schon nach wenigen Wochen weitere Symptomen, die das sensorische, vasomotorische, sudomotorische und auch das motorische System betreffen können. Hierbei treten an der Haut der betroffenen Extremität nicht selten eine herabgesetzte epikritische Sensibilität und ein vermindertes räumliches Auflösungsvermögen zusammen mit trophischen Veränderungen auf. An den oftmals geröteten und glänzend ödematös geschwollenen Händen kann es zudem zu veränderter Temperaturwahrnehmung mit verstärktem, teilweise schmerzhaftem Hitze- oder Kältegefühl der Haut kommen (Abbildung 1). Zudem kann auch eine asymmetrische Hautfärbung mit Veränderung der Schweißbildung an der betroffenen Hand auftreten. Auch

Allodynie, Hyperästhesie und Neglekt-ähnliche Symptome werden häufig berichtet. Dystone Bewegungen, eingeschränkte Beweglichkeit bis zum völligen Funktionsverlust, Tremor und verminderte Koordination sind oftmals zusätzlich beobachtete motorische Defizite. Da diese klinischen Veränderungen häufig bei CRPS auftreten und deutliche Zeichen der Erkrankung sind, wurden sie auch Teil der Diagnosekriterien, der sogenannten Budapest Kriterien (Harden et al., 2010). Neben den klinischen Zeichen konnte die Neurowissenschaft mit Hilfe bildgebender Methoden und der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) charakteristische krankheitsbedingte Veränderungen sowohl im primären somatosensorischen Kortex (S1), als auch im primärer motorischem Kortex (M1) nachweisen. So zeigte sich in einer magnetencephalographischen Untersuchung des Kortex von Patienten ein verkleinertes Handrepräsentationsareal im betroffenen S1, welches als verminderter Daumen-Kleinfinger Abstand gemessen wurde (Maihofner et al., 2013). Mit Hilfe der TMS konnte eine generelle Disinhibition, also eine Übererregung, im M1 beider Hemisphären gezeigt werden (Schwenkreis et al., 2003). Hierbei zeigte sich besonders die intrakortikale Inhibition (englisch: Short intracortical Inhibition; SICI), als Korrelat der Erregbarkeit, bei Patienten mit CRPS deutlich vermindert (Di Pietro et al., 2013). Zusammengenommen zeigte sich, dass chronisch neuropathische Schmerzen bei CRPS zu pathologischen Veränderungen im Gehirn führen, die für Entstehung und den dauerhaften Fortbestand der oben genannten Symptome verantwortlich gemacht werden. Im Allgemeinen wird die strukturelle und funktionelle Anpassung des Gehirns an veränderte äußere und innere Einflüsse als Versuch einer Optimierung von sich immer wiederholenden Arbeitsprozessen verstanden. Diese Fähigkeit wird auch als neuronale Plastizität bezeichnet. Die beschriebenen intrakortikalen Veränderungen des Gehirns durch chronische Schmerzen können somit auch als eine Art pathologische Veränderung der neuronalen Plastizität, sogenannte maladaptive Plastizität, angesehen werden (Lotze, 2015). Grundlage der neuronalen Plastizität kann neben strukturellen Veränderungen unter anderem auch die vielfältige Interaktion unterschiedlicher kortikaler Regionen sein. So sind intrakortikale Verknüpfungen zwischen Arealen Voraussetzung für die Ausführung komplexer Handlungsabläufe, wie zum Beispiel die Durchführung präziser feinmotorischer Bewegungen oder die Fähigkeit zur genauen taktilen sensiblen Wahrnehmung der Fingerspitzen. In Untersuchungen von Bjorkman et al. (2009) und Petoe et al. (2013) konnte an gesunden Probanden solch eine Verknüpfung gezeigt werden. Hierbei kam es zu einer Verbesserung von motorischen und sensiblen Fähigkeiten der Hand nach sensibler Ausschaltung der Haut des Unterarms. Die sensible Ausschaltung

eines Hautgebietes kann neben den klassischen invasiven Verfahren (z.B. operative Denervation und medikamentöse Plexusblockade (Ziemann et al., 1998), auch nichtinvasiv, lokal, temporär durch die kutane Anwendung einer anästhesierenden Creme, z.B. EMLA-Creme, durchgeführt werden (Bjorkman et al., 2009). Die Verbesserung der motorischen Fähigkeit und die Erhöhung der Sensibilität in direkter Nachbarschaft eines funktionell ausgeschalteten Gebietes verdeutlicht eine Interaktion sowohl zwischen verschiedenen im somatosensorischen Kortex benachbarten Bereichen, als auch zwischen dem sensorischen und motorischen Kortex. Bei genaueren Untersuchungen der neurophysiologischen Korrelate, die mit diesem Effekt einhergehen, wurde gezeigt, dass die erhöhte Sensibilität und die verbesserte motorische Fähigkeit der Hand mit einer Veränderung der intrakortikalen Erregbarkeit im M1 der jeweiligen Handmuskeln einhergeht (Petoe et al., 2013). Hierbei kann die Veränderung der intrakortikalen Erregbarkeit, als ein Vorgang im Rahmen neuronaler Plastizität angesehen werden.

Ziel der zugrundeliegenden Untersuchung war es, die Wirkung von lokaler kutaner Anästhesie auf die pathologischen, klinischen und neurophysiologischen Veränderungen bei Patienten mit CRPS zu untersuchen. Hierzu wurde eine Gruppe von diagnostizierten CRPS Typ 1 Patienten in ein doppelt-verblindetes Studiendesign eingebunden. Die Patienten wurden an zwei unterschiedlichen Tagen untersucht, so dass jeweils ein Durchgang mit Anwendung von Placebocreme und einer mit lokaler anästhesierender Creme durchgeführt werden konnte. Um die Wirkung der Creme sowohl auf das sensorische, als auch das motorische System zu untersuchen, wurde ein komplexes Studienprotokoll angewandt. Neben einer ausführlichen Anamnese der Krankheitsgeschichte und der aktuellen Schmerzintensität war auch ein Feinmotoriktest Teil des Studienprotokolls. Des Weiteren wurden sensorische Tests durchgeführt, die die epikritische Tast-/Druckempfindlichkeit und die Fähigkeit zur räumlichen Auflösung der Haut an der betroffenen Extremität erfassen. Um Veränderungen der Erregbarkeit von Neuronen im M1 zu messen, wurde ein Doppelpuls TMS Paradigma gewählt, welches in der Lage ist, Aussagen über die SICI zu treffen. Die einzelnen Tests und Messungen, auf die im Folgenden noch genauer eingegangen werden soll, wurden jeweils vor und nach Anwendung der Creme durchgeführt.

Die Ergebnisse der zugrundeliegenden Untersuchung wurden in PAIN Band 156:2556-61 veröffentlicht. Dieser Arbeit ist eine Kopie der Publikation beigelegt. An entsprechender Stelle wird darauf verwiesen.

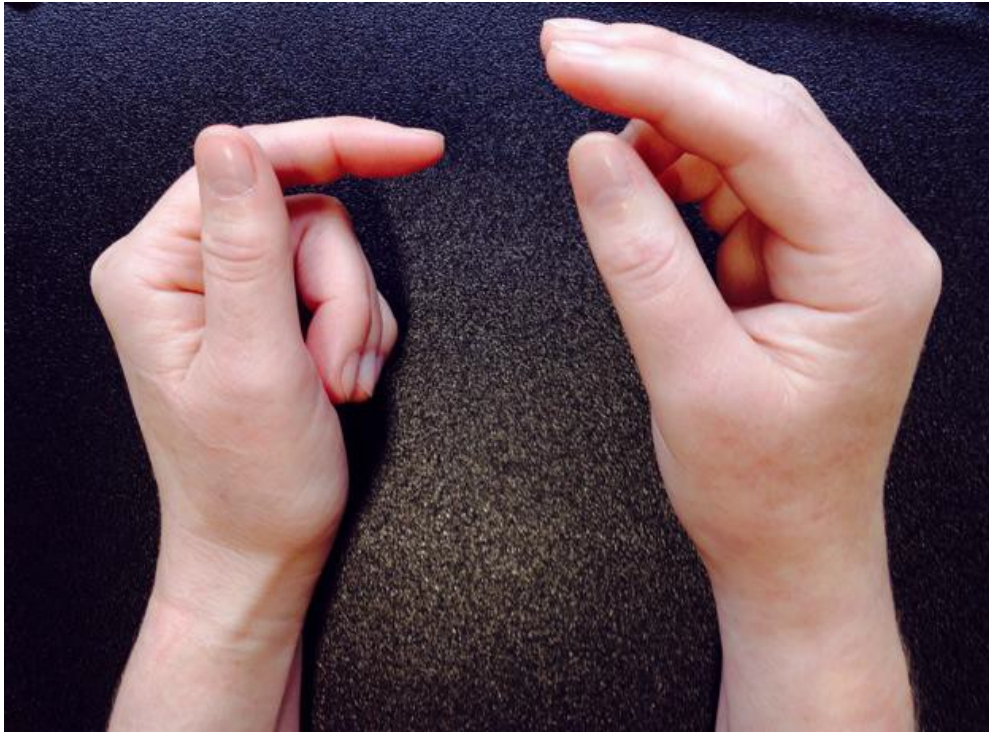


Abbildung 1: Klinische Veränderungen der rechten Hand durch ein CRPS
Patient mit CRPS. Es zeigt sich eine deutlich geschwollene und in der Beweglichkeit eingeschränkte rechte Hand.

2 Material und Methoden

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den in der Untersuchung angewandten Verfahren und soll kurz deren methodische Grundlagen erläutern.

2.1 Patienten

In die Untersuchung wurden zwölf Patienten eingeschlossen, bei denen anhand der Budapest Kriterien (Harden et al., 2010) ein CRPS Typ 1, also ohne offensichtlichen Nervenschaden, diagnostiziert wurde. Alle Patienten waren Rechtshänder, bei sieben von ihnen war die dominante Hand betroffen. Keiner der Patienten zeigte beidseitig Symptome. Der Beginn der Symptomatik lag im Mittel ungefähr dreißig Monate zurück und alle Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt laut krankheitsspezifischem CRPS Severity Score stark betroffen. Hierbei kann anhand von siebzehn diagnostischen Zeichen und Symptomen, die zu einem Punktwert addiert werden, eine Aussage über die aktuelle Schwere der Erkrankung getroffen werden (Harden et al., 2010). Eine detaillierte Auflistung der Patientendaten zeigt Tabelle 1. Da bestimmte Medikamente, z.B. Antikonvulsiva, durch Verminderung der intrakortikalen Erregbarkeit die TMS-Messung beeinflussen können (Lang et al., 2006; Ziemann et al., 2003), wurde bei allen Patienten die aktuelle Medikation mindestens vierundzwanzig Stunden vor Untersuchungsbeginn pausiert. Davon ausgenommen waren nichtsteroidale Antiphlogistika und physikalische Therapien.

Tabelle 1: Patientendaten

Patienten Nr	Alter (Jahre)	Geschlecht	Händigkeit ¹	Betroffene Extremität	Initiales Trauma/Operation	Schmerzintensität am Untersuchungstag (VAS)	Durchschnittliche Schmerzintensität 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn (VAS)	CSS ²	Dauer der Erkrankung (Monate)	Häusliche Medikation ³
1	44	männlich	R(95)	R	Radiusfraktur	7.0	7.4	17	48	B, D
2	76	männlich	R (95)	L	Radiusfraktur	0.0	1.0	7	72	A
3	59	weiblich	R (85)	L	Radiusfraktur	2.4	4.3	15	22	B, D
4	58	weiblich	R (95)	R	Radiusfraktur	3.8	4.0	14	10	A, C
5	58	weiblich	R (75)	R	Karpaltunnelsyndrom	4.1	4.4	12	20	B
6	40	weiblich	R(100)	L	Radiusfraktur	5.2	4.4	17	36	B, D
7	57	männlich	R (65)	L	Karpaltunnelsyndrom	0.0	2.5	12	21	A
8	54	männlich	R (80)	L	Cervicaler Bandscheibenvorfall	5.2	4.8	11	42	-
9	59	weiblich	R(96)	R	Radiusfraktur	1.5	1.5	13	4	A
10	52	weiblich	R (96)	R	Radiusfraktur	6.0	6.3	15	72	A
11	55	weiblich	R (95)	R	Olecranonfractur	3.0	5.4	15	8	-
12	39	weiblich	R (88)	R	Radiusfraktur	2.3	2.4	16	8	A, C

¹ Händigkeit: R: rechts, L: links; in Klammern der ermittelte Oldfield handedness score (Oldfield 1971)

² CSS: CRPS Severity Score (CSS) [Harden 2010]

³ Medikation: A: nichtsteroidale Antiphlogistika; B: Opioide; C: Amitriptylin; D: Pregabalin

2.2 Intervention und Ablauf des Experiments

Die Placebocreme (Aqueos Cream B.P, AquaDerm) und die anästhesierende Creme (EMLA, AstraZeneca, bestehend aus 2,5% Lidocain und 2,5% Prilocain) wurden in einem pseudorandomisierten doppelt-verblindeten Studiendesign aufgetragen, so dass sowohl die Untersucher als auch die Patienten hinsichtlich der Intervention verblindet waren. Um die vollständige Auswaschung des Wirkstoffes aus dem Körper zu garantieren, lagen zwischen den beiden Durchgängen mindestens fünf Tage. Vor der Anwendung der Intervention erfolgten sowohl die somatosensorischen und elektrophysiologischen Messungen, als auch die Erfassung der motorischen Fähigkeiten und der aktuellen Schmerzintensität. Anschließend wurden fünfzehn Gramm der jeweiligen Creme auf ein circa fünfzig Millimeter breites und hundertfünfzig Millimeter langes Hautareal proximal des Handgelenkes aufgetragen und mit einem okklusiven Verband verbunden. Um auch hierbei die Verblindung des Untersuchers zu garantieren, wurden die Cremes zuvor von einer weiteren, unbeteiligten Person in gleich aussehende Dosen abgefüllt. Nach der ungefähr sechzig Minuten dauernden Einwirkzeit wurden alle oben beschriebenen Messungen und Erfassungen wiederholt. Eine Übersicht über den Ablauf ist in Abbildung 2 zu sehen. Im Gegensatz zu den Cremes, die nur auf der betroffenen Seite aufgetragen wurden, wurden alle anderen Messungen sowohl an der betroffenen, als auch an der nicht betroffenen Hand durchgeführt.

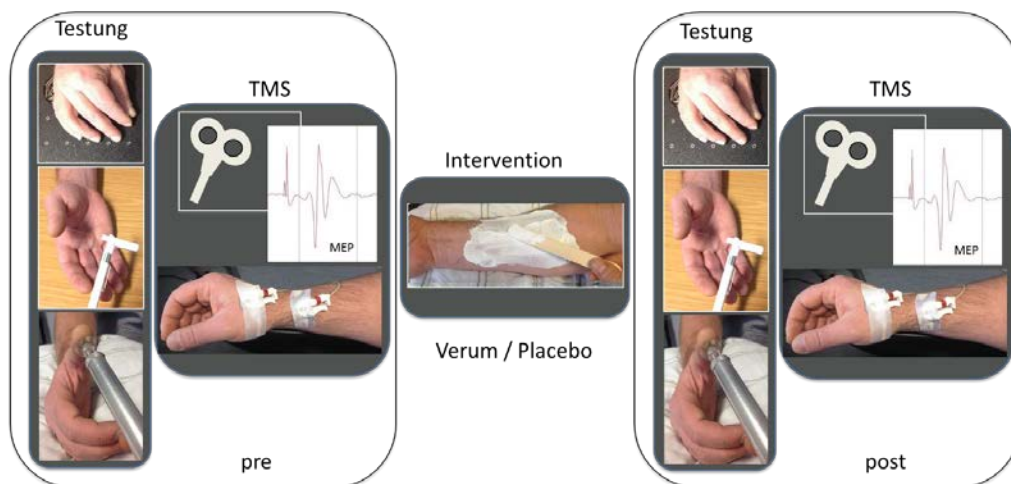


Abbildung 2: Übersicht über die einzelnen Messungen und Ablauf des Experiments

Linke Spalte: Zur Erfassung der Feinmotorik wurde ein motorischer Roeder Manipulative Test (oben) durchgeführt, die epikritische Berührungsschwelle wurde mit Freyhair Filamenten (mitte), das räumliche Auflösungsvermögen mit Domes (unten) ermittelt. Rechte Spalte: Mit Hilfe einer TMS Spule wurde am Zielmuskel dem musculus interosseus dorsalis I ein motorisch evoziertes Potential ausgelöst. In der Mitte ist das Auftragen der Anwendung dargestellt.

2.3 Schmerzintensität und periphere neurophysiologische Daten

Mit Hilfe einer zehn Zentimeter langen visuellen Analogskala wurde sowohl die Schmerzintensität am Untersuchungstag selbst, als auch die durchschnittliche Schmerzintensität der letzten vier Wochen erfasst. Für die Testung des räumlichen Auflösungsvermögens und der epikritischen Berührungsschwelle der Haut wurde den Patienten eine blickdichte Brille aufgesetzt. Die Fähigkeit des räumlichen Auflösungsvermögens der Fingerspitze des Daumens, wurde mit Hilfe sogenannter DOMES (JPV DOMES, Wood Dale, IL) getestet. Hierbei bestand für den Patienten die Aufgabe zu entscheiden, ob ihm zwei auf einem Druckstempel nebeneinander parallel liegende leicht vertiefte Gitterlinien, horizontal oder vertikal auf dem Daumen präsentiert wurden. Der Abstand der Linien variierte hierbei zwischen einem halben Millimeter und drei Millimetern. Die beiden Orientierungen wurden mit abnehmendem Abstand jeweils sechzehn Mal in einer pseudorandomisierten Reihenfolge präsentiert und in jeder Position jeweils eineinhalb Sekunden mit einem konstanten Stempeldruck auf die Fingerspitze aufgelegt. Gewertet wurden alle Durchgänge bis zu einer Fehlerquote von fünfundzwanzig Prozent.

Um die epikritische Berührungsschwelle der Haut zu erfassen, wurden Freyhair Filamente (Touch-TestTM Sensory Evaluator; North Coast Medical, Inc., Morgan Hill, CA) verwendet. Es wurden drei Hautstellen untersucht: Die Haut über dem musculus biceps brachii, dem ventralen Unterarm und der Fingerspitze des Daumens. Hierbei wurden die dünner werdenden Filamente, die einem absteigenden Aufsetzdruck entsprechen, maximal drei Mal aufgesetzt. Als Berührungsschwelle wurde der zuletzt korrekt gefühlte Aufsetzdruck gewertet. Da die Testung am Unterarm im Bereich der Intervention lag, wurde diese von einer in die restliche Messung nicht weiter involvierten (weil nun entblindeten) Person durchgeführt. Mit den Ergebnissen aus dieser Messung wurde die Tiefe der Anästhesie als Differenz zwischen den Schwellenwerten vor und nach Intervention bestimmt.

Um eine Aussage über die feinmotorischen Fähigkeiten treffen zu können, wurde als letzte Untersuchung eine motorische Aufgabe durchgeführt. Hierbei wurde die Zeit gemessen, die die Patienten benötigten um dünne, in einer Reihe angeordnete, Metallstifte in kleine Löcher zu schrauben. Dieser Roeder Manipulative Aptitude Test (Lafayette Instrument Company, Lafayette, IN) bestand aus zwei Reihen mit jeweils zehn Löchern.

2.4 Elektrophysiologische Messungen

2.4.1 TMS – Grundlagen

Die Transkranielle Magnetstimulation ist ein nichtinvasives Verfahren, das mit Hilfe von kurzen magnetischen Impulsen in der Lage ist Nervenzellen des Kortex transkraniell zu erregen. Hierbei wird in einer Spule ein elektromagnetischer Strom erzeugt, der je nach Positionierung und Flussrichtung unterschiedliche Wirkungen im oberen Kortex haben kann. So kann die Stimulation eines umschriebenen Bereiches von M1 eine direkte Muskelantwort zur Folge haben. Durch die Ableitung des motorisch evozierten Potentials (MEP) ist es möglich eine Aussage über die Funktion des M1 und der gesamten Leitungsbahn vom Kortex bis zum Zielmuskel zu treffen. Neben rein exzitatorischen Stimulationsprotokollen, die besonders die NMDA-abhängigen erregenden Nervenzellen aktivieren, gibt es auch Doppelpulsprotokolle, die eine andere Wirkung haben. Es ist bekannt, dass ein kurzer, dem eigentlichen Stimulus um circa 2ms vorausgehender, konditionierender Reiz auf diesen eine hemmende Wirkung hat. Es wird davon ausgegangen, dass dieses Phänomen durch die besondere Anregung von hemmenden GABA (γ -Aminobutylacid) abhängigen Interneuronen entsteht. Durch Anwendung dieser unterschiedlichen Protokolle ist die TMS in der Lage eine Aussage über die intrakortikale Erregbarkeit, also das Zusammenspiel von erregenden und hemmenden Interneuronen, zu treffen (Siebner et al., 2007)

2.4.2 Ablauf und Auswertung der TMS-Messung

Die Elektromyographie (EMG) wurde mit Hilfe von zehn Millimeter Ag/AgCl Elektroden aufgezeichnet, welche sowohl auf dem Muskelbauch, als auch am Ansatz des musculus interosseus dorsalis I der Hand platziert wurden. Die EMG Signale wurden verstärkt (CED 1902; Cambridge Electronic Design, Cambridge, United Kingdom), gefiltert (20 - 1000 Hz), aufgenommen (CED 1401) und für die offline Analyse gespeichert (Signal V.08, Cambridge Electronic Design, Cambridge, United Kingdom).

Die Einzel- und Doppelpulsstimuli wurden von zwei Magstim 200 Stimulatoren erzeugt, die über eine BiStim Einheit verbunden waren (Magstim Company, Dyfed, UK). Die achtförmige Stimulationsspule wurde tangential zur Kopfhaut über den präzentralen Gyrus gehalten, mit einem Hautmarker wurde anschließend der optimale Stimulationsort markiert.

Zuerst wurde die niedrigste Intensität bestimmt, bei der noch eine mindestens 50 μ Volt hohe Amplitude in vier von acht Stimulationen im EMG des entspannten Muskels ableitbar war. Diese wurde als Ruheschwelle definiert. Die aktive Schwelle wurde als niedrigste Intensität

festgelegt, bei der eine mindestens 100 μ Volt große Amplitude in vier von acht Stimuli im aktivierten, angespannten Muskel erreicht wurde.

Mit Hilfe von kontinuierlicher Erhöhung der Stimulationsintensität wurde eine Rekrutierungskurve ermittelt, mit deren Hilfe dann das maximal abzuleitende Potential bestimmt werden konnte. Um die SICI mit Hilfe einer Doppelpulsstimulation bestimmen zu können ist sowohl ein Teststimulus, als auch ein diesem vorausgehender, konditionierender Stimulus nötig. Als Intensität des Teststimulus wurde diejenige Stärke gewählt, die in der Lage war, etwa 50% des maximal erreichbaren MEP zu erzeugen (Devanne et al., 1997). Die Intensität des konditionierenden Stimulus wurde auf 80% der aktiven Schwelle gesetzt und ging dem Teststimulus um 2ms voraus (Peurala et al., 2008). Das Messprotokoll bestand aus zwölf Doppelpulsen und fünf einzelnen Teststimuli, welche sich in einer pseudorandomisierten Reihenfolge abwechselten. Das MEP wurde als „*area under the curve*“ ($mV \times ms$) gemessen und für jeden einzelnen Stimulus getrennt aufgelistet, geordnet und hinsichtlich Ausreißern nach oben und unten getrimmt. Anschließend wurden die Mittelwerte berechnet (Wilcox, 2001). Die SICI wurde als Verhältnis der Differenzen der Mittelwerte nach Doppel- und Einfachstimulation berechnet und in Prozent Inhibition angegeben.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (SPSS 22; IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Um die Auswirkungen der Anwendung auf das räumliche Auflösungsvermögen, die epikritische Berührungsschwelle, die feinmotorischen Fähigkeiten und die SICI zu untersuchen, wurde jeweils eine *Varianzanalyse mit Messwiederholung* (engl. repeated-measures analyses; RM-ANOVA) mit den Faktoren *Anwendung (Placebo-/anästhesierende-Creme)* und *Zeit (prä-/post-Anwendung)* durchgeführt. Anschließend wurden *abhängige t-Tests* als *post hoc* Analyse durchgeführt, um signifikante Änderungen durch die Anwendung herauszuarbeiten. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 5\%$ festgelegt. Erwartete Zusammenhänge zwischen der ermittelten Schwere der Erkrankung und dem durchschnittlichen Schmerzlevel der Patienten wurden mit Hilfe der linearen Regression ermittelt. Weiter wurde so untersucht, inwieweit Veränderungen durch die Anwendung innerhalb der erfassten peripheren neurophysiologischen- und elektrophysiologischen Daten miteinander korrelieren.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der zugrundeliegenden Untersuchung dargestellt.

3.1 Schmerzintensität und periphere Neurophysiologische Daten

Wie erwartet, zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der durchschnittlichen Schmerzintensität vier Wochen vor Untersuchungsbeginn und der mit Hilfe des CSS ermittelten Schwere der Erkrankung. Die Schmerzintensität lag im Schnitt bei vier von zehn auf der visuellen Analogskala und wurde durch keine der beiden Interventionen signifikant beeinflusst.

Bei der Untersuchung des räumlichen Auflösungsvermögens zeigte sich nur nach Anwendung der anästhesierenden Creme eine verbesserte Diskriminationsfähigkeit der betroffenen Hand. Hierbei korrelierte die Höhe der Veränderung direkt mit der, durch die Freyhair Untersuchung ermittelten, Anästhesietiefe und den Veränderungen der SICI in der TMS Untersuchung.

Die Ergebnisse der Untersuchung der epikritischen Berührungsschwelle waren abhängig von der Lokalisation der Messung. Während die Schwelle im Hautbereich der anästhesierenden Creme signifikant stieg und mit der Tiefe der Hautanästhesie korrelierte, zeigte sich bei der Untersuchung der Haut über dem musculus biceps brachii ein Trend zur Erniedrigung. Die weitere Untersuchung der Fingerspitzen und der nicht betroffenen Hand zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Nach Anwendung der anästhesierenden Creme benötigten die Patienten signifikant weniger Zeit für die motorische Aufgabe, so dass hier eine Verbesserung der Feinmotorik der betroffenen Hand durch die kutane Anästhesie des Unterarms gezeigt werden konnte. Diese wies allerdings auf keine Korrelation mit der Anästhesietiefe und der Veränderung der SICI hin. Einen Überblick über die peripheren Veränderungen durch die Interventionen zeigt Abbildung 3.

3 Ergebnisse

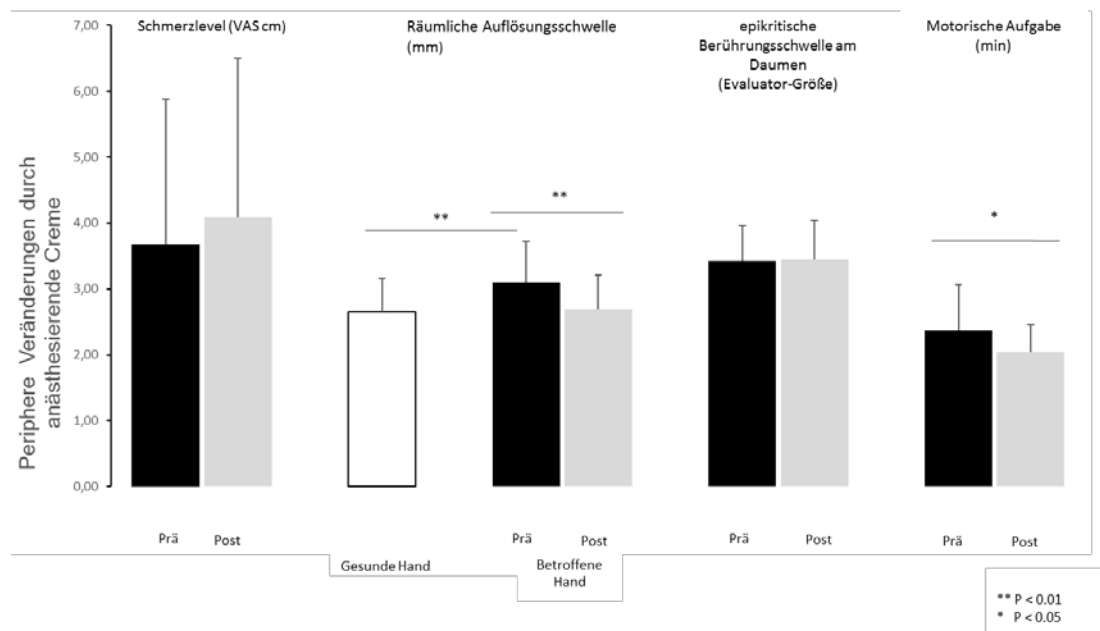


Abbildung 3: Ergebnisse der peripheren neurophysiologischen Erhebungen

Veränderungen der betroffenen Hand (schwarz: prä; grau: post) durch die Anwendung der anästhesierenden Crème auf dem Unterarm. Der weiße Balken zeigt das räumliche Auflösungsvermögen am Daumen der gesunden Hand. Die Daten des gepaarten t-Tests sind als Mittelwerte + Standardabweichung angegeben.

3.2 TMS-Untersuchung

Beim untersuchten Haupteffekt der TMS-Messung zeigte sich vor der Anwendung einer Creme eine MEP Erniedrigung von 20% nach Doppelpulsstimulation der betroffenen Hand. Das Muskelpotential der nicht betroffenen, gesunden Hand zeigte eine Erniedrigung von 30%. Auf der betroffenen Seite war die Verum-Intervention in der Lage die SICI signifikant zu erhöhen, dies korrelierte positiv mit der gemessenen Tiefe der Anästhesie. Die Untersuchung nach Anwendung der Placebo-Creme und nach Stimulation der nichtbetroffenen Hand ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Durchgängen. Die Veränderungen der SICI nach den Interventionen sind in Abbildung 4 dargestellt.

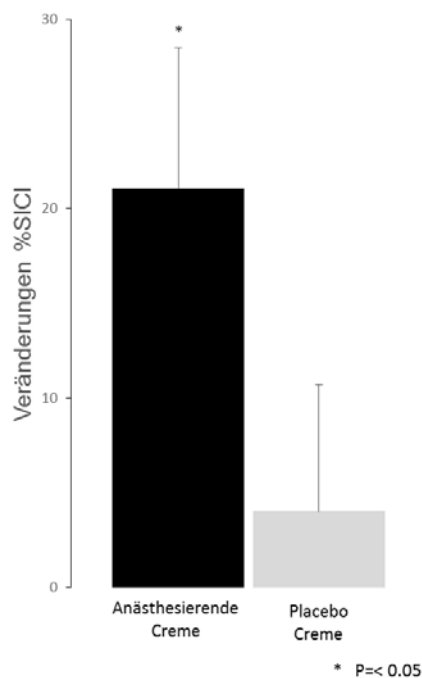


Abbildung 4: Veränderungen % SICI durch die Anwendung

Veränderungen ausgehend vom - vor der Anwendung gemessen - Ausgangswert (0), gegeben als Mittelwert + Standardabweichung.

4 Diskussion

Ziel der hier zugrundeliegenden Untersuchung war es, die Wirkung von lokaler kutaner Anästhesie auf pathologisch, klinische und neurophysiologische Veränderungen bei Patienten mit CRPS zu untersuchen. Hierzu wurde eine Gruppe von zwölf Patienten nach oben genannter Methode untersucht.

Im Vergleich zu Literaturdaten gesunder Probanden zeigten die Patienten im M1 beider Hemisphären eine erniedrigte SICI (Opie et al., 2014). Die hier gemessenen Veränderungen decken sich mit den Voruntersuchungen, die zeigen, dass chronische Schmerzen einen Einfluss auf die intrakortikale Erregbarkeit haben (Naro et al., 2011; Krause et al., 2006; Schwenkreis et al., 2003). So kann der Prozess der Chronifizierung von Schmerzen mit einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit in Zusammenhang gebracht werden. Wie erwartet konnte durch die Anwendung der anästhesierenden Creme eine signifikante Erhöhung der SICI in der betroffenen Hemisphäre erreicht werden. Jedoch führte diese kurzfristige Erhöhung nicht direkt zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Hierfür spielen neben einer veränderten Erregbarkeit des Kortex weitere vermutete Mechanismen der chronischen Schmerzentstehung eine Rolle. Die oftmals langanhaltend gestörte Interaktion, zwischen den für die Schmerzentstehung wichtigen Zentren, führt neben einer direkten Gewebeatrophie im präfrontalen Kortex auch zur Atrophie in subkortikalen Strukturen, wie dem anterioren Cingulum und Teilen der Inselregion (May, 2008; Fritz et al., 2016). Hierbei wird angenommen, dass die Veränderungen im Thalamus durch die Schmerzwirkung direkt bedingt sind, während die strukturellen Auffälligkeiten höherer Zentren des Kortex eher als prädisponierende Veränderungen angesehen werden können, die schon vor dem initialen Trauma bestanden haben (Gustin et al., 2011). Die in früheren Untersuchungen gezeigten und hier bestätigten bihemisphärisch auftretenden Veränderungen der Erregbarkeit zentraler motorischer und sensorischer Kreisläufe unterstreichen den Ansatz, dass prädiktive Faktoren für die Krankheitsentstehung eine Rolle spielen könnten. (Schwenkreis et al. 2003; Lenz et al. 2011). Ähnlicher Weise konnte dazu die Veränderung des Transmittermilieus, die für Regionen des Kortex beschrieben wurde (Yeziarski et al., 1996; Henderson et al., 2013), im Tiermodell auch für den Thalamus gezeigt werden. Hier führten Schädigungen peripherer Nerven und des sensorischen Systems zur Herabregulation GABA-abhängiger Kreisläufe innerhalb des Thalamus und somit ebenfalls zu einer erhöhten Erregbarkeit (Rausell et al., 1992, Ralston et al., 2005). Auch die Hochregulation N-methyl-D-aspartat (NMDA) abhängiger erregender Rezeptoren scheint bei Patienten mit der somatosensorischen-

diskriminativen Komponente des CRPS-Schmerzes assoziiert zu sein (Gustin et al., 2010). Zusammengenommen könnten strukturelle Atrophien, die Veränderung des Transmittermilieus und der Erregbarkeit in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns für die verstärkte, dauerhafte Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielen und scheinen nicht durch eine einmalige kurzzeitige Intervention veränderbar zu sein (Strauss et al., 2015). Des Weiteren können, neben strukturellen Veränderungen durch die Schmerzreize direkt und möglichen vorbestehenden prädisponierenden Veränderungen, zusätzliche Faktoren wichtig sein, die den erwarteten kausalen Zusammenhang zwischen intrakortikaler Veränderung und Schmerzintensität beeinflussen. So wurde in einer Studie an Patienten nach Fingeramputation beschrieben, dass für intrakortikale Veränderungen, unabhängig vom Auftreten von Phantomschmerzen, auch Funktionsverlust und fehlender Einsatz des betroffenen Körperteils eine große Rolle spielen (Oelschläger et al., 2014). Es ist zudem bekannt, dass auch fehlgeleitete Lern-/und Gedächtnisprozesse zu der Entstehung von maladaptiven Veränderungen führen können, die zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beitragen (Diers und Flor, 2013). So lässt sich, bei vermuteten vielfältigen Ursachen struktureller Veränderungen im Gehirn, nicht abschließend klären, ob diese durch Schmerz oder Funktionsverlust alleine oder durch eine Kombination mehrerer Faktoren bedingt sind. Dies bedeutet, dass nicht in jedem Fall eine direkte, messbare Korrelation zwischen intrakortikalen Veränderungen und resultierender Schmerzintensität bestehen muss. In Vorstudien wurde hingegen ein Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und dem reduzierten räumlichen Auflösungsvermögen der Haut bei Patienten mit CRPS beschrieben (Pleger et al., 2006). Obwohl die Anwendung in der Lage war die pathologisch verminderte Diskriminationsschwelle annähernd auf das Niveau Gesunder zu erhöhen, zeigte sich auch hier kein Einfluss auf die Schmerzintensität. Möglicherweise spielte neben dem oben schon genannten auch das lang andauernde Messprotokoll eine Rolle. Es ist anzunehmen, dass die Schmerzintensität durch die mehrstündige Untersuchung gesteigert wurde und so ein potentieller Einfluss der Intervention überdeckt worden ist.

Das verbesserte räumliche Auflösungsvermögen distal des anästhesierten Unterarms und auch der Trend zu einer erhöhten Sensibilität proximal können durch die Fähigkeit des Kortex zur schnellen Reorganisation der Repräsentationsareale erklärt werden. Das, bildlich gesprochen, leere somatosensorische Areal des nun „funktionslosen“ Unterarms wird durch benachbarte Repräsentationsareale der Hand und des Oberarms besetzt, so dass eine Vergrößerung dieser angenommen werden kann. Zusammen mit der veränderten Umgebungshemmung durch die

Ausschaltung des Unterarms führt dies zu einer funktionellen Verbesserung benachbarter somatosensorischer Bereiche (Bjorkman et al., 2009).

Interessanterweise waren sowohl die Erhöhung der SICI, als auch die Verbesserung des räumlichen Auflösungsvermögens direkt abhängig von der gemessenen anästhesierenden Wirkung der Creme. Dieser Zusammenhang trat in ähnlichen Vorstudien mit Gesunden nicht auf (Petoe et al., 2013), so dass eine effektivere Wirkung der Creme bei niedrigeren Werten der intrakortikalen Hemmung und der taktilen Wahrnehmung angenommen werden kann.

Der durchgeführte motorische Test lässt Aussagen über die Präzision der Feinmotorik der Patienten zu. Hierbei besteht ein Zusammenhang zwischen der Präzision von Muskelbewegungen und der sogenannten lateralen Hemmung durch im Kortex benachbarte Bereiche (Beck, 2011). Weitergefasst kann dieses nicht nur isoliert auf Bereiche im M1 bezogen werden. Auf Grund sehr enger Verbindung zum sensorischen Kortex, ist auch hier eine Beeinflussung des M1 durch diesen möglich (Tecchio et al., 2006). So ist anzunehmen, dass eine Veränderung in S1 durch Steigerung der lateralen Hemmung auch zu einer Verbesserung der Präzision von Muskelbewegungen führen kann.

5 Methodenkritik

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom ist eine Erkrankung, die trotz hoher anzunehmender Prävalenz, häufig nicht richtig diagnostiziert wird. Daher ist es schwierig, eine große Gruppe an vergleichbaren, sicher diagnostizierten Patienten zu finden, so dass hier nur die verhältnismäßig geringe Zahl von zwölf Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden konnte. Mit einer größeren statistischen Power wären eventuell noch Faktoren, wie das ursächliche Trauma, Händigkeit, sowie Dauer und Qualität der Ergo-/Physiotherapie und deren Auswirkung auf die gemessenen Parameter untersuchbar gewesen. Des Weiteren wäre bei einer größeren Gruppe an Patienten untersuchbar gewesen, inwieweit neben der Schmerzintensität auch der fehlende bzw. verminderte Einsatz des betroffenen Körperteils für die Entstehung der gefundenen pathologischen Veränderungen verantwortlich ist.

Da es Ziel war, den Effekt einer lokalen kutanen Anästhesie auf pathologische Veränderungen bei Patienten zu untersuchen, wurde keine gesunde Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Zumal hierbei auf Daten einer früheren Untersuchung zurückgegriffen werden konnte, in denen ein ähnliches Studienprotokoll an gesunden Probanden durchgeführt wurde (Petoe et al., 2013).

Das durchgeführte Doppelpuls TMS Paradigma ist sehr gut in der Lage die intrakortikale Erregbarkeit in Bereichen des Kortex darzustellen, jedoch kann keine Aussage über tiefere Hirnbereiche getroffen werden. Bei den vielfältigen Veränderungen, die im Rahmen chronischer Schmerzen beschrieben worden sind, ist es hier nicht möglich eine potentielle Modulation subkortikaler Regionen durch die Interventionen darzustellen.

In der zugrundeliegenden Untersuchung wurden vielfältige Methoden angewendet, so dass eine lange Untersuchungszeit resultierte. Inwieweit dabei die Dauer der Messungen Einfluss auf die Ergebnisse, z.B. auf die Schmerzwahrnehmung, genommen hat, ist nicht sicher beurteilbar.

6 Zusammenfassung

Neuropathische Schmerzen sind besonders schwierig zu behandeln. Hierfür werden Prozesse im Gehirn verantwortlich gemacht, die eine Art Schmerzgedächtnis generieren und unterhalten. Weiterhin wird angenommen, dass diese Veränderungen auch für typische Begleitsymptome, wie Sensibilitätsverlust und Bewegungseinschränkungen von Patienten verantwortlich sein könnten. Diese Prozesse und Veränderungen sind Folge fehlgeleiteter, maladaptiver, neuronaler Plastizität. Da neuronale Plastizität jedoch ein kontinuierlicher Prozess ist, der moduliert werden kann, ist anzunehmen, dass auch die schmerzbedingten Veränderungen grundsätzlich positiv beeinflussbar sind.

Ziel der zugrundeliegenden Untersuchung war es, die Modulierbarkeit von pathologischen Veränderungen bei neuropathischen Schmerzpatienten durch die Anwendung lokaler kutaner Anästhesie zu erfassen. Hierzu wurde eine Gruppe von Patienten, die unter dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom leidet, untersucht. Jeweils vor und nach der Anwendung einer lokalen kutanen anästhesierenden Creme wurden periphere sensorische und motorische Tests durchgeführt. Des Weiteren wurde mit Hilfe der TMS die SICI als Korrelat der Erregbarkeit des motorischen Kortex gemessen. Alle Messungen wurden in einem weiteren Durchgang mit Hilfe einer Placebo-Creme kontrolliert.

Es zeigte sich, dass nur die Anwendung der anästhesierenden Creme in der Lage war, die pathologisch erhöhte Erregbarkeit im betroffenen Kortex zu senken und die verminderte taktile Diskriminationsfähigkeit der Fingerspitzen zu verbessern. Auch wurden feinmotorische Fähigkeiten signifikant verbessert. Obwohl ein Zusammenhang zwischen den pathologischen Veränderungen und dem Schmerzniveau zu bestehen scheint, zeigte sich hier, durch die Intervention, keine Veränderung. Nichtsdestotrotz wurde deutlich, dass typische, zum Teil langjährig bestehende Symptome, durch eine einfache Intervention moduliert werden konnten. Sowohl bei der Entstehung von Symptomen als auch bei der hier gezeigten Modulierbarkeit spielte die neuronale Plastizität eine entscheidende Rolle. Die Förderung von neuronaler Plastizität in eine physiologische Richtung wird in Zukunft, neben der medikamentösen Therapie, ein weiterer wichtiger Bestandteil in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen werden. Hierbei könnte die Unterstützung durch die temporäre lokale kutane Anästhesie im Rahmen eines spezialisierten Bewegungstrainings, wie zum Beispiel die Spiegeltherapie, eine große Rolle spielen.

Literaturverzeichnis

Beigefügte Publikation

Strauss S, Grothe M, Usichenko T, Neumann N, Byblow WD, Lotze M. Inhibition of the primary sensorimotor cortex by topical anesthesia of the forearm in patients with CRPS. *PAIN* 2015, Band 156, S. 2556-2561.

Weitere Literatur

Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Experimental Brain Research* 2011, Band 210, S. 165–172.

Beerthuisen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, Huygen FJ. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1):prospective study on 596 patients with a fracture. *PAIN* 2012, Band 153, S. 1187–1192.

Bjorkman A, Weibull A, Rosen B, Svensson J, Lundborg G. Rapid cortical reorganisation and improved sensitivity of the hand following cutaneous anaesthesia of the forearm. *European Journal of Neuroscience* 2009, Band 29, S. 837–844.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006, Band 10, S. 287-333.

Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research* 1997, Band 114, S. 329–338.

Diers M, & Flor H. Phantomschmerz. Psychologische Behandlungsstrategien. *Der Schmerz* 2013, Band 27, S. 205-213.

Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, Lotze M, Wand BW, Moseley GL, Stanton TR. Primary motor cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review & meta-analysis. *Journal of Pain* 2013, Band14, S. 1270-1288.

Fritz, H.C, McAuley J.H, Wittfeld K, Hegenscheid K, Schmidt C.O, Langner S, Lotze M. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter. Results from a population-based cohort study. *Journal of Pain* 2016, Band 17, S.111-118.

- Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, Sines N, Schmidt AC, Veit R, Larbig W, Flor H, Lotze M. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain* 2010, Band 151, S. 69-76.
- Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, Nash PG, Murray GM, Henderson LA. Different Pain, Different Brain: Thalamic Anatomy in Neuropathic and Non-Neuropathic Chronic Pain Syndromes. *The Journal of Neuroscience* 2011, Band 31, S. 5956–5964.
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vatine JJ. Development of severity score for CPRS. *PAIN* 2010, Band 151, S. 870–876.
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vatine JJ. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *PAIN* 2010, Band 150, S. 268–274.
- Henderson LA, Peck CC, Petersen ET, Rae CD, Youssef AM, Reeves JM, Wilcox SL, Akhter R, Murray GM, Gustin SM. Chronic pain: lost inhibition? *Journal of Neuroscience* 2013, Band 33, S. 7574–7582.
- Krause P, Forderreuther S, Straube A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clinical Neurophysiology* 2006, Band 117, S. 169–176.
- Lang N, Sueske E, Hasan A, Paulus W, Tergau F. Pregabalin exerts oppositional effects on different inhibitory circuits in human motor cortex: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia* 2006, Band 47, S. 813-819.
- Lenz M, Höffken O, Stude P, Lissek S, Schwenkreis P, Reinersmann A, Frettlöh J, Richter H, Tegenthoff M, Maier C. Bilateral somatosensory cortex disinhibition in complex regional pain syndrome type I. *Neurology* 2011, Band 77, S.1096-1101.
- Lotze M. Maladaptive Plastizität bei chronischen und neuropathischen Schmerzen. *Der Schmerz* 2015, Band 30, S. 127-33.
- Maihofner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003, Band 61, S. 1707–1715.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008, Band 137, S.7-15.

- Naro A, Morgante F, Terranova C, Russo M, Rizzo V, Risitano G, Girlanda P, Quartarone A. Normal motor cortex plasticity in patients with complex regional pain syndrome type I and fixed posture of the hand. *Clinical Neurophysiology* 2011, Band 122, S. S84.
- Oelschläger M, Pfanmüller J, Langner I, Lotze M. Usage of the middle finger shapes reorganization of the primary somatosensory cortex in patients with index finger amputation. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2014, Band 32, S. 507-515.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971, Band 9, S. 97–113.
- Opie G, Semmler J. Age-related Differences in Short- and Long-interval Intracortical Inhibition in a Human Hand Muscle. *Brain Stimulation* 2014, Band 7, S. 665–672.
- Petoe MA, Molina Jaque FA, Byblow WD, Stinear CM. Cutaneous anesthesia of the forearm enhances sensorimotor function of the hand. *Journal of Neurophysiology* 2013, Band 109, S. 1091–1096.
- Peurala S, Müller-Dahlhaus F, Arai N, Ziemann U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clinical Neurophysiology* 2008, Band 119, S. 2291–2297.
- Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Förster AF, Wilimzig C, Dinse H, Nicolas V, Maier C, Tegenthoff M. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage* 2006, Band 32, S. 503–510.
- Ralston HJ 3rd Pain and the primate thalamus. *Progress in Brain Research* 2005, Band 149, S. 1–10.
- Rausell E, Cusick CG, Taub E, Jones EG (1992) Chronic deafferentation in monkeys differentially affects nociceptive and non-nociceptive pathway distinguished by specific calcium-binding proteins and down-regulates gamma-aminobutyric acid type A receptors at thalamic levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992, Band 89, S. 2571–2575.
- Sandner S. Mein Leben mit chronischen Schmerzen. *Neuroreha* 2015, Band 7, S. 43–44.

- Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003, Band 61, S. 515–519.
- Siebner H, Ziemann U. *Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007, S. 12.
- Tecchio F, Zappasodi F, Melgari JM, Porcaro C, Cassetta E, Rossini PM. Sensory-motor interaction in primary hand cortical areas: a magnetoencephalography assessment. *Neuroscience* 2006, Band 141, S. 533–542.
- Wilcox RR. *Fundamentals of modern statistical methods: substantially improving power and accuracy*. Springer-Verlag New York, Inc., 2001, S. 258.
- Yeziarski RP. Pain following spinal cord injury: the clinical problem and experimental studies. *PAIN* 1996, Band 68, S. 185–94.
- Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2003, Band 56, S. 226–31.
- Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *The Journal of Neuroscience* 1998, Band 18, S. 1115–23.

Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei Professor Hosten für die Möglichkeit bedanken, am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie promovieren zu können.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Lotze aussprechen, der zusammen mit Professor Byblow die Idee dieses Projektes hatte und mich von der Planung, über die Ausführung, bis zur Vollendung der Arbeit nach Kräften unterstützt hatte. Seine Begeisterung für die Neurowissenschaft und der Glaube an den Erfolg des Projektes war mir stets eine große Motivation.

Herrn Doktor Matthias Grothe danke ich für die Anregungen zur Einordnung der vorliegenden Resultate und die Unterstützung bei methodischen Fragen der TMS.

Für die gute Zusammenarbeit, bei der Kontaktaufnahme zu den Patienten und die klinischen Informationen über CRPS, danke ich Herrn Professor Usichenko.

Weiter danke ich allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Funktionelle Bildgebung, die mich während des Projektes begleitet, unterstützt und viel Zeit mit mir verbracht haben.

Allen teilnehmenden Patienten die Hoffnung und Zeit in den Erfolg dieses Projektes investiert haben, möchte ich besonders danken, denn ohne ihre Bereitschaft wäre die Durchführung nicht möglich gewesen.

Abschließend soll hier mein persönliches Umfeld nicht unerwähnt bleiben. Ich danke allen die mich während der langen Zeit mit Höhen und Tiefen begleitet haben, Verständnis gezeigt haben und mir dadurch immer eine große Stütze und Motivation waren.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Beigefügte Publikation

Inhibition of the primary sensorimotor cortex by topical anesthesia of the forearm in patients with CRPS

Sebastian Strauß¹, Matthias Grothe², Taras Usichenko³, Nicola Neumann¹, Winston D. Byblow⁴,
Martin Lotze¹

¹ *Functional Imaging Unit, Center for Diagnostic Radiology, University Medicine of Greifswald, Germany*

² *Neurology, University Medicine of Greifswald, Germany*

³ *Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medicine of Greifswald, Germany*

⁴ *Department of Sport and Exercise, University of Auckland, New Zealand*

Abstract

CRPS (complex regional pain syndrome) type I is characterized by somatosensory and motor deficits and abnormalities have been reported for primary somatosensory (S1) and motor cortex (M1) excitability. For the latter, reduced short latency intracortical inhibition (SICI) has been demonstrated in the somatotopic representation of affected side. Recently, an intervention of applying anesthetic cream to the forearm has been shown to modulate both somatosensory deficits (e.g. spatial tactile resolution; STR) and SICI measured in hand muscles. We examined the efficacy of this intervention in CRPS I patients. Cutaneous anesthesia of the forearm of the affected side was used to increase SICI of hand muscles and decrease impaired STR of the affected limb. In a double blinded placebo controlled study we enrolled 12 patients with unilateral CRPS I of the hand in the chronic state. Before and after intervention we measured motor evoked potentials of the first dorsal interosseus (FDI) to obtain SICI and STR of both hand sides. Patients showed decreased STR on the tip of thumb of their affected side that improved after anesthetic cream but not after placebo application. Hand motor function of the affected side improved after anesthetic cream but not after placebo. Pain intensity was not modulated after intervention. At both hemispheres SICI was decreased if compared to reference values but selectively increased at intervention side only after analgesic cream and not after placebo. Temporary deafferentation of an area neighbouring the CRPS affected region can modulate neuropathological characteristics of CRPS and might be a promising strategy for therapeutic interventions.

Introduction

When applying the actual IASP criteria the incidence of complex regional pain syndrome (CRPS) is about 7% of patients after limb trauma [3]. It has been proposed recently, that CRPS I might consist of different subgroups which can be differentiated by the most prominent key symptoms [5]. After several weeks, most patients develop chronic neuropathic pain in the affected limb that can include somatosensory, motor and autonomic dysfunctions [34]. Perceptual symptoms can include impaired somatosensory discrimination [29], allodynia [23], neglect like symptoms [9,10,11], and a feeling of swelling of the affected limb. Motor dysfunction may involve dystonic movements [4], tremor, a reduced motion range, and coordination deficits [22]. Consequently, both the primary motor [M1] and primary somatosensory cortex [S1, systematic review: 8] show marked differences in comparison to healthy controls and between the affected and unaffected side. S1 representing the affected upper limb side shows a decreased representation size of the hand as measured in the thumb-pinky distance [24]. For M1, a general lack of cortical inhibition of the primary motor cortex in both hemispheres was observed only for upper limb CRPS patients [24,25,31]. Unilateral impairment of the limb in CRPS patients is associated with bilateral cortical reorganization. This has been reflected in the decrease of intracortical inhibition in the primary motor [31] and somatosensory cortex [21], as well as in the changes in representation size in the primary somatosensory cortex [8,24]. A bilateral decrease of intracortical inhibition might well be a predispositional factor which increases the probability of developing neuropathic pain syndromes because of maladaptive plastic changes after a trauma. In healthy participants, sensory and motor skills were improved in areas that are somatotopically adjacent to areas treated with cutaneous anesthetic cream [6]. Furthermore, using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) Petoe et al. [28] found that an increase in

sensory and motor performance of the hand after cutaneous anesthesia of the forearm was associated with an increase in the short intracortical inhibition (SICI) of hand muscles of healthy participants.

In the present study we used a comparable protocol to test if these clinical and neurophysiological changes also occur in CRPS patients after anesthetic cream. We therefore applied local cutaneous anesthesia to the forearm of the affected hand in a placebo controlled double-blind protocol. We hypothesised that local cutaneous anesthesia would improve spatial tactile resolution (STR) and increase SICI on the treated side. Furthermore, we expected associations between SICI and STR effects after cutaneous anesthesia. Also of interest was whether modulation of STR and SICI would be associated with a relief of pain or improvement of motor function.

Methods

Participants

Twelve patients with CRPS (eight females, mean age 53 years, range 39-76 years) participated in this study. Detailed patients' characteristics are shown in Table 1. All patients had been diagnosed with CRPS I of the upper limb according to the Budapest Criteria [16]. Handedness was tested using the Edinburgh Handedness Inventory [26] and revealed strong right-handedness in all participants before trauma (mean 89, range: 65-100). Mean duration of symptoms was 30.3 ± 6.9 months. In 7 patients, the right and in 5 patients the left upper limb was affected. At baseline a CRPS Severity Score (CSS) [15] was determined and all participants were strongly affected (mean score 13.6, range 7-17). Two participants were free of pain at the time of investigation. Actual medication, except physical therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs, were paused at least 24 hours before measurements. This was done because some medication (e.g. anticonvulsives [20]) affects TMS parameters temporarily with decreasing effect after several hours [30]. All participants gave their written informed consent approved by the national ethics committee of the German Society for Psychology (ML 04_2013).

Table 1: Patients characteristics

Patient No	Age (yrs)	Gender ¹	Handedness	Affected limb	Inciting event	current pain rating (VAS)	average pain rating (VAS)	CSS ⁴	Time from onset (months)	Medication ⁵
1	44	M	R(95)	R	RF	7.0	7.4	17	48	B, D
2	76	M	R (95)	L	RF	0.0	1.0	7	72	A
3	59	F	R (85)	L	RF	2.4	4.3	15	22	B, D
4	58	F	R (95)	R	RF	3.8	4.0	14	10	A, C
5	58	F	R (75)	R	CT	4.1	4.4	12	20	B
6	40	F	R(100)	L	RF	5.2	4.4	17	36	B, D
7	57	M	R (65)	L	CT	0.0	2.5	12	21	A
8	54	M	R (80)	L	CS	5.2	4.8	11	42	R
9	59	F	R(96)	R	RF	1.5	1.5	13	4	A
10	52	F	R (96)	R	RF	6.0	6.3	15	72	A
11	55	F	R (95)	R	OF	3.0	5.4	15	8	R
12	39	F	R (88)	R	RF	2.3	2.4	16	8	A, C
Mean (SD)	54.3 (9.58)	8F/4M	R (88.75) (10.13)	R7/L5		3.4 (2.2)	4.0 (1.8)	13.67 (2.75)	30.25 (22.95)	

¹ Gender: M: male; F: female

² handedness: R: right, L: left; Oldfield handedness score in brackets [20]

³ RF= radius fracture; CTS=carpal tunnel syndrome; CS=cervical spine; OF=olecranon fracture

Intervention and general design

Placebo and anesthetic cream were applied in a pseudorandomized double blind design (TMSRinvestigator, evaluator of the data and participant were blinded to the intervention) in two separate sessions. Participants were told that they would receive two different types of local cutaneous anesthetic creams. Placebo intervention (Aqueous Cream B.P., AquaDerm; abbreviated as placebo) and cutaneous anesthetic cream (EMLA, AstraZeneca, consisting of each 2,5% of lidocain and prilocain; abbreviated as verum here) were filled in similar containers by a person not further involved in measurement procedures and applied by the (blinded) TMS researcher. At least 5 days (30 ± 15 days) separated the testing sessions to ensure washout. The order of the verum and placebo session was randomized with 6 of 12 participants receiving placebo cream in the first session. After baseline somatosensory and electrophysiological measurements and assessments of motor function and pain, 15g of one cream was applied on the volar side of the affected forearm (see Figure 1). The 50mm wide and 150mm long area starting parallel 10 mm to the wrist was covered by an occlusive bandage, as described in previous studies [6, 7, 28, 35]. After 60 min exposure time all below mentioned measurements were repeated. Whereas the intervention was always applied on the affected forearm, behavioural testing and electrophysiological measurements were carried out at both the affected and unaffected hand.

Behavioural testing

Behavioural testing was always performed before the TMSRinvestigation. Both were repeated after intervention. Pain intensity was assessed at rest before and after each session with selfRating on a visual analogue scale (VAS; 10 cm). Spatial tactile resolution was tested using a grating orienting task (JVP domes, Wood Dale, IL, USA) with different ranged gratings in surface, from 0.5 mm to 3.0 mm. We determined spatial tactile threshold on the tip of D1. The two different grating orientations were presented in a pseudorandomized order by pressing the domes for 1.5 s on the fingertip. The domes were applied in order of increasing spatial tactile difficulty. For cutaneous sensory thresholds (CST), von Freyhair filaments were used (TouchRTTestTM Sensory Evaluator, North Coast Medical, Inc., Morgan Hill, CA, USA). Three spots were examined for this purpose: skin above the biceps brachii muscle (BB), the tip of the first (D1) finger and ventral forearm (FA). CST at FA was assessed by the person who applied the cream, and was tested in the middle of the application field before and after intervention. From these two values depth of anaesthesia was calculated as difference between pre and post CST of forearm. Manual dexterity was assessed using a Roeder Manipulative Aptitude Test (Lafayette Instrument Company, Lafayette, IN, USA). For each hand, the time needed to put small rods into two rows of ten holes was measured for each participant.

Electrophysiological measurements

TMS examinations were performed before and after intervention. To compare both hemispheres, the EMG and motor evoked potentials (MEPs) of the left and the right first dorsal interosseous muscle (FDI) were recorded. In order to avoid pharmacological effects on SICI [36], anticonvulsive medication was paused for at least 24 hours before the experimental procedures started. TMS was delivered using a figureRofReight coil that was held tangentially to the scalp above the area that was identified to produce maximal MEP for the target muscle during stimulation [28]. TMS procedure (details can be found in the Supplementary Methods) was performed on both sides.

Resting motor threshold (RMT), active motor threshold (AMT) and a recruitment curve with continuously increasing the output stimulus were determined. PreRtrigger root means square EMG (rmsEMG) was computed over the period 30R100 ms prior to the test stimulus. The SICIRprotocol consisted of 17 pulses alternating 12 conditioned and 5 nonRconditioned test stimuli, which were given in a pseudorandomized order. SICI was calculated as a percentage of the mean MEPs areas ratio after double and single stimulation (percentual inhibition).

Statistical analysis

All statistical tests were performed with SPSS (SPSS 22, IBM SPSS Inc., Chicago, USA). To assess differences on spatial tactile resolution threshold, cutaneous sensory threshold, manual dexterity and percentual inhibition, separate repeated measures analyses of variance (RM ANOVA) were performed with withinRsubject factors of INTERVENTION (verum, pla) and TIME (pre, post) for affected and unaffected sides. Student's paired *t*tests were applied for postRhoc testing. To verify that patients were relaxed during the investigation, a RM ANOVA with the factors INTERVENTION and TIME was used to analyse preRtrigger rmsEMG.

Using linear regression we tested for associations between intracortical inhibition and spatial tactile resolution with the depth of anesthesia (difference between pre and post CST of affected forearm), which has been observed in healthy participants [28]. We expected a positive association between severity of CRPS symptoms with SICl and STR. We explored correlations between the intervention effect of anesthetic cream on STR and % SICl with the clinical severity of CRPS (CSS) and depth of anesthesia (difference between pre and post intervention forearm cutaneous sensory threshold).

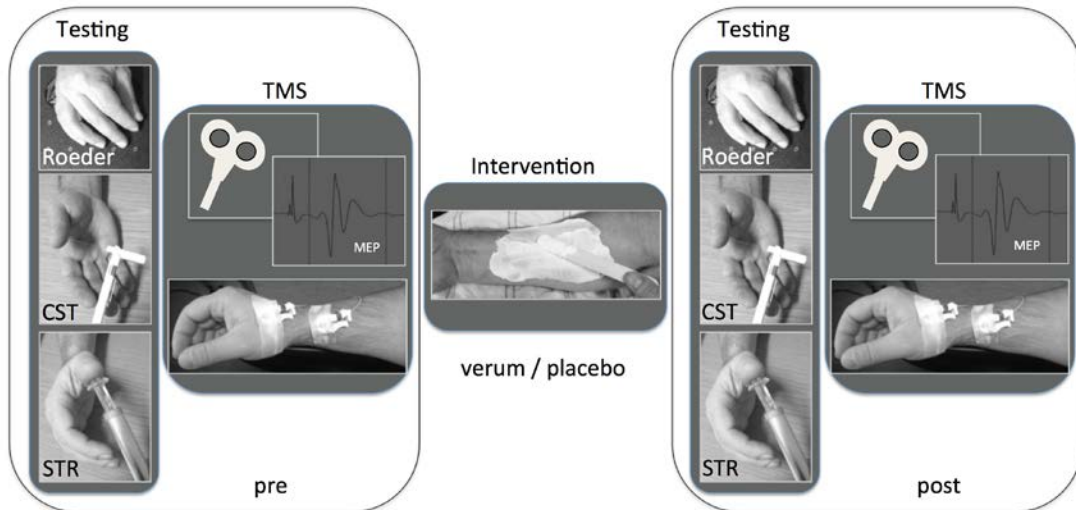


Figure 1: Experimental design of the study

Behavioural and TMS measurements were obtained preR and postRintervention. Left of panels: For assessment of motor function, a Roeder Manipulative Aptitude Test (top) and for somatosensory function assessment, cutaneous sensory threshold (middle; CST, von Freyhair), and spatial tactile resolution (bottom; STR, domes) were measured. Right of panels: Transcranial magnetic stimulation (TMS) with a figure of eight coil and the target muscle (FDI) and a resulting MEP. Middle: the intervention and area of cream application is shown.

Results

PainL/severity scores

Mean pain intensity (VAS) reported for the last 4 weeks before investigation was 4.03 ± 2.01 , at investigation date average pain intensity was at 3.4 ± 2.2 . Reported pain intensity correlated positively with clinical severity as assessed with the CSS ($r=0.63$, $p<0.05$). Pain was not altered during intervention ($F(1,10)= 0.52$; n.s.; Figure 2).

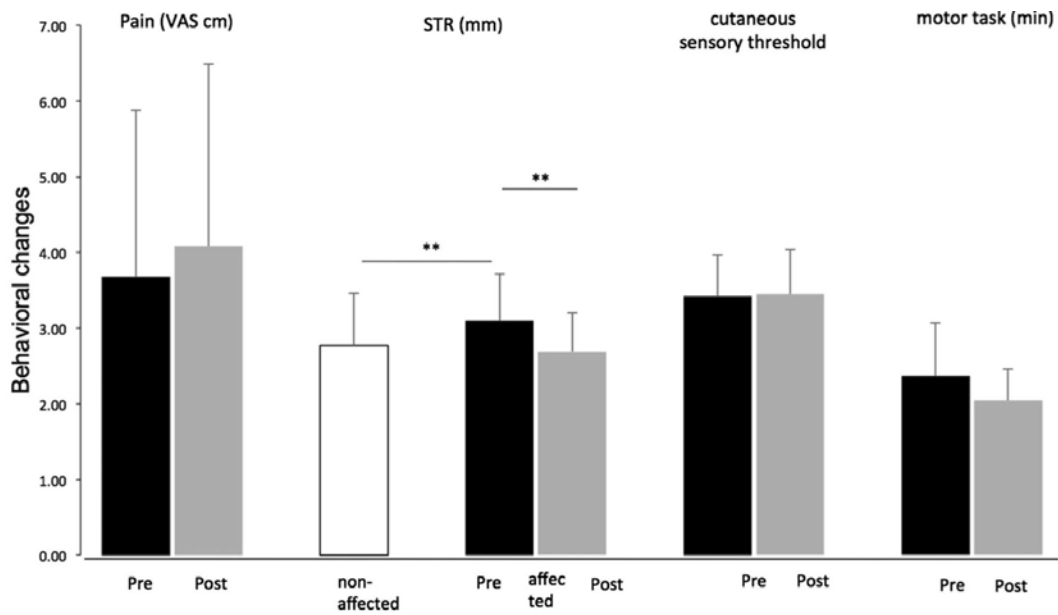


Figure 2: Behavioural changes

Behavioural changes of the affected hand side (black: pre; grey post) due to intervention with anesthetic cream on the forearm. White bar demonstrates the somatosensory tactile resolution (STR) of the thumb at the unaffected hand side. Reported pain (VAS) at investigation date was not altered significantly. Spatial tactile resolution (STR; mm) at the tip of the thumb was decreased on the affected side compared to the unaffected before intervention. STR of the affected side improved after anesthetic cream application. Cutaneous sensory threshold at the tip of the thumb and motor task were not altered during local cutaneous anesthesia. Data are given as mean +SD; ** indicates $P < 0.01$.

Spatial tactile resolution

At the affected side, there were main effects of INTERVENTION ($F(1,10) = 8.22, p < 0.05$) and TIME ($F(1,10) = 5.18, p < 0.05$) and an interaction between INTERVENTION and TIME for spatial tactile resolution ($F(1,10) = 11.9, p < 0.01$): STR increased after verum intervention ($t(11) = 3.98, p < 0.01$), but not after placebo ($t(11) = 0.48, p > 0.5$). At the unaffected side, no changes in STR were observed (verum: $t(11) = 0.55, n.s.$, placebo: $t(11) = 0.34, n.s.$). As expected STR was lower on the affected side than on the unaffected ($t(11) = 3.57, p < 0.01$) (see Figure 2). STR was related to SICIR change during intervention: the INTERVENTION and TIME interaction was absent on STR after using SICIR changes as a covariate ($F(1,10) = 0.73, n.s.$). In addition, STR changes during intervention were associated with strength of anesthetic effect as measured with Freyhair ($r = 0.51, p = 0.05$, one tailed).

Cutaneous sensory threshold

As expected there was an interaction between INTERVENTION and TIME ($F(1,10) = 23.60, p < 0.001$) on cutaneous sensory threshold at patients' affected forearm. After verum, CST at forearm increased (pre 2.80 ± 0.74 ; post 3.67 ± 0.96 ; $t(11) = 4.64, p < 0.001$), but was unaffected by placebo (pre 2.66 ± 0.70 ; post 2.66 ± 0.68 ; $t(11) = 0.13, n.s.$). There was no effect at the unaffected side and no differences between pre-intervention sessions. For CST at skin above the affected upper arm (biceps brachii area), there was an INTERVENTION effect ($F(1,10) = 6.88, p < 0.05$). However, we found only a trend for a decrease of CST over BB after verum ($t(11) = 1.98, p = 0.076$). There was no effect at the unaffected side and no differences between pre-intervention sessions. There were no interactions between INTERVENTION and TIME on CST of fingertip of the thumb ($F(1,10) = 0.75, n.s.$). There were no differences in CST of the tip of the thumb between hands.

Manual dexterity

For manual dexterity, we found an interaction between INTERVENTION and TIME at the affected side ($F(1,10)=5.18$, $p<0.05$): There was a significant improvement of manual dexterity after verum, but not after placebo intervention ($t(10)= 2.57$, $p<0.05$). At the unaffected side, there was a main effect of TIME ($F(1,10)=7.48$, $p< 0.05$) with an improvement of manual dexterity with time, but no interaction of INTERVENTION and TIME ($F(1,10)=0.66$, n.s.).

Neurophysiological measures (motor thresholds, SICI)

There were no effects or interactions with INTERVENTION and TIME on preRtrigger background EMG ($F(1,10)=1.22$, n.s.). Average background EMG means were: affected side: $12 \mu V$ (SE $2.1 \mu V$); unaffected side: $9.1 \mu V$ (SE $0.5 \mu V$). There were no significant betweenRhand differences in the EMG before intervention.

Before intervention, the measurement of SICI resulted in a decrease of the motorRevoked potential: around 20% inhibition on the affected and 30% inhibition on the unaffected side.

Measuring SICI, the rmANOVA showed an interaction between INTERVENTION and TIME at the affected side ($F(1,10)=5.78$, $p<0.05$). Paired tRtests confirmed an increase of SICI after verum intervention (pre: mean: 14.1%, SE (standard error): 12.5%; post: mean: 35.2%, SE: 8.0; $t(11)=R2.62$, $p<0.05$), but not after placebo (pre: mean: 25.4%, SE: 9.1%; post: mean: 29.4, SE 8.1%; $t(11)=R0.60$, n.s.) without differences during baseline ($t(11)=R1.27$, n.s.; see Figure 3). Depth of forearm anesthesia and changes of SICI during intervention with verum were positively associated ($r=0.54$, $p<0.05$). For the unaffected side, there were no main effects or interactions of INTERVENTION and TIME.

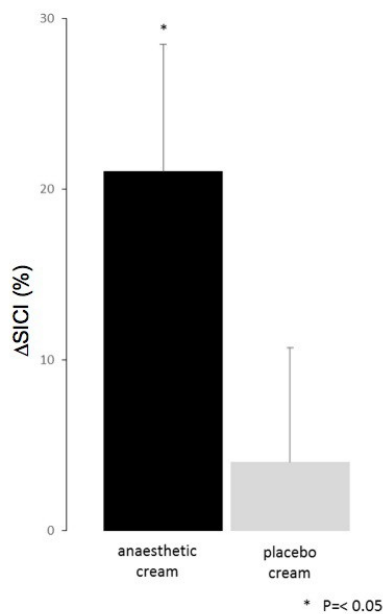


Figure 3: Changes in cortical inhibition

Changes in percentual inhibition from baseline (0) during anaesthetic cream and during placebo intervention. Data are given as mean + SD; * indicates $P<0.05$.

Discussion

The main hypothesis of the study was supported with improved spatial tactile resolution and increased short intracortical inhibition on the treated side of CRPS patients after local cutaneous anesthesia. In the present study, patients showed a marked reduction of SICI in both hemispheres (20% inhibition on the affected and 30% inhibition on the unaffected side) in comparison to

normative data [23,25,27] underlining earlier findings of reduced intracortical inhibition in CRPS patients [19,25,31].

Using local cutaneous anesthesia at the forearm in healthy participants, others described an improvement of spatial tactile resolution on the hand ipsilateral to forearm anesthesia [6, 7, 28], and an increase of short intracortical inhibition over the contralateral primary motor cortex first dorsal interosseous muscle Rarea [28]. In the present study, both spatial tactile resolution and intracortical inhibition were modified more closer to the range described in healthy participants in literature [27, 28].

Comparable to observations in other studies for healthy participants [28] or stroke patients [35] we found an impact of the anesthetic cream on the motor performance; patients improved their manual dexterity only for their affected hand. However, we found no effect of anesthetic cream on the forearm on pain intensity. The long lasting experimental protocol and the repeated testing with the affected hand might generally decrease pain thresholds over time. Associations between reduced spatial tactile resolution and pain level have been reported in patients with CRPS [29]. Although the development of chronic pain after trauma is assumed to be associated with decreased intracortical inhibition, an improvement of SICl may not necessarily result in an immediate relief of pain. An intermediate mechanism of cortical and thalamic interaction in the generation and maintenance of chronic pain has been postulated [36]. In line with this, patients with chronic pain often develop thalamic atrophy [back pain: 1, 18; neuropathic pain: 13,17]. These chronic processes are developing over a long term range over months. Recent findings on the development of neuropathic pain led to the assumption that interactions between sensorimotor cortex, thalamic reticular nucleus and thalamus result in an interaction of volume loss, excitatory changes and decrease of GABA which over time result in altered experience of pain [17]. Therefore, an immediate effect of changes in cortical inhibition and perception of neuropathic pain intensity may be rather implausible.

In the present study, the strength of anesthetic effect was positively associated with both spatial tactile discrimination and changes of short intracortical inhibition after intervention. This is in contrast to a study performed in healthy participants [28] that found no such association. In addition STR was related to SICl change during intervention. A possible explanation is that the association of the effect of anesthetic cream may be increased in patients, since both STR and SICl are in a very low range and the modulation of forearm anesthesia might therefore be more effective.

Deafferentation of an adjacent somatosensory area induces changes of somatosensory receptive fields [33]. In our patients cutaneous sensory threshold at skin over BB showed only a trend for a decrease. Improved spatial tactile resolution proximal to the deafferentation has been explained by rapid reorganization of the cortical representation [6]. An expansion of adjacent areas into the "vacant" area at the forearm is assumed. Such changes might result in an increase of tactile resolution of the somatosensory system [12] mediated by a reduction of surround inhibition of the hand by deafferentation of the forearm area. For the primary motor cortex it has been demonstrated that surround inhibition suppresses corticomotor excitability, which improves the precision of motor output [2]. Tight interconnections between the primary somatosensory and motor cortices [e.g. 32] may be the reason for parallels observed in reorganization associated with neuropathic pain.

This study has some limitations that have to be mentioned. CRPS is a rare disease and it is difficult to acquire a considerable number of participants for studies like this resulting in a low statistical power. The small sample size did not allow us to study the influence of handedness and inciting event on our results. The main topic of this study was the effect of an intervention on STR, CST, manual dexterity and SICl in CRPS patients. We thus did not investigate a healthy control group and do not have any reference measures for our particular sample. On the other hand, we had comparison values out of a previous study that used a similar setting [28].

In summary, we observed improved spatial tactile resolution, increased motor performance and increased short intracortical inhibition on the treated side of CRPS patients after local cutaneous anesthesia. Future studies may test therapeutic effects of forearm deafferentation with longer training protocols in CRPS patients. Further investigation is warranted to determine how somatosensory hand representations are affected by such interventions using MEG or fMRI [e.g. 8, 19]. It remains to be determined if training of motor and somatosensory function can usefully be

paired with forearm anesthesia, perhaps similar to that demonstrated with constraint-induced movement therapy for upper limb rehabilitation in patients after stroke [35]. Similarly, even though anesthetic cream applied to the forearm can increase hand SICI and improve STR, it is uncertain if this intervention can be paired with long-term training to reduce pain intensity.

Acknowledgment

This study was supported by a New Zealand-Germany international cooperation grant (BMBF 01DR12044). All authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410-10415.
- [2] Beck S and Hallett M., Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res* 2011;210:165-172.
- [3] Beerthuisen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, Huygen FJ. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain* 2012;153:1187-1192.
- [4] Birklein F, Rowbotham MC. Does pain change the brain? *Neurology* 2005;65:666-7.
- [5] Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: significant progress in understanding. *Pain* 2015;1:94-103.
- [6] Bjorkman A, Weibull A, Rosen B, Svensson J, Lundborg G. Rapid cortical reorganisation and improved sensitivity of the hand following cutaneous anaesthesia of the forearm. *Eur J Neurosci* 2009;29:837-844.
- [7] Bjorkman A, Rosen B, and Lundborg G. Acute improvement of hand sensibility after selective ipsilateral cutaneous forearm anaesthesia. *Eur J Neurosci* 2004;20:2733-2736.
- [8] Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, Lotze M, Wand BM, Moseley GL, Stanton TR. Primary somatosensory cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2013;14:1001-1018.
- [9] Frettlöh J, Hüppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 2006;124:184-189.
- [10] Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;3:213-217.
- [11] Galer BS, Jensen M, Butler S. Neglect-like signs and symptoms in CRPS. *Pain* 2013;154:961-962.
- [12] Gaser E, Gaser C, Rahming M, Weiss T, Meissner W. Enhanced tactile resolution of the contralateral side after surgery and regional anesthesia of the hand. *Neuroreport* 2010;21:1013-1017.
- [13] Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, Nash PG, Murray GM, Henderson LA. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 2011;31:5956-5964.
- [14] Gustin SM, Wrigley PJ, Youssef AM, McIndoe L, Wilcox SL, Rae CD, Edden R, Siddall PJ, Henderson LA. Thalamic activity and biochemical changes in individuals with neuropathic pain following spinal cord injury. *Pain* 2014;155:1027-1036.
- [15] Harden RN, Bruhl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vattine JJ. Development of severity score for CRPS. *Pain* 2010;151:870-876.
- [16] Harden RN, Bruhl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vattine JJ. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150:268-274.
- [17] Henderson LA, Peck CC, Petersen ET, Rae CD., Youssef AM, Reeves JM, Wilcox SL, Akhter R, Murray GM, Gustin SM. Chronic Pain: Lost Inhibition? *The Journal of Neuroscience* 2013;33:7574-7582.

- [18] Ivo R, Nicklas A, Dargel J, Sobottke R, Delank KS, Eysel P, Weber B. Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. *Eur Spine J* 2013;22:1958R1964.
- [19] Krause P, Forderreuther S, Straube A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin Neurophysiol* 2006;117:169R176.
- [20] Lang N, Sueske E, Hasan A, Paulus W, Tergau F. Pregabalin exerts oppositional effects on different inhibitory circuits in human motor cortex: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia* 2006;47:813R819.
- [21] Lenz M, Höffken O, Stude P, Lissek S, Schwenkreis P, Reinersmann A, Frettlöh J, Richter H, Tegenthoff M, Maier C. Bilateral somatosensory cortex disinhibition in complex regional pain syndrome type I. *Neurology* 2011;77:1096R101.
- [22] Maihofner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, Handwerker HO, Schattschneider J. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 2007;130:2671R2687.
- [23] Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2006;66:711R717.
- [24] Maihofner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;61:1707R1715.
- [25] Naro A, Morgante F, Terranova C, Russo M, Rizzo V, Risitano G, Girlanda P, Quartarone A. Normal motor cortex plasticity in patients with complex regional pain syndrome type I and fixed posture of the hand. *Clin Neurophysiol* 2011;122:S84.
- [26] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97R113.
- [27] Opie G, Semmler J. Age-related Differences in Short- and Long-Interval Intracortical Inhibition in a Human Hand Muscle. *Brain Stimulation* 2014;7:665R672.
- [28] Petoe MA, Molina Jaque FA, Byblow WD, Stinear CM. Cutaneous anesthesia of the forearm enhances sensorimotor function of the hand. *Neurophysiol.* 2013;109:1091R1096.
- [29] Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Förster AF, Wilimzig C, Dinse H, Nicolas V, Maier C, Tegenthoff M. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage* 2006;32:503R10.
- [30] Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. Effects of citalopram on the excitability of the human motor cortex: a paired magnetic stimulation study. *J Neurol Sci* 2004;221:41R6.
- [31] Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003;61:515R519.
- [32] Tecchio F, Zappasodi F, Melgari JM, Porcaro C, Cassetta E, Rossini PM. Sensory-motor interaction in primary hand cortical areas: a magnetoencephalography assessment. *Neuroscience* 2006;141:533R542.
- [33] Tinazzi M, Rosso T, Zanette G, Fiaschi A, Aglioti SM. Rapid modulation of cortical proprioceptive activity induced by transient cutaneous deafferentation: neurophysiological evidence of short-term plasticity across different somatosensory modalities in humans. *Eur J Neurosci* 2003;18:3053–3060.
- [34] Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342:1012R1016.
- [35] Weiss T, Sens E, Teschner U, Meissner W, Preul C, Witte OW, Miltner WH. Deafferentation of the affected arm: a method to improve rehabilitation? *Stroke* 2011;42:1363R1370.
- [36] Yezierski RP. Pain following spinal cord injury: the clinical problem and experimental studies. *Pain* 1996;68:185–194.
- [37] Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:226R231.