

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

**Psychophysiologische Untersuchungen
unter differentiellen
Aktivierungsbedingungen bei
Amputierten mit und ohne
Phantomschmerz**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

UWE JOHANNES KÖSTER

aus Weingarten

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Larbig

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Fretschner

Meinen Kindern
Miro, Felix, Bennet und Jonas,
denen ich viel Gesprächszeit schenken möchte.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Historischer Überblick.....	5
1.2 Amputationsassoziierte Wahrnehmungsphänomene	6
1.2.1 Phantomsensationen	6
1.2.1.1 Nichtschmerzhafte Phantomsensationen	7
1.2.1.2 Schmerzhafte Phantomsensationen	9
1.2.1.3 Teleskopring.....	11
1.2.2 Stumpfsensationen	12
1.2.2.1 Nichtschmerzhafte Stumpfsensationen... ..	12
1.2.2.2 Schmerzhafte Stumpfsensationen.....	12
1.3 Ätiologie des Phantomschmerzes	13
1.3.1 Periphere Faktoren	14
1.3.2 Zentrale Faktoren	16
1.3.2.1 Kortikale Reorganisation	17
1.3.2.2 Chronifizierung von Schmerz.....	22
1.3.2.3 Schmerzgedächtnis.....	24
1.3.3 Psychologische Faktoren	28
1.4 Ätiologisch-basierte Therapiestrategien bei Phantomschmerz.....	30
1.5 Indikatoren schmerzbezogener veränderter Aktivierung.....	33
1.6 Fragestellung.....	34
2 Methodik	36
2.1 Übersicht.....	36
2.2 Probanden.....	36
2.2.1 Selektion und Gruppierung.....	39
2.2.2 Einverständniserklärung.....	40
2.3 Experimentelles Vorgehen.....	40
2.3.1 Aufgaben.....	43
2.3.2 Subjektive Ratings.....	46
2.3.3 Platzierung der Elektroden.....	47

2.3.4 Geräte.....	47
2.4 Statistische Auswertung.....	50
3 Ergebnisse.....	52
3.1 EMG-Analyse.....	52
3.2 Hauttemperatur-Analyse.....	53
3.3 Herzfrequenz-Analyse.....	57
3.4 Blutdruck-Analyse	58
3.5 Analyse der subjektiven Ratings.....	59
3.5.1 Stress-Rating.....	59
3.5.2 Phantomschmerz-Rating.....	60
4 Diskussion.....	61
4.1 Methodik.....	61
4.2 Ergebnisse.....	62
4.2.1 Elektromyographische Aktivität.....	62
4.2.1.1 Zusammenhang von Phantomschmerz und EMG-Aktivität....	62
4.2.1.2 Differenz der amputierten und kontralateralen Seite.....	66
4.2.2 Hauttemperatur	67
4.2.2.1 Zusammenhang von Phantomschmerz und Hauttemperatur	67
4.2.2.2 Differenz der amputierten und kontralateralen Seite.....	70
4.2.3 Kardiovaskuläre Aktivität.....	70
4.2.4 Subjektive Ratings.....	72
4.2.4.1 Stress-Rating-Daten.....	72
4.2.4.2 Phantomschmerz-Rating-Daten.....	73
4.2.5 Zusammenschau der peripheren und subjektiven Parameter.....	73
4.3 Schlussfolgerung.....	77
5 Zusammenfassung.....	79
6 Literaturverzeichnis.....	81
Danksagung.....	102
Lebenslauf.....	103

1 Einleitung

Nach einer Amputation nehmen 80 - 100 % der Patienten sensorische Phänomene wahr, die sie als von der verlorenen Körperteilmaße herrührend erleben (Kooijman et al., 2000; Sherman, 1997; Jensen et al., 1985). Diese Phantomphänomene sind schmerzhaft und nichtschmerzhaft Sensationen mit bestimmten exzerozeptiven Qualitäten und/oder mit unspezifischem Bewusstsein der Existenz oder Position der verlorenen Gliedmaße (Hunter et al., 2005).

Bis vor wenigen Jahren sah man keine physiologische Basis für diese Phänomene im Grenzgebiet zwischen Neuropsychologie, Neurologie und Psychiatrie. Psychiater erklärten den Phantomschmerz als Illusion (Haug, 2005). Zwischenzeitlich gibt es eine Fülle pathophysiologischer Erklärungsmodelle amputationsassoziiertes Wahrnehmungsphänomene. Sie erstrecken sich von 'läsionsbedingter Veränderung der Stumpfphysiologie' bis hin zu 'kortikaler Reorganisation', wobei nozizeptiv induzierten synaptischen und neuronalen Plastizitätsprozessen auf allen Ebenen der Neuraxis hohe ätiologische Relevanz zugeschrieben wird (Woodhouse, 2005).

1.1 Historischer Überblick

Bereits seit der Antike gibt es Berichte über geisterhafte Phantomphänomene, die mit größter Bestimmtheit und quälender Hartnäckigkeit erlebt wurden (Carlen et al., 1978; Krainick & Thoden, 1976; Mitchell, 1872). Die erste detaillierte medizinische Beschreibung postamputativer Schmerzsyndrome stammt jedoch aus dem 16. Jahrhundert von Ambroise Paré (1510-1590), einem französischen

Militärchirurgen (Haug, 2005; Nikolajsen & Jensen, 2001; Keil, 1990). Im 18. Jahrhundert berichtete William Porterfield (1696-1771) als erster Arzt seine postamputativen Selbsterfahrungen nach eigenem Beinverlust (Wade & Finger, 2003). Nachfolgend wurde das Phantomphänomen u.a. von Charles Bell (1830), Magendie (1833), Rhone (1842) und Gueniot (1861) beschrieben. Der Neurologe Silas Mitchell (1829-1914) führte 1871 den Begriff „Phantomglied“, als Empfindung in einem nach Amputation nicht mehr vorhandenen Körperteil, in die Literatur ein (Finger & Hustwit, 2003; Nikolajsen & Jensen, 2001; Keil, 1990).

1.2 Amputationsassoziierte Wahrnehmungsphänomene

1.2.1 Phantomsensationen

Bei nahezu allen Arm- oder Beinamputierten entstehen unmittelbar postoperativ Phantomsensationen (Phantomempfindungen). Es gibt auch Berichte über das Auftreten von Phantomsensationen nach Verlust von Zähnen, Auge, Nase, Fingern, inneren Organen, Brüsten, Hoden und Penis; nach Penisverlust kann sogar ein Erektionsgefühl auftreten (Fisher, 1999). Die Auftretenshäufigkeit von Phantomsensationen liegt - je nach Autor - zwischen 86% und 100% (Woodhouse, 2005; Flor, 2002b; Finnoff, 2001; Weinstein, 1998; Appenzeller & Bicknell, 1969) bzw. zwischen 70 und 100% (Nikolajsen et al., 2000; Jensen et al., 1985; Sherman & Sherman, 1983; Carlen et al., 1978). Oft ist der Patient in der Lage, sein Phantomglied „willkürlich zu bewegen“, das bedeutet, er erlebt eine von ihm gewollte Bewegung des Phantomgliedes so, als ob sie wirklich stattgefunden hätte. In anderen Fällen erlebt er eine unveränderte Dauerhal-

tung des Phantomgliedes, die er auch mit großer Willensanstrengung nicht beeinflussen kann (Birbaumer & Schmidt, 2002). Die sensorischen Qualitäten von Phantomsensationen erstrecken sich über Jucken, Kitzeln, Kribbeln, Krampfen, Stechen, Hämmern, Quetschen, Pochen, Elektrisieren, Schneiden, Ziehen, Reißen bis hin zu Kälte-, Wärme-, Hitze- oder Verbrennungsgefühlen (Winter et al., 2001; Sherman et al., 1992b; Sherman et al., 1989; Shukla et al., 1982b; Carlen et al., 1978). Phantomsensationen sind in der Regel sehr plastisch und können sich bis zu einer lebensnahen Vorstellung der verlorenen Gliedmaße erstrecken (Winter et al., 2001; Montoya et al., 1997).

1.2.1.1 Nichtschmerzhaftes Phantomsensationen

Unter nichtschmerzhaften Phantomsensationen werden kinästhetische Phantomempfindungen verstanden, die Vorstellungen bezüglich Länge, Umfang, Stellung und Wärme des verlorenen Körperteils betreffen (Winter et al., 2001). Auch gewollte oder unwillkürliche Phantombewegungen sowie Parästhesien werden den nichtschmerzhaften Phantomempfindungen zugeordnet (Winter et al., 2001).

Nach einer Amputation haben die meisten Menschen das Gefühl, die abgetrennte Extremität sei noch vorhanden. Melzack (1989a) berichtet von Patienten, die dieses nichtschmerzhaftes Phantomgefühl so real und plastisch erleben, dass sie trotz eines amputierten Beines noch mit beiden Beinen zu laufen versuchen. Jensen und Rasmussen (1989) gliedern nichtschmerzhaftes Phantomempfindungen in „einfache Phantomsensationen“ wie diffuse Empfindungen von Temperatur, Kribbeln und Druck, „komplexe Sensationen“ wie Empfindungen bezüglich Stellung, Länge und Umfang des Phantoms und „Bewegungen des Phantoms“. Flor (2002b) unterteilt nichtschmerzhaftes kinästhetisches Phantomempfindungen in:

(a) „Willkürliche Bewegungen“, welche von 25 - 75 % aller Amputierten berichtet werden (Carlen et al., 1978). Das Bewegungsausmaß der Gelenke ist in den ersten Monaten nach der Amputation am größten und verringert sich im Verlauf der Zeit, wobei die proximal gelegenen Gelenke besonders stark an Bewegungsumfang einbüßen (Frank & Mogalle, 1985). Die Intensität als auch das Bewegungsausmaß können über Jahrzehnte erhalten bleiben (Stetter, 1950). Hinsichtlich der Bewegungswahrnehmung des einzelnen Gelenkes reicht die Spannweite von einer unveränderten Bewegungsfähigkeit bis zum vollständigen Verschwinden des Gelenkes (Melzack, 1989a).

(b) „Spontane Bewegungen“. Diese manifestieren sich vor allem in Flexionsbewegungen der Finger und Zehen (Frank & Mogalle, 1985). Interessanterweise sind diese Bewegungseindrücke in ihrem Ausmaß und der Intensität größer als die intendierten Willkürbewegungen (Meyer, 1923). Insgesamt berichten 20 - 50 % der Patienten über derartige Bewegungseindrücke.

(c) „Mitbewegungen und reflektorische Bewegungen des Phantomglieds“. Diese Bewegungsart findet sich bei 4 % aller Amputierten. Üblicherweise werden die reflektorisch mit dem Phantomglied ausgeführten Bewegungen kurz nach der Amputation beobachtet (Frank & Mogalle, 1985). Sie können aber auch noch Jahre nach der Amputation, beispielsweise in Gefahrensituationen, auftreten (Frank & Mogalle, 1985). Stetter (1950) wies in diesem Zusammenhang auf so genannte „alte, bereitliegende Innervationsmelodien“ hin (s. auch Abschnitt 1.3.2.1).

Untersuchungen über die Gestalt des nichtschmerzhaften Phantomgliedes zeigen übereinstimmend, dass die distalen Teile am deutlichsten empfunden werden (Zülch, 1964; Meyer, 1923). Diese Tatsache wird durch die unterschiedliche Größe der somatotopen kortikalen Repräsentation (Krainick & Thoden, 1976), sowie mit der besseren Beweglichkeit distaler Extremitätenbereiche erklärt (Marsland et al., 1982). Übereinstimmende Angaben finden auch sich über Häufigkeit und Intensität von nichtschmerzhaften Phantomsensationen in Bezug auf den Amputationsort (Fraser et al., 2001; Stein & Warfield, 1982). Bei Armamputierten treten häufiger und intensivere Phantomerlebnisse auf (50 %) als bei Beinamputierten (20 %) (Dettmers et al., 2001; Shukla et al., 1982a; Carlen

et al., 1978). Die Häufigkeit von Phantomerlebnissen variiert in Abhängigkeit von der Amputationshöhe - je kürzer der Stumpf, umso häufiger stellen sich Phantomerlebnisse ein (Steinbach et al., 1982). Eine optische Repräsentation wird für Phantomglieder weitgehend ausgeschlossen (Lacey & Birtchnell, 1986). Phantomerleben beinhaltet nicht nur verlorene Gliedmassen, sondern auch die Wahrnehmung krankhafter Veränderungen, die vor der Amputation an der Extremität bestanden, beispielsweise ischämische Ulzera, Narben oder Clavi (Melzack, 1978). Präamputative Wahrnehmungen krankhafter Veränderungen sind besonders für die Genese schmerzhafter Phantomsensationen relevant (s.1.2.1.2).

1.2.1.2 Schmerzhafter Phantomsensationen

Von schmerzlos empfundenen Phantomsensationen (s.1.2.1.1) sind schmerzhafter Phantomsensationen, also Phantomschmerzen, zu trennen (Woodhouse, 2005; Flor, 2002b). Diese äußern sich als permanente oder intermittierende Schmerzen im Phantomglied (Grüsser et al., 2003). Der Anteil an amputierten Erwachsenen und Kindern mit Phantomschmerzen wird in der Literatur zwischen 5 - 80 % angegeben (Grüsser et al., 2003; Birbaumer & Schmidt, 2002; Nikolajsen et al., 2000; Krane & Heller, 1995; Frank & Mogalle, 1985; Wallentin, 1956). Aktuellere Daten gehen sogar von 60 - 80 % der Amputierten aus (Grüsser et al., 2003; Dijkstra et al., 2002; Flor, 2002b; Stremmel et al., 2002; Bloomquist, 2001; McVeigh, 2000; Schmid, 2000; Montoya et al., 1997; Wartan et al., 1997). Diese unterschiedlichen Prozentangaben kommen vermutlich durch schambedingtes Verschweigen von Phantomschmerzen zustande, da viele Patienten befürchten, für verrückt gehalten zu werden (Ramachandran & Blakeslee, 2002). Auch die Heterogenität der untersuchten Stichproben dürfte für die ungleichen Prozentangaben mitverantwortlich sein. So bestanden etwa bei den verschiedenen Untersuchungskollektiven differierende Zeitspannen zwischen

Amputation und Untersuchungszeitpunkt. Je kürzer diese Zeitspanne war, desto höher lag der Anteil der Patienten, die über Phantomschmerzen klagten (Jensen et al., 1983; Steinbach et al., 1982). Ferner spielt noch die Variabilität der Cut-off-Punkt-Definitionen zwischen den Studien eine Rolle (Paul et al., 2005; Borsje et al., 2004). Der Cut-off-Punkt ist in diesem Zusammenhang ein definierter Punkt auf einer Phantomschmerz-Rating-Skala, ab dem man von klinisch relevantem Phantomschmerz spricht. Verschiedene Studien belegen, dass Phantomschmerzen bei der Hälfte der Untersuchten noch Jahrzehnte nach der Amputation in unveränderter Art und Weise fortbestehen können (Birbaumer & Schmidt, 2002; Jensen et al., 1984). Dies gilt insbesondere für Phantomschmerzen, denen starke Präamputationsschmerzen vorausgingen (Stein & Warfield, 1982). In der Literatur werden auch Fälle von Mehrfachamputierten beschrieben, bei denen Jahre nach der Amputation erstmals Phantomschmerzen auftraten, ohne dass sich auslösende Ursachen für diese Spätmanifestationen feststellen ließen (Frank & Mogalle, 1985; Jensen et al., 1984; Sorgo, 1951). Die Häufigkeit, mit der sich Phantomerlebnisse in Abhängigkeit zur Amputationsseite ausbilden, wird nicht einheitlich beantwortet (Frank & Mogalle, 1985; Sorgo, 1951). Übereinstimmende Angaben finden sich über Häufigkeit und Intensität von Phantomerlebnissen bezogen auf den Amputationsort. Bei Armamputierten sollen Phantomerlebnisse frequentierter und intensiver auftreten als bei Beinamputierten (Shukla et al., 1982b; Zülch, 1964; Pöck, 1963). Als bedeutendsten Prädiktor für Phantomschmerz fand man „beidseitige Amputation“ gefolgt von „Unterschenkelamputation“, während die Amputationsursache (unfall- bzw. krankheitsbedingt) keinen signifikanten prädiktiven Faktor darstellt (Dijkstra et al., 2002). Schon früh wurde beobachtet, dass das schmerzende Phantomglied oftmals dieselbe Position innehat, die das verlorene Glied im Augenblick des Verlustes einnahm (Ewalt et al., 1947; Riese, 1928). Diese klinische Beobachtung soll durch eine „Fixierung an das Innervationsmuster zur Zeit der Verwundung“ (Pöck, 1963) oder „Fixierung unbewusster, letzter Körperlichkeit“ (Riese, 1928) zustande kommen. Die Beschreibung der sensorischen Phantomschmerzqualitäten reicht von krampfend, brennend, ziehend, reißend bis hin zu kribbelnd, elektrisierend, pochend, hämmernd, schneidend und ste-

chend (Winter et al., 2001; Sherman et al., 1992b; Sherman et al., 1989; Shukla et al., 1982b; Carlen et al., 1978). Einen „typischen Phantomschmerz“ gibt es nicht. Auslösende Faktoren für Phantomschmerzen können Wetterumschwung, Kälteeinwirkung, physische Belastung, psychischer Stress, Berührung von Triggerpunkten, Miktion und Defäkation sein (Sherman et al., 1987; Carlen et al., 1978; Parkes, 1973). Aktive Bewegungen mit dem Phantom und der Gebrauch einer Prothese können Phantomschmerzen sowohl verstärken (Simmel, 1956) als auch lindern (Lotze et al., 1999). Begleiterscheinungen des Phantomschmerzes sind „vegetative Reaktionen“ wie vermehrtes Schwitzen, „motorische Reaktionen“ wie verkrampfte Haltung distaler Phantomareale sowie das „Stumpfschlagen“. Unter Letzterem versteht man Serien von unwillkürlichen Flexionsbewegungen, die von bis zu 95 % der Amputierten geschildert werden (Melzack, 1978; Krainick & Thoden, 1976).

1.2.1.3 Teleskopung

Ein amputationsassoziiertes Wahrnehmungsphänomen, welches sowohl mit als auch ohne Phantomschmerzen auftreten kann, ist das so genannte Teleskopung: eine subjektiv empfundene Wanderung des Phantomgliedes zum Stumpf hin (Winter et al., 2001). Mehr als 30 % der Amputierten mit Phantomsensationen berichten diesen sukzessiven Rückzug des Phantoms in Richtung Stumpf (Katz, 1992b). Teleskopung stellt sich in Form einer Veränderung der Länge (meist einer Verkürzung / Schrumpfung bis hin zum völligen Verschwinden des Phantomglieds im Stumpf), sowie Veränderungen der Temperatur, Intensität, Form und Position des Phantomglieds im zeitlichen Verlauf dar (Montoya et al., 1997). Der Prozess der Phantomverkürzung verläuft oft kontinuierlich, wobei zuerst die Gelenke und die proximalen Extremitätsabschnitte des Phantomgliedes verblassen (Weiss & Fishman, 1963). Das Muster dieser Veränderungen wird auf die unterschiedliche kortikale Repräsentationsgröße der Gliedmaßenregionen zurückgeführt, wobei die Extremitätenbereiche mit der geringsten so-

matotopen Repräsentation als erstes betroffen sind (Weiss & Fishman, 1963). Der Verkürzungsprozess endet damit, dass die distalen Phantomteile im Stumpf gänzlich verschwinden (Steinbach et al., 1982). Lange Zeit wurde angenommen, Teleskopieren sei ein adaptiver Prozess, welcher negativ mit Phantom-schmerz korreliert (Katz, 1992b). Aktuellere Hypothesen gehen jedoch von einer positiven Korrelation aus (Grüsser et al., 2001a).

1.2.2 Stumpfsensationen

1.2.2.1 Nichtschmerzhaftes Stumpfsensationen

Nichtschmerzhaftes Stumpfsensationen zeigen sich im verbleibenden Teil der amputierten Gliedmaße und werden im Vergleich zu Stumpfschmerzen und Phantomsensationen von den Betroffenen als undifferenzierter und weniger belastend angegeben (Winter et al., 2001; Karmann, 1995). Bei Patienten mit Amputation im Bereich der unteren Extremität können viszerale Körperfunktionen wie Miktio oder Defäkation nichtschmerzhaftes Stumpfsensationen in Form diffuser unangenehmer Gefühle an den Stumpfenden auslösen (Carlen et al., 1978).

1.2.2.2 Schmerzhaftes Stumpfsensationen

Der Stumpfschmerz wird begrifflich als auch aus pathophysiologischen Gründen vom Phantomschmerz getrennt. Der Komplexität beider Schmerzphäno-

mene ist es zuzuschreiben, dass es in der Praxis oft schwer möglich ist, den Phantomschmerz vom Stumpfschmerz zu trennen. Unter Stumpfschmerz wird ein Schmerz verstanden, der sich ausschließlich auf den Stumpf beschränkt (Woodhouse, 2005). Die sensorischen Qualitäten des Stumpfschmerzes sind denen des Phantomschmerzes vergleichbar. Der Schmerz äußert sich in stechender, spitzer, drückender, elektrisierender, brennender, scharfer, quetschender oder hämmernder Form und korreliert zum Teil mit der Temperatur im Stumpf (Sherman & Bruno, 1987; Jensen et al., 1985). Stumpfschmerz kann durch Läsion peripherer Nerven, durch Neurome und Ephapsen, durch dermatologische Abnormitäten wie Keloide oder Ulcerationen, durch Beschwerden im benachbarten Gelenk, durch eine schlecht sitzende Prothese oder durch Minderperfusion verursacht sein (Sherman et al., 1989). Zwischen reduziertem Blutfluss im verbleibenden Stumpf und Stumpfschmerzen berichten Sherman und Bruno (1987) bei Patienten eine intraindividuelle zeitliche Kovariation. Stumpfschmerzen können oft durch Manipulation im Stumpfbereich, beispielsweise durch leichten Druck, provoziert werden. Schmerzhafte Stumpfsensationen können auch ohne erkennbare Stumpfpfathologie auftreten (Jensen et al., 1985). Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten und der Intensität von Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen (Montoya et al., 1997). Kristen et al. (1987) entdeckten bei thermographischen Untersuchungen des Stumpfes überzufällig häufiger eine „asymmetrische“ Verteilung des Thermogrammes bei denjenigen Amputierten, die neben Stumpfschmerzen auch unter Phantomschmerz litten.

1.3 Ätiologie des Phantomschmerzes

Die pathogenetischen Grundlagen zur Ätiologie des Phantomschmerzes sowie die Frage der Unterscheidung ätiologischer und aufrechterhaltender Faktoren

sind noch nicht eindeutig geklärt. Aktuellste Forschungsergebnisse sprechen für ein multifaktorielles Modell, welches der Schmerzintensität und Schmerzdauer vor der Amputation, ebenso wie peripheren und zentralnervösen Veränderungen eine entscheidende Rolle zuweist (Woodhouse, 2005; Grüsser et al., 2003; Flor, 2002b; Huse et al., 2001c; Nikolajsen & Jensen, 2001; Winter et al., 2001; Nikolajsen et al., 2000; Larbig et al., 1996).

Psychologische Faktoren scheinen zwar an der Modulation der Schmerzwahrnehmung beteiligt zu sein, besitzen darüber hinaus jedoch keine ätiologische Relevanz (Flor, 2002b).

1.3.1 Periphere Faktoren

Periphere Faktoren sind für Phantomschmerzen mitverantwortlich, so treten beispielsweise Phantomschmerzen signifikant häufiger bei Amputierten mit stumpfschmerzen als bei Amputierten ohne stumpfschmerzen auf (Montoya et al., 1997; Nikolajsen et al., 1997; Jensen et al., 1985; Sherman & Sherman, 1983; Carlen et al., 1978). Darüber hinaus nimmt der Phantomschmerz mit dem Rückgang der stumpfpathologie ab (Nikolajsen & Jensen, 2001; Carlen et al., 1978).

Studien von Sherman und Mitarbeitern (Sherman, 1997; Sherman & Arena, 1992; Sherman et al., 1992b; Sherman & Bruno, 1987; Sherman, 1984) zufolge liegen den sensorischen Phantomschmerzqualitäten unterschiedliche periphere physiologische Mechanismen zugrunde. Brennende Phantomschmerzen wurden mit einer Minderdurchblutung des Stumpfes in Verbindung gebracht und mit Temperatur-Biofeedback und peripheren Vasodilatoren erfolgreich behandelt (Sherman, 1997; Sherman, 1994a; Sherman & Bruno, 1987; Sherman, 1984). Demgegenüber ließen sich bei krampfartigen Phantomschmerzen erhöhte Muskelspannung beziehungsweise spikeartige Spasmen der Stumpfmuskulatur feststellen, bei denen über Muskelrelaxantien und EMG-Biofeedback The-

rapieerfolge erzielt werden konnten (Sherman, 1997; Sherman et al., 1992b). Eine Beziehung zwischen Phantomsensationen (schmerzhaft oder nichtschmerzhaft) und erhöhter sympathischer Stumpfaktivität wurde von Katz (1992a) nachgewiesen. Im Vergleich von Amputierten mit und ohne Phantomsensationen war in der Studie von Katz (1992a) die Hauttemperatur der Patienten mit Phantomsensationen (schmerzhaft oder nichtschmerzhaft) am Stumpf signifikant niedriger. Die referierten Resultate von Katz (1992a) verdeutlichen eine Beteiligung der Stumpf-Durchblutung an Phantomschmerzen und sind in Einklang mit klinischen Beobachtungen, nach denen mittels medikamentöser Sympathikusblockade (Livingstone, 1943; Livingstone, 1938) und Temperatur-Biofeedback (Harden et al., 2005; Belleggia & Birbaumer, 2001) eine Phantomschmerzreduktion über Verhinderung anwachsender sympathischer Vaso-konstriktion im Stumpf bewirkt werden konnte.

Die Durchtrennung oder Verletzung eines peripheren Nerven induziert anatomische, pathophysiologische und biochemische Veränderungen, beispielsweise die Bildung von nervalen Aussprossungen, Neuomen, Ephapsen und die hiermit verbundene Steigerung der Spontanaktivität und Sensibilität gegenüber mechanischen, thermischen und neurochemischen Stimuli; diese Steigerungen der Spontanaktivität und Sensibilität können Phantomschmerzen generieren (Wall & Devor, 1983; Nyström & Hagbarth, 1981; Wall & Gutnick, 1974; Hillman & Wall, 1969; Loeser et al., 1968; Loeser & Ward, 1967). Ableitungen mit Mikroelektroden an Neuomen von Amputationsstümpfen verdeutlichen, dass Manipulationen an diesen Neuomen zu einer gesteigerten afferenten Aktivität in den entsprechenden Nerven und konsekutiver Phantomschmerzverstärkung führt (Nyström & Hagbarth, 1981).

Computermodelle von Deafferenzierungen und darauf bezogenen Prozessen veranschaulichen die Anregung der Reorganisation des zentralen neuronalen Netzwerkes durch periphere Faktoren und insofern könnte eine Interaktion von peripheren und zentralen Faktoren für die Phantomschmerzgenese mitverantwortlich sein (Spitzer et al., 1995).

1.3.2 Zentrale Faktoren

Für eine Beteiligung zentralnervöser Faktoren an der Genese des Phantomschmerzes sprechen zahlreiche empirische Daten. So wurden beispielsweise bei Amputierten mit vollständiger Durchtrennung des Rückenmarks, bei denen somit keinerlei periphere Reize via Rückenmark zum Gehirn weitergeleitet werden können, Phantomphänomene beobachtet (Flor, 2002b; Melzack & Loeser, 1978). Es wird auch berichtet, dass Phantomschmerz dauerhaft nach Hirninfarkt in der korrespondierenden Hemisphäre verschwand (Haug, 2005) und dass eine, mittels Spiegelung der noch vorhandenen Extremität hervorgerufene optische Illusion der körperlichen Unversehrtheit, den Phantomschmerz reduzierte (Rosen & Lundborg, 2005; Haug, 2005; Ramachandran & Blakeslee, 2002).

Hypothesen zur zentralen Pathogenese des Phantoms reichen von psychodynamischen Aspekten bis hin zu neuroplastischen (supra-) spinalen Erklärungsmodellen und dem Konzept der „Neuromatrix“ von Melzack (1990).

Melzack postulierte zur Erklärung der Phantomerlebnisse eine genetisch determinierte „Neuromatrix“ - ein Netzwerk von Neuronen - welches durch sensible Impulse ständig moduliert wird und in welchem über thalamo-kortikale und limbische Regelkreise mit repetitiven Erregungen eine „Neurosignatur“ aufgebaut würde (Melzack et al., 2001; Pucher et al., 1999; Spitzer et al., 1995; Davis, 1993; Melzack, 1992a, 1990, 1989a). Diese thalamo-kortikalen und limbischen Regelkreise erhalten Afferenzen von sämtlichen Körperarealen. Sie sind somit durch Veränderungen des Inputs im Sinne abnorm entladender Zellverbände, den ein Gliemaßenverlust oder eine Deafferenzierung darstellen, modulierbar (Melzack, 1992a, 1990, 1989a). Störungen innerhalb dieser komplizierten Regelkreise sollen Phantomerlebnisse bewirken (Knecht et al., 1998). Für eine genetische Determination einer solchen neuronalen Repräsentation („Neuromatrix“) spricht eine Untersuchung Melzacks von Personen mit kongenitalem Defizit von Körpergliedmassen, die ebenfalls schmerzhafte und nichtschmerzhafte Phantomsensationen empfinden können (Melzack et al., 1997).

Ausgangspunkt von Phantomschmerzen ist der Gliedmassenverlust oder die Deafferenzierung, bei der es zu einer Unterbrechung des afferenten Impulsstroms via Rückenmark zum Hirnstamm und Kortex kommt (Levitt & Heybach, 1981). Sensible Bahnen verlaufen in einander überlappenden Projektionen von der Peripherie zur Hirnrinde. Durch Veränderung synaptischer Gewichtungen, also Modulation der Signaltransduktion, können sich funktionelle Hirnkarten umorganisieren und veränderte Wahrnehmungen hervorrufen (Knecht & Ringelstein, 1999): „Was mit einer Schädigung in der Körperperipherie beginnt, wird - je fortgeschrittener die Pein - mehr und mehr eine zentrale Gehirnkrankheit“ (Knecht & Ringelstein, 1999).

Neuere Befunde aus den Neurowissenschaften legen nahe, dass plastische Veränderungen des Kortex (s.1.3.2.1) sowie der synaptischen Struktur des dorsalen Horns im Rückenmark (s.1.3.2.2) eine wichtige Rolle in der Phantompathogenese spielen könnten (Grüsser et al., 2004).

Erhöhte Aktivität peripherer Nozizeptoren kann zu 'zentraler Sensibilisierung' führen, ein Prozess der durch eine gesteigerte Erregbarkeit des Hinterhorns, eine Reduktion inhibitorischer Prozesse und strukturelle Veränderungen an den primären sensorischen Neuronen, Interneuronen oder Übertragungsneuronen gekennzeichnet ist (Grüsser et al., 2003). Schon 1951 wurde die Vermutung angestellt, dass bei schmerzhaften Phantomen eine spinal segmentale Übererregbarkeit existiert, die durch abnorme periphere Reizzuflüsse zum Rückenmark entsteht und zu einer Engrammbildung führt, die die Eigenschaft aufweist, einmal gespeicherte Informationen autonom über lange Zeit zu reproduzieren (Sorgo, 1951).

1.3.2.1 Kortikale Reorganisation

Der Homunkulus, die kortikale Repräsentation der Körperoberfläche, repräsentiert wie auf einer Landkarte alle Körperregionen, allerdings nicht entsprechend ihrer Größe in der Peripherie, sondern entsprechend der Dichte ihrer sensiblen

Rezeptoren (Haug, 2005). Die Regionen sind auch nicht gemäß der Makroanatomie angeordnet, so ist beispielsweise die Hand direkt neben dem Gesicht abgebildet. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auf dem Homunkulus die potentiellen Überlappungen verschiedener Körperregionen viel größer sind als früher angenommen (Kamping et al., 2004).

Dass es in diesen kortikalen Repräsentationsarealen nach Amputation zu Änderungen der nervalen Aktivitäten kommt, lässt sich heute mit bildgebenden Techniken nachweisen (Mackert et al., 2003; Ramachandran & Blakeslee, 2002; Lotze et al., 2001). Die neuromagnetische und die neuroelektrische Quellenanalyse bedienen sich magnetoenzephalographischer (MEG) oder elektroenzephalographischer (EEG) Messungen und kombinieren sie mit struktureller Magnetresonanztomographie, um die durch taktile schmerzhaft oder nichtschmerzhaft Reize evozierte Aktivität im Kortex zu lokalisieren. Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) oder die Positronenemissionstomographie sind Verfahren, die auf mit der neuronalen Aktivität gekoppelten Veränderungen im Blutfluss basieren (Flor, 2004).

Veränderungen dieser kortikalen Repräsentationsareale werden als 'kortikale Reorganisation' bezeichnet. Reorganisation des somatosensorischen Kortex ist ein Prozess neuronaler Plastizität und bedeutet eine Neukartierung (Remapping) des Gehirns, also eine Verschiebung somatotoper Repräsentationen (Flor, 2003b, 2002a, 2002c; Andre et al., 2001; Flor et al., 1998; Elbert et al., 1994).

Verschiedene Anekdoten handeln von Amputierten, die nach Reizung im Gesicht übertragene Empfindungen im Phantomglied beschreiben (Ramachandran & Blakeslee, 2002). Angeregt durch diese anekdotischen Berichte erfolgten aus dem Umfeld unseres Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen mehrere Studien zur kortikalen Reorganisation bei amputierten Personen mit und ohne Phantomschmerzen (Flor, 2004; Huse et al., 2001b, 2001c). In der ersten Studie zeigten Elbert et al. (1994), dass bei einem armamputierten Patienten durch Stimulation des Kinns und der Wange topographisch den Reizorten und Reizqualitäten entsprechende Emp-

findungen im Phantomglied auslösbar waren. Die Autoren beobachteten eine Punkt-zu-Punkt-Zuordnung zwischen den Stimulationsorten im Gesicht und den Orten der übertragenen Empfindung im Phantomarm. Mittels einer Kombination von magnetoenzephalographischen und kernspintomographischen Messungen konnte gezeigt werden, dass es bei unilateral amputierten Patienten zu vergleichbaren Veränderungen im primären somatosensorischen Kortex kommt (Elbert et al., 1994). Mit Hilfe repetitiver pneumatischer Reizung wurden kortikale magnetische Felder induziert und deren Quellen bestimmt. Zur Lokalisation der Stimulationsorte im somatosensorischen Kortex wurden dann die Quellen der magnetischen Aktivität mit strukturellen Magnetresonanztomogrammen überlagert. Bei den Amputierten kam es zu einer Verschiebung des kortikalen Mundareals um durchschnittlich 1,5 cm in die Region des primären somatosensorischen Kortex, die vor der Amputation die Hand und/oder den Arm repräsentierte. Eine spätere Studie (Flor et al., 1995) zeigte, dass das Wahrnehmungskorrelat der kortikalen Reorganisation beim Mensch der Phantomschmerz ist. Patienten mit Phantomschmerzen wiesen eine signifikant höhere kortikale Reorganisation auf als Patienten ohne Phantomschmerz. Die Intensität des Phantomschmerzes korrelierte hoch positiv mit der Verschiebung des Mundareals in das Areal der amputierten Hand (Flor et al., 1995). Repliziert wurden diese Ergebnisse in Folgestudien, in denen Phantomschmerzpatienten mit einer Gruppe von Patienten mit einer kongenitalen Aplasie der oberen Extremität und gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden. Hier zeigte sich erneut eine signifikante Verschiebung der kortikalen Repräsentationszone der Lippe in die Amputationszone kontralateral zur Amputationsseite. Personen mit einer kongenitalen Atrophie der oberen Extremität sowie die Kontrollpersonen wiesen keinerlei hemisphärische Unterschiede hinsichtlich der Repräsentationszonen der Lippe auf (Flor et al., 1998; Montoya et al., 1998). Darüber hinaus wurden von den Personen mit kongenitalem Verlust der oberen Extremität keine Phantomsensationen oder Phantomschmerzen angegeben. Diese Befunde legten die Hypothese nahe, dass Phantomschmerzen eine Konsequenz dieser kortikalen Umorganisationsprozesse sein könnte (Flor, 2002b). Den engen Zusammenhang von kortikalen Mechanismen und Phantomschmerz belegen weitere Studien.

So verwendeten Birbaumer et al. (1997) eine Regionalanästhesie des Plexus brachialis, um jeglichen sensorischen Einstrom vom Amputationsstumpf auszuschalten. Es wurde geprüft, wie sich diese Manipulation auf den Phantomschmerz und die kortikale Reorganisation auswirkt. Bei 50 % der armamputierten Patienten führte die Anästhesie zu einer kompletten Reduktion der kortikalen Reorganisation - bei diesen Patienten wurde auch der Phantomschmerz eliminiert. Bei der anderen Hälfte der Patienten kam es weder zu einer Veränderung der kortikalen Reorganisation noch zu einer Verringerung des Phantomschmerzes. Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei einem Teil der Patienten mit Phantomschmerz periphere Faktoren den Schmerz und die Reorganisation mit aufrechterhalten, während bei einem anderen Teil der Patienten der Schmerz und die kortikale Reorganisation sich auf zentraler Ebene verselbstständigt haben. Hieraus lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass irreversible, nicht beeinflussbare neuroplastische Hirnveränderungen vermutlich für die häufig beobachtbare Therapieresistenz von Phantomschmerzen mitverantwortlich sein könnten (Flor, 2004; Huse et al., 2001b, 2001c). Bei chronischen Phantomschmerzpatienten ließ sich parallel zur sensorischen Reorganisation eine Reorganisation im primären motorischen Kortex nachweisen (Lotze et al., 2001). In fMRI-Untersuchungen wurden kortikale Reorganisationsphänomene anhand der Verschiebung von Aktivierungsmustern von Fuß- und Lippenbewegungen, die dem deafferenzierten Hirnareal benachbart liegen, erfasst (Lotze et al., 2001). Patienten mit Phantomschmerzen zeigten bei Bewegung der Lippe wie in den oben bereits zitierten auf sensorischer Stimulation basierenden MEG- und EEG-Experimenten eine signifikante Verlagerung der Lippenbewegung in der kontralateral zur Amputation liegenden Hemisphäre in Richtung der ehemaligen Handrepräsentation. Schmerzfreie Amputierte sowie gesunde Kontrollpersonen zeigten hingegen eine symmetrische Lippenrepräsentation beider Hemisphären. Diese Befunde bestätigten erneut den Zusammenhang von Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation und offenbarten überdies, dass neuroplastische Veränderungen nicht nur im primären somatosensorischen Kortex, sondern auch im primären Motorkortex auftreten (Flor, 2004, 2002b; Grüsser et al., 2001a; Huse et al., 2001b, 2001c; Karl et al., 2001; Nikolajsen &

Jensen, 2001; Flor et al., 1998, 1995; Birbaumer et al., 1997; Knecht et al., 1995). Darüber hinaus konnten Larbig et al. (1996) nachweisen, dass nicht nur Schmerzreize, sondern auch Schmerzdeskriptoren, die indirekt mit Schmerz assoziiert sind, kortikale Reaktionen bei Phantomschmerzpatienten auslösen. Phantomschmerzpatienten reagierten im Vergleich zu Amputierten ohne Schmerzen auf subliminal dargebotene visuelle Reize (Dias mit schmerz- und nichtschmerzbezogenen Worten) mit verstärkter Gehirnaktivität. So zeigten sich auf alle Reize erhöhte Amplituden des späten visuell evozierten positiven Potentials im Latenzbereich von 500-900 ms über weiten kortikalen Hirnabschnitten (Larbig et al., 1996). Die diffuse kortikale Erregbarkeitssteigerung spricht dafür, dass neben spezifischen Umbauprozessen im primären somatosensorischen und motorischen Kortex auch generelle Erregbarkeitssteigerungen mit Phantomschmerz assoziiert sind, die wiederum begünstigend auf die kortikale Reorganisation wirken können. Die Daten können als generalisierte plastische Hirnveränderungen interpretiert werden, die neben umschriebenen Reorganisationen im primären somatosensorischen und motorischen Kortex nach Deafferenzierung entstehen (Huse et al., 2001b, 2001c; Montoya et al., 1997; Larbig et al., 1996).

Während beim chronischen Schmerz verstärkter neuronaler Einstrom in das kortikale Repräsentationsareal zu verzeichnen ist, ist bei Patienten, die einer Amputation unterzogen wurden, der neuronale Zufluss zum kortikalen Areal unterbrochen (Grüsser et al., 2003). Hier kommt es zu einem „Hineinwandern“ benachbarter Areale in das deafferenzierte Areal. Benachbarte Areale machen sich die Verfügbarkeit des „leeren“ Areals zunutze und weiten sich aus. So kann hier von einer funktionellen Umorganisation oder Reorganisation des somatosensorischen Kortex gesprochen werden. Die läsionsbedingten kortikalen Veränderungen kommen vorrangig durch die Verfügbarkeit von zusätzlichen Zielzellen durch Deprivation des eigentlichen Inputs zustande (Grüsser et al., 2003). Beispielsweise erhält nach einer Armamputation das „Armareal“ des somatosensorischen Kortex keine Nervenimpulse mehr. Es steht sozusagen leer, ist „arbeitslos“. In die dadurch entstehende Lücke sprossen Neurone benach-

barter Areale ein. Bei einer Armamputation gelangen so Neurone aus der Repräsentationszone des Gesichts in das ehemalige „Armareal“ (Flor et al., 1995). Eine leichte Berührung des Gesichtes kann jetzt eine schmerzhaft oder nicht-schmerzhaft Phantomensation im „Phantomarm“ auslösen (Ramachandran & Blakeslee, 2002).

Generell korreliert das Ausmaß der neuroplastischen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex hoch mit der Intensität von Phantomschmerz und diese reorganisierte Veränderung könnte das neuronale Korrelat von Phantomschmerz darstellen (Langguth et al., 2005; Elbert & Rockstroh, 2004; Grüsser et al., 2004; Pleger et al., 2004; Tinazzi et al., 2004; Grüsser et al., 2001a; Lotze et al., 2001; Soros et al., 2001; Schwenkreis et al., 2001, 2000; Weiss et al., 2000; Flor et al., 2000, 1998, 1995).

Kortikale Reorganisationsprozesse können bereits innerhalb von 10 Tagen nach der Amputation auftreten (Weiss et al., 2000). Aber auch bei Patienten mit langjährigen Phantomschmerzen, bei denen die Amputation mehr als 20 Jahre zurückliegt, zeigen sich immer noch kortikale Veränderungen (Elbert et al., 1994).

1.3.2.2 Chronifizierung von Schmerz

Phantomschmerz ist eine spezielle Form des chronischen Schmerzsyndroms (Azad & Zieglgänsberger, 2003). Chronische Schmerzsyndrome sind charakterisiert durch veränderte neuronale Erregbarkeit, insbesondere der Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Eine Synopsis neuerer Untersuchungen weist diesen Strukturen mit ihren dynamischen Aktivitäten eine aktive Rolle in chronischen Schmerzprozessen zu (Azad & Zieglgänsberger, 2003).

Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks integrieren afferente nozizeptive Signale mit Information aus segmentalen und deszendierenden neuronalen Systemen und leiten sie über ihre Axone in aufsteigenden Bahnsystemen an rostrale Strukturen weiter (Sandkühler, 2000). Als Antwort auf einen identischen

Schmerzreiz verändern diese Hinterhornneurone die Zahl ihrer elektrischen Entladungen (Ji et al., 2003; Sandkühler, 2000). Im Folgenden sei kurz skizziert, wie diese, überwiegend vom NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) und seinem Transmitter L-Glutamat vermittelten, funktionellen und strukturellen Veränderungen entstehen, die schließlich dazu führen, dass die Membranerregbarkeit und das Genexpressionsmuster betroffener Neurone derart beeinflusst werden, dass sie auf künftige synaptische Signale in veränderter Weise reagieren ('zentrale Sensibilisierung'):

Primär afferente Fasern - vorwiegend unmyelinisierte C- oder dünn myelinisierte A-delta-Fasern, die durch nozizeptive Reize aktiviert werden - schütten an Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks u.a. L-Glutamat als exzitatorischen Überträgerstoff aus (Azad & Zieglgänsberger, 2003). L-Glutamat ist vermutlich der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter in nozizeptiven Fasern (Azad & Zieglgänsberger, 2003). Ausgelöst durch die Verschiebung des Membranpotentials in die depolarisierende Richtung werden erregende synaptische Signale im nachgeschalteten Neuron effektiver und es kommt - mit einer gewissen Verzögerung - meist auch zu einer Veränderung der Genexpression. Durch diese synaptischen Bahnungsvorgänge und eine aktivitätsabhängige Genexpression bilden sich zunehmend „Schmerzerinnerungen“ an einen vorangegangenen nozizeptiven Reiz, und die betroffenen Neurone reagieren dann schließlich wesentlich empfindlicher auf weitere schmerzhafte Reize (Azad & Zieglgänsberger, 2003; Sandkühler, 2000). Wenn bei chronischem nozizeptiven Input das physiologische Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Informationen im Hinterhorn zugunsten der exzitatorischen Transmitter kippt, kommt ein Circulus vitiosus in Gang - beispielsweise durch morphologische Umbauprozesse der Zellmembran mit Expression neuer Rezeptoren, Veränderung der Verteilung von Ionenkanälen, Konformationsänderung des NMDA-Rezeptors, Verlust von Opioidrezeptoren etc. (Azad & Zieglgänsberger, 2003; Ji et al., 2003; Sandkühler, 2000). Die Aktivierung von NMDA-Rezeptorvermittelten synaptischen Mechanismen spielt hierbei eine entscheidende Rolle (Sandkühler, 2000). Im Rahmen einer durch Glutamatfreisetzung hervorgerufenen Erregbarkeitssteigerung kommt es zu einer Vergrößerung des peripheren

rezeptiven Feldes von zentralen Neuronen, d.h. die Aktivierung von Nozizeptoren, die vorher nur unterschwellige synaptische Erregungen auslöste, erreicht durch diese Erregbarkeitserhöhung nun die Schwelle für die Auslösung von Aktionspotentialen, die dann weitergeleitet werden (Azad & Zieglgänsberger, 2003).

Dass solche Veränderungen nicht nur vorübergehender Natur sind, zeigt sich daran, dass Schmerzen fortbestehen, wenn die auslösenden Inputs aus dem geschädigten Gewebe nachträglich blockiert werden (Azad & Zieglgänsberger, 2003; Sandkühler, 2000). Unzureichend behandelte akute Schmerzen bergen also das Risiko der Chronifizierung, da sie die „Rückenmarkszellen in permanente Sender für Schmerzsignale“ verwandeln können (Birbaumer & Schmidt, 2002).

Auch die Gedächtnisbildung wird durch NMDA-Rezeptoren und Glutamat-Neurotransmitter vermittelt (Zhuo, 2001). Bei der Festigung der Verschaltungen zwischen den Nervenzellen spielt - wie bei der 'zentralen Sensibilisierung' von Hinterhornneuronen des Rückenmarks - die Langzeitpotenzierung (LTP) eine wichtige Rolle (Azad et al., 2005). Die LTP ist ein Phänomen synaptischer Plastizität, eine anhaltende Verstärkung der synaptischen Antwort auf denselben Reiz nach Applikation eines bestimmten Reizmusters (Azad et al., 2005). Da LTP mit einer anhaltend erhöhten neuronalen Erregbarkeit einhergeht, wird dieser Prozess als ein möglicher (supra-) spinaler Mechanismus im Rahmen der Chronifizierung von Schmerz angenommen (Zimmermann, 2001; Zieglgänsberger & Tölle, 1993).

1.3.2.3 Schmerzgedächtnis

1951 postulierte Cronholm, dass ein Engramm für einen „unbewusst eingeschriebenen Gedächtnisinhalt“ steht, den man mit Hilfe einer gezielten Stimu-

luseinwirkung reaktivieren kann. Er nahm an, dass es sich bei Sensationen und Schmerzen des Phantoms um ein nochmaliges Erleben somatosensorischer Engramme handelt (Herman, 1998; Cronholm, 1951). Im selben Jahr vermutete Sorgo (1951), dass bei schmerzhaften Phantomen eine spinal segmentale Übererregbarkeit existiert, die durch abnorme periphere Reizzuflüsse zum Rückenmark entsteht und die zu einer Engrammbildung führt, welche die Eigenschaft aufweist, einmal gespeicherte Information autonom über lange Zeit zu reproduzieren. Dass es sich „hier um eine autochtone Zutat des Kortex handelt, die ihr Material in einem von früher her vorhandenen Erregungszustand findet“, spekulierte Förster bereits 1931 (Förster, 1931). Katz und Melzack (1990) sind der Ansicht, dass Engramme dann etabliert werden, wenn die Wahrnehmungsschwelle für Intensität und Dauer des vor der Amputation bestehenden Schmerzes besonders empfindlich reagiert, ein so genannter „Schmerzgedächtnis Mechanismus“ (Flor, 2004; Brauer, 2003; Rygh, 2002; Ovechkin et al., 1995; Katz & Melzack, 1990; Melzack, 1981). Generell spielen bei Engrammbildungen die autobiographische Bedeutung sowie die emotionale Wirkung eines Ereignisses eine entscheidende Rolle (Gedney & Logan, 2004).

Gerade beim Phantomschmerz wird deutlich, dass chronifizierter Schmerz auch dann empfunden wird, wenn die Schmerzinformation ihren Ursprung nicht mehr in den Nozizeptoren hat, weil der Schmerz im „Schmerzgedächtnis“ gespeichert und von dort jederzeit abrufbar ist (Rüegg, 2001; Sandkühler, 2000). Zentrale Einflüsse, die den etablierten „Schmerzspuren“ normalerweise entgegenwirken, fallen fort, da eine Amputation mit dem Wegfall visueller und taktiler Informationen in Bezug auf den betroffenen Körperteil verbunden ist. Es fehlen also wichtige Informationen aus externen Quellen, um die aus der alten peripheren Verletzung entstandenen „Erinnerungen“ zu überprüfen und zu korrigieren (Azad & Zieglgänsberger, 2003).

Bei der Entstehung eines Schmerzgedächtnisses spielen u.a. molekulare Mechanismen im Bereiche der synaptischen Übertragung eine wesentliche Rolle. Beteiligt daran ist der exzitatorische Neurotransmitter L-Glutamat, beziehungs-

weise die Glutamatrezeptoren AMPA und NMDA auf der postsynaptischen Membran, ferner Calciumionen im Zellinnern und Proteinkinasen (Zhuo, 2004; Rüegg, 2001; Sandkühler, 2000). Das Zusammenwirken dieser Substanzen bewirkt ein stärkeres Ansprechen auf einströmende Schmerzsignale. Diese Sensitivierung (s.1.3.2.2) hinterlässt eine Schmerzspur oder ein Schmerzgedächtnis (Zhuo, 2004; Rüegg, 2001; Sandkühler, 2000).

Verschiedene Studien berichten, dass der Phantomschmerz häufig - besonders initial - dem der Amputation vorausgegangenem Schmerz im amputierten Glied in Lokalisation und Qualität ähnelt (Houghton et al., 1994; Katz & Melzack, 1990; Melzack, 1990; Jensen et al., 1985; Jensen et al., 1983). Katz und Melzack (1990) sprachen in diesem Zusammenhang von einem „somatosensorischen Schmerzgedächtnis“. Dieses könnte auch in Abwesenheit von noxischer peripherer Stimulation Phantomschmerzen aufrechterhalten. Durch Lernprozesse könnten immer mehr mit dem Phantomschmerz einhergehende Reize in diese Schmerzmatrix eingebunden werden und zu einer zunehmenden Vergrößerung der Schmerzrepräsentation führen (Flor, 2004).

Ein Modell der Entstehung von Phantomschmerz, bei dem präoperative chronische Schmerzzustände im amputierten Glied eine Rolle spielen, wurde von Flor (2004; 2002b) dargestellt. In diesem Modell von Flor (2004; 2002b) wird davon ausgegangen, dass kortikale Reorganisation und präoperative chronische Schmerzen ein wesentlicher Faktor in der Entstehung von Phantomschmerzen sind. Langanhaltender schmerzhafter Einstrom in die kortikale Repräsentationszone vor der Amputation könnte nach diesem Modell von Flor (2004; 2002b) zu einer Langzeitveränderung in zentralnervösen Strukturen führen (Grüsser et al., 2003). Die Etablierung eines kortikalen Schmerzgedächtnisses durch Sensibilisierungsprozesse (s.1.3.2.2) im Rahmen einer Chronifizierung von präamputativen Schmerzen dürfte dazu führen, dass die Areale im primären somatosensorischen Kortex, die Schmerzen kodieren (Kenshalo & Douglass, 1995), sich besonders ausweiten (s.1.3.2.1). Bereits vor der Amputation kann sich somit ein Schmerzgedächtnis mit neuralen Korrelaten in spinalen und supraspinalen Strukturen sowie dem primären somatosensorischen Kortex bilden (Grüsser

et al., 2003). Nach der Amputation kommt es in diesem Fall zu einer besonders dramatischen Umorganisation, da das „amputierte“ Areal hemmendes Potential verliert und zusätzlich mehr schmerzkodierende Areale durch benachbarte Zuflüsse erregt werden als bei Patienten, die vor der Amputation schmerzfrei waren (Flor, 2004; Grüsser et al., 2003; Huse et al., 2001b). Zudem kann postamputativ eine Invasion benachbarter kortikaler somatotoper Repräsentationen in die das amputierte Glied repräsentierende Zone stattfinden. Diese plastische Veränderung könnte dann schmerzspezifische Neurone aktivieren (Grüsser et al., 2003). Da das kortikale Areal der amputierten Gliedmaße mit dieser auch nach der Amputation verknüpft bleibt, kommt es nach Aktivierung dieses Bereiches des Kortex zu schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantomsensationen (Flor, 2004; Flor, 2002b).

Klinische und experimentelle Untersuchungen zeigen, dass nozizeptive Reize nicht nur Areale im Hinterhorn des Rückenmarks und im Neokortex, sondern offenbar auch Areale in limbischen Strukturen wie beispielsweise der Amygdala nachhaltig beeinflussen (Azad & Zieglgänsberger, 2003). Die Amygdala ist eine Struktur des Temporallappens, die für emotional betonte Gedächtnisinhalte eine herausragende Rolle spielt (Birbaumer & Schmidt, 2002). Sie ist ein Schlüssel-system für emotionales Lernen, besonders in Zusammenhang mit aversiven Erlebnissen (Azad et al., 2005). Es wird vermutet, dass diese Region bei der affektiven Dimension von Schmerz involviert ist (Manning et al., 2001; Schneider et al., 2001; Martin et al., 1999). NMDA Rezeptoren innerhalb der Amygdala spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung des Schmerzgedächtnisses (Jasnow et al., 2004), der Kontrolle von emotionalem Verhalten, der Konditionierung von Angst (Rogan et al., 1997; Davis et al., 1994) sowie bei der Verarbeitung von Schmerz (Neugebauer & Li, 2002; Manning et al., 2001). Interessanterweise gilt dies besonders für chronischen Schmerz (Paulson et al., 2002).

Das Endocannabinoidsystem der Amygdala ist ein körpereigener „Antichronifizierungsfaktor“ (Azad & Zieglgänsberger, 2003). Die Bedeutung des Endocannabinoidsystems der Amygdala liegt weniger in der Kontrolle akuter nozizeptiver Vorgänge als vielmehr in der Kontrolle nozizeptiv induzierter neuroplasti-

scher Prozesse (Azad et al., 2005). Ein Verlust oder eine Reduktion dieses modulierenden Einflusses hat nachhaltige Auswirkungen auf die Entwicklung chronischer Schmerzzustände (Azad & Zieglgänsberger, 2003), da dieses „Antichronifizierungssystem“ entscheidend an der Extinktion aversiver Gedächtnisinhalte (Marsicano et al., 2002) sowie der Kontrolle neuroplastischer Vorgänge im Rahmen der Schmerzverarbeitung beteiligt ist (Azad et al., 2005). Eine Störung dieses Systems erhöht die Bereitschaft zu neuronaler Plastizität in schmerzrelevanten Strukturen (Azad et al., 2005). Die Plastizität neuronaler Übertragungsvorgänge in schmerzrelevanten Strukturen ist wiederum die Voraussetzung für die Etablierung eines Schmerzgedächtnisses (Azad & Zieglgänsberger, 2003).

1.3.3 Psychologische Faktoren

Bei der gesamten Gruppe von Patienten, die unter Phantomschmerzen litten, wurde bis in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts überwiegend ein psychisches Problem ursächlich angenommen (Sherman et al., 1987). Einige Forscher vermuteten, dass sich Phantomglieder und Phantomschmerz auf einen ungelösten Schmerz über den Verlust der Gliedmaße beziehen und somit eine psychosomatische Manifestation einer prämorbidem Persönlichkeit darstellen (Sherman et al., 1987). Andere unterstellten Phantomschmerzpatienten eine rigide und zwanghaft selbstständige Persönlichkeitsstruktur (Parkes, 1973). Bei einer Umfrage von Sherman et al. (1987) gaben 69 % von 2700 Befragten an, ihre Ärzte hätten direkt oder indirekt ausgedrückt, ihre Phantomschmerzen würden 'nur in ihren Köpfen existieren'.

Sherman et al. (1987) führten daraufhin eine Reanalyse der spezifischen Literatur durch, um abzuklären, ob die Ursachen von schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Phantomsensationen tatsächlich psychischer Natur seien, was sich nicht bestätigte (Sherman et al., 1987). So ist zwar beispielsweise das Auftreten einer postamputativen Depression bei 20 - 40 % der Phantomschmerzpa-

tienten (Shukla et al., 1982a) recht hoch, dennoch gibt es nach Sherman und Kollegen (1987) keine Hinweise für proportional erhöhte psychologische Abnormitätswerte in der Population der Phantomschmerzpatienten. Dies gilt auch für Theorien, denen zufolge Phantomschmerzen durch charakteristische Persönlichkeitsvariablen zu erklären versucht werden (Sherman et al., 1987; Parkes, 1973).

Sherman et al. (1987) fanden allerdings eine Ähnlichkeit zwischen Phantomschmerz und anderen chronischen Schmerzsyndromen, bei denen die Schmerzepisoden zu einem Teil auch durch psychologische Faktoren wie Stress, Angst, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Depression etc. getriggert und moduliert werden. Langzeitstudien anhand von Phantomschmerz-Tagebüchern belegen ebenfalls eine signifikante Beziehung zwischen Stress und dem Beginn beziehungsweise der Verschlimmerung von Phantomschmerzepisoden, welche wahrscheinlich durch stressbedingte Aktivitätsanstiege im sympathischen Nervensystem sowie Steigungen des Stumpfmuskeltonus getriggert werden (Arena et al., 1990). Diese psychophysischen Faktoren spielen nach Sherman et al. (1989) bei Phantomschmerz eine größere Rolle als bei anderen chronischen Schmerzsyndromen (Sherman et al., 1989).

Auch soziale (Gallagher et al., 2001; Jensen et al., 2002) sowie kognitive (Hill et al., 1995) Faktoren modulieren Phantomschmerzen. So berichteten beispielsweise Patienten, die einen Mangel an Copingstrategien hatten und die Angst empfanden, wenn sie mit Schmerzepisoden konfrontiert waren, über zahlreiche Phantomschmerzepisoden als Patienten, die gut mit ihrem Problem umgehen konnten (Hill et al., 1995).

Präamputativ besitzt die Variable „soziale Unterstützung“ einen prädiktiven Wert; Patienten mit weniger sozialer Unterstützung vor der Amputation tendieren postamputativ zu verstärkten Phantomschmerzen (Gallagher et al., 2001).

Allgemein wird Phantomschmerz heute nicht mehr als psychische Abnormität, Ausdruck einer psychiatrischen Erkrankung oder psychosomatische Manifestation einer prämorbidem Persönlichkeit (Parkes, 1973) gedeutet (Sherman, 1997; Frank & Mogalle, 1985).

1.4 Ätiologisch-basierte Therapiestrategien bei Phantomschmerz

Der Phantomschmerz gehört bislang zu den therapieresistenten Schmerzstörungen (Flor, 2004). Die Ausführungen des vorangegangenen Abschnittes 1.3 legen nahe, dass die Änderung von somatosensorischen Schmerzerinnerungen eine einflussreiche Methode sein könnte, um Phantomschmerzen zu reduzieren. Dies kann erreicht werden durch Veränderung des peripheren neuronalen Einstroms in die Gehirnregion, die ein Schmerzgedächtnis kodiert (Grüsser et al., 2003). Sehr effektiv sind hierbei verhaltensrelevante Stimulationen, welche sich die stimulationsinduzierte Plastizität des Gehirns zu Nutze machen (Jenkins et al., 1990). So wurden in einer Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie die Effekte von Prothesen auf Phantomschmerzen und kortikale Reorganisation erforscht (Lotze et al., 1999). Patienten, die regelmäßig myoelektronische Prothesen verwendeten, die dem Gehirn sensorische, visuelle und motorische Rückmeldung vermittelten, zeigten wesentlich weniger Phantomschmerzen, als Patienten die eine kosmetische oder keine Prothese verwendeten. Dieser Effekt wurde vollständig von der kortikalen Reorganisation vermittelt. Wurde diese statistisch herausgerechnet, waren Phantomschmerz und Prothesennutzung nicht länger assoziiert (Lotze et al., 1999). Den gleichen positiven Effekt hat sensorisches Diskriminationstraining (Flor, 2004; Huse et al., 2001b). Patienten mit chronischen Phantomschmerzen nahmen über einen Zeitraum von zwei Wochen an einem täglichen 90-minütigen Diskriminationstraining teil, bei dem sie die Frequenz oder Lokalisation von 8 unterschiedlichen elektrischen Reizen, die am Stumpf appliziert wurden, erkennen sollten. Dieses Training bot verhaltensrelevanten neuronalen Einstrom in die deafferenzierte Hirnregion. Sowohl der Phantomschmerz als auch die kortikale Reorganisation wurden durch dieses Training deutlich vermindert (Flor, 2004; Huse et al., 2001b). Auch die illusorische Bewegung und das optische Vortäuschen der fehlenden Gliedmaße mittels Spiegelung der realen Gliedmaße konnte die originäre kortikale Reorganisation wiederherstellen (Rosen & Lundborg, 2005; Haug, 2005; Ramachandran & Blakeslee, 2002). Nicht zuletzt kann die „spre-

chende Medizin“ die neuronale Plastizität nutzen (Oakley et al., 2002; Rüegg, 2001). Dass geleitete Imaginationen, Autosuggestion und Hypnose objektivierbare Stoffwechseleränderungen im Gehirn bewirken, veranschaulichen beispielsweise die Abbildungen von Positronenemissionstomogrammen vor und nach Psychotherapie in der Monographie „Psychosomatik, Psychotherapie und Gehirn“ von (Rüegg, 2001).

Pharmakologisch lässt sich die Etablierung einer Schmerzspur weitgehend verhindern, wenn frühzeitig auf periphere und zentrale Sensitivierung eingewirkt wird (Cohen et al, 2004; Flor, 2003a; Wu et al., 2002; Huse et al., 2001a; Sandkühler, 2000). In einer placebokontrollierten doppelblinden Cross-over-Studie bei Phantomschmerzpatienten bewirkte die Opioidgabe (Morphinsulfat) eine signifikante Reduktion der Phantomschmerzen und der damit assoziierten kortikalen Reorganisation (Huse et al., 2001a). Neben Opioidtherapie sind kortikale Reorganisationsprozesse und erhöhte Aktivität der NMDA-Rezeptorsysteme auch durch NMDA-Antagonisten beeinflussbar (Ben Abraham et al., 2003, 2002; Wiech et al., 2002; Nikolajsen et al., 1996; Franks et al., 1995; Stannard & Porter, 1993). Flor & Birbaumer (2000) berichten, dass die Verhinderung von Sensibilisierungsprozessen auf Rückenmarksebene durch die pharmakologische Inaktivierung wichtiger spinaler Bindungsstrukturen (NMDA-Rezeptoren) einen präventiven Einfluss auf die Entstehung von Phantomschmerzen und schmerzkorrelierenden Veränderungen in schmerzverarbeitenden Hirnarealen hat. So führt beispielsweise die Gabe des NMDA-Antagonisten Memantine in der peri- und/oder postoperativen Phase ein Jahr nach der Amputation zu einer Inzidenz von Phantomschmerz von 20 % im Vergleich zu 70 % unter Placebo (Wiech et al., 2002). Iida et al. (2004) erreichten eine effektive Absenkung postamputativer Phantomschmerzen durch die Applikation von oralem Amitriptylin und Dextromethorphan. Beide Substanzen haben antagonistische Potenziale für NMDA Rezeptoren im zentralen Nervensystem (Zimmermann, 2001; Sandkühler, 2000).

Ausgehend von der Hypothese, dass Schmerzen vor und um den Zeitpunkt der Amputation ein Prädiktor für Phantomschmerzen sind, sollte mittels Periduralanästhesie der Aufbau eines Schmerzgedächtnisses (infolge eines afferenten

synaptisch ausgelösten „Signalgewitters“) und damit das Auftreten von Phantomschmerzen verhindert werden. Die Ergebnisse verschiedener kontrollierter prospektiver Studien zum Effekt einer mindestens 24 h vor der Amputation eingeleiteten präemptiven Analgesie (präventive Analgesie) auf die Inzidenz von Phantomschmerzen sind jedoch uneinheitlich. Während ein selteneres Auftreten von Phantomschmerzen nach Amputation in den Studien von Bach et al. (1988), Jahangiri et al. (1994), Schug et al. (1995), Katsuly-Liapis & Georgakis (1996) sowie in der Metaanalyse von Gehling & Tryba (2003) berichtet wird, konnten Nikolajsen et al. (1997b) diese Resultate in einer umfangreichen und gut kontrollierten Studie nicht replizieren. Hayes et al. (2004) kommen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine perioperative Ketaminanalgesie die akute zentrale Sensitivierung und damit die Inzidenz des postamputativen Schmerzes nicht signifikant reduziert. Die Befunde sprechen dafür, dass präemptive Analgesie möglicherweise Phantomschmerzen verhindern kann, wenn keine chronischen präoperativen Schmerzen bestanden haben (Hayes et al., 2004; Gehling & Tryba, 2003; Lambert et al., 2001).

Einen möglichen Angriffspunkt in der Therapie von Phantomschmerzen, die im Menschen durch aversive Gedächtnisinhalte stark moduliert werden (Azad et al., 2005), könnte die Modifikation synaptischer Prozesse in der Amygdala (s.1.3.2.3) durch exogene Cannabinoide darstellen. Durch die Gabe exogener Cannabinoide können neuronale Erregbarkeit und die Entstehung beziehungsweise das Weiterbestehen von Neuroplastizität in schmerzrelevanten Strukturen wie der Amygdala gehemmt werden. Exogene Cannabinoide führen zu einer Abnahme der synaptischen Transmission und inhibieren die Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP), ein Phänomen synaptischer Plastizität (s.1.3.2.2), in der Amygdala (Azad et al., 2005).

Effektive Therapiestrategien des Phantomschmerzes bei Vorhandensein ätiologisch relevanter Veränderungen in der Peripherie (Amputationsstumpf) wie erhöhter Muskelspannung und/oder Minderdurchblutung infolge gesteigerter sympathischer Aktivität (s.1.3.1) sind Kombinationen von Progressiver Muskelrelaxation, EMG- und Hauttemperaturbiofeedback (Harden et al., 2005; Belleggia & Birbaumer, 2001; Wiech et al., 2000; Sherman, 1994b; Arena et al., 1990).

1.5 Indikatoren schmerzbezogener veränderter Aktivierung

Somatische Aktivierungsvorgänge sind psychophysiologische Anregungsprozesse (Schandry, 1996). Aktivierung beschreibt im Wesentlichen die Intensitäts- und Richtungsdimension eines jeden Verhaltens (Duffy, 1972). Lacey (1967) kritisierte Aktivierungstheorien wie sie von Duffy (1972), Gellhorn (1957) oder Selye (1957) vorgeschlagen wurden, die von einer einheitlichen Aktivierungsrichtung im Sinne einer generellen Funktionserhöhung aller beteiligten Teilsysteme ausgingen. Er formulierte das Konzept der „Fraktionierung der Aktivierungsrichtung“, das besagt, dass verschiedene Bereiche des vegetativen Systems auch gegenläufige Funktionsverschiebungen unter Aktivierungsbedingungen zeigen können, wobei die Art der Funktionsverschiebung von der jeweiligen situativen Anforderung und deren Bewertung abhängt. Lacey (1967) fand, dass z.B. bei der Ankündigung von Schmerzreizen die Aktivierungsindikatoren Herzfrequenz und Blutdruck anstiegen, wohingegen bei Signalerkennungsaufgaben Herzfrequenz und Blutdruck absanken. Aufgrund weiterer Studien kommt Lacey zu dem Ergebnis, dass generell aktive Reizaufnahme von Herzfrequenzerniedrigung sowie Blutdruckabfall, dagegen „Abblocken von Reizen“ von einem Anstieg beider Maße begleitet sei. Die biologische Bedeutung dieser kardiovaskulären Reaktionsweise erklärt Lacey (1967) mit der sogenannten „Barorezeptoren-Hypothese“. Diese Hypothese fußt auf der Betrachtung afferenter Rückmeldungen kardiovaskulärer Funktionen an das Gehirn. Barorezeptoren sind drucksensible Rezeptoren, die in den Wänden der Gefäße und des Herzens liegen, u.a. im Aortenbogen und dem Sinus caroticus. Mit jedem Herzschlag wird durch die Druckwelle des Blutes die Gefäßwand gespannt und wieder entspannt. Diese Druckänderungen melden die Barorezeptoren als erhöhte bzw. gesenkte Entladungsraten an das Gehirn weiter (Schandry, 1996). Tierexperimentelle Untersuchungen (Bonvallet et al., 1954) hatten ergeben, dass erhöhte Barorezeptorenaktivität mit „kortikaler Hemmung“, insbesondere sensorischer Funktionen, einhergeht. Später konnten Dworkin et al. (1979) belegen, dass eine - infolge von Herzfrequenzakzeleration und Blutdruckanstieg - erhöhte Baro-

rezeptorenaktivität zur Anhebung der Schwelle gegen aversiv bewertete Reize, die subjektiv eine negative bzw. schmerzhaftere Erlebnisqualität haben, führt.

Psychophysiologische Aktivierungsvorgänge können sich in Abhängigkeit vom Schmerzstatus zum Zeitpunkt einer Untersuchung drastisch verändern (Hursey et al., 1985; Haynes et al., 1983). Auch chronische Schmerzsyndrome können zu veränderter Reagibilität führen, insbesondere im schmerzbezogenen Körpersystem (Flor et al., 1992; Flor & Turk, 1989). So konnten einige Autoren bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzsyndromen (Rücken-, Hals-, Nacken-, Schulter- und Gesichtsmuskulatur) unter Stress eine erhöhte elektromyographische Reagibilität von Muskeln beobachten, die an der Schmerzsymptomatik beteiligt waren (Bansevicius et al., 1997; Gramling et al., 1997; Flor et al., 1992; Moulton & Spence, 1992; Flor et al., 1991; Montgomery & Rugh, 1990; Arena et al., 1989; Kapel et al., 1989; Katz et al., 1989; Dahlström et al., 1985; Fischer & Chang, 1985; Sherman, 1985; Thomas et al., 1983; Hoyt et al., 1981; Kravitz et al., 1981; Mercuri et al., 1979; Jayasinghe et al., 1978; Cobb et al., 1975; Malmö et al., 1950; Malmö & Shagass, 1949). Für eine solche Reaktionsweise, bei der Patienten auf einen Stressor in demjenigen System am stärksten reagieren, in dem Erkrankungssymptome vorliegen, haben Malmö et al. (1949) den Begriff „Symptomspezifität“ geprägt. Auch bei Phantomschmerzpatienten ist eine solche „symptomspezifische“ erhöhte elektromyographische Stumpf-Reagibilität im Vergleich zur kontralateralen Seite beschrieben worden (Larbig et al., 1996).

1.6 Fragestellung

Das lernpsychologische Entstehungsmodell chronischer Schmerzen (Birbaumer et al., 1995; Flor & Birbaumer, 1994; Flor et al., 1990; Fordyce, 1976) postuliert,

dass responsive und operante Konditionierungsprozesse zu veränderten Reaktionen auf schmerzhaft stimulierte Reize, die mit der Schmerzerfahrung assoziiert sind, führen.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich diese Arbeit mit der Frage, inwieweit zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen Unterschiede hinsichtlich ihrer psychophysiologischen Reaktionsmuster auf standardisierte emotionale, stressreiche und entspannende Stimuli bestehen.

Hierzu sollen die Reaktivitätsparameter Elektromyogramm (Stumpf und kontralateral), Hauttemperatur (Stumpf und kontralateral), Herzrate, Blutdruck und subjektives Stress-Rating getestet werden.

Die zentrale Hypothese der vorliegenden Untersuchung lautet:

1. Phantomschmerzpatienten weisen unter Stress, insbesondere unter persönlich-relevanten psychologischen Stressreizen eine erhöhte psychophysiologische Reagibilität auf, die sich von der allgemeinen psychophysiologischen Reagibilität der Amputierten ohne Phantomschmerzen signifikant unterscheidet.

Die spezifisch daraus abgeleiteten Fragestellungen lauten:

1a. Phantomschmerzpatienten zeigen im Vergleich zu phantomschmerzfreen Amputierten eine symptom-spezifisch verstärkte elektromyographische und vaskonstriktorische Stumpfaktivität unter stresshaften und emotional aversiven Reizen.

1b. Amputierte mit Phantomschmerzen weisen im Vergleich zu phantomschmerzfreen Amputierten höhere Anstiege in den kardiovaskulären Aktivierungsindikatoren und im subjektiven Stress-Rating beim Erinnern und Beschreiben schmerzbezogener (peri-) amputativer Ereignisse auf.

2 Methodik

2.1 Übersicht

Patienten mit unilateraler Amputation im Bereich der oberen Extremitäten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: (a) Phantomschmerzpatienten, (b) phantomschmerzfreie Patienten. Die psychophysiologischen Untersuchungen dieser beiden Gruppen gliederten sich in drei funktionell unterschiedliche Aufgabenblöcke: Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben (s. Tabelle 1). Abhängige Variablen waren: Elektromyogramm, Herzrate, Blutdruck, Hauttemperatur, subjektives Stress- und Phantomschmerz-Rating. Diese Parameter wurden in zehn experimentellen Bedingungen mittels mobiler Messtechnik erfasst.

Tabelle 1: Experimentalsituationen

Drei Aufgabenblöcke	Emotions-Aufgaben	Stress-Aufgaben	Entspannungs-Aufgaben
mit insgesamt zehn experimentellen Bedingungen:	• Angenehmes Video	• Kopfrechnen	• Paced respiration
	• Aversives Video	• Cold pressure I	• Muskelentspannung
	• Negative Imagination	• Cold pressure II	
	• Positive Imagination	• Freie Rede	

2.2 Probanden

Die Untersuchungen waren Teil eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanzierten Forschungsprojekts zum Phantomschmerz am Institut für

Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen. In der vorliegenden Untersuchung wurden empirische Daten von zehn amputierten Patienten analysiert. Ein elfter Patient brach seine Teilnahme während der Experimente ab; diese Daten wurden nicht ausgewertet. Die Probanden rekrutierten sich überwiegend aus einem institutseigenen Amputiertenverzeichnis. Ein Patient meldete sich aufgrund eines Fernsehberichtes über die Phantomschmerzforschung dieses Instituts.

In die Studie wurden nur Patienten mit unilateraler Amputation im Bereich der oberen Extremitäten aufgenommen. Zu den *Ausschlusskriterien* gehörten neurologische Komplikationen (z.B. sensomotorische Ausfälle), eine psychiatrische Symptomatik, kardiovaskuläre Erkrankungen, die Einnahme von Analgetika zwei Tage vor der Untersuchung, Pflasterallergie, Gehunfähigkeit, dermatologische Stumpfprobleme (z.B. Ulcera) sowie schwere Allgemeinerkrankungen.

Das Untersuchungskollektiv wurde mit Hilfe eines diagnostischen Interviews (s.2.2.1) prä-experimentell aufgeteilt in:

- a) Phantomschmerzpatienten mit mehrmals am Tag auftretenden Schmerzattacken (5 Personen: Durchschnittsalter 48.2; Standardabweichung 12.75; Streubereich 37-66); die sensorische Phantomschmerzqualität wurde nicht berücksichtigt.
- b) Phantomschmerzfremde Patienten (5 Personen: Durchschnittsalter 38.8; Standardabweichung 17.19; Streubereich 25-68).

Die prä-experimentelle Gruppeneinteilung über die Zuordnungskriterien „mehrmals tägliche Phantomschmerzattacken“ bzw. „kein Phantomschmerz“ wurde durch den Schmerzstatus der Patienten während des Experiments bestätigt. Jeder Patient der Schmerzgruppe litt auch in der Zeit der psychophysiologischen Messungen unter Phantomschmerzen, die Patienten der schmerzfreien Gruppe hingegen berichteten keine Phantomschmerzen.

Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Alters nicht signifikant voneinander ($t_8 = 0.98$, $p < 0.35$, zweiseitig). Für die Zeitspanne zwischen Amputation und Untersuchungszeitpunkt (in Jahren) bestand zwischen Schmerzpatienten

ten (Mittelwert 18.4; Standardabweichung 13.18; Streubereich 5-37) und phantomschmerzfreien Patienten (Mittelwert 18,8; Standardabweichung 17.96; Streubereich 7-50) ebenfalls keine signifikante Differenz ($t_8 = 0.04$, $p < 0.45$, zweiseitig). Die Amputationshöhen aller Patienten lagen zwischen Handgelenk und Schultergelenk (Acromion). Der überwiegende Teil der Probanden (90 %) war männlichen Geschlechts. Weitere Angaben zur Stichprobenbeschreibung sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 2: Demographische und klinische Variablen der Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreien Patienten (PSF).

Patient / Experimentalgruppe	Alter in Jahren	Geschlecht	Amputationsseite / -höhe (Referenzpunkte: Acromion, Olecranon)	Jahre seit Amputation	sensorische Phantomschmerzqualität / durchschnittliche Intensität der Phantomschmerzen im präexperimentellen Rating (range 0 – 10)
1 / PS	57	männl.	links / 0 cm distal Acromion	27	krampfartig / 7
2 / PS	38	männl.	rechts / 14 cm distal Olecranon	11	brennend / 4
3 / PS	37	männl.	rechts / 17 cm distal Olecranon	12	krampfartig / 5
4 / PS	43	weibl.	links / 15 cm distal Acromion	5	krampfartig-brennend / 6
5 / PS	66	männl.	links / 15 cm distal Acromion	37	krampfartig-brennend / 6
6 / PSF	39	männl.	rechts / 10 cm distal Olecranon	8	- / 0
7 / PSF	34	männl.	links / 28 cm distal Olecranon	18	- / 0
8 / PSF	25	männl.	rechts / 24 cm distal Olecranon	7	- / 0
9 / PSF	68	männl.	rechts / 17 cm distal Acromion	50	- / 0
10 / PSF	28	männl.	links / 12 cm distal Olecranon	11	- / 0

Tabelle 3: Klinische Daten der Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreien Patienten (PSF)

Experimentalgruppe	N	traumatisch bedingte Amputation	Analgetika am Untersuchungstag	Stumpfschmerzen während des Experiments	schmerzlose Phantomsensationen während des Experiments
PS	5	n = 5	n = 0	n = 1	n = 0
PSF	5	n = 5	n = 0	n = 1	n = 5

2.2.1 Selektion und Gruppierung

Die Auswahl der Versuchspersonen erfolgte in zwei Schritten, beginnend mit einem Telefoninterview.

Die Telefoninterview-Form wurde einer Fragebogenversendung vorgezogen, da der Befrager im Gespräch das Verständnis der Personen besser sicherstellen konnte, insbesondere hinsichtlich der Schwierigkeit in der sprachlichen Unterscheidung von Stumpf- und Phantomphänomenen.

Als Vorlage für das Telefoninterview diente das von Flor et al. (1995) entwickelte „Interview zu Phantomempfindungen und Phantomschmerz“ (Version für Armamputierte). Dieses standardisierte Instrument umfasst 122 Testfragen zur differenzierten Erhebung von Intensität, Qualität, Lokalisation, Dauer sowie Häufigkeit postamputativer Wahrnehmungsphänomene für die Zeit direkt nach der Amputation und heute. Neben qualitativen Deskriptoren werden für jedes Phänomen Visuelle-Analogskalen in das Interview miteinbezogen, bei denen die empfundene Intensität auf einer kontinuierlichen Skala (0-10 cm) zwischen den Polen „nicht vorhanden“ („0“) und „extrem stark“ bzw. „unerträglich“ („10“) visuell eingeschätzt und eingezeichnet wird.

Das „Interview zu Phantomempfindungen- und Phantomschmerz“ von Flor et al. (1995) wurde an den Telefonatmodus durch Kürzung (Beschränkung auf die Erfassung der aktuellen Begleiterscheinungen des Gliedmaßenverlustes) sowie Verwendung einer verbalen anstelle visuellen Verhältnisschätzmethode adaptiert. Bei der hier gewählten Form ordnete der Befragte die Intensität seines postamputativen Phantom- und Stumpferlebens einer ganzen Zahl zwischen „0“ (nicht vorhanden) und „10“ (extrem stark bzw. unerträglich) verbal zu. Die Standardisierung der Interviewdurchführung wurde durch die strukturierte Form, d.h. durch standardisierte und detaillierte Instruktionen sowie feste Antwortvorgaben in Form von Schätzskaalen gewährleistet.

Den im ersten Auswahlschritt (Telefoninterview) geeignet erscheinenden Versuchspersonen wurde eine Einladung inklusive Fragebögen zugeschickt. Diese erfassten Personalien, Anamnese und Medikation. Die Patienten wurden gebeten, die ausgefüllten Fragebögen zum Untersuchungstermin mitzubringen.

Vor Ort erfolgte dann in einem zweiten Schritt die endgültige Abklärung der Versuchsteilnahme. Dies geschah anhand der Liste für Ausschlusskriterien (s.2.2), einer körperlich-neurologischen Untersuchung durch den beteiligten Prüfarzt, den Fragebogendaten sowie der kompletten Erhebung des oben beschriebenen „Interviews zu Phantomempfindungen und Phantomschmerz“. Aus Gründen der Homogenität der Maße wurde hierbei die Intensität postamputativer Wahrnehmungsphänomene über dieselbe verbale Anzeigemethode wie im Telefoninterview und in den experimentellen Ratings (s.2.3.2) eingeschätzt. Auf den Daten dieses prä-experimentellen diagnostischen Interviews basierte die endgültige Gruppeneinteilung.

2.2.2 Einverständniserklärung

Jeder Proband wurde über Ziel und Ablauf der Untersuchung informiert. Weiterhin wurde ihm mitgeteilt, dass die Daten ausschließlich Forschungszwecken dienen und ohne Namensangabe unter einer Codenummer abgespeichert werden. Der Patient dokumentierte durch seine Unterschrift, dass er das Vorhaben und die erhaltene Information verstanden hat, freiwillig und aus eigenem Entschluss an der Untersuchung teilnimmt und sie jederzeit ohne irgendwelche persönlichen Nachteile abbrechen kann.

2.3 Experimentelles Vorgehen

Nach der Patienteninformation, der Einverständniserklärung und der medizinisch-psychologischen Diagnostik wurde der Versuchsperson ein portables

System zur Simultanerfassung von Biosignalen (VitaPort-System) im Format eines tragbaren Kassetten-Abspielgeräts (Walkman) in einer Gürteltasche umgeschlallt. Ferner wurden ihr Messfühler zur EMG-, EKG- und Temperaturableitung sowie ein elektronisches Blutdruckmessgerät angelegt. Die Instrumente waren mobil und wurden vom Probanden während des etwa 5-stündigen Versuchs getragen.

Anders als bei Aufzeichnungen durch stationäre Geräte bestand bei dieser ambulanten Erfassung psychophysiologischer Reaktionsverläufe keine Möglichkeit des Eingriffs während des laufenden Messvorgangs. Deshalb erfolgte vor Beginn der Aufzeichnung eine sorgfältige Überprüfung der Funktionsfähigkeit der einzelnen Kanäle. Hierzu wurde das VitaPort-System per Interface mit einem Computer verbunden, auf dem die VitaPort-Software installiert war (Online-Modus). Waren Platzierung und Sitz der Messfühler sowie die Qualität der Ableitungen während des Testlaufs korrekt, wurde eine zehnmünütige Online-Ruheaufzeichnung (Adaptationsphase) durchgeführt. Während dieser Adaptationsphase saß die Versuchsperson in Ruhe auf einem Stuhl, um sich an die Untersuchungssituation zu gewöhnen. Danach wurden VitaPort-System und Computer entkoppelt. Der Proband konnte sich nun „frei“ bewegen. Diese Bewegungsfreiheit zusammen mit dem „natürlichen“ Setting und der geringen Reaktivität der mobilen Messinstrumente ließen niedrigere basale Werte, insbesondere niedrigere kardiovaskuläre Ruhewerte in Vergleich zu einem Laborsetting erwarten (Jain, 1994; Fahrenberg et al., 1993; Turpin, 1990).

Im Anschluss an die Adaptationsphase wurden dem Probanden drei Aufgabenblöcke unterschiedlicher Kernfunktion dargeboten: *Emotions-Aufgaben*, *Stress-Aufgaben* und *Entspannungs-Aufgaben*. Diese drei Aufgabenblöcke umfassten insgesamt zehn experimentelle Bedingungen (siehe auch Abschnitt 2.3.1):

Emotions-Aufgaben

- (1) Angenehmes Video (über Flora und Fauna in einer Wiese),
- (2) Aversives Video (über einen Fakir, der sich mit Stichwaffen durchbohrt),
- (3) Negative Imagination (Vorstellung persönlich unangenehmer Situation),
- (4) Positive Imagination (Vorstellung persönlich angenehmer Situation),

Stress-Aufgaben

- (5) Kopfrechnen (Additionen und Subtraktionen in hohem Tempo),
- (6) Cold pressure I (Eintauchen beider Füße in Eiswasser von 0-1 ° C),
- (7) Cold pressure II (Eiswasserschmerztest wie Cold pressure I),
- (8) Freie Rede (über Amputationsergebnis / periamputative Erfahrungen),

Entspannungs-Aufgaben

- (9) Paced respiration (visuell-getriggerte Atmung: 6 Atemzüge pro Min.),
- (10) Muskelentspannung (progressive Muskelrelaxation nach Jacobson).

Die *Emotions-Aufgaben* bestanden aus zwei passiven Konditionen (Videofilme (1) und (2): angenehm versus aversiv) und zwei aktiven Konditionen (subjektiv bedeutsame Imaginationen (3) und (4): positiv versus negativ). Die Validität dieser Aktivierungsinduktoren bei der Untersuchung symptom-spezifischer psychophysiologischer Reaktionen konnten Thompson und Adams (1984) zeigen.

Die *Stress-Aufgaben* enthielten zur Stressinduktion die physikalischen Cold-pressure-Stressoren (6) und (7) (Lovallo, 1975), den mentalen psychologischen Stressreiz „Kopfrechnen“ (5) sowie den persönlich-traumarelevanten psychologischen Belastungsreiz „Freie Rede“ (8).

Die *Entspannungs-Aufgaben* umfassten „Paced respiration“ (9) sowie „Muskelentspannung“ (10) nach Jacobson (1938). In früheren Untersuchungen bewirkte (9) eine Verschiebung der autonomen Reaktivität Richtung Vagotonie (Grossman et al., 1991; Hayano et al., 1991; Hirsh & Bishop, 1981) und (10) eine Angstreduktion bei chronischen Schmerzpatienten (Sherman et al., 1979).

Da Überlagerungseffekte wahrscheinlicher werden, wenn experimentelle Stimuli ohne längere Pausen zwischen den Reizungen präsentiert werden (Morley, 1985), wurden Inter-Stimulus-Intervalle von 10-20 Minuten angesetzt, je nach der Zeit, die benötigt wurde für das Erfassen der Ratings, Blutdruckmessung, Prüfung der Messfühlerbefestigung, Gabe der Instruktionen, evtl. Raumwechsel und das Einpendeln der Probandenaktivierung auf Ruhenniveau. Um Nacheffekte gleichmäßig zu verteilen, fand außerdem eine partielle Ausbalancierung der Reizsituationen statt. Drei Aufgaben waren dabei nicht ausbalanciert: „Paced respiration“ wurde zur Entspannungsinduktion immer an den An-

fang gestellt; von den beiden Cold-pressure-Tests wurde stets einer an dritter und letzter Stelle plaziert, um wiederholungsbedingte Reaktionsveränderungen zu ermitteln (z.B. Habituation auf akuten physikalischen Stress). Die Reihenfolge der anderen Aufgaben erfolgte in randomisierter Anordnung, wobei die Probanden über die Abfolge vorab keine Information erhielten.

Während der permanenten Aufzeichnung von EMG, EKG und Temperatur wurden Beginn und Ende der Aufgaben durch einen Zeitmarker am VitaPort-Gerät per Tastendruck markiert sowie in einer Versuchschronik protokolliert. – Die Messung des Blutdrucks sowie das Rating von Stress und Phantomschmerz (s.2.3.2) erfolgten jeweils unmittelbar vor und nach jeder Aufgabe.

2.3.1 Aufgaben

Die Aufgaben wurden in Räumen des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen durchgeführt. Zwischen diesen Räumen wurde mehrfach gewechselt, bei gleichbleibender Zuordnung von Raum und Aufgabe. Der Untersucher befand sich stets im selben Raum wie der Proband. Die Innentemperaturen lagen bei $22 \pm 1^\circ \text{C}$. Nach Entkopplung von VitaPort-Gerät und Computer wurden dem Probanden die in Abschnitt 2.3 bereits skizzierten zehn Experimentalsituationen unter Einhaltung standardisierter Bedingungen präsentiert. Diese Reizsituationen waren:

Angenehmes Video (Dauer: 10 Min.)

Dem Probanden wurde ein neutrales bzw. eher angenehmes Video über Flora und Fauna in einer Wiese gezeigt (ohne aversive Objekte wie z.B. Spinnen und/oder Schlangen). – Sah der Proband vom Bildschirm weg, wurde er vom Untersucher aufgefordert, hinzusehen (Sitzabstand zwischen Proband und Videogerät: 1,5 m / Bildschirmdiagonale: 45 cm / mittlere Lautstärke).

Instruktion: „Sie sehen jetzt 10 Minuten lang einen Video-Film.“

Aversives Video

(Dauer: 10 Min.)

Der Versuchsperson (Vpn) wurde ein Video mit einem Fakir gezeigt. Dieser durchbohrte mit Messer und Säbel seine Zunge sowie die Haut des Oberkörpers und der Halsregion. Anschließend bewegte er die Stichwaffen intensiv in den Einstichstellen hin und her. – Sah der Proband vom Bildschirm weg, wurde er aufgefordert wieder hinzusehen (Sitzabstand, Bildschirmdiagonale und Lautstärke wie oben).

Instruktion: „Sie sehen jetzt 10 Minuten lang einen Video-Film.“

Negative Imagination

(Dauer: 3 Min.)

Der Proband sollte sich im Sitzen und bei geschlossenen Augen eine ihm möglichst unangenehme Situation vorstellen.

Instruktion: „Stellen Sie sich mit geschlossenen Augen etwas sehr Unangenehmes vor.“

Positive Imagination

(Dauer: 3 Min.)

Der Proband sollte sich im Sitzen und bei geschlossenen Augen eine ihm möglichst angenehme Situation vorstellen.

Instruktion: „Stellen Sie sich mit geschlossenen Augen etwas sehr Angenehmes vor.“

Kopfrechnen

(Dauer: 3 Min.)

Der Versuchsperson wurden in schnellem Wechsel unter Zeitdruck Kopfrechenaufgaben mit randomisierten, 2- oder 3-stelligen Zahlen dargeboten. Auf die vom Untersucher genannte Zahl sollte sie 13 addieren, das Zwischenergebnis nennen, von diesem 7 abziehen und dann das Endergebnis mitteilen. Um mentalen Stress zu induzieren, erhielt die Versuchsperson in nüchtern-angespannter Prüfungsatmosphäre pro Rechenschritt nur drei Sekunden Zeit. Wurde das Ergebnis dann nicht bzw. falsch berichtet, sagte der Untersucher „Stop“ bzw. „Falsch“ und nannte die nächste Zahl. Bei richtigem Ergebnis sagte er „Ja“ (kein Lob).

Instruktion: „Während den nächsten 3 Minuten sollen Sie Kopfrechenaufgaben lösen. Strengen Sie sich bitte an – es ist wichtig, dass Sie so schnell wie möglich rechnen. Ich sage Ihnen nun eine Zahl; zu dieser addieren Sie 13 und sagen mir sofort das Ergeb-

nis. Hiervon ziehen Sie dann wieder 7 ab und nennen mir sofort das Endergebnis, zum Beispiel: Ich sage 120. Sie addieren 13 und sagen mir sofort das Zwischenergebnis, nämlich 133. Danach ziehen Sie von 133 wieder 7 ab und nennen mir sofort das Endergebnis, nämlich 126. Dann nenne ich die nächste Zahl, Sie addieren wieder 13 usw. Sie haben für jeden Rechenschritt nur drei Sekunden Zeit. Wenn Sie einen Fehler machen oder zu langsam sind, unterbreche ich Sie und nenne Ihnen die nächste Zahl.“

Cold pressure I

(Dauer: 3 Min.)

Die sitzende Versuchsperson stellte ihre Füße in eine Wanne mit 0-1 °C kaltem Wasser; diese Wasserwanne wurde erst zum Aufgabenbeginn präsentiert (Vpn sollte diesen Stress nicht antizipieren). Die Wassertiefe betrug ca. 15 cm. Um Lateralitäts-Effekte zu vermeiden, sollten gleichzeitig beide Füße in die Wanne gestellt werden. - Die Temperatur von 0-1 °C wurde mit Hilfe eines Cold-pressure-Geräts (TF 115-C4, Westinghouse FANAL, Wuppertal, Bundesrepublik Deutschland) erreicht. Die konstante Temperatur wurde durch ein Thermometer mit 0,1 °-Teilung kontrolliert.

Instruktion: „Stellen Sie bitte beide Füße in diese Wasserwanne. Sagen Sie mir bitte, wenn es schmerzhaft wird, aber nehmen Sie die Füße dann noch nicht heraus, sondern warten Sie damit bis ich es Ihnen sage bzw. solange Sie es noch aushalten.“

Cold pressure II

(Dauer: 3 Min.)

Eiswasserschmerztest wie Cold pressure I

Freie Rede

(Dauer: 5 Min.)

Der Proband sollte in Sitzposition eine Rede über das traumatische Amputationsereignis (z.B. den Unfallhergang) und seine schmerzbezogenen Erfahrungen während der Amputationsperiode vortragen. – Während der Rede saßen sich Proband und Untersucher in 1,5–2 m Entfernung frontal gegenüber.

Instruktion: „Halten Sie bitte eine 5-minütige Rede über das Ereignis, das zur Amputation geführt hat und Ihre schmerzbezogenen Erfahrungen während der Amputationsperiode. Ich sage Ihnen, wann Sie beginnen sollen.“

Paced respiration

(Dauer: 10 Min.)

Die Vpn sah auf einem Oszillograph (1220A, Hewlett-Packard) einen Punkt, der 12-mal pro Minute von links nach rechts über den Bildschirm wanderte. Synchron zu diesem konstanten Rhythmus sollte nun ein- und ausgeatmet werden. *Instruktion: „Auf diesem Bildschirm sehen Sie einen leuchtenden Punkt, der von links nach rechts wandert. Versuchen Sie Ihre Atmung auf diesen Rhythmus einzustellen, d.h., atmen Sie ein, während der Punkt das 1. Mal über den Bildschirm wandert und während er das 2. Mal von links nach rechts wandert atmen Sie aus. Beim 3. Durchlauf atmen Sie wieder ein und so weiter. Tun Sie sich aber keinen Zwang an. Sie sollten weder künstlich tiefer oder flacher einatmen, noch den Atem aus sich herauspressen.“*

Muskelentspannung

(Dauer: 10 Min.)

Der Proband wurde aufgefordert, sich eine bequeme Sitzposition zu suchen, die Augen zu schließen und gemäß Instruktion von einer Tonband-Kassette (mittlere Lautstärke) die progressive Muskelentspannung nach Jacobson durchzuführen.

Instruktion: „Sie hören jetzt 10 Minuten eine Kassette; schließen Sie bitte die Augen und folgen Sie den Anweisungen der Sprecherin auf dieser Kassette.“

2.3.2 Subjektive Ratings

Phantomschmerz-Rating: Die ausgewählte Form der klinischen Algesimetrie ist eine Verhältnisschätzmethode. Bei dieser ordnete der Proband unmittelbar vor und nach jeder Aufgabendarbietung die momentane Intensität seines Phantomschmerzes auf dem validen, reliablen und änderungssensitiven „Schmerzmessinstrument“ Numerische-Rating-Skala (Jensen, 2003; Jensen et al., 1986; Downie et al., 1978; Huskisson, 1974) einer ganzen Zahl zwischen 0 und 10 zu (0 = kein Phantomschmerz; 10 = unerträglicher Phantomschmerz).

Instruktion: „Bitte sagen Sie mir, wie stark Sie im Moment Phantomschmerz empfinden. Nennen Sie mir dazu eine Zahl zwischen 0 und 10 einschließlich, wobei 0 für ‚kein Phantomschmerz‘ und 10 für ‚unerträglicher Phantomschmerz‘ stehen soll.“

Stress-Rating: Auf einer Numerischen-Rating-Skala sollte der Proband unmittelbar vor und nach jeder Aufgabendarbietung die momentan empfundene Stress-Intensität durch eine ganze Zahl zwischen 0 (= kein Stress) und 10 (= extrem starker Stress) einstufen.

Instruktion: „Bitte sagen Sie mir, wie stark Sie in diesem Moment Stress empfinden. Nennen Sie mir dazu eine Zahl zwischen 0 und 10 einschließlich, wobei 0 für >kein Stress< und 10 für >extrem starker Stress< stehen soll.“

2.3.3 Platzierung der Elektroden

Temperatur: jeweils eine Oberflächensonde 6 cm oberhalb des Amputationsstumpfes und kontralateral auf derselben Höhe.

EMG: jeweils zwei Oberflächenelektroden über einem Muskelbauch 6 cm oberhalb des Amputationsstumpfes und kontralateral auf gleicher Höhe.

EKG: Sternum-Ableitung mit drei Elektroden [auf dem Manubrium sterni (blaues VitaPort-EKG-Kabel), unterster linker Rippe (rotes EKG-Kabel) und Schwertfortsatz (schwarzes Massekabel)].

2.3.4 Geräte

Zur Messung, Aufzeichnung und Vorverarbeitung der physiologischen Daten wurden folgende Geräte benutzt:

Um die Übergangsimpedanz zu verringern wurden vor dem Anlegen der Elektroden die relevanten Hautstellen mit Äthylalkohol (70 %) und einer Reinigungspaste (Omni Prep, D.O. Weaver & Co.) vorbehandelt. Zur besseren Haftung wurden die Elektroden zusätzlich mit medizinischem Textilklebeband fixiert.

Die EKG- und EMG-Ableitung erfolgte mit gelierten Silber/Silberchlorid-Elektroden (Ag/AgCl-Einmal-Elektrode für Langzeitableitung mit Solid-Gel, AR-BO, Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland).

Die Hauttemperatur wurde in Grad Celsius mit Oberflächensensoren gemessen (VitaPort-Temperatursonde, Becker, Karlsruhe, Bundesrepublik Deutschland).

Zur Aufzeichnung von EMG, EKG und Temperatur wurde das portable VitaPort-I-System benutzt (Ingenieurbüro Becker, Karlsruhe, Bundesrepublik Deutschland). Dieser mobile Polygraph ist mikroprozessorgesteuert, besteht aus höchst integrierten Bauteilen und verwendet komplexe signalanalytische Methoden. Eine detaillierte Beschreibung ist deshalb hier nicht möglich. Es wird auf das umfangreiche VitaPort-I-Handbuch (Version 1.2) des Herstellers (Ingenieurbüro Becker, Karlsruhe, Bundesrepublik Deutschland) verwiesen. In diesem Handbuch werden auch die in diesem Experiment benutzten werkseitigen Standardeinstellungen von Digitalfiltern, Verstärkern und sonstigen rechnerischen Signalvorverarbeitungen der einzelnen Messkanäle dargestellt.

Nach der Entkoppelung von VitaPort-Gerät und Computer erfolgte die fortlaufende Aufzeichnung der Messdaten. Diese wurden im Binär-Format auf einer batterie-gepufferten 1-Megabyte RAM-Karte des Polygraphen gespeichert. Beginn und Ende der relevanten Phasen wurden durch einen Zeitmarker per Tastendruck markiert. VitaPort registrierte diese manuell gesetzten Intervallmarkierungen auf einem eigenen Kanal (Abtastfrequenz 4 Hz; Speicherrate 1 Hz). Die Herzrate (Maßeinheit: Beats per minute [Bpm]) wurde von einem implementierten Algorithmus zur R-Zacken-Erkennung aus dem EKG-Signal (Abtastfrequenz 400 Hz; Speicherrate 2 Hz) einer Sternum-Ableitung ermittelt (s. 2.3.3). Haut-

temperatur (Maßeinheit: Grad Celsius [°C]; Abtastfrequenz 4 Hz; Speicherrate 0.125 Hz) und EMG-Aktivität (Maßeinheit: Mikrovolt [μ V]; Abtastfrequenz 20 Hz; Speicherrate 2 Hz) wurden bilateral aufgezeichnet (s.2.3.3).

Nach Beendigung des Versuchs wurde die Messwertdatei der RAM-Karte per Interface in eine Binärdatei eines Apple MacIntosh-Computers transferiert und von der VitaPort-Software (VitaGraph-Programm/Version 2.62, Ingenieurbüro Becker, Karlsruhe, Bundesrepublik Deutschland) in ein ASCII-Format konvertiert. Zur Vorverarbeitung des ASCII-Files wurden eigens an das VitaPort-System adaptierte LabVIEW-Programme (National Instruments, Austin, Texas, USA) von Angrilli (1995; 1997) benutzt.

Die Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mmHg erfolgten mittels einer NAI S Blood Pressure Watch (EW 273E, Matsushita, Düsseldorf, Bundesrepublik Deutschland). Dieses batteriebetriebene Gerät arbeitet nach dem oszillometrischen Verfahren, einer Variante des Riva-Rocci-Verfahrens. Seine Messunsicherheit beträgt nach Herstellerangaben ± 4 mm Hg. – Der Proband trug die NAI S Blood Pressure Watch wie eine Armbanduhr während des gesamten Versuchs. Zu den Messzeitpunkten unmittelbar vor und nach der Aufgabendarbietung musste er das Handgelenk mit dem Gerät in Herzhöhe halten. Ein Messvorgang dauerte dabei etwa 30 Sekunden; nach Messende schaltete sich die NAI S Blood Pressure Watch automatisch ab.

[Anmerkung: Präexperimentelle Tests mit dem VitaPort-Gerät ergaben ein erhöhtes Risiko für Fehler bei der Herzratenermittlung, sobald man die in der klinischen Praxis für das EKG-Monitoring übliche Elektrodenplatzierung verwandte. Bei dieser wird von der rechten Clavicula gegen den linken untersten Rippenbogen abgeleitet und zur Erdung eine Elektrode auf der linken Clavicula angebracht. Mit der in Abschnitt 2.3.3 beschriebenen Sternum-Ableitung trat oben genanntes Problem nicht auf.]

2.4 Statistische Auswertung

Für alle psychophysiologischen Parameter - außer der Temperatur - wurden Veränderungswerte berechnet. Bei EMG und Herzrate geschah dies durch Mittelwertvergleiche von Prä-Stimulus-Baseline (60 Sekunden direkt vor der jeweiligen Aufgabe) und Aufgabe; bei Blutdruck sowie Stress- und Phantomschmerz-Rating erfolgte dies durch Differenzbildung zwischen den gemessenen Prä- und Post-Stimulus-Werten. Für die langsam reagierende Hauttemperatur - einer Funktion der vasomotorischen Aktivität - gingen die absoluten Aufgabenmittelwerte in die Statistik ein.

Hinsichtlich der EMG-Aktivität wurde erwartet, dass die EMG-Amplituden große Variabilitäten sowohl zwischen den Versuchspersonen wie auch intraindividuell, d.h. zwischen Stumpf und intaktem Arm, aufweisen. Da nur wenige Personen in die statistische Analyse miteinfließen, war es methodisch angebracht, durch Standardisierung der intraindividuellen Messwerte, jeden Probanden in der Gesamtvarianz gleich zu gewichten. Zu diesem Zweck wurde eine z-Transformation innerhalb der Versuchspersonen mit allen experimentellen Werten ($n = 20$) durchgeführt.

Für die abhängigen Variablen EMG, Herzrate, Blutdruck, Hauttemperatur und Stress-Rating wurden multivariate Varianzanalysen gerechnet. Diese wurden für die drei Aufgabenblöcke (Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben) getrennt durchgeführt und zwar mit folgenden Faktoren:

- Ein interindividueller Faktor „Gruppe“ (zwischen den Personen) mit zwei Stufen (Phantomschmerzpatienten vs. phantomschmerzfreie Patienten).
- Ein intraindividueller Faktor „Aufgabe“ (innerhalb der Personen) mit
 - vier Stufen für die Emotions-Aufgaben (angenehme und unangenehme Imagination, angenehmes und aversives Video),
 - vier Stufen für die Stress-Aufgaben (Cold-Pressure-Test I und II, Freie Rede, Kopfrechnen),

- zwei Stufen für die Entspannungs-Aufgaben (Paced respiration, Muskelentspannung).
- Ein weiterer intraindividueller Faktor „Seite“ mit zwei Stufen (Stumpf vs. intakter Arm), ausschließlich für die Parameter EMG und Hauttemperatur.

Post-hoc Analysen von Haupteffekten wurden mit Hilfe des Tukey HSD (honestly significant difference) berechnet. Zweifach-Interaktionen wurden mit einfaktoriellen Varianzanalysen und Dreifach-Interaktionen durch Paarvergleiche (Tukey HSD) post-hoc weiteranalysiert.

Zusätzlich wurden mittels t-Tests die Altersdifferenz und die Amputationsdauer (Spanne vom Amputations- bis Untersuchungszeitpunkt) zwischen den Patientengruppen sowie die Phantomschmerz-Ratings innerhalb der Phantomschmerzgruppe untersucht. Da es über diese Vergleiche a priori keine Hypothesen gab, wurden für alle t-Tests die Wahrscheinlichkeiten für zweiseitige Testung angegeben.

Zur statistischen Auswertung wurde Statistica™ verwendet (Version 4.1 für Apple-MacIntosh; Statsoft, Bangor, Pennsylvania, USA), wobei nach vorausgegangener Artefaktkontrolle eine Versuchsperson (Patient 5 in Tabelle 2) von der statistischen EMG-Analyse ausgeschlossen werden musste (Elektrodendefekt).

In Anlehnung an Arbeiten von Stevens (1990) und Lipsey (1990), die feststellten, dass ein weniger strenges Alpha-Kriterium die statistische Aussagekraft (Power) eines Tests bei kleinen Stichproben verbessert, wurde in diesem Experiment ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.1$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 EMG-Analyse

Die EMG-Aktivität zeigte während den Emotions-, Stress- und Entspannungsaufgaben weder einen gruppenspezifischen Effekt, noch einen signifikanten Haupteffekt „Aufgabe“ oder eine Interaktion zwischen den Faktoren „Aufgabe“ und „Gruppe“. Lediglich die Interaktion „Aufgabe x Seite“ erreichte die Signifikanzgrenze ($F_{3,21} = 2.36, p < 0.10$) und zwar bei den Stress-Aufgaben (Abb. 1). Post-hoc Analysen offenbarten dabei Unterschiede zwischen den Aufgaben auf der Amputationsseite ($F_{3,21} = 3.18, p < 0.04$), wobei die größten Differenzen zwischen „Cold pressure II“ und „Freie Rede“ aufzufinden waren. Weiterhin

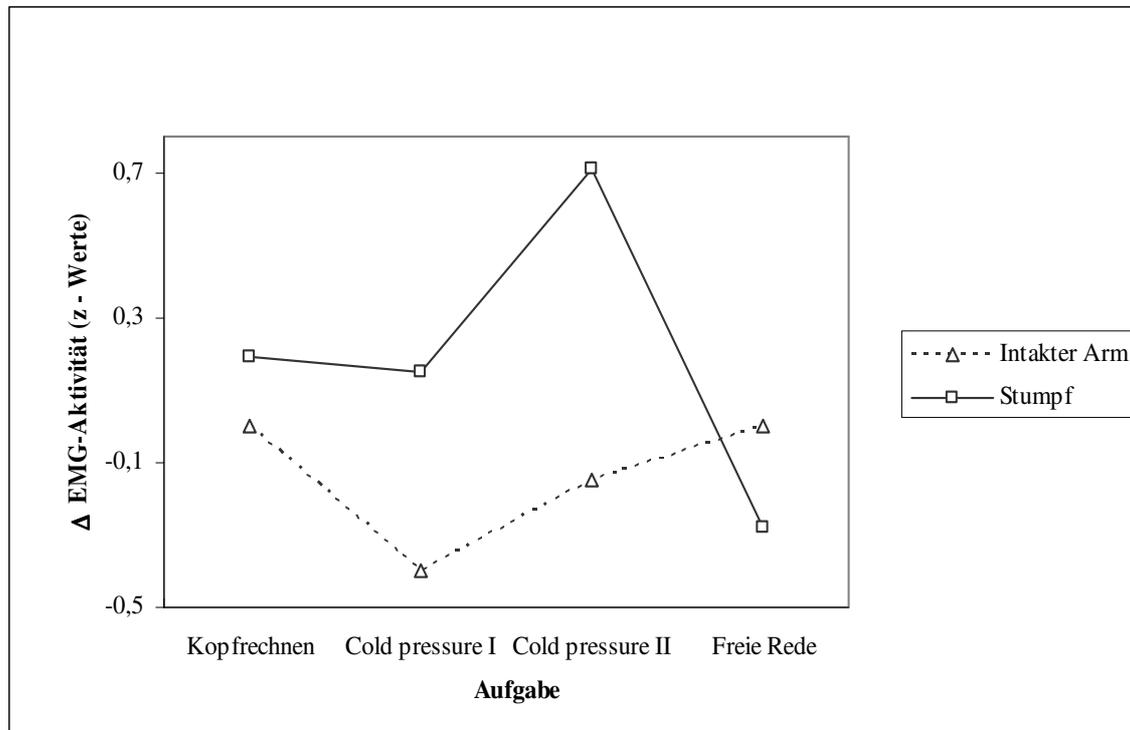


Abbildung 1: Abweichungen der **EMG-Aktivität** von den Baselines bei Stumpf und intaktem Arm während der vier **Stress-Aufgaben** (Darstellung der mittleren z-Werte der Veränderungswerte). Interaktion: Aufgabe x Seite.

war in beiden Patientengruppen während den Cold-pressure-Tests eine höhere EMG-Aktivität am Stumpf im Vergleich zur intakten Seite zu beobachten (Cold pressure I: $F_{1,7} = 5.49$, $p < 0.05$; Cold pressure II: $F_{1,7} = 5.62$, $p < 0.05$).

3.2 Hauttemperatur-Analyse

Die mittlere Hauttemperatur beider Patientengruppen war unabhängig vom Aufgabenblock auf der intakten Seite 2-3°C signifikant höher gegenüber der Amputationsseite (Haupteffekte für die Aufgabenblöcke: Emotions-Aufgaben $F_{1,8} = 56.65$, $p < 0.0002$; Stress-Aufgaben $F_{1,8} = 39.26$, $p < 0.0002$; Entspannungsaufgaben $F_{1,8} = 79.22$, $p < 0.0002$). Betrachtete man die Temperaturwerte, die während der einzelnen Aufgabenblöcke gemessen worden waren und verglich diese aggregiert pro Patientengruppe, so konnten keine generellen Temperaturunterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Bei den Emotions-Aufgaben (Abb. 2) zeigte die durchschnittliche Hauttemperatur eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Seite“ ($F_{1,8} = 5.24$, $p < 0.05$), mit einer größeren Temperaturdifferenz zwischen Stumpf und intaktem Arm in der phantomschmerzfreen Gruppe. Des weiteren konnte eine signifikante Dreifach-Interaktion „Gruppe x Aufgabe x Seite“ festgestellt werden ($F_{3,24} = 2.63$, $p < 0.07$), die auf Temperaturzunahme des Stumpfes bei den schmerzfreen Patienten während der Aufgabe „Aversives Video“ im Vergleich zum „Angenehmen Video“ zurückzuführen war (Tukey HSD: $p < 0.005$).

Während der Stress-Aufgaben (Abb. 3) war dieselbe Wechselwirkung zwischen „Gruppe“ und „Seite“ zu beobachten wie sie bei den Emotions-Aufgaben bereits gefunden wurde ($F_{1,8} = 5.63$, $p < 0.04$). Darüber hinaus gab es einen signifikanten Haupteffekt bei der Aufgabenvariable ($F_{3,24} = 2.72$, $p < 0.07$), bedingt

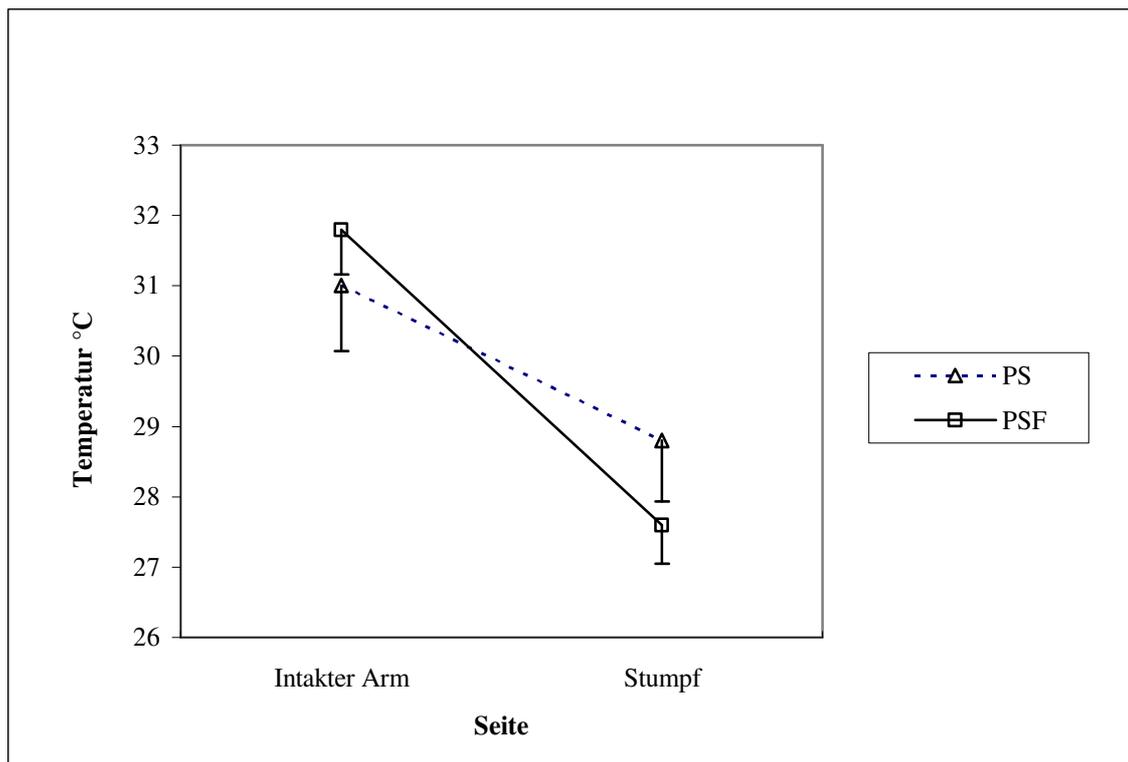


Abbildung 2: Mittlere **Hauttemperaturen** des intakten Armes und des Stumpfes bei Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreen Patienten (PSF) während des gesamten Aufgabenblocks **Emotions-Aufgaben** (Absolutwerte). Interaktion: Gruppe x Seite. Vertikale Balken: Standardabweichung.

durch die niedrigere Hauttemperatur während des zweiten Kaltwassertests verglichen mit den anderen drei Stress-Aufgaben. Die signifikante Dreifach-Interaktion „Gruppe x Aufgabe x Seite“ ($F_{3,24} = 4.15$, $p < 0.02$) offenbarte aufgabenabhängige Differenzen der Stumpftemperatur zwischen den Patientengruppen. Während „Kopfrechen“ (Tukey: $p < 0.0001$) und „Cold pressure I“ (Tukey: $p < 0.0001$) konnten ungefähr 2°C höhere Temperaturen am Stumpf der Phantomschmerzpatienten gemessen werden. Auch bei „Cold pressure II“ (Tukey: $p < 0.0009$) und „Freie Rede“ (Tukey: $p < 0.03$) waren signifikante Stumpftemperaturunterschiede zwischen den Patientengruppen auszumachen, wobei die Temperaturdifferenz während des persönlich-traumarelevanten psychologischen Stressors „Freie Rede“ am geringsten war (0.83°C).

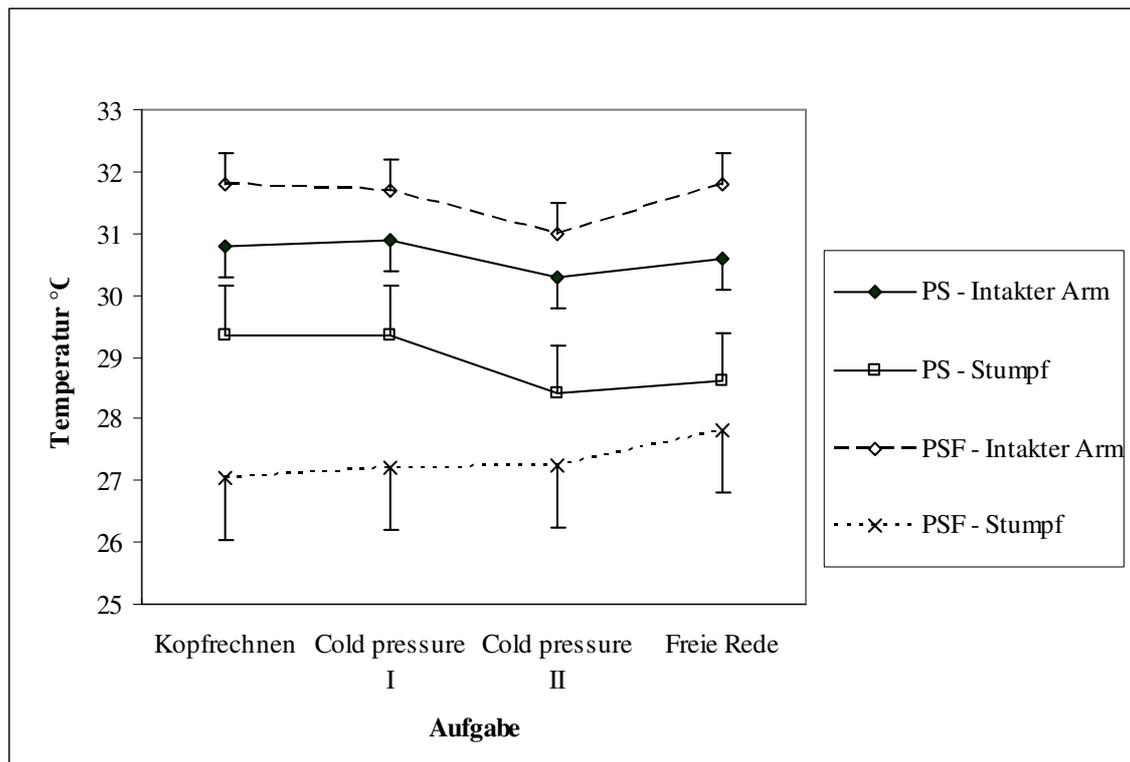


Abbildung 3: Mittlere **Hauttemperaturen** des intakten Armes und des Stumpfes bei Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreen Patienten (PSF) während der vier **Stress-Aufgaben** (Absolutwerte). Interaktion: Gruppe x Aufgabe x Seite. Vertikale Balken: Standardabweichung.

Bei den Entspannungs-Aufgaben (Abb. 4) erreichte im Gegensatz zu den anderen Aufgabenblöcken die Interaktion „Gruppe x Seite“ die Signifikanzgrenze nicht. Die Dreifach-Interaktion „Gruppe x Aufgabe x Seite“ erreichte hingegen Signifikanz ($F_{1,7} = 13.35$, $p < 0.008$). Während beiden Entspannungs-Aufgaben zeigten die Patientengruppen ähnliche Temperaturmuster. Lediglich während „Paced respiration“ wies die Phantomschmerzgruppe signifikant höhere Stumpftemperaturen als die schmerzfreie Gruppe auf (Tukey: $p < 0.0003$). Weiterhin war die Stumpftemperatur der Phantomschmerzpatienten während „Paced respiration“ höher als während der „Muskelentspannung“ (Tukey: $p < 0.04$). Dagegen war am Stumpf der schmerzfreien Patienten der Temperaturunterschied zwischen den Entspannungs-Aufgaben genau umgekehrt (Tukey: $p < 0.005$).

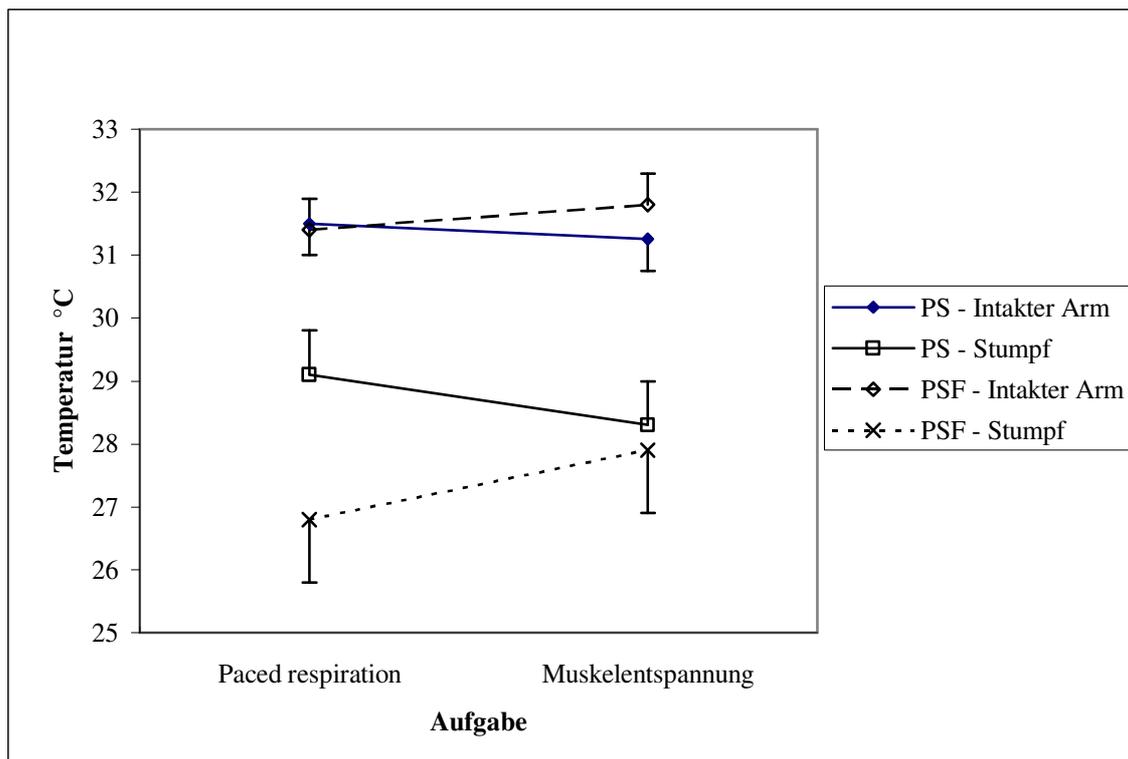


Abbildung 4: Mittlere **Hauttemperaturen** des intakten Armes und des Stumpfes bei Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreen Patienten (PSF) während der zwei **Entspannungs-Aufgaben** (Absolutwerte). Interaktion: Gruppe x Aufgabe x Seite. Vertikale Balken: Standardabweichung.

Um auszuschließen, dass signifikante Temperaturdifferenzen auf systematische Unterschiede in der Stumpfposition zurückgingen, etwa bei einer Kovariation der Differenzen in den Temperaturgradienten mit der Stumpfposition, wurden mit einem veränderten Zwischengruppenfaktor weitere Statistiken errechnet. Dieser neue interindividuelle Faktor wurde gebildet, indem die Patienten aufgrund der Höhe der Amputation (Stumpfposition oberhalb oder unterhalb des Ellbogens) in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Es zeigte sich in dem neuen Faktor weder eine signifikante Differenz noch eine Tendenz zur Signifikanz. Gleiches galt für Interaktion mit dem Faktor „Seite“.

3.3 Herzfrequenz-Analyse

Für die beiden Haupteffekte „Gruppe“ und „Aufgabe“, sowie für deren Interaktion ließen sich während den Emotions- und Entspannungs-Aufgaben keine statistisch bedeutsamen Differenzen nachweisen.

In den Stress-Aufgaben (Abb. 5) zeigte die Phantomschmerzgruppe jedoch eine deutliche Herzratenerhöhung ($F_{1,8} = 7.43, p < 0.03$). Neben diesem Haupteffekt „Gruppe“ erwies sich die Interaktion „Gruppe x Aufgabe“ als signifikant ($F_{3,24} = 3.1, p < 0.04$), wobei der größte Gruppenunterschied bei der Aufgabe „Freie Rede“ ausgemacht werden konnte ($F_{1,32} = 11.51, p < 0.002$). Dieser persönlich-traumarelevante psychologische Stressor „Freie Rede“ verursachte eine Herzratenerhöhung um 19 Schläge pro Minute [Bpm] bei der Phantomschmerzgruppe verglichen mit der schmerzfreien Gruppe. In geringerem Ausmaß konnte dieser Effekt auch bei „Kopfrechnen“ eruiert werden ($F_{1,32} = 4.65, p < 0.04$).

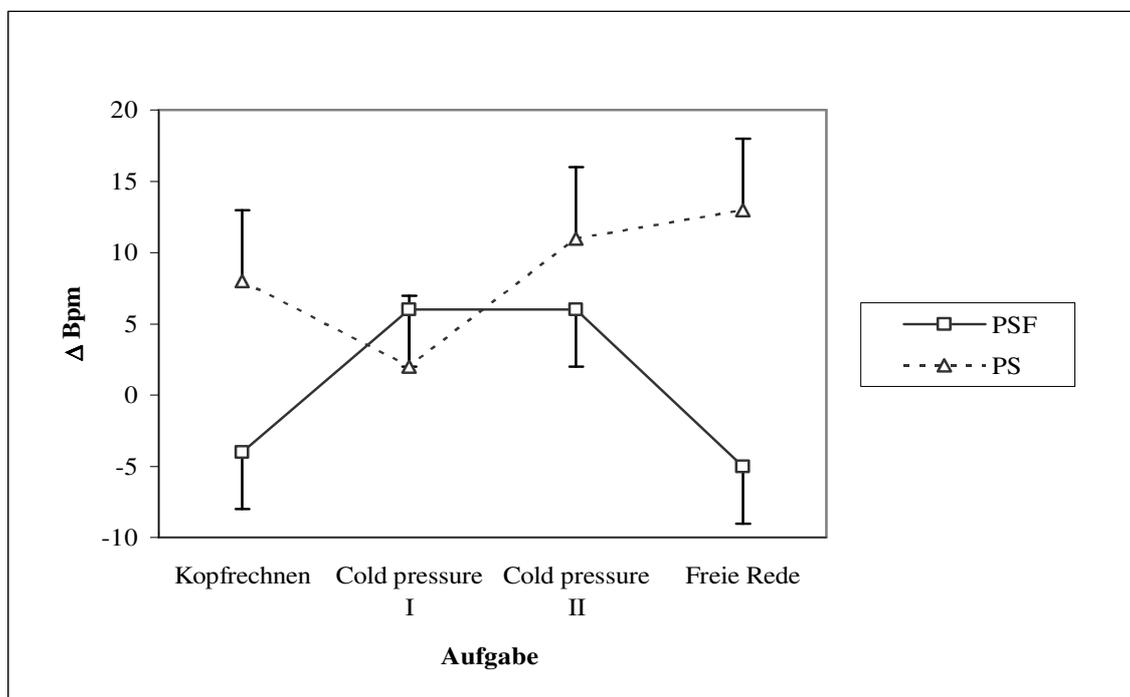


Abbildung 5: Mittlere Abweichungen der **Herzfrequenz** von den Baselines bei Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreien Patienten (PSF) während der vier **Stress-Aufgaben** (Veränderungswerte). Interaktion: Gruppe x Aufgabe. Vertikale Balken: Standardabweichung. Maßeinheit: Schläge pro Minute [Bpm].

3.4 Blutdruck-Analyse

Für den diastolischen Blutdruck ließen sich über die Aufgabenblöcke hinweg keine überzufälligen Unterschiede finden.

Beim systolischen Blutdruck konnte hingegen in den Stress-Aufgaben (Abb. 6) eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Aufgabe“ ($F_{3,24} = 3.45$, $p < 0.03$) beobachtet werden. Der traumarelevante psychologische Stressor „Freie Rede“ diskriminierte dabei am besten zwischen den Patientengruppen, wobei die Phantomschmerzgruppe gegenüber der schmerzfreien Gruppe einen um 16 mmHg höheren systolischen Blutdruckanstieg während dieses psychologischen Belastungsreizes aufwies ($F_{1,20} = 5.02$, $p < 0.04$). Im Gegensatz dazu zeigten sich unter physikalischen Stressreizen (Cold-pressure-Tests) auch für die kardiovaskuläre Variable systolischer Blutdruck (ähnlich der Herzfrequenz, s. Abb. 5) keine signifikanten Gruppenunterschiede.

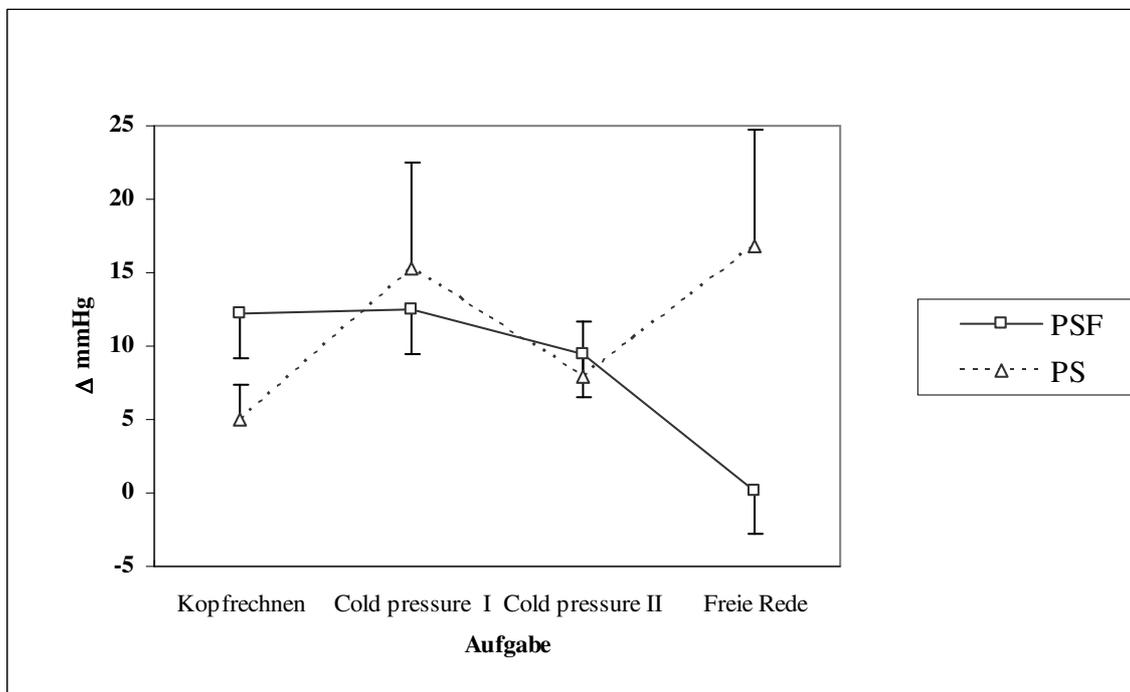


Abbildung 6: Mittlere Abweichungen des Parameters **systolischer Blutdruck** von den Basisraten bei Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfremen Patienten PSF) während der vier **Stress-Aufgaben** (Veränderungswerte). Interaktion: Gruppe x Aufgabe. Vertikale Balken: Standardabweichung.

3.5 Analyse der subjektiven Ratings

3.5.1 Stress-Rating

Für die Entspannungs-Aufgaben konnten keine statistisch bedeutsamen Veränderungen ausgemacht werden.

Bei den Stress-Aufgaben (Abb. 7) fand sich allerdings eine signifikante Interaktion „Gruppe x Aufgabe“ ($F_{3,24} = 2.68, p < 0.07$). Während des physikalischen Stressors „Cold pressure II“ empfanden die Phantomschmerzpatienten weniger Stress als die phantomschmerzfreien Patienten ($F_{1,20} = 5.09, p < 0.03$). In marginal signifikantem Ausmaß konnte ein gegenteiliger Effekt bei dem persönlich-traumarelevanten psychologischen Stressor „Freie Rede“ beobachtet werden.

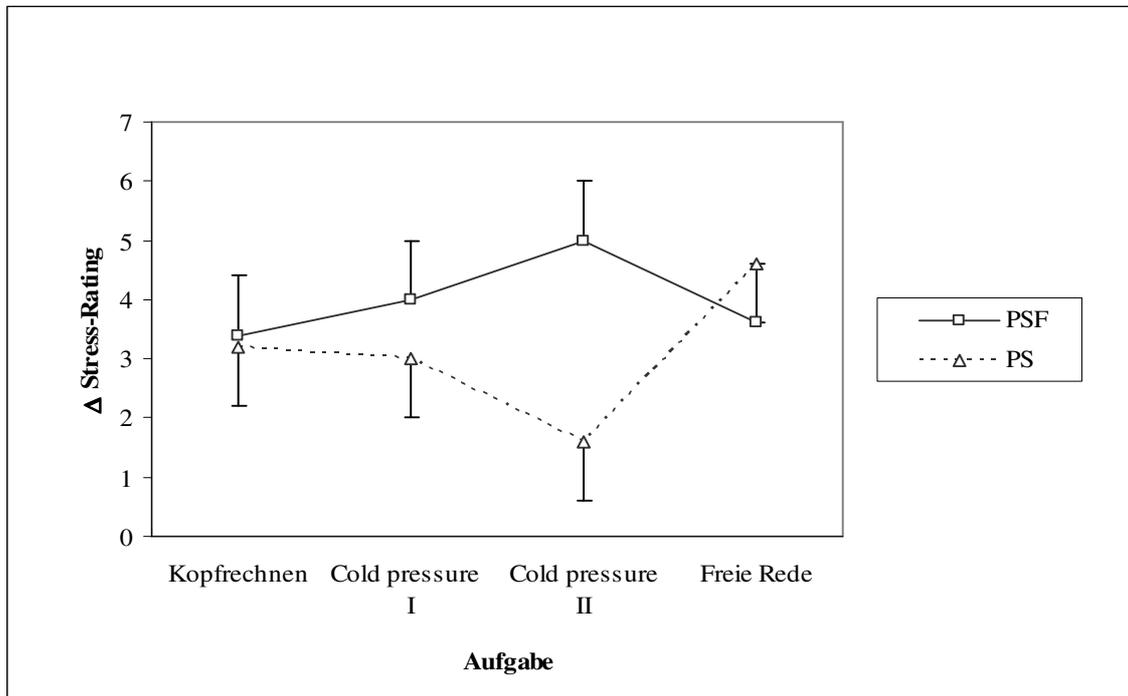


Abbildung 7: Mittlere Abweichungen der **Stress-Ratings** von den Basisraten bei Phantomschmerzpatienten (PS) und phantomschmerzfreien Patienten (PSF) während der vier **Stress-Aufgaben** (Veränderungswerte). Interaktion: Gruppe x Aufgabe. Vertikale Balken: Standardabweichung. Messungen wurden auf einer Numerischen-Rating-Skala (0-10 Punkte) erhoben.

Für die Emotions-Aufgaben ergab sich ein signifikanter Haupteffekt „Aufgabe“ ($F_{3,24} = 8.88, p < 0.0003$). Beide Patientengruppen berichteten bei der Aufgabe „Aversives Video“ ein größeres Maß an Stress verglichen mit der Aufgabe „Angenehmes Video“ (Tukey: $p < 0.002$) und der Aufgabe „Angenehme Imagination“ (Tukey: $p < 0.001$). Weiterhin beurteilten beide Patientengruppen die „Unangenehme Imagination“ stressreicher als die „Angenehme Imagination“ (Tukey: $p < 0.06$). Ein gruppenspezifischer Effekt oder eine Interaktion zwischen den Faktoren „Aufgabe“ und „Gruppe“ konnte bei den Emotions-Aufgaben nicht beobachtet werden.

3.5.2 Phantomschmerz-Rating

Für die Phantomschmerz-Ratings der Phantomschmerzpatienten wurden bei „Cold pressure I“ ($t_4 = 1.98, p < 0.1$, zweiseitig) und „Cold pressure II“ ($t_4 = 1.97, p < 0.1$, zweiseitig) signifikante Differenzen im Prä-Post-Vergleich gefunden. Nach den beiden Cold-pressure-Tests zeigten sich niedrigere Werte (Cold pressure I: Mittelwert = 2.80, Standardabweichung = 2.94; Cold pressure II: Mittelwert = 3.80, Standardabweichung = 2.48) als vor den beiden Cold-pressure-Tests (Cold pressure I: Mittelwert = 5.00, Standardabweichung = 2.91; Cold pressure II: Mittelwert = 5.40, Standardabweichung = 3.20).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen Unterschiede hinsichtlich ihrer psychophysiologischen Reaktionsmuster auf standardisierte emotionale, stressreiche und entspannende Stimuli bestehen. Hierzu gibt es bisher in der Literatur nur wenige empirische Daten.

Es wurde erwartet, dass die Amputierten mit Phantomschmerzen im Vergleich zu Amputierten ohne Phantomschmerzen eine symptomspezifisch verstärkte elektromyographische und vasokonstriktorische Stumpfaktivität unter stresshaften und emotional aversiven Reizen zeigen (**Hypothese 1a**) sowie höhere Anstiege in den kardiovaskulären Aktivierungsindikatoren und im subjektiven Stress-Rating beim Erinnern und Beschreiben schmerzbezogener (peri-) amputativer Ereignisse aufweisen (**Hypothese 1b**).

4.1 Methodik

Die physiologischen Zielvariablen dieser Studie wurden mittels mobiler Messtechniken unter quasi-Feldbedingungen aufgezeichnet. Verglichen mit der Laborforschung haben ambulante Methoden einen weniger artifiziellen Charakter, niedrigere Baseline-Werte (Jain, 1994; Fahrenberg et al., 1993; Turpin, 1990) und wahrscheinlich eine größere ökologische Validität (Lazarus, 1981). Als apparative Voraussetzung dienten die mobilen Messsysteme NaiS Blood Pressure Watch und der portable Polygraph VitaPort-I (s.2.3.4). Im Hinblick auf die VitaPort-Technik hatte vorliegendes Experiment Pilotfunktion. Daraus ergab sich als

Nebenresultat die erfolgreiche praktische Tauglichkeitsprüfung des portablen Polygraphen Vita-Port-I für den Einsatz in der Feldforschung. Allerdings arbeitete der implementierte EKG-Algorithmus zur Herzratenermittlung bei dem EKG-Monitoring fehlerhaft (s.2.3.4). Dies ergaben präexperimentelle VitaPort-Tests. Durch die Wahl der in Abschnitt 2.3.3 beschriebenen Sternum-Ableitung konnte dieses Problem behoben werden.

4.2 Ergebnisse

Im weiteren Verlauf werden die in Kapitel 3 aufgeführten Ergebnisse vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes und den unter 1.6 formulierten Hypothesen kritisch in Bezug zur aktuellen Literatur diskutiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt dies analog zur Gliederung des Ergebnisteils.

4.2.1 Elektromyographische Aktivität

4.2.1.1 Zusammenhang von Phantomschmerz und EMG-Aktivität

In der vorliegenden Untersuchung zeigte die elektromyographische Stumpfaktivität während der Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen.

Hypothese 1a hinsichtlich einer symptomspezifisch erhöhten Reagibilität der willkürlichen Stumpfmuskulatur bei Phantomschmerzpatienten im Vergleich zu

phantomschmerzfremen Patienten unter stresshaften und emotional aversiven Reizen bestätigte sich nicht.

Dieses negative Ergebnis konnte nicht der Abwesenheit von Phantomschmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung zugeschrieben werden, da alle Phantomschmerzpatienten während des Experiments permanent unter Phantomschmerzen litten (s.4.2.4.2).

Möglicherweise hing der fehlende differentielle gruppenspezifische Effekt aber mit dem inhomogenen Profil der sensorischen Phantomschmerzqualitäten unserer Schmerzgruppe zusammen. Sherman und Mitarbeitern (Sherman,1997; Sherman & Arena, 1992; Sherman et al., 1992b; Sherman & Bruno, 1987; Sherman, 1984) zufolge liegen den sensorischen Phantomschmerzqualitäten unterschiedliche physiologische Mechanismen zugrunde. So wurden stechende oder einschießende Phantomschmerzen (aus Mangel an Belegen für periphere Korrelate) als Hinweis auf eine Zentralisierung des Phantomschmerzes gewertet (Sherman, 1997). Brennende Phantomschmerzen wurden mit einer Minderdurchblutung des Stumpfes in Verbindung gebracht und mit Temperatur-Biofeedback und peripheren Vasodilatoren erfolgreich behandelt (Sherman, 1997; Sherman, 1994a; Sherman & Bruno, 1987; Sherman, 1984). Demgegenüber ließen sich bei krampfartigen Phantomschmerzen erhöhte Muskelspannung bzw. Muskelspasmen im Stumpf feststellen, bei denen über Muskelrelaxantien und EMG-Biofeedback Therapieerfolge erzielt werden konnten (Sherman, 1997; Sherman et al., 1992b). In vorliegender Studie bestand die Phantomschmerzgruppe jedoch nicht einheitlich aus Patienten mit krampfartigen Phantomschmerzen; sie enthielt auch einen Patienten mit brennenden und zwei Patienten mit krampfartig-brennenden Phantomschmerzqualitäten (s. Tabelle 2). Oben genannte Autoren konnten aber nur für die krampfartige Phantomschmerzqualität eine Korrelation mit erhöhter Stumpfmuskelspannung zeigen. Unter Umständen trug also das inhomogene Profil der sensorischen Phantomschmerzqualitäten zur Erhöhung der interindividuellen Variabilität innerhalb der Schmerzgruppe bei. Die einfache Aggregation der Daten über die Versuchspersonen der Phantomschmerzgruppe hinweg kann somit in der vorliegenden Untersuchung (a) die EMG-Reagibilität in Subgruppen von Phantomschmerzpati-

enten mit charakteristischen sensorischen Phantomschmerzqualitäten als auch (b) potentielle Unterschiede bezüglich Stumpf-EMG zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen verschleiert haben. Hier sind mehrere Studien vonnöten, die homogene Untergruppen von Phantomschmerzpatienten mit charakteristischen sensorischen Phantomschmerzbefunden identifizieren, welche nach Sherman (1997) durch unterschiedliche Prozesse aufrechterhalten werden.

Eine weitere Ursache dafür, dass sich während der Emotions-, Stress- und Entspannungsaufgaben keine statistisch bedeutsamen Differenzen zwischen den beiden Versuchsgruppen finden ließen, könnten schmerzlose Phantomsensationen gewesen sein. Alle phantomschmerzfreen Patienten berichteten während des Experiments solche Wahrnehmungsphänomene, die Phantomschmerzpatienten hingegen nicht (s. Tabelle 3). Eventuell bedingten diese schmerzlosen Phantomsensationen bei den schmerzfreen Amputierten Aufmerksamkeitseffekte in Form erhöhter Muskelspannung sowie eine Zunahme der elektromyographischen Reaktivität auf der amputierten Seite.

Möglicherweise ist dieses nicht erwartungskonforme Ergebnis auch methodisch bedingt. Durch den Vergleich von Prä-Stimulus-Baseline und Aufgabe kann es zur systematischen Unterschätzung der Effekte gekommen sein, da die zu Beginn erhobene Baselinephase eventuell keine wirkliche Ruhebedingung war, sondern ebenfalls EMG-modulierende Aktivierungskomponenten enthielt (Neuheit der Umgebung, Erwartungshaltung seitens der Probanden etc.). Dieses Problem ist bei der vorliegenden Untersuchung zu vermuten und sollte bei der Befundinterpretation bzw. –generalisierung über das Untersuchungskollektiv hinaus berücksichtigt werden.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen muskuloskeletalem Schmerz und EMG-Aktivität ist Gegenstand einer Fülle von Studien. Verschiedene Literaturberichte zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen (Rücken-, Hals-, Nacken-, Schulter- und Gesichtsmuskulatur) und EMG-Aktivität (Bansevicius et al., 1997; Gramling et al., 1997; Flor et al., 1992; Moulton & Spence, 1992 ; Flor et al., 1991; Montgomery & Rugh,

1990; Arena et al., 1989; Kapel et al., 1989; Katz et al., 1989; Dahlström et al., 1985; Fischer & Chang, 1985; Sherman, 1985 ; Thomas et al., 1983; Hoyt et al., 1981; Kravitz et al., 1981; Mercuri et al., 1979; Jayasinghe et al., 1978; Cobb et al., 1975; Malmo et al., 1950; Malmo & Shagass, 1949), was auf eine symptom-spezifische Hyperreagibilität von Muskeln hinweist, die an der Schmerzsymptomatik beteiligt sind. Andere Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen und EMG-Aktivität (Geisser et al., 1995; Carlson et al., 1993; Hatch et al., 1991; Lehrer & Murphy, 1991; Cohen et al., 1986; Feuerstein, 1986; Miller, 1985; Moss & Adams, 1984; Cram & Steger, 1983; Yemm, 1969), was im Widerspruch steht zur Annahme, dass Schmerzpatienten unter Belastung eine Reaktionsstereotypie in Form muskulärer Hyperaktivität an schmerz-relevanten Muskeln aufweisen, die zur Aufrechterhaltung der Schmerzen beiträgt.

Zur Wechselbeziehung zwischen Phantomschmerz und EMG-Aktivität ist die Datenlage in der Literatur hingegen äußerst dürftig. Die wenigen publizierten experimentellen Befunde zeigen jedoch übereinstimmend einen direkten Zusammenhang von Phantomschmerz und EMG (Sherman,1997; Larbig et al., 1996; Sherman et al., 1992b). Neben den bereits zitierten Arbeiten sprechen auch Erfolgsmeldungen in der Therapie von Phantomschmerzen durch muskuläres Biofeedback-Training (Belleggia & Birbaumer, 2001; Sherman et al., 1979) für einen Zusammenhang von Phantomschmerz und EMG. Kritisch ist anzumerken, dass die Tatsache einer Phantomschmerzreduktion mittels EMG-Biofeedback zwar ein Beleg für dessen therapeutische Wirkung, aber kein Beweis für die Genese von Phantomschmerzen aus einer Störung der willkürlichen Stumpfmuskulatur ist. Es kann sein, dass Phantomschmerzen reflexhaft zu einer erhöhten Muskelspannung im Stumpf führen, die den Schmerz weiter verstärkt.

Aus der Literatur ergibt die vergleichende Betrachtung der Zusammenhänge von muskuloskelettalem Schmerz und EMG mit Phantomschmerz und EMG somit Anhaltspunkte, dass diese Schmerzsyndrome auf eine gemeinsame Endstrecke konvergieren. Diese gemeinsame Endstrecke zur Chronizität könnte die Entwicklung einer symptom-spezifischen Reaktionsstereotypie (Malmo et al.,

1949) sein, eines konsistenten Musters elektromyographischer Reaktionen auf stresshafte Stimulation hin, wobei Patienten in derjenigen Körperregion am stärksten reagieren, in der Erkrankungssymptome vorliegen.

4.2.1.2 Differenz der amputierten und kontralateralen Seite

In beiden Patientengruppen waren während der Cold-pressure-Tests (Kaltwasserschmerztests) signifikant höhere EMG-Aktivitäten am Stumpf im Vergleich zur intakten Seite ableitbar (s. Abb. 1).

Sherman und Mitarbeiter (Sherman,1997; Sherman et al., 1992b) berichteten bei Phantomschmerzpatienten eine intraindividuelle zeitliche Kovariation zwischen scharf abgegrenzten Spikes im Stumpf-EMG und krampfartigen Phantomschmerzen. Da korrelative Befunde keine kausale Interpretation erlauben, wissen wir nicht, ob die Muskelspikes krampfartige Phantomschmerzen induzieren oder vice versa. In dem hier präsentierten Experiment zeigte die Manipulation der Reizsituation (unabhängige Variable) jedoch eine klare kausale Beziehung. Der durch die Kaltwasserschmerztests erzeugte Stress verursachte einen Anstieg der elektromyographischen Stumpfaktivität (abhängige Variable) in beiden Versuchsgruppen.

Der Stressor „Freie Rede“ führte bei den Amputierten zu keinem Anstieg der elektromyographischen Stumpfaktivität. Dies steht in Gegensatz zu Befunden von Flor et al. (1992) sowie Flor und Turk (1989) hinsichtlich symptomspezifischer psychophysiologischer Reaktionen als Antwort auf traumatische, persönlich relevante Ereignisse. Möglicherweise war in unserer Studie der Stressor „Freie Rede“ weniger intensiv sowie die Stresssensibilität der Versuchspersonen geringer ausgeprägt.

4.2.2 Hauttemperatur

4.2.2.1 Zusammenhang von Phantomschmerz und Hauttemperatur

In der vorliegenden Studie wies die mittlere Hauttemperatur bei den Emotions- und Stress-Aufgaben eine größere Differenz zwischen Stumpf und intaktem Arm in der phantomschmerzfreen Gruppe auf (s. Abbildungen 2 und 3), wobei die Stumpftemperatur der Phantomschmerzpatienten in Vergleich zur phantomschmerzfreen Gruppe nur bei den Stress-Aufgaben signifikant höher war. Während beiden Entspannungsaufgaben zeigten die Patientengruppen ähnliche Temperaturmuster (s. Abb. 4). Lediglich bei „Paced respiration“ wies die Phantomschmerzgruppe signifikant höhere Stumpftemperaturen als die schmerzfreie Gruppe auf.

Diese gruppendifferent temperatur-modulierenden Effekte der Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben weisen auf periphere vasomotorische Aktivitätsunterschiede zwischen den Stümpfen von Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen hin. Die aktivierungstheoretisch schwer zu interpretierenden Daten liefern allerdings keine empirische Evidenz in der erwarteten Richtung.

Hypothese 1a hinsichtlich einer symptomspezifisch erhöhten vasokonstriktorischen Stumpfaktivität bei Phantomschmerzpatienten im Vergleich zu phantomschmerzfreen Patienten unter stresshaften und emotional aversiven Reizen bestätigte sich nicht.

Dieses negative Ergebnis konnte nicht Überlagerungs- oder Nacheffekten zugeschrieben werden, da die Reizsituationen partiell ausbalanciert waren mit Inter-Stimulus-Intervallen von 10-20 Minuten (s.2.3). Möglicherweise hing der fehlende differentielle gruppenspezifische Effekt aber mit dem inhomogenen Profil der sensorischen Phantomschmerzqualitäten unserer Schmerzgruppe zusammen (s. auch Diskussion der EMG-Aktivität 4.2.1). Sherman und Bruno (1987)

berichteten bei Phantomschmerzpatienten eine intraindividuelle zeitliche Kovariation zwischen reduziertem Blutfluss im verbleibenden Stumpf – operationalisiert als Absinken der Hauttemperatur über der betroffenen Region – und brennendem Phantomschmerz. In vorliegender Studie bestand die Phantomschmerzgruppe jedoch nicht einheitlich aus Patienten mit brennenden Phantomschmerzen (s. Tabelle 2). Oben genannte Autoren konnten aber nur für die brennende Phantomschmerzqualität zeitliche Kovariation zwischen Minderdurchblutung des Stumpfes und brennendem Phantomschmerz zeigen. Zudem wurde diese negative Korrelation zwischen Hauttemperatur am Stumpf und brennendem Phantomschmerz bei Sherman und Bruno (1987) innerhalb der Versuchspersonen berechnet, wogegen in der vorliegenden Studie die Effekte zwischen den Versuchspersonen erfasst wurden.

Eine weitere Ursache für dieses unerwartete Resultat könnten schmerzlose Phantomsensationen während des Experimentes gewesen sein (s. auch Diskussion der EMG-Aktivität 4.2.1). Eventuell bedingten diese schmerzlosen Phantomsensationen (s. Tabelle 3) bei den schmerzfreen Amputierten Aufmerksamkeitseffekte in Form erhöhter vasomotorischer Aktivität auf der amputierten Seite. Eine Beziehung zwischen Phantomsensationen (schmerzhaft oder nichtschmerzhaft) und erhöhter sympathischer Stumpfaktivität wurde von Katz (1992a) nachgewiesen. Im Vergleich von Amputierten mit und ohne Phantomsensationen war in der Studie von Katz (1992a) die Hauttemperatur der Patienten mit Phantomsensationen (schmerzhaft oder nichtschmerzhaft) am Stumpf signifikant niedriger.

Die referierten Resultate von Katz (1992a) verdeutlichen eine Beteiligung der Stumpf-Durchblutung an Phantomschmerzen und sind in Einklang mit klinischen Beobachtungen, nach denen mittels medikamentöser Sympathikusblockade (Livingstone, 1943; Livingstone, 1938) und Temperatur-Biofeedback (Harden et al., 2005; Belleggia & Birbaumer, 2001) eine Phantomschmerzreduktion über Verhinderung anwachsender sympathischer Vasokonstriktion im Stumpf bewirkt werden konnte.

Ein interessanter Befund der hier berichteten Untersuchung ist die relativ höhere Stumpftemperatur der Phantomschmerzpatienten in Vergleich zu den phantomschmerzfreien Patienten (s. Abbildungen 2, 3 und 4). Dieses Phänomen war bei allen Aufgaben, außer der „Muskelentspannung“ (s. Abb. 4), zu beobachten. Während der progressiven „Muskelentspannung“ nach Jacobson (s.2.3.1) ist zu vermuten, dass die phantomschmerzfreien Amputierten ihre Stümpfe gemäß Instruktion aktiv an- und entspannten, was möglicherweise eine Temperaturzunahme und folglich den fehlenden Gruppenunterschied bezüglich der Stumpftemperatur bedingte. Während fünf der insgesamt zehn präsentierten Aufgaben waren die Stumpftemperaturen der Phantomschmerzpatienten signifikant höher (Kopfrechnen, Cold pressure I, Cold pressure II, Freie Rede, Paced Respiration) und während vier der zehn Aufgaben deutlich erhöht, aber nicht signifikant (Angenehmes Video, Aversives Video, Negative Imagination, Positive Imagination). Diese Temperaturdifferenzen konnten weder auf den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die gemessene Hauttemperatur (s.2.3.1) noch auf systematische Unterschiede in den Amputationshöhen der beiden Patientengruppen – etwa durch Kovariation der Differenzen in den Temperaturgradienten mit der Stumpfposition - zurückgeführt werden.

Die relativ höhere Stumpftemperatur bei Phantomschmerzpatienten steht in Übereinstimmung mit neurophysiologischen Daten, die belegen, dass die Verletzung eines peripheren Nerven anatomische, pathophysiologische und biochemische Veränderungen induziert, beispielsweise die Bildung von nervalen Aussprossungen, Neuromen, Ephapsen und die hiermit verbundene Steigerung der Spontanaktivität und Sensibilität gegenüber mechanischen, thermischen und neurochemischen Stimuli (Wall & Devor, 1983; Nyström & Hagbarth, 1981; Hillman & Wall, 1969; Loeser et al., 1968; Loeser & Ward, 1967). Matzner und Devor (1987) konnten zeigen, dass verletzte, afferente, myelinisierte A- und C-Fasern erhöhte Feuerungsraten mit ansteigender Temperatur aufweisen.

Da bei 90 % der Aufgaben unseres Experimentes Phantomschmerzpatienten eine höhere Stumpftemperatur aufwiesen, liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und erhöhter Stumpftemperatur zu vermuten, die

durch erhöhte nozizeptive Aktivität der A-delta- und C-Fasern sowie der neurovaskulären Stumpfschädigung zustande kommt.

4.2.2.2 Differenz der amputierten und kontralateralen Seite

Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass es nach Amputation zu pathophysiologischen Veränderungen der Stumpfvaskularisation und -perfusion kommt. Die mittlere Hauttemperatur beider Patientengruppen war unabhängig vom Aufgabenblock auf der Amputationsseite signifikant niedriger gegenüber der intakten Seite. Dieses Ergebnis ist konsistent mit aktuellen Daten von Hunter et al. (2005) und bestätigt frühere Untersuchungen, die ebenfalls erniedrigte Stumpftemperaturen feststellten (Katz, 1992b; Sliosberg, 1948).

4.2.3 Kardiovaskuläre Aktivität

In den Stress-Aufgaben (s. Abb. 5) zeigte die Phantomschmerzgruppe eine gruppendifferente Herzratenerhöhung. Darüber hinaus erwies sich während der Stress-Aufgaben die Interaktion zwischen den Faktoren Gruppe und Aufgabe für die Parameter Herzrate und systolischer Blutdruck (s. Abb. 6) als signifikant, wobei der persönlich-traumarelevante psychologische Stressor „Freie Rede“ am besten zwischen den Patientengruppen diskriminierte. Dieser psychologische Belastungsreiz fokussierte auf Erinnern und Beschreiben des traumatischen Amputationsereignisses und verursachte bei der Phantomschmerzgruppe in Vergleich zu der phantomschmerzfreien Gruppe signifikante Anstiege von Herzrate und systolischem Blutdruck. Im Gegensatz dazu zeigten sich unter physi-

kalischen Stressreizen (Cold-pressure-Tests) in den kardiovaskulären Variablen keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Hypothese 1b *hinsichtlich höherer Anstiege in den kardiovaskulären Aktivierungsindikatoren bei der Phantomschmerzgruppe in Vergleich zur phantomschmerzfreen Gruppe beim Erinnern und Beschreiben schmerzbezogener (peri-) amputativer Ereignisse bestätigte sich.*

Unsere Erhebungsmethode zeigte bei der Aufgabe „Freie Rede“ auf mehreren Messebenen übereinstimmende Veränderungen. Das bei „Freie Rede“ beobachtete Aktivierungsmuster der Phantomschmerzpatienten ist charakteristisch für eine erhöhte kardiovaskuläre sympathische Aktivierung (Schellhas & Waschburger, 1989; Selye, 1957; Cannon, 1923) und kann nicht durch Unterschiede in der Medikation erklärt werden, da nur unmedizierte Patienten an der Untersuchung teilnahmen.

Die bei der Phantomschmerzgruppe während „Freie Rede“ abgeleitete Herzfrequenz-Akzeleration und der Blutdruckanstieg sind normale physiologische Reaktionen, die vermutlich über einen negativen Feedback-Pfad „vom Herz zum Gehirn“ (Lacey, 1967) der Wahrnehmungsabwehr aversiv bewerteter Reize dienen, da sie durch eine Barorezeptorenstimulierung mit einer kortikalen Desaktivierung und damit einer reduzierten Informationsverarbeitung gekoppelt sind (s. „Barorezeptoren-Hypothese“ in Abschnitt 1.5). Die phantomschmerzfreen Patienten reagierten bei der Aufgabe „Freie Rede“ hingegen mit Herzraten-Dezeleration, die als erhöhte Aufnahmebereitschaft für sensorischen Input interpretiert wird und mit einer kortikalen Aktivierung einhergeht (Dworkin et al., 1979; Lacey, 1967). Möglicherweise blocken Phantomschmerzpatienten im Gegensatz zu phantomschmerzfreen Patienten das Erinnern an die Amputation via peripher-zentralem Feedback-Pfad ab, da diese Erinnerung für sie eine aversivere, negativere und schmerzhaftere Erlebnisqualität besitzt. Darüber hinaus legt der Befund einer signifikant gruppendifferenten Herzratenerhöhung der Phantomschmerzgruppe während des gesamten Aufgabenblocks „Stress-Aufgaben“ die Vermutung nahe, dass diese peripher-zentrale Reaktion der Kontrolle der Phantomschmerzen dient, besonders in Stress-Situationen, die in der Regel mit Schmerzanstiegen verbunden sind. - Kritisch ist in diesem Zusam-

menhang anzumerken, dass Lacey (1967) in seiner Barorezeptoren-Hypothese von phasischen kardiovaskulären Reaktionen ausging, während es sich in vorliegender Untersuchung um tonische Veränderungen handelte.

4.2.4 Subjektive Ratings

4.2.4.1 Stress-Rating-Daten

Die Stress-Rating-Differenzen zwischen den gemessenen Prä- und Post-Stimulus-Werten zeigten, dass alle vier Stress-Aufgaben (s. Abb. 7) von beiden Patientengruppen stresshaft erlebt wurden. Während des physikalischen Stressors „Cold pressure II“ empfanden die Phantomschmerzpatienten weniger Stress als die phantomschmerzfremen Patienten. Ein gegenteiliger Effekt konnte bei dem persönlich-traumarelevanten psychologischen Stressor „Freie Rede“ beobachtet werden. Bei dieser Aufgabe sollten die Phantomschmerzpatienten eine kurze Rede über das traumatische Amputationsereignis und ihre schmerzbezogenen Erfahrungen während der Amputationsperiode vortragen.

Hypothese 1b *hinsichtlich höherer Anstiege im subjektiven Stress-Rating bei der Phantomschmerzgruppe in Vergleich zur phantomschmerzfremen Gruppe beim Erinnern und Beschreiben schmerzbezogener (peri-) amputativer Ereignisse bestätigte sich.*

Für die Emotions-Aufgaben zeigte sich eine gleichsinnig verlaufende Veränderung beider Gruppen während der Aufgabe „Aversives Video“, die hohe statistische Signifikanz erreichte. Dieser Befund eines nahezu identischen Stress-Rating-Anstiegs der Amputierten bei „Aversives Video“ stützt die Annahme von Katz (1992a) und Sherman et al. (1987), dass zwischen Phantomschmerz und allgemeinen emotionalen Faktoren keine Verbindung besteht (s.1.3.3).

4.2.4.2 Phantomschmerz-Rating-Daten

Über das Phantomschmerz-Rating innerhalb der Phantomschmerzgruppe gab es a priori keine Hypothesen (s.2.4).

Die Daten zeigten, dass alle Phantomschmerzpatienten während des Experimentes permanent an Phantomschmerzen litten, was aufgrund der „episodischen Natur“ des Phänomens Phantomschmerz (Whyte & Niven, 2001) nicht unbedingt zu erwarten war. Da sich physiologische Abläufe in Abhängigkeit vom Schmerzstatus zum Zeitpunkt einer Untersuchung verändern können (Hurse et al., 1985; Haynes et al., 1983), trägt die konstante Phantomschmerzsymptomatik während des Experimentes möglicherweise zur Reduktion der interindividuellen Variabilität innerhalb der Schmerzgruppe sowie zur Kontrastierung der Patientengruppen bei.

Während den beiden Cold-pressure-Tests (Eiswasserschmerztests) zeigten sich im Prä-Post-Vergleich signifikante Differenzen. Nach den Cold-pressure-Tests schätzten die Phantomschmerzpatienten die Intensität ihres Phantomschmerzes geringer ein (s.3.5.2). Möglicherweise wurde die Aufmerksamkeit der Phantomschmerzpatienten durch den experimentell induzierten, akuten Kälteschmerz von deren chronischem Schmerzproblem - dem Phantomschmerz - abgelenkt. Ablenkung kann Schmerzwahrnehmung modulieren (Frischenschlager & Pucher, 2002).

4.2.5 Zusammenschau der peripheren und subjektiven Parameter

In der vorliegenden Untersuchung fungierte die Aufgabe „Freie Rede“ als valider diskriminativer Stimulus, der in mehreren psychophysiologischen Indikatoren (Herzrate, Blutdruck, subjektives Stress-Rating) konsistent gruppendifferente Reaktionen bewirkte. Ob die Hyperreagibilität der Phantomschmerzpatienten

beim Erinnern und Beschreiben des traumatischen Amputationsereignisses allerdings Ausdruck einer Reaktionsstereotypie in schmerzrelevanten Reizsituationen ist, oder ob es sich hierbei um eine punktuelle spezifische Übererregung auf die Erinnerung an das Amputationsereignis handelt, ist in dieser Studie nicht eindeutig zu klären. Fehlende Gruppenunterschiede bezüglich der Indikatoren EMG, Herzrate, Blutdruck und subjektivem Stress-Rating bei der Aufgabe „Aversives Video“ – in welchem aversives, schmerzbezogenes visuelles Reizmaterial dargeboten wurde – sprechen eher für eine punktuelle Übererregung der Phantomschmerzpatienten, spezifisch auf Erinnern und Beschreiben des traumatischen Amputationsereignisses.

Verschiedene Studien berichten, dass der Phantomschmerz häufig dem der Amputation vorausgegangenen Schmerz im amputierten Glied ähnelt (Houghton et al., 1994; Katz & Melzack, 1990; Melzack, 1990; Jensen et al., 1985; Jensen et al., 1983). Katz und Melzack (1990) sprachen in diesem Zusammenhang von einem „somatosensorischen Schmerzgedächtnis“.

Ein Modell der Entstehung von Phantomschmerz, bei dem präoperative chronische Schmerzzustände im amputierten Glied eine Rolle spielen, wurde von Flor (2004; 2002b) dargestellt. In diesem Modell von Flor (2004; 2002b) wird davon ausgegangen, dass kortikale Reorganisation und präoperative chronische Schmerzen ein wesentlicher Faktor in der Entstehung von Phantomschmerzen sind. Langanhaltender schmerzhafter Einstrom in die kortikale Repräsentationszone vor der Amputation könnte nach diesem Modell von Flor (2004; 2002b) zu einer Langzeitveränderung in zentralnervösen Strukturen führen (Grüsser et al., 2003). Bereits vor der Amputation kann sich somit ein „somatosensorisches Schmerzgedächtnis“ mit neuralen Korrelaten in spinalen und supraspinalen Strukturen sowie dem primären somatosensorischen Kortex bilden (Grüsser et al., 2003). Nach der Amputation kann eine Invasion benachbarter kortikaler somatotoper Repräsentationen in die das amputierte Glied repräsentierende Zone stattfinden. Diese plastische Veränderung könnte dann schmerzspezifische Neurone aktivieren (Grüsser et al., 2003). Da das kortikale Areal der amputierten Gliedmaße mit dieser auch nach der Amputation verknüpft bleibt, kommt es nach Aktivierung dieses Bereiches des Kortex zu schmerzhaften und nicht-

schmerzhaften Phantomsensationen (Flor, 2004; Flor, 2002b). Dieses Modell von Flor kann jedoch nicht erklären, warum es bei Patienten mit traumatischer, also unfallbedingter, Amputationsursache, trotz Abwesenheit chronischer präamputativer Schmerzen, zum Phantomschmerz kommt.

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Patienten beider Gruppen traumatische Extremitätenamputationen (s. Tabelle 3) und deshalb keine krankheitsbedingten vorausgegangenen chronischen Schmerzen im amputierten Glied. Da sich die Phantomschmerzen aus einer akuten Schmerzepisode (Unfall) heraus entwickelt haben, ist bei unserem Phantomschmerzkollektiv auszuschließen, dass der postamputative Phantomschmerz die Fortsetzung einer bereits präamputativen Symptomatik darstellt.

Von Interesse ist deshalb die Frage, wie das Schockereignis der traumatischen Amputation oder unmittelbar periampulative Prozesse zum Phantomschmerz führen.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass bereits ein kurzer, intensiver Schock genügt, um autonome Langzeitveränderungen, die sich in verstärkten kardiovaskulären Reflex-Antworten abbilden, zu verursachen (Stam et al., 2002a; Stam et al., 2002b; Bruijnzeel et al., 2001; Stam et al., 2000). Bei posttraumatischen Stressstörungen findet man peripher ein deutliches Ansteigen der kardiovaskulären Erregung, spezifisch auf die Erinnerung der extremen Belastungssituation (Cameron, 1994). Die Phantomschmerzpatienten der vorliegenden Untersuchung weisen eine ähnliche kardiovaskuläre Hyperreagibilität beim Erinnern des Amputationsereignisses im Vergleich zu phantomschmerzfreien Amputierten auf. Dies könnte möglicherweise Ausdruck eines elaborierteren Traumagedächtnisses der Phantomschmerzpatienten sein (s. auch Abschnitt 1.3.2.3). Die kohärenten Veränderungen von Herzrate, systolischem Blutdruck und Stress-Rating in Verbindung mit dem persönlich-traumarelevanten psychologischen Belastungsreiz „Freie Rede“ deuten somit an, dass zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen Unterschiede in der gedächtnisrelevanten Verarbeitung des Amputationsereignisses bestehen.

Da Amputationsursache (s. Tabelle 3), Amputationsdauer (Spanne zwischen Amputation und Untersuchungszeitpunkt; s.2.2), Stumpfposition (s.3.2) und Lebensalters (s.2.2) zwischen den beiden Patientengruppen nicht differierten, konnten sie als kausale Faktoren für die möglichen Gruppenunterschiede in der gedächtnisrelevanten Verarbeitung des Amputationsereignisses ausgeschlossen werden.

Möglicherweise sind objektivierbare Unterschiede in der situativen Aversivität des traumatischen Amputationsereignisses zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen dafür verantwortlich.

Auch Ungleichheiten hinsichtlich des unmittelbar präoperativen Schmerznieaus oder periamputativer anästhesiologischer Interventionen könnten kausale Faktoren sein. Durch den differenzierten Einsatz regionaler Analgesie- beziehungsweise Anästhesieverfahren bereits vor Beginn der (Nach-) Amputation kann die Inzidenz von Phantomschmerzen nach Extremitätenamputation signifikant verringert werden. Es ist anzunehmen, dass diese Blockade-Techniken die Etablierung somatosensorischer Gedächtnisspuren zumindest partiell verhindern. Ein wichtiger prädisponierender Faktor für Phantomschmerzen ist auch die unmittelbar präoperative Schmerzintensität. Je höher das präoperative Schmerznieau, umso größer ist die Inzidenz an postoperativen Phantomschmerzen (Nikolajsen et al., 1997a; Krane & Heller, 1995). Mehrere Studien wiesen die Effizienz einer präoperativ begonnenen Epiduralanalgesie zur Senkung der Phantomschmerzinzidenz nach (Katsuly-Liapis & Georgakis, 1996; Jahangiri et al., 1994; Bach et al., 1988). Insbesondere die Intensität der Phantomschmerzen konnte verringert werden. Ein frühzeitiger Beginn der Periduralanalgesie vor der Amputation ist für eine effektive Prophylaxe von Phantomschmerzen erforderlich (Nikolajsen et al., 1997b; Basbaum, 1996; Schug et al., 1995; Ovechkin et al., 1994). Es gibt auch Hinweise, nach denen eine perioperative Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin die Inzidenz starker Phantomschmerzen nach Amputation senken kann (Dertwinkel et al., 2002).

Die möglichen Unterschiede zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen in der gedächtnisrelevanten Verarbeitung des Amputationsereignisses könnten auch Gruppendifferenzen im Endocannabinoidsystem (körpereige-

nes Cannabinoidsystem) abbilden (s. auch Abschnitt 1.3.2.3). Das Endocannabinoidsystem ist entscheidend an der Extinktion aversiver Gedächtnisinhalte und der Kontrolle neuroplastischer Vorgänge im Rahmen der Schmerzverarbeitung beteiligt (Azad et al., 2005).

Für die Relevanz eines elaborierteren Traumagedächtnisses zur Aufrechterhaltung des Phantomschmerzes spricht eine Studie, die 1996 erstmals die Existenz kortikaler Verarbeitungsunterschiede zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen nachwies (Larbig et al., 1996). Die Autoren zeigten, dass Phantomschmerzpatienten verglichen mit phantomschmerzfremen Amputierten und einer unversehrten Kontrollgruppe eine veränderte kortikale Verarbeitung linguistischen Materials aufweisen, das schmerzrelevante kortikale Gedächtnisspuren aktivierte (Larbig et al., 1996). Auch eine spätere Studie (Karl et al., 2004a) berichtete signifikante Unterschiede in der kortikalen Erregbarkeit zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen, allerdings wurden in der genannten Studie die Differenzen zur unversehrten Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant.

4.3 Schlussfolgerung

In der vorliegenden psychophysiologischen Untersuchung weisen fehlende Gruppenunterschiede bezüglich der EMG-Aktivität darauf hin, dass auf der Amputationsseite von Phantomschmerzpatienten keine symptomspezifisch erhöhte elektromyographische Aktivität vorliegt, die das Phantomschmerzphänomen erklären könnte.

Für den Parameter Hauttemperatur werden die hypothesenspezifischen Kontraste ebenfalls nicht signifikant. Dennoch ergeben sich aus den gruppendifferent temperatur-modulierenden Effekten der Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben Hinweise für periphere vasomotorische Aktivitätsdifferenzen

zwischen den Stümpfen von Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen. Die Temperaturdaten zeigen eine signifikant größere Differenz zwischen Stumpf und intaktem Arm in der phantomschmerzfreien Gruppe während der Emotions- und Stress-Aufgaben sowie signifikant gruppendifferent höhere Stumpftemperaturen der Phantomschmerzpatienten bei den Stress-Aufgaben und der Entspannungs-Aufgabe „Paced Respiration“. In 90 % der Aufgaben unseres Experimentes weisen Phantomschmerzpatienten eine relativ höhere Stumpftemperatur auf (in 50 % der Aufgaben signifikant höher und in 40 % der Aufgaben deutlich erhöht, aber nicht signifikant), was einen Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und erhöhter Stumpftemperatur nahe legt.

Die konsistente Kovariation des subjektiven Maßes Stress-Rating mit den Anstiegen der peripheren Aktivierungsindikatoren Herzrate und systolischer Blutdruck in Verbindung mit der Aufgabe „Freie Rede“ weist in die erwartete Richtung und spiegelt eine gruppenspezifische Hyperreagibilität der Phantomschmerzpatienten im Sinne erhöhter sympathischer Aktivierung beim Erinnern und Beschreiben des traumatischen Amputationsereignisses wider. Diese Hyperreagibilität kann aktivierungstheoretisch als Ausdruck kortikaler Desaktivierung und somit als Wahrnehmungsabwehr aversiv bewerteter Reize interpretiert werden und deutet eventuell auf Unterschiede in der gedächtnisrelevanten Verarbeitung des traumatischen Amputationsereignisses zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen hin. Darüber hinaus dient diese peripher-zentrale Reaktion möglicherweise der Kontrolle des Phantomschmerzes, besonders in Stress-Situationen, die in der Regel mit Schmerzanstiegen verbunden sind.

5 Zusammenfassungen

In der vorliegenden Studie wurden Unterschiede in aktivierungsinduzierten psychophysiologischen Reaktionsmustern von Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen untersucht. Hierzu wurden Amputierten mit unilateraler Amputation im Bereich der oberen Extremitäten zehn standardisierte Experimentalsituationen präsentiert, die sich in drei Aufgabenblöcke unterschiedlicher Kernfunktion gliederten: Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben. Als Reaktivitätsparameter wurden Elektromyogramm (Stumpf und kontralateral), Hauttemperatur (Stumpf und kontralateral), Herzrate, Blutdruck und subjektives Stress-Rating unter quasi-Feldbedingungen mittels mobiler Messtechnik aufgezeichnet.

Die EMG-Aktivität zeigte während den Emotions-, Stress- und Entspannungs-Aufgaben keinen differentiellen gruppenspezifischen Effekt.

Die mittlere Hauttemperatur wies bei den Emotions- und Stress-Aufgaben eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Seite“, mit einer größeren Temperaturdifferenz zwischen Stumpf und intaktem Arm in der phantomschmerzfreien Gruppe auf. Die Dreifach-Interaktion „Gruppe x Aufgabe x Seite“ offenbarte während der Stress-Aufgaben signifikant höhere Stumpftemperaturen der Phantomschmerzpatienten in Vergleich zu den phantomschmerzfreien Patienten.

Für die Parameter Herzrate und systolischer Blutdruck erwies sich während der Stress-Aufgaben die Interaktion „Gruppe x Aufgabe“ als signifikant, wobei der persönlich-traumarelevante psychologische Stressor „Freie Rede“ am besten zwischen den Patientengruppen diskriminierte. Dieser Belastungsreiz „Freie Rede“ fokussierte auf Erinnern und Beschreiben des traumatischen Amputationsereignisses und verursachte bei der Phantomschmerzgruppe in Vergleich zu der phantomschmerzfreien Gruppe signifikante Anstiege von Herzrate und systolischem Blutdruck.

Das subjektive Stress-Rating zeigte bei den Stress-Aufgaben eine signifikante Interaktion „Gruppe x Aufgabe“. Die Phantomschmerzpatienten empfanden während des Stressors „Freie Rede“ mehr Stress als die phantomschmerzfreien Patienten.

Die durchgeführte Arbeit ergibt Hinweise für periphere vasomotorische Aktivitätsdifferenzen zwischen den Stümpfen von Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen. Die beobachtete konsistente Kovariation des subjektiven Maßes Stress-Rating mit den Anstiegen der peripheren Aktivierungsindikatoren Herzrate und systolischer Blutdruck in Verbindung mit der Aufgabe „Freie Rede“ spiegelt darüber hinaus eine gruppenspezifische Hyperreagibilität der Phantomschmerzpatienten im Sinne erhöhter sympathischer Aktivierung beim Erinnern und Beschreiben des traumatischen Amputationsereignisses wider. Diese Hyperreagibilität deutet möglicherweise auf Unterschiede in der gedächtnisrelevanten Verarbeitung des traumatischen Amputationsereignisses zwischen Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen hin.

6 Literaturverzeichnis

Andre, J.M., Paysant, J., Martinet, N., Beis, J.M. & LeChapelain, L. (2001). Illusions of body normality in amputees and paraplegic patients. *Rev. Neurologique*, 157, 1237-1243

Angrilli, A. (1995). PSAAL: a LabVIEW program for data acquisition and analysis in psychophysiological experiments. *Behav. Res. Meth. Instrum. Comput.*, 27, 367-374

Angrilli, A. (1997). PSAAL-a LabVIEW program for psychophysiological research. *Instrum. Newslett.*, 9: A3

Angrilli, A. & Köster, U. (2000). Psychophysiological stress responses in amputees with and without phantom limb pain. *Physiology & Behaviour*, 68, 699-706

Appenzeller, O. & Bicknell, J.M. (1969). Effects of nervous system lesion on phantom experience in amputees. *Neurology*, 19, 141-161

Arena, J.G., Sherman, R.A., Bruno, G.M. & Young, T.R. (1989). Electromyographic recordings of 5 types of low back pain subjects and nonpatient controls in different positions. *Pain*, 37, 57-65

Arena, J.G., Sherman, R.A., Bruno, G.M. & Smith, J.D. (1990). The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlation data from six months pain logs. *J. Psychosom. Res.*, 34, 71-77

Azad, S.C. & Zieglgänsberger, W. (2003). What do we know about the state of chronic pain?. *Schmerz*, 17, 441-444

Azad, S.C., Hüge, V., Schöps, P., Hilf, C., Beyer, A., Dodt, H.-U., Rammes, G. & Zieglgänsberger, W. (2005). Endogenous cannabinoid system. Effect on neuronal plasticity and pain memory. *Schmerz*, 6, 521-527

Bach, S., Noreng, M.F. & Tjellden, N.U. (1988). Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*, 33, 297-301

Bansevicius, D., Westgaard, R.H. & Jensen, C. (1997). Mental stress of long duration: EMG activity, perceived tension, and pain development in pain-free subjects. *Headache*, 37, 499-510

Basbaum, A. (1996). Memories of pain. *Sci-Am-Med.*, 1996, 22-31

- Belleggia, G. & Birbaumer, N. (2001). Treatment of phantom limb pain with combined EMG and thermal biofeedback: a case report. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 26, 141-146
- Ben Abraham, R., Marouani, N., Kollender, Y., Meller, I. & Weinbroum, A.A. (2002). Dextromethorphan for phantom pain attenuation in cancer amputees: a double-blind crossover trial involving three patients. *Clinical J. of Pain*, 18, 282-285
- Ben Abraham, R., Marouani, N. & Weinbroum, A.A. (2003). Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Ann. Surg. Oncol.*, 10, 268-274
- Birbaumer, N. Flor, H., Lutzenberger, W. & Elbert, T. The corticalization of chronic pain. In: B. Bromm and J. Desmedt (Eds.), *From nociception to pain*. Raven Press, New York, 1995
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl., K., Töpfner, S., Grodd, W., Taub, E., & Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J. Neurosci.*, 17, 5503-5508
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (2002). *Biologische Psychologie*; 5. Aufl., Springer, Berlin
- Bloomquist, T. (2001). Amputation and phantom limb pain: A pain-prevention model. *AANA Journal*, 69, 211-217
- Bloomquist, T. (2004). Phantom limb pain. *Am. J. Nurs.*, 104, 13
- Bonvallet, M., Dell, P. & Hiebel, G. (1954). Tonus sympathetique et activite electrique corticale. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 6, 119-144
- Borsje, S., Bosmans, J.C., van der Schans, C.P., Geertzen, J.H. & Dijkstra, P.U. (2004). Phantom pain: a sensitivity analysis. *Disabil. Rehabil.*, 26, 905-910
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*; 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Brauer, C., Thomsen, J.F., Loft, I.P. & Mikkelsen, S. (2003). Can we rely on retrospective pain assessments?. *Am. J. Epidemiol.*, 157, 552-557
- Bruijnzeel, A.W., Stam, R., Croiset, G. & Wiegant, V.M. (2001). Long-term sensitisation of cardiovascular stress responses after a single stressful experience. *Physiology & Behaviour*, 73, 81-86
- Cameron, O.G. (ed.) (1994). *Adrenergic dysfunction and psychobiology*. American Psychiatric Press, Washington DC.

- Cannon, W.B. (1923). *Traumatic Shock*. New York: Appleton and Co.
- Carlen, P.L., Wall, P.D., Nadvorna, H. & Steinbach, T. (1978). Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology*, 28, 211-217
- Carlson, C.R., Okeson, J.P., Falace, D.A., Nitz, A.J., Curran, S.L. & Anderson, D. (1993). Comparison of psychologic and physiologic functioning between patients with masticatory muscle pain and matched controls. *J. Orofacial Pain*, 7, 15-22
- Cobb, C.R., deVries, H.A., Urban, R.T., Luekens, C.A. & Bagg, R.J. (1975). Electrical activity in muscle pain. *Am. J. Physical. Med.*, 54, 80-87
- Cohen, M.J., Swanson, G.A., Naliboff, B.D., Schandler, S.L. & McArthur, D.L. (1986). Comparison of electromyographic response patterns during posture and stress tasks in chronic low back pain patterns control. *J. Psychosom. Res.*, 30, 135-141
- Cohen, S.P., Christo, P.J. & Moroz, L. (2004). Pain management in trauma patients. *Am. J. Physical. Med. & Rehabil.*, 83, 142-161
- Cram, J.R. & Steger, J.L. (1983). EMG scanning in the diagnosis of chronic pain. *Biofeedback & Self-Regulation*, 8, 239-241
- Cronholm, B. (1951). Phantom limbs in amputees. A study of changes in the integration of centripetal impulses with special reference to referred sensations. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand. Suppl.*, 72, 1-310
- Dahlström, L., Carlsson, S.G., Nale, E.N. & Jansson, T.E. (1985). Stress-induced muscular activity in mandibular dysfunction: effects of biofeedback training. *J. Behav. Med.*, 8, 191-200
- Davis, R.W. (1993). Phantom sensation, phantom pain and stump pain. *Phys. Med. Rehabil.*, 74, 79-91
- Davis, M., Rainnie, D. & Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci.*, 17, 208-214
- Dertwinkel et al. (2002). Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of Ketamine – an observational study. *Acute Pain*, 4, 9-13
- Dettmers, C., Adler, T., Rzanny, R., van Schayck, R., Gaser, C., Weiss, T., Miltner, W.H., Bruckner, L. & Weiller, C. (2001). Increased excitability in the primary motor cortex and supplementary motor area in patients with phantom limb pain after upper limb amputation. *Neurosci. Lett.*, 307, 109-112

- Dijkstra, P.U., Geertzen, J.H.B., Stewart, R. & van der Schans, C.P. (2002). Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. *J. Pain Symptom Management*, 24, 578-585
- Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M., Wright, V., Branco, J.A. & Anderson, J.A. (1978). Studies with pain scales. *Ann. Rheum. Dis.* 37, 378-381
- Duffy, E. (1972). Activation. In N.S. Greenfield & R.A. Sternbach (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 577-622). New York: Holt
- Dworkin, B.R., Filewich, R.J., Miller, N.E., Craigmyle, N. & Pickering, T.G. (1979). Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: Implications for hypertension. *Science*, 205, 1299-1302
- Eich, E., Reeves, J.L., Jäger, B. & Graff-Radford, S.B. (1985). Memory for pain: relation between past and present pain intensity. *Pain*, 23, 375-380
- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W. & Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *NeuroReport* 5, 2593-2597
- Elbert, T. & Rockstroh, B. (2004). Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist*, 10, 129-141
- Ewalt, J.R., Randall, G.C. & Morris, H. (1947). The phantom limb. *Psychosom. Med.*, 9, 118-123
- Fahrenberg, J., Foerster, F. & Wilmers, F. (1993). Cardiovascular response to mental and physical tasks as predictors of ambulatory measurements. *J. Psychophysiol.*, 7, 275-289
- Feuerstein, M. (1986). Ambulatory monitoring of paraspinal skeletal muscle, autonomic and mood-pain interaction in chronic low back pain. *Health-Psychol.*, 4, 307-321
- Finger, S. & Hustwit, M.P. (2003). Five early accounts of phantom limb in context: Pare, Descartes, Lemos, Bell and Mitchell. *Neurosurgery*, 52, 675-686
- Finnoff, J. (2001). Differentiation and treatment of phantom sensation, phantom pain, and residual-limb pain. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 91, 23-33
- Fischer, A.A. & Chang, C.H. (1985). Electromyographic evidence of muscle spasm during sleep in patients with low back pain. *Clinical Journal of Pain*, 1, 147-154
- Fisher, C.M. (1999). Phantom erection after amputation of penis. Case description and review of the literature on phantoms. *Canadian J. Neurol. Sci.*, 26, 53-56

- Flor, H. & Turk, D.C. (1989). Psychophysiology of chronic pain: do chronic pain patients exhibit symptom-specific psychophysiological responses?. *Psychol. Bull.*, 105, 215-259
- Flor, H., Birbaumer, N. & Turk, D.C. (1990). The psychobiology of chronic pain. *Adv. Behav. Res. Ther*, 12, 47-84
- Flor, H., Birbaumer, N., Schulte, W. & Roos, R. (1991). Stress-related electromyographic responses in patients with chronic temporomandibular pain. *Pain*, 46, 145-152
- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M. & Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiol.*, 29, 452-460
- Flor, H. & Birbaumer, N. (1994). Acquisition of chronic pain: psychophysiological mechanisms. *Am. Pain Soc. J.*, 2, 118-127
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Birbaumer, N., Larbig, W. & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484
- Flor, H., Elbert, T., Muhlnickel, W., Pantev, C., Wienbruch, C., & Taub, E. (1998). Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp. Brain. Res.*, 119; 205-212
- Flor, H. & Birbaumer, N. (2000). Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 13, 561-564
- Flor, H., Muhlnickel, W., Karl, A., Denke, C., Grüsser, S., Kurth, R. & Taub, E. (2000). A neural substrate for nonpainful phantom limb phenomena. *Neuroreport*, 11, 1407-1411
- Flor, H. (2002a). The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *App. Psychophysiol. Biofeedback*, 27, 215-227
- Flor, H. (2002b). Phantom-limb pain: characteristics, causes and treatment. (Review). *Lancet. Neurology*, 1, 182-189
- Flor, H. (2002c). Painful memories. Can we train chronic pain patients to “forget” their pain? *EMBO Reports*, 3, 288-291
- Flor, H. (2003a). Cortical reorganization and chronic pain: implications for rehabilitation. (Review). *J. Rehabil. Med.*, 41, 66-72
- Flor, H. (2003b). Remapping somatosensory cortex after injury. *Advances Neurology*, 93, 195-204

- Flor, H. (2004). Visualisation of phantom- and backpain using imaging techniques. Implication for treatment. *Orthopäde*, 33, 553-557
- Förster, O. (1931). Über das Phantomglied. *Med. Klinik*, 27, 497-500
- Fordyce, W.E. Behavioral methods for chronic pain and illness, Mosby, St. Louis, 1976
- Frank, B. & Mogalle, H.A. (1985). Phantomerleben, Phantomschmerz, Stumpfschmerz, Studie an 165 Gliedmaßenamputierten unter besonderer Berücksichtigung physikalisch therapeutischer Maßnahmen. *Med. Diss.*, Hannover
- Franks, J.F., Olesen, A.S., Mikkelsen, S.S. & Borgbjerg, F.M. (1995). Ketamine in the management of intractable phantom pain. *Ugeskr. Laeg.*, 157, 3481-3482
- Fraser, C.M., Halligan, P.W., Robertson, I.H. & Kirker, S.G. (2001). Characterising phantom limb phenomena in upper limb amputees. *Prothetics Orthotics International*, 25, 235-242
- Frischenschlager, O. & Pucher, I. (2002). Psychological management of pain. *Disabil. & Rehabil.*, 24, 416-422
- Gallagher, P., Allen, D. & Maclachlan, M. (2001). Phantom limb pain and residual pain following lower limb amputation: a descriptive analysis. *Disabil. & Rehabil.*, 23, 522-530
- Gedney, J.J. & Logan, H. (2004). Memory for stress-associated acute pain. *J. Pain*, 5, 83-91
- Gehling, M. & Tryba, M. (2003). Prophylaxis of phantom pain: is regional analgesia ineffective?. *Schmerz*, 17, 11-19
- Geisser, M.E., Robinson, M.E. & Richardson, C. (1995). Series Analysis of the Relationship between Ambulatory EMG, Pain and Stress in Chronic Low Back Pain. *Biofeedback Selfregul.*, 20, 339-355
- Gellhorn, E. (1957). Autonomic imbalance and the hypothalamus. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Gramling, S.E., Grayson, R.L., Sullivan, T.N. & Schwartz, S. (1997). Schedule-induced masseter EMG in facial pain subjects vs. no-pain controls. *Physiology-Behavioural*, 61, 301-309
- Grossman, P., Karemaker, J. & Wieling, W. (1991). Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. *Psychophysiol.*, 28, 201-216

Grüsser, S.M., Winter, C., Muhlnickel, W., Denke, C., Karl, A., Villringer, K. & Flor, H. (2001a). The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neurosci.*, 102, 263-272

Grüsser, S.M., Winter, C., Schaefer, M., Fritzsche, K., Benhidjeb, T., Tunn, P., Schlag, P.M. & Flor, H. (2001b). Perceptual phenomena after unilateral arm amputation: a pre-post-surgical comparison. *Neurosci. Lett.*, 302, 13-16

Grüsser, S.M., Diers, M. & Flor, H. (2003). Phantom limb pain: aspects of neuroplasticity and intervention. *Anästhesiol., Intensivmed., Notfallmed., Schmerzth.*, 38, 762-76

Grüsser, S.M., Muhlnickel, W., Schaefer, M., Villringer, K., Christmann, C., Koeppel, C. & Flor, H. (2004). Remote activation of referred phantom sensation and cortical reorganization in human extremity amputees. *Exp. Brain Res.*, 154, 97-102

Harden, R.N., Houle, T.T., Green, S., Remble, T.A., Weinland, S.R., Colio, S., Lauzon, J. & Kuiken, T. (2005). Biofeedback in the treatment of phantom limb pain: a time-series analysis. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 30, 83-93

Hatch, J.P., Prihoda, T.J., Moore, P.J., Cyr-Provost, M., Borcharding, S., Boutros, N.N. & Seleshi, E. (1991). A naturalistic study of the relationships among electromyographic activity, psychological stress, and pain in ambulatory tension-type headache patients and headache-free controls. *Psychosom. Med.*, 53, 576-584

Haug, M. (2005). Postamputation phantom limb pain – comes the solution into view?. *Zentralblatt für Chirurgie*, 130, 55-59

Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Mujai, S., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y. & Takata, K. (1991). Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.*, 67, 199-204

Hayes, D., Armstrong-Brown, A. & Burstal, R. (2004). Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesthesia & Intensive Care*, 32, 330-338

Haynes, S.N., Gannon, L.R., Cuevas, J., Heiser, P., Hamilton, J. & Katranides, M. (1983). Assessment of muscle-contraction headache and nonheadache conditions. *Psychophysiol.*, 20, 393-399

Herman, J. (1998). Phantom limb: from medical knowledge to folk wisdom and back. *Ann. Intern. Med.*, 128, 76-78

Hill, A., Niven, C.A. & Knussen, C. (1995). The role of coping adjustment to phantom limb pain. *Pain*, 62, 79-86

Hillman, P. & Wall, P.D. (1969). Inhibitory and excitatory factors influencing the receptive fields of lamina 5 spinal cord cells. *Exp. Brain Res.*, 9, 284-306

Hirsh, J. & Bishop, B. (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing modulates heart rate. *Am. J. Physiol.*, 241, 620-629

Houghton, A.D., Nicholls, G., Houghton, A.L., Saadah, E. & McColl, L. (1994). Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 76, 22-25

Hoyt, W.H., Hunt, H.H., DePauw, M.A., Bard, D., Shaffer, F., Passias, J.N., Robbins, D.H., Runyon, D.G., Semrad, S.E., Symonds, J.T. & Watt, K.C. (1981). Electromyographic assessment of chronic low-back pain syndrome. *J. Am. Osteopathic Association*, 80, 728-730

Hunter, J.P., Katz, J. & Davis, K.D. (2005). Dissociation of phantom limb phenomena from stump tactile spatial acuity and sensory thresholds. *Brain*, 128, 308-320

Hursey, K.G., Holroyd, K.A., Penzien, D.B. & Holm, J.E. (1985). The influence of pain state on physiological reactivity of tension headache sufferers. *Headache*, 25, 79-84

Huse, E., Larbig, W., Flor, H. & Birbaumer, N. (2001a). The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*, 90, 47-55

Huse, E., Larbig, W., Birbaumer, N. & Flor, H. (2001b). Kortikale Reorganisation und Schmerz. Empirische Befunde und therapeutische Implikationen am Beispiel des Phantomschmerzes. *Schmerz*, 15, 131-137

Huse, E., Preissl, H., Larbig, W. & Birbaumer, N. (2001c). Phantom limb pain. *The Lancet*, 358, 1015

Huskisson, E.C. (1974). Measurement of pain. *Lancet*, 2, 1127-1131

Iida, R., Munakata, K., Suzuki, T., Saeki, S. & Ogawa, S. (2004). Reactivation of phantom limb pain immediately after cervical spinal decompression. *Anesthesiol.*, 101, 790-792

Jacobson, E. (1938). *Progressive Relaxation*. Chicago University Press, Chicago

Jäger, H. & Maier, C. (1992). Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain*, 48, 21-27

Jafari-Sabet, M. (2005). NMDA receptor antagonists antagonize the facilitatory effects of post-training intra-basolateral amygdala NMDA and physostigmine on passive avoidance learning. *European J. of Pharmacology*, 529, 122-128

Jahangiri, M., Bradley, J.W.P., Jayatunga, A.P. & Dark, C.H. (1994). Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 76, 393-405

Jain, A.: Kardiovaskuläre Reaktivität im Labor und im Feld. Eine komparative Studie zur Aussagekraft kardiovaskulärer Reaktivitätsparameter unter Feldbedingungen; Waxmann; Münster, (1994)

Jasnow, A.M., Cooper, M.A. & Huhman, K.L. (2004). N-methyl-D-aspartate receptors in the amygdala are necessary for the acquisition and expression of conditioned defeat. *Neuroscience*, 123, 625-634

Jayasinghe, W.J., Harding, R.H., Anderson, J.H.D. & Sweetman, B.J. (1978). An electromyographic investigation of postural fatigue in low back pain – A preliminary study. *Electromyography and clinical Neurophysiology*, 18, 191-198

Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., Allard, T. & Guic-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviourally controlled tactile stimulation. *J. Neurophysiol.*, 63, 82-104

Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1983). Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain*, 17, 243-256

Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1984). Non-painful phantom limb phenomena in amputees: incidence, clinical characteristics and temporal course. *Acta Neurol. Scand.*, 70, 407-414

Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1985). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*, 2, 267-278

Jensen, M.P., Karoly, P. & Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. *Pain*, 27, 117-126

Jensen, T.S. & Rasmussen, P. (1989). Phantom pain and related phenomena after amputation. In: P.D. Wall & R. Melzack (Hrsg.): *Textbook of Pain*, 2. Auflage, Churchill Livingstone, Edinburgh, 508-521

Jensen, M.P., Ehde, D.M., Hoffmann, A.J., Patterson, D.R., Czerniecki, J.M. & Robinson, L.R. (2002). Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain*, 95, 133-142

Jensen, M.P. (2003). The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *Pain*, 4, 2-21

- Ji, R.R., Kohno, T., Moore, K.A. & Woolf, C.J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.*, 26, 696-705
- Kamping, S., Lutkenhoner, B. & Knecht, S. (2004). Shifting of cortical somatosensory areas in a man with amelia. *Neuroreport*, 15, 2365-2368
- Kapel, L., Glarus, A.G. & McGlynn, F.D. (1989). Psychophysiological responses to stress in patients with myofascial pain-dysfunction syndrome. *J. Behav. Med.*, 12, 397-406
- Karl, A., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Cohen, L.G. & Flor, H. (2001). Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J. Neurosci.*, 21, 3609-3618
- Karl, A., Diers, M. & Flor, H. (2004a). P300-amplitudes in upper limb amputees with and without phantom limb pain in a visual oddball paradigm. *Pain*, 110, 40-48
- Karl, A., Muhlnickel, W., Kurth, R. & Flor, H. (2004b). Neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials in human upper extremity amputees with and without phantom limb pain. *Pain*, 110, 90-102
- Karmann, J. (1995). Veränderungen in der kortikalen Informationsverarbeitung bei Amputierten mit Phantomschmerzen. *Sozialwiss. Dissertation, Universität Tübingen*
- Katsuly-Liapis, I. & Georgakis, C.T. (1996). Pre-emptive extradural analgesia reduces the incidence of phantom pain in lower limb amputees. *Br. J. Anaesth.*, 76, A401
- Katz, J.O., Rugh, J.P., Hatch, J.P., Langlais, R.P., Terezhalmay, G.T. & Borchering, S.H. (1989). Effect of experimental stress on masseter and temporalis muscle activity in human subjects with temporomandibular disorders. *Arch. Oral Biol.*, 34, 393-398
- Katz, J. & Melzack, R. (1990). Pain memories in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 43, 319-336
- Katz, J. (1992a). Psychophysiological contributions to phantom limbs. *Can. J. Psychiatry*, 37, 282-298
- Katz, J. (1992b). Psychophysical correlates of phantom limb experience. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 55, 811-821
- Keil, G. (1990). So-called initial description of phantom pain by Ambroise Pare. *Fortschr. Med.*, 108, 62-66

- Kenshalo, D.R. & Douglass, D.K. (1995). The role of the cerebral cortex in the experience of pain. In: Bromm, B., Desmedt, J.E. (Eds.): *Advances in pain research and therapy*, Vol. 22. Raven Press, New York, pp. 21-34
- Kern, U., Martin, C., Schleicher, S. & Müller, H. (2004). Long-term treatment of phantom- and stump pain with Botulinum toxin type A over 12 months. A first clinical observation. *Nervenarzt*, 75, 336-340
- Kiefer, R., Wiech, K., Töpfer, S., Haerle, M., Schaller, H., Unertl, K. & Birbaumer, N. (2002). Continuous brachial plexus analgesia and NMDA-receptor blockade in early phantom limb pain: a report of two cases. *Pain Medicine*, 3, 156-160
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Hohling, C., Pantev, C., Birbaumer, N. & Taub, E. (1995). Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci. Lett.*, 201, 262-264
- Knecht, S., Henningsen, H., Hohling, C., Elbert, T., Flor, H., Pantev, C. & Taub, E. (1998). Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganisation after amputation. *Brain*, 121, 717-724
- Knecht, S. & Ringelstein, E.B. (1999). Neuronale Plastizität am Beispiel des somatosensorischen Systems. *Nervenarzt*, 70, 889-898
- Kooijman, C.M., Dijkstra, P.U., Geertzen, J.H., Elzinga, A., van der Schans, C.P. (2000). Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*, 87, 33-41
- Krainick, J.U. & Thoden, U. (1976). Schmerzphänomene bei Amputierten. Klinik, Deutungsversuche und Behandlungsmöglichkeiten. *Neurochirurgia*, 19, 72-80
- Krane, E.J. & Heller, L.B. (1995). The prevalence of phantom limb sensation and pain in pediatric amputees. *J. Pain & Symptom Manage.*, 10, 21-29
- Kravitz, E., Moore, M.E. & Glaros, A. (1981). Paralumbar muscle activity in chronic low back pain. *Archives of Physical medicine and Rehabilitation*, 62, 172-176
- Lacey, J.I. (1967). Somatic response patterning and stress: Some revisions of activation theory. In M.H. Appley & R. Trumbull (Eds.), *Psychological stress: Issues in research*. New York: Appleton-Century-Crofts
- Lacey, J.H. & Birtchnell, S.A. (1986). Body image and its disturbances. *J. Psychosom. Res.*, 30, 623-631

Lambert, A.W., Daschfield, A.K., Cosgrove, C., Wilkins, D.C., Walker, A.J. & Ashley, S. (2001). Randomized protective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. *Reg. Anesth. Pain. Med.*, 26, 316-321

Langguth, B., Eichhammer, P., Zowe, M., Kleinjung, T., Jacob, P., Binder, H., Sand, P. & Hajak, G. (2005). Altered motor cortex excitability in tinnitus patients: a hint at crossmodal plasticity. *Neurosci. Lett.*, 380, 326-329

Larbig, W., Montoya, P., Flor, H., Bilow, H., Weller, S. & Birbaumer, N. (1996). Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain*, 67, 275-283

Lazarus, R.S. (1981). Stress- und Stressbewältigung, in: Filipp, S.H. (Hrsg): *Kritische Lebensereignisse*, München: Urban & Schwarzenberg, 198-232

Lehrer, P.M. & Murphy, A.I. (1991). Stress reactivity and perception of pain among tension headache sufferers. *Behav. Res. Ther.*, 29, 61-69

Levitt, M. & Heybach, J.P. (1981). The deafferentation syndrome in genetically blind rats: a model of the painful phantom limb. *Pain*, 10, 67-73

Lipsey, M.W. (1990). *Design sensitivity: statistical power for experimental research*. Sage Publications, Newbury Park: CA

Livingston, W.K. (1938). Phantom limb pain. A report of ten cases in which it was treated by injections of procaine hydrochloride near the thoracic sympathetic ganglions. *Arch. Surg.*, 37, 353-370

Livingston, W.K. (1943). *Pain mechanisms*. New York: Plenum Press.

Loeser, J.D. & Ward, A. A. (1967). Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch. Neurol.* , 17, 629-636

Loeser, J.D., Ward, A.A. & White, L.E. (1968). Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. *J. Neurosurg.*, 29, 48-50

Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E. & Flor, H. (1999). Does use of myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain?. *Nat. Neurosci.*, 2, 501-502

Lotze, M., Flor, H., Grodd, W., Larbig, W. & Birbaumer, N. (2001). Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*, 124, 2268-2277

Lovullo, W. (1975). The cold pressure test and autonomic function: A review and integration. *Psychophysiology*, 12, 268-282

- Mackert, B.M., Sappok, T., Grüsser, S., Flor, H. & Curio, G. (2003). The eloquence of silent cortex: analysis of afferent input to deafferented cortex in arm amputees. *Neuroreport*, 14, 409-412
- Maier, C., Dertwinkel, R., Mansourian, N., Hosbach, I., Schwenkreis, P., Senne, I., Skipka, G., Zenz, M. & Tegenthoff, M. (2003). Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain - results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 103, 277-283
- Malmo, R.B. & Shagass, C. (1949). Physiologic study of symptom mechanisms in psychiatric patients under stress. *Psychosom. Med.*, 11, 25-29
- Malmo, R.B., Shagass, C. & Davis, F.H. (1949). Specificity of bodily reactions under stress. *Association of Research in Nervous and Mental Disorders*, 29, 231-261
- Malmo, R.B., Shagass, C. & Davis, F.H. (1950). Symptom specificity and bodily reactions during psychiatric interview. *Psychosom. Med.*, 12, 362-372
- Manning, B.H., Merin, N.M., Meng, I.D. & Amaral, D.G. (2001). Reduction in opioid-and cannabinoid-induced antinociception in rhesus monkeys after bilateral lesions of the amygdaloid complex. *J. Neurosci.*, 21, 8238-8246
- Marsland, A.R., Weeks, J.W.N., Atkinson, R.L. & Leong, M.G. (1982). Phantom limb pain: a case for beta blockers? *Pain*, 12, 295-297
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., DiMarzo, V. & Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418, 530-534
- Martin, W.J., Coffin, P.O., Attias, E., Balinsky, M., Tsou, K. & Walker, J.M. (1999). Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res.*, 822, 237-242
- Matzner, O. & Devor, M. (1987). Contrasting thermal sensitivity of spontaneously active A- and C-fibers in experimental nerve-end neuromas. *Pain*, 30, 373-384
- McVeigh, S.A. (2000). Phantom menace: the mystery of phantom limb pain: a case report and review of the literature. *University of Toronto Medical Journal*, 78, 22-24
- Melzack, R. (1978). Phantomschmerz. In: Melzack, R.: *Das Rätsel des Schmerzes*. Hippokrates, Stuttgart, 47-57
- Melzack, R. & Loeser, J.D. (1978). Phantom body in paraplegics: evidence for a central "pattern generating mechanism" for pain. *Pain*, 4, 195-210

- Melzack, R. (1981). Myofascial trigger points: relation to acupuncture and mechanisms of pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 62, 114-117
- Melzack, R. (1989a). Phantom limbs, the self and the brain. *Can. Psychol.*, 30, 1-16
- Melzack, R. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.*, 13, 88-92
- Melzack, R. (1992a). Phantom limb pain. (Review). *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, 4, 52-54
- Melzack, R. (1992b). Phantom limb. *Scient. Amer.*, April 1992. 120-126
- Melzack, R., Israel, R., Lacroix, R. & Schultz, G. (1997). Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain*, 120, 1603-1620
- Melzack, R.,Coderre, T.J., Katz, J. & Vaccarino, A.L. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann. of the New York Academy of Sciences*, 933, 157-174
- Mercuri, L.G., Olson, R.E. & Laskin, D.M. (1979). The specificity of response to experimental stress in patients with myofascial pain and dysfunction syndrome. *J. Dent. Res.*, 58, 1866-1871
- Meyer, E. (1923). Empfindungstäuschungen im Bereiche amputierter Glieder. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* , 68, 251-277
- Miller, D.J. (1985). Comparison of electromyographic activity in the lumbar paraspinal muscles of subjects with and without chronic low back pain. *Physical Therapy*, 65, 1347-1354
- Mitchell, S.W. (1872). Injuries of nerves and their consequences. *Lippincott's magazine of popular literature and science*, 8, 563-569
- Montgomery, G.T. & Rugh, J.D. (1990). Psychophysiological responsivity on a laboratory stress task: methodological implications for a stress-muscle hyperactivity pain model. *Biofeedback Self-Regul.*, 15, 121-134
- Montoya, P., Larbig, W., Grulke, N., Flor, H., Taub, E. & Birbaumer, N. (1997). The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain*, 72, 87-93
- Montoya, P., Ritter, K., Huse, E., Larbig, W., Braun, C., Topfner, S., Lutzenberger, W., Grodd, W., Flor, H. & Birbaumer, N. (1998). The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur. J. Neurosci.*, 10, 1095-1102

- Morley, S. (1985). An experimental investigation of some assumptions underpinning psychological treatments of migraine. *Beh. Res. Ther.*, 23, 65-74
- Moss, R. A. & Adams, H.E. (1984). Physiological reactions to stress in subjects with and without myofascial pain dysfunction symptoms. *Journals of Oral Rehabilitation*, 11, 219-232
- Moulton, B. & Spence, S.H. (1992). Site-specific muscle hyper-reactivity in musicians with occupational upper limb pain. *Behav. Res. Ther.*, 30, 375-386
- Neugebauer, V. & Li, W. (2002). Processing of nociceptive mechanical and thermal information in central amygdala neurons with knee-joint input. *J. Neurophysiol.*, 87, 103-112
- Nikolajsen, L., Hansen, C.L., Nielsen, J. Keller, J., Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T.S. (1996). The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*, 67, 69-77
- Nikolajsen, L., Ilkjær, S., Kroner, K., Christensen, J.H. & Jensen, T.S. (1997a). The influence of preamputation in pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain*, 72, 393-405
- Nikolajsen, L., Ilkjær, S., Christensen, J., Kroner, K., Jensen, T.S. (1997b). Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet*, 350, 1353-1357
- Nikolajsen, L., Staehelin, A. & Jensen, T. (2000). Phantom limb pain. *Pain*, 4, 166-170
- Nikolajsen, L. & Jensen, T.S. (2001). Phantom limb pain. *Br. J. Anaesth.*, 87, 107-116
- Nikolajsen, L. & Linvig, M. (2001). Phantom pain after amputation of extremities. *Ugeskr. Laeg.*, 163, 3338-3341
- Nyström, B. & Hagbarth, K.E. (1981). Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci. Lett.*, 27, 211-216
- Oakley, D.A., Whitman, L.G. & Halligan, P.W. (2002). Hypnotic imagery as a treatment for phantom limb pain: two case reports and a review. *Clin. Rehabil.*, 16, 368-377
- Ovechkin, A.M., Kukushkin, M.L., Gnezdilov, A.V. & Reshetniak, V.K. (1994). A clinical and experimental study of the role of long-lasting perioperative epidural anesthesia in the prevention of phantom limb pain. *Anestezil. Reanimatol.*, 40-42

Ovechkin, A.M., Kukushkin, M.L., Gnezdilov, A.V. & Reshetniak, V.K. (1995). Adequacy of amputation analgesia as a factor preventing the triggering of pain memory in the genesis of phantom pain syndrome. *Anesteziol. Reanimatol.*, 2, 56-59

Parkes, C.M. (1973). Factors determining the persistence of phantom pain in amputees. *J. Psychosom. Res.*, 17, 97-108

Paul, S.M., Zelman, D.C., Smith, M. & Miaskowski, C. (2005). Categorizing the severity of cancer pain: further exploration of the establishment of cutpoints. *Pain*, 113, 37-44

Paulson, P.E., Casey, K.L. & Morrow, T.J. (2002). Long-term changes in behaviour and regional cerebral blood flow associated with painful peripheral mononeuropathy in the rat. *Pain*, 95, 31-40

Pleger, B., Tegenthoff, M., Schwenkreis, P., Janssen, F., Ragert, P., Dinse, H.R., Volker, B., Zenz, M. & Maier, C. (2004). Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Experimental Brain Research*, 155, 115-119

Pöck, K. (1963). Zur Psychophysiologie der Phantomerlebnisse. *Nervenarzt*, 34, 241-256

Pucher, I., Kickingner, W. & Frischenschlager, O. (1999). Coping with amputation and phantom limb pain. *J. Psychosom. Res.*, 46, 379-383

Ramachandran, S.V. & Blakeslee, S. (2002). *Die blinde Frau, die sehen kann*. Rowohlt. Reinbek bei Hamburg

Riese, W. (1928). Über die sogenannte Phantomhand der Amputierten. *Dtsch. Z. Nervenheil.*, 101, 270-281

Rogan, M.T., Stäubli, U.V. & LeDoux, J.E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 390, 604-607

Rosen, B. & Lundborg, G. (2005). Training with a mirror in rehabilitation of the hand. *Scand. J. Plastic & Reconstructive Surg. & Hand Surg.*, 39, 104-108

Rothmund, Y., Grüsser, S.M., Liebeskind, U., Schlag, P.M. & Flor, H. (2004). Phantom phenomena in mastectomized patients and their relation to chronic and acute pre-mastectomy pain. *Pain*, 107, 140-146

Rüegg, J.C. (2001). *Psychosomatik, Psychotherapie und Gehirn – Neuronale Plastizität als Grundlage einer biopsychosozialen Medizin*. Schattauer, Stuttgart, NewYork

- Rygh, L.J., Tjolsen, A., Hole, K. & Svendsen, F. (2002). Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand. J. Psychol.*, 43, 153-159
- Sandkühler, J. (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 88, 113-118
- Schandry, R. (1996). *Lehrbuch Psychophysiologie*; 3. Aufl., Beltz PVU, Weinheim
- Schellhas, B. & Walschburger, P. (1989). Psychologische versus physikalische Belastungsbedingungen als Determinanten psychophysischer Regulationsprozesse. *Z. Exp. Angew. Psychol.*, 36, 610-633
- Schmid, H.J. (2000). Phantom nach Amputation – Übersicht, neue Erkenntnisse. *Praxis*, 89, 87-94
- Schneider, F., Habel, U., Holthusen, H., Kessler, C., Posse, S., Müller-Gärtner, H.W. & Arndt, J.O. (2001). Subjective ratings of pain correlate with subcortical- limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiol.*, 43, 175-185
- Schug, S.A., Burrell, R., Payne, J. & Tester, P. (1995). Pre-emptive epidural analgesia may prevent phantom limb pain. *Reg. Anesth.*, 20, 256
- Schwenkreis, P., Witscher, K., Janssen, F., Dertwinkel, R., Zenz, M., Malin, J.P. & Tegenthoff, M. (2000). Changes of cortical excitability in patients with upper limb amputation. *Neurosci. Lett.*, 293, 143-146
- Schwenkreis, P., Witscher, K., Janssen, F., Pleger, B., Dertwinkel, R., Zenz, M., Malin, J.P. & Tegenthoff, M. (2001). Assessment of reorganization in the sensorimotor cortex after upper limb amputation. *Clin. Neurophysiol.*, 112, 627-635
- Schwenkreis, P., Maier, C., Pleger, B., Mansourian, N., Dertwinkel, R., Malin, J.P., Tegenthoff, M. & Zenz, M. (2003). NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta Neurol. Scand.*, 108, 179-184
- Selye, H. (1957). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill
- Sherman, R.A., Gall, N. & Gormly, J. (1979). Treatment of phantom limb pain with muscular relaxation training to disrupt the pain-anxiety-tension circle. *Pain*, 6, 47-55
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. & Gall, N.G. (1980). A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain*, 8, 85-99
- Sherman, R.A. & Sherman, C.J. (1983). Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. *Am. J. Phys. Med.*, 62, 227-238

- Sherman, R.A. (1984). Direct evidence of a link between burning phantom pain and stump blood circulation: a case report. *Orthopedics*, 7, 1319-1320
- Sherman, R.A. (1985). Relationship between jaw pain and jaw muscle contraction level: underlying factors and treatment effectiveness. *J. Prosth. Dent.*, 54, 114-118
- Sherman, R.A. & Sherman, C.J. (1985). A comparison of phantom sensations among amputees whose amputations were of civilian and military origins. *Pain*, 21, 91-97
- Sherman, R.A. & Bruno, G.M. (1987). Concurrent variation of burning phantom limb and stump pain with near surface blood flow in the stump. *Orthopedics*, 10, 1395-1402
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. & Bruno, G.M. (1987). Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. *Pain*, 28, 285-295
- Sherman, R.A. (1989). Stump and phantom limb pain. *Neurologic Clinics*, 7, 249-264
- Sherman, R.A., Arena, J.G., Sherman, C.J. & Ernst, J.L. (1989). The mystery of phantom pain: growing evidence for psychophysiological mechanisms. *Biofeedback Self-Regul.*, 14, 267-280
- Sherman, R.A. & Arena, J.G. (1992). Phantom limb pain: Mechanisms, incidence, and treatment. *Crit. reviews in Physical and Rehabil. Med.* 4, 1-26
- Sherman, R.A., Griffin, V.D., Evans, C.B. & Grana, A.S. (1992b). Temporal relationships between changes in phantom limb pain intensity and changes in surface electromyogram of the residual limb. *Int. J. Psychophysiol.*, 13, 71-77
- Sherman, R.A. (1994a). What do we really know about phantom limb pain? *PainReviews*, 1, 261-274
- Sherman, R.A. (1994b). Phantom limb pain. Mechanism-based management. (Review). *Clin. Podiatr. Med. Surg.*, 11, 85-106
- Sherman, R.A. (1997). *Phantom Pain*. New York: Plenum Press.
- Shukla, G.D., Sahu, S.C., Tripahti, R.P. & Gupta, D.K. (1982a). A psychiatric study of amputees. *Br. J. Psychiatry*, 141, 50-53
- Shukla, G.D., Sahu, S.C., Tripahti, R.P. & Gupta, D.K. (1982b). Phantom limb: a phenomenological study. *Br. J. Psychiatry*, 141, 54-58
- Simmel, M. L. (1956). On phantom limbs. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 75, 637-647

- Sliosberg, A. (1948). *Les algies des amputes*. Masson, Paris
- Sorgo, W. (1951). *Der Phantomschmerz*. *Acta Neurochir.*, 1, 442-477
- Soros, P., Knecht, S., Bantel, C., Imai, T., Wusten, R., Pantev, C., Lutkenhoner, B., Burkle, H. & Henningsen, H. (2001). Functional reorganization of the human primary somatosensory cortex after acute pain demonstrated by magnetoencephalography. *Neurosci. Lett.*, 298, 195-198
- Spitzer, M., Bohler, P., Weisbrod, M & Kischka, U. (1995). A neural network model of phantom limbs. *Biol. Cybern.*, 72, 197-206
- Stam, R., Bruijnzeel, A.W. & Wiegant, V.M. (2000). Long-lasting stress sensitisation. *European Journal of Pharmacology*, 405, 217-224
- Stam, R., Ekkelenkamp, K., Frankhuijzen, A.C., Bruijnzeel, A.W., Akkermans, L.M. & Wiegant, V.M. (2002a). Long-lasting changes in central nervous system responsivity to colonic distention after stress in rats. *Gastroenterology*, 123, 1216-1225
- Stam, R., van Laar, T.J., Akkermans, L.M. & Wiegant, V.M. (2002b). Variability factors in the expression of stress-induced behavioural sensitisation. *Behavioural Brain Research*, 132, 69-76
- Stannard, C.F. & Porter, G.E. (1993). Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain*, 54, 227-230
- Stein, J.M. & Warfield, C.A. (1982). Phantom limb pain. *Hosp. Pract.*, 17, 166-171
- Steinbach, T.V., Nadvorna, H. & Arazi, D. (1982). A five year follow-up study of phantom limb pain in post traumatic amputees. *Scand. J. Rehab. Med.*, 14, 203-207
- Stetter, E. (1950). Zur Phänomenologie des Phantomgliedes. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 163, 141-171
- Stevens, J. *Intermediate statistics: a modern approach*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc. Hillsdale: NJ, 1990
- Stremmel, C., Sittl, R. & Eder, S. (2002). Phantomschmerzen nach Major-Amputationen – Pathogenese, Therapie und Ausblick. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 127, 2015-2020
- Thomas, L.J., Tiber, P.D. & Schireson, S. (1983). The effects of anxiety and frustration on muscular tension related to the temporomandibular joint syndrome. *Oral Surgery*, 5, 763

- Tinazzi, M., Valeriani, M., Moretto, G., Rosso, T., Nicolato, A., Fiaschi, A. & Aglioti, S.M. (2004). Plastic interactions between hand and face cortical representations in patients with trigeminal neuralgia: a somatosensory-evoked potentials study. *Neurosci.*, 127, 769-767
- Töpfner, S., Wiech, K., Kiefer, R.T., Unertl., K. & Birbaumer, N. (2001). Phantom limb pain: a report of two cases. *Eur. J. Pain*, 5, 449-455
- Turpin, G. (1990). Ambulatory clinical psychophysiology: an introduction to techniques and methodological issues. *J. Psychophysiol.*, 4, 299-304
- Wade, N.J. & Finger, S. (2003). William Porterfield (ca. 1696-1771) and his phantom limb: an overlooked first self-report by a man of medicine. *Neurosurgery*, 52, 1196-1199
- Wall., P.D. & Gutnick, M. (1974). Ongoing activity in peripheral nerves; the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp. Neurol.*, 43, 580-593
- Wall, P.D. & Devor, M. (1983). Sensory afferent impulses originate from the dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain*, 17, 321-339
- Wallentin, G. (1956). Zur Frage der Objektivierung von Phantomschmerzen. *Wien. Med. Wschr.*, 106, 158-160
- Wartan, S.W., Hamann, W., Wedley, J.R. & McColl, I. (1997). Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *British J. of Anaesthesia*, 78, 652-659
- Weinstein, S.M. (1998). Phantom limb pain and related disorders. *Neurol. Clin.*, 16, 919-936
- Weiss, S.A. & Fishman, S. (1963). Extended and telescoped phantom limbs in unilateral amputees. *J. Abnorm. Soc. Psychol.*, 66, 489-497
- Weiss, T., Miltner, W.H., Huonker, R., Friedel, R., Schmidt, I. & Taub, E. (2000). Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp. Brain Res.*, 134, 199-203
- Whyte, A.S. & Niven, C.A. (2001) Variation in phantom limb pain: results of a diary study. *J. Pain & Symptom Management*, 22, 947-953
- Wiech, K., Preissl, H. & Birbaumer, N. (2000). Neuroimaging of chronic pain: phantom limb and musculoskeletal pain. *Scand. J. Rheumatol.*, 113, 13-18

Wiech, K., Töpfner, S. & Kiefer, R.T. (2002). Effects of early postoperative regional analgesia and memantine on phantom limb pain and cortical reorganization.

Wiech, K., Kiefer, R.T., Töpfner, S., Preissl, H., Braun, C., Unertl, K., Flor, H. & Birbaumer, N. (2004). A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth. Analg.*, 98, 408-413

Winter, C., Fritsche, K., Karl, A., Huse, E., Larbig, W., Grüsser, S.M. & Flor, H. (2001). The phantom and stump phenomena interview (PSPI). *Schmerz*, 15, 172-178

Woodhouse, A. (2005). Phantom limb sensation. *Clin. Exp. Pharmacology Physiology*, 32, 132-134

Wu, C.L., Tella, P., Staats, P.S., Vaslav, R., Kazim, D.A., Wesselmann, U. & Raja, S.N. (2002). Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomised double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiol.*, 96, 841-848

Yemm, R. (1969). Temporomandibular disorders and masseter muscle response to stress. *Br. Dent. J.*, 127, 508-510

Zhuo, M. (2001). No pain, no gains. *TheScientificWorldJournal*, 1, 204-206

Zhuo, M. (2004). Central plasticity in pathological pain. *Novartis Foundation Symposium*, 261, 132-145

Zieglgänsberger, W. & Tölle, T.R. (1993). The pharmacology of pain signalling. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 3, 611-618

Zimmermann, M. (2001). Pathobiology of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 429, 23-37

Zülch, K.J. (1964). Phantomgefühl und Phantomschmerz. *Med. Welt*, 35, 1809-1812

Einige der in der vorliegenden Dissertation verwendeten und diskutierten wissenschaftlichen Daten wurden in folgender Publikation veröffentlicht: Angrilli, A. & Köster, U. (2000). Psychophysiological stress responses in amputees with and without phantom limb pain. *Physiology & Behavior*, 68, 699-706.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Larbig für die Bereitstellung des Themas und seine engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Ausdrücklich danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Pedro Montoya (Departamento de Psicología / Universidad de las Islas Baleares / España), der diese Studie in vielfältiger Weise, insbesondere durch seine konstruktiven Beiträge zu Versuchsaufbau und -auswertung, unterstützte.

Die Durchführung der hier beschriebenen psychophysiologischen Untersuchungen wäre ohne den großzügigen Drittmittelgeld- und Stipendienggeber 'Deutsche Forschungsgemeinschaft' nicht möglich gewesen.

Persönliche Daten

Uwe Johannes Köster - geboren am 07. Oktober 1961 um 01:00 in Weingarten bei Ravensburg (Ba.-Wü.) - vierfacher Vater (25|22|21|5 Jhr.) - 1,96 m groß - Libertär -

Bildung und Tätigkeitsschwerpunkt

25.06.1981 Allgemeine Hochschulreife / mathematisch-naturwissenschaftliches *Gymnasium Weingarten*. - [Schülersprecher von rund 1000 Schülern] -

1981-1982 Studium Generale / *Freies Hochschulkolleg Stuttgart* (Stipendiat der *Mahle-Stiftung GmbH*, Stuttgart). - [*inteGRAL*oge-Klavierpreis, 1982] -

1982-2007 **Interfakultäre Studien: Medizin (s.u.)**, Logik, Erkenntnistheorie, Informations-, Kognitions- und Neurowissenschaften an den *Universitäten Stuttgart/Konstanz/Hagen/Tübingen*. Promotion in Medizinischer Psychologie mit dem Prädikat magna cum laude / *Universität Tübingen*.

Studienbegleitend*: Strategie-Beratung: Prävention anthropologischer Fehleinschätzungen auf strategischem Feld (intuitionsbasierte Ideen- gebungen und seelenkundige Strategie-Rezepte 'that work'). - *CH

► **Studium der Humanmedizin**

1994-1996 Vorklinik / *Universität Tübingen*.

16.09.1996 Physikum / *Universität Tübingen*.

18.09.1997 Erstes Staatsexamen / *Universität Tübingen*.

22.09.1999 Zweites Staatsexamen / *Universität Tübingen* (deutschlandweit unter den Besten 20 % im viertägigen schriftlichen Examensteil).

1999-2000 PJ (psychiatrisch - chirurg. - internist.) / *Universitätsklinikum Tübingen*.

- [03.2000 Internationale Publikation: *Angrilli, A. & Köster, U. (2000). Psychophysiological stress responses in amputees with and without phantom limb pain. Physiology & Behaviour, 68, 699-706* (MEDLINE-geführt; USA)] -

14.11.2000 Drittes Staatsexamen (Abschluss nach Mindeststudienzeit) / *Univ. Tü.*

► **Ärztliche Zusatzqualifikation und Voll-Approbation**

2001-2003 Viertausend Stunden Psychologie-Ausbildung (Tiefen-, Persönlichkeits-, Systemische- und Verhaltens-Psychologie) / anerkannt von der *Landesärztekammer Baden-Württemberg*; zertifiziertes Facharzt-Curriculum.

03.06.2003 Ärztliche Voll-Approbation / *Regierungspräsidium Stuttgart*.