

„Sentio, ergo sum.“
Therapie somatosensorischer Beein-
trächtigungen
nach Schlaganfall.

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Philosophie
Der Philosophischen Fakultät III
Der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Michaela Adams (M.Sc.)
aus Wadern

Saarbrücken 2016

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Roland Brünken, Universität des Saarlandes

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Georg Kerkhoff, Universität des Saarlandes

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Thomas Schenk, Ludwig-Maximilians-
Universität München

Tag der Disputation: 01.07.2016

Zusammenfassung

Das somatosensorische System ist das einzige sensorische System, dessen Rezeptoren sich sowohl *im* als auch *auf* dem gesamten Körper befinden. Es ist als erstes unter allen sensorischen Systemen in der Lage, Sinneseindrücke intrahäutig zu verarbeiten. Die Funktionsfähigkeit der Somatosensorik ist äußerst alltagsrelevant. Sie ermöglicht uns, unsere Umgebung zu explorieren, Berührungen und Vibrationen wahrzunehmen, Objekte allein durch Ertasten zu identifizieren und adäquat auf Schmerzreize zu reagieren. Tiefer gelegene Rezeptoren in Sehnen und Gelenken liefern uns die notwendigen Informationen, um die exakte Position unseres Rumpfes und die Lage unserer Gliedmaßen im Raum zu lokalisieren. Es verwundert daher nicht, dass bis zu 80 % aller cerebrovasculären Schädigungen somatosensorische Funktionsdefizite wie Hypästhesien, Hypalgesien bzw. Missempfindungen und neuropathische Schmerzen nach sich ziehen (Klingner et al., 2012). Die Beeinträchtigungen können durch jede Art der Schädigung entlang des aufsteigenden Vorderseiten- und Hinterstrangs zum somatosensorischen Cortex bzw. zum parietalen Assoziationscortex entstehen. Bei der Entwicklung neuropathischer Schmerzen scheint v. a. der Thalamus eine Schlüsselrolle zu spielen. Diese zentral bedingten Schmerzen zeigen eine äußerst hohe Tendenz zur Chronifizierung. Bei der taktilen Extinktion handelt es sich vermutlich nicht um ein rein primäres somatosensorisches Defizit, sondern um eine Störung höherer, nachgeschalteter Integrationsprozesse. In den ersten Wochen nach einem Schlaganfall können zwar Spontanremissionen sensibler Defizite beobachtet werden, in vielen Fällen persistieren die Symptome jedoch, verzögern die Rehabilitation und resultieren in einer chronischen Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (Kusoffsky et al., 1982; Van Stralen et al., 2011). So können somatosensible Schädigungen zu weiteren Verletzungen führen, etwa durch Anstoßen, Stürze oder Verbrennungen. Auch zärtliche Berührungen durch vertraute Menschen werden nach einem Schlaganfall manchmal als unangenehm oder sogar als schmerzhaft wahrgenommen (Hyperästhesien). Somatosensorische Beeinträchtigungen wirken sich somit im doppelten Sinne auf das Leben der Betroffenen aus: *primär* als somatosensorische Funktionsstörung und *sekundär* als Störung des emotional-körperlichen Empfindens und Befindens. Trotz der ausgesprochen hohen klinischen und all-

täglichen Relevanz (Sullivan & Hedman, 2008) existieren kaum standardisierte Untersuchungen und wirksame Therapien, die sich für den Klinikalltag eignen. Diese fehlenden Diagnosemöglichkeiten führen vermutlich zu einer Unterschätzung der Häufigkeit sensibler Funktionsdefizite (Klingner et al., 2012).

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigten in Abhängigkeit der Schädigungslokalisierung ein breites Spektrum an Symptomen: taktile Extinktionsphänomene nach rechtsseitigen Läsionen oder typische sensible Minus-symptome wie Taubheitsgefühle (Hemihypästhesien), einen Verlust des Vibrationsempfindens, ausgeprägte Missempfindungen wie Kribbelparästhesien und / oder fremdartige Gefühle in der betroffenen Körperseite, bis hin zu spontan einschließenden oder andauernden brennend-stechenden neuropathischen Schmerzen. Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher, geeignete neue Therapieansätze in der Behandlung von somatosensorischen Beeinträchtigungen, neuropathischen Schmerzen und der taktilen Extinktion zu erproben und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu evaluieren.

Studie 1 ist eine klinisch-experimentelle Pilotstudie, in der drei Patienten mit chronischen Missempfindungen und Sensibilitätsstörungen nach Schlaganfall ein dreiwöchiges, kombiniertes Therapieprogramm mit Spiegeltherapie und paralleler, subliminaler (unterschwelliger) galvanisch-vestibulärer Stimulation (GVS) durchliefen. Die drei Patienten erlebten dabei erstmals nach mehreren gescheiterten Therapieversuchen eine dauerhafte Linderung ihrer Symptomatik. Die drei Einzelfälle zeigen, dass repetitiv angewendete GVS in Kombination mit Spiegeltherapie als aktiv übendes Verfahren langanhaltende, schmerzhafte Missempfindungen derart lindert, sodass sie sich nicht mehr oder kaum noch negativ auf den Alltag auswirken.

In der zweiten, Placebo-kontrollierten Studie erhielten sechs Patienten mit somatosensorischen Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall eine 20-minütige Stimulation mit schwachen, elektrischen Gleichströmen. Verglichen mit 59 altersgematchten Normalpersonen zeigten sie vor der Stimulation deutliche somatosensible Defizite. Es konnte gezeigt werden, dass die GVS einen permanenten modulierenden Einfluss auf die untersuchten somatosensorischen Submodalitäten, nämlich eine Erhöhung der taktilen Berührungssensibilität, eine Verbesserung der Pallästhesie und der Zweipunktdiskrimination, hat. Eine

Modulation der pathologischen Temperaturdifferenz zwischen ipsiläsionaler und kontraläsionaler Körperseite konnte durch die einmalige Applikation von GVS nicht erreicht werden. Der modulierende Effekt der GVS auf die sensiblen Parameter zeigte sich nicht nur für die kontraläsionale, sondern auch für die ipsiläsionale Körperseite. Sowohl für die Patienten mit rechtshemisphärischen, als auch die Patienten mit linkshemisphärischen Schädigungen konnte mit dieser Studie nachgewiesen werden, dass GVS die untersuchten somatosensorischen Parameter nachhaltig beeinflusst, und dies auch über einen gewissen Zeitraum über die eigentliche Stimulation hinaus (20 Minuten).

In Studie 3 wurde die Modulierbarkeit der taktilen Extinktion bei 10 Patienten mit rechtshemisphärischen Schädigungen mithilfe repetitiver, peripherer Magnetstimulation (rPMS) der kontraläsionalen Hand im Vergleich zu kutaner Nackenmuskelvibration (NMV) untersucht. 11 altersgematchte gesunde Probanden dienten als Kontrolle. Patienten mit taktiler Extinktion können zwar einseitige, taktile Reize wahrnehmen, bei simultaner, beidseitiger Präsentation zweier Reize auf dem linken und rechten Handrücken vernachlässigen sie jedoch den kontraläsionalen Reiz. Für die 30-minütige Stimulation der kontraläsionalen Nackenmuskulatur (NMV) konnte keine Reduktion der taktilen Extinktion nachgewiesen werden, dagegen führte die 30-minütige rPMS über der Innervationszone der kontraläsionalen Handmuskulatur zu einer deutlichen Reduktion dieses Extinktionsphänomens.

Alle drei Pilotstudien zeigen ein deutliches Potenzial der verwendeten Stimulationsverfahren – GVS und rPMS – in der Behandlung sensibler Störungen. V. a. GVS scheint ein vielversprechendes Verfahren zu sein, das aufgrund seiner zahlreichen Vorteile gegenüber anderen Verfahren, u. a. der relativ leichten Handhabbarkeit im klinischen Alltag, mehr Berücksichtigung in der neurologischen Rehabilitation finden sollte. Dadurch könnte zukünftig die Diskrepanz zwischen dem steigenden Behandlungsbedarf für somatosensorische Beeinträchtigungen bei neurologischen Erkrankungen und den bislang kaum existenten und oft wenig wirksamen Therapieansätzen verringert werden.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Inhaltsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XII
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	6
2.1 Das somatosensorische System	6
2.1.1 Der somatosensorische Cortex	6
2.1.2 Die Unterteilung der Somatosensorik: Oberflächensensibilität und Propriozeption	8
2.1.3 Mechanorezeptoren der Haut	9
2.1.4 Weiterleitung und zentrale Verarbeitung somatosensorischer Informationen	11
2.1.5 Altersbedingte Veränderungen der Somatosensorik	13
2.1.6 Schädigungen des somatosensorischen Systems	14
2.1.7 Neuropathischer Schmerz	16
2.1.8 Pathophysiologie des zentralen neuropathischen Schmerzes.....	17
2.1.9 Die kortikale Reorganisation des somatosensorischen Systems.....	19
2.1.10 Taktile Extinktion.....	21
2.2 Diagnostik und Therapie somatosensorischer Defizite und taktiler Extinktion nach zentraler Schädigung	22
2.2.1 Diagnostikmethoden	22
2.2.2 Therapie: Somatosensible Aufgaben und Stimulationen	24
2.2.3 Spiegeltherapie.....	26
2.2.4 Behandlung neuropathischer Schmerzen.....	30
2.2.5 Therapie der taktilen Extinktion	31
2.3 Neuromodulation: galvanisch-vestibuläre Stimulation, Nacken- muskelvibration und repetitive, periphere Magnetstimulation	32
2.3.1 Nackenmuskelvibration und repetitive, periphere Magnetstimulation	32

2.3.2	Galvanisch-vestibuläre Stimulation.....	34
3	Studie 1: Galvanisch-vestibuläre Stimulation als Add-on-Verfahren bei der Behandlung somatosensorischer Störungen und Missempfindungen nach Schlaganfall: Drei Fallstudien.....	37
3.1	Zusammenfassung.....	37
3.2	Abstract.....	37
3.3	Einleitung.....	38
3.4	Beschreibung der kombinierten therapeutischen Intervention	39
3.4.1	Durchführung der galvanisch-vestibulären Stimulation.....	44
3.4.2	Durchführung des Spiegeltrainings.....	44
3.5	Fallbeschreibung H.B.	45
3.5.1	Beschreibung der Missempfindung.....	46
3.5.2	Somatosensorisches und motorisches Assessment.....	47
3.5.3	Therapeutische Intervention: H.B.	48
3.5.4	Ergebnisse.....	48
3.6	Fallbeschreibung I.R.....	50
3.6.1	Beschreibung der Missempfindung.....	51
3.6.2	Assessment	51
3.6.3	Therapeutische Intervention: I.R.....	53
3.6.4	Ergebnisse.....	53
3.7	Fallbeschreibung K.S.....	55
3.7.1	Beschreibung der Missempfindung.....	55
3.7.2	Assessment	55
3.7.3	Therapeutische Intervention: K.S.....	56
3.7.4	Ergebnisse.....	57
3.8	Diskussion und Ausblick.....	58
4	Studie 2: Modulation des geschädigten „fünften Sinns“ durch galvanisch-vestibuläre Stimulation.....	60
4.1	Zusammenfassung.....	60
4.2	Einleitung.....	61
4.3	Material & Methode	65
4.3.1	Probanden	65
4.3.2	Somatosensorische Testung	69

4.3.3	Galvanisch-vestibuläre Stimulation.....	72
4.3.4	Experimentelles Design	73
4.4	Ergebnisse.....	74
4.5	Diskussion.....	80
4.6	Anhang Studie 2.....	84
5	Studie 3: Repetitive, periphere Magnetstimulation zur Reduktion der taktilen Extinktion nach zerebraler Schädigung.	86
5.1	Zusammenfassung.....	86
5.2	Einleitung.....	87
5.3	Material und Methode	91
5.3.1	Probanden	91
5.3.2	Qualitativer Extinktionstest QET	91
5.3.3	Repetitive, periphere Magnetstimulation.....	94
5.3.4	Nackemuskelvibration.....	94
5.3.5	Experimentelles Design	96
5.4	Ergebnisse.....	97
5.5	Diskussion	99
6	Generelle Diskussion und Ausblick.....	101
7	Literaturverzeichnis.....	109
8	Curriculum Vitae	139
9	Vollständige Publikationsliste	142
10	Danksagung	144

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die dissertationsrelevanten Studien	5
Abbildung 2: Übersicht über die somatosensorischen Rindengebiete. Links: Lateralansicht des primären (SI) und sekundären somatosensorischen Cortex (SII)	7
Abbildung 3: Topographie und Entladungsrate der kutanen Mechanorezeptoren (Alzheimer, 2013).....	10
Abbildung 4: Weiterleitung und Verarbeitung der Information von Mechanorezeptoren im Hinterstrang (lemniskales System). Modifiziert nach Speckmann & Wittkowski (2012)	12
Abbildung 5: Weiterleitung und Verarbeitung thermo- und nozizeptiver Reize im Vorderseitenstrang (extralemniskales System). Modifiziert nach Speckmann & Wittkowski (2012)	13
Abbildung 6: Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen während GVS (Lobel et al., 1998).....	35
Abbildung 7: Signifikanter Anstieg des BOLD-Signals bei a) rechts- kathodaler/links-anodaler GVS und b) links-kathodaler/rechts-anodaler Stimulation (Fink et al., 2003)	35
Abbildung 8: GVS-Gerät und Platzierung der Elektroden am Mastoid (links). Schematische Darstellung des thalamo-kortikalen vestibulären Systems (rechts, modifiziert nach Utz et al., 2010)	41
Abbildung 9: Patient H.B.: Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen am linken Bein (linke Grafik). Rating der intensivsten Empfindungsstörungen / Missempfindungen vor der Therapie (Baseline 1 und Baseline 2), unmittelbar nach drei Wochen Treatment mit Spiegeltherapie und L-GVS (Post-Treatment) und Follow-up zwei Wochen nach dem Treatment (rechte Grafik).....	46
Abbildung 10: Anzahl der Missempfindungen bei H.B. unmittelbar vor und nach L-GVS sowie Follow-up zwei Wochen nach der Therapie (t1-10: Messzeitpunkt 1-10)	49
Abbildung 11: Patientin I.R.: Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen (linke Grafik). Rating der intensivsten Empfindungsstörungen / Missempfindungen vor der Therapie (Baseline	

1 und Baseline 2), unmittelbar zu Beginn des Treatments mit Spiegeltherapie und L-GVS (Treatment L-GVS) und Follow-up 19 Monate nach dem Treatment (rechte Grafik).....	52
Abbildung 12: Anzahl und Intensität der Missempfindungen bei I.R. vor der Kombinationsbehandlung mit L-GVS (t1 und t2) sowie Beginn mit der GVS (t3-t8) und Follow-up 19 Monate nach der Therapie	54
Abbildung 13: Patient K.S.: Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen (linke Grafik). Rating der intensivsten Empfindungsstörungen / Missempfindungen.....	56
Abbildung 14: Anzahl und Intensität der Missempfindungen bei K.S. vor (t1 und t2) und nach der Kombinationsbehandlung mit L-GVS (Post Treatment) sowie Follow-up nach der Therapie. t = Messzeitpunkt.....	57
Abbildung 15: MRT-Aufnahmen / Angiographie der sechs Patienten zur Läsionslokalisierung/Aneurysmalokalisierung (T1- und T2-gewichtet).....	67
Abbildung 16: Messpunkte für die Bestimmung der Oberflächensensibilität (blau), des Vibrationsempfindens (rot) und der Zweipunktdiskrimination (grün), Vorderansicht und Rückansicht.....	70
Abbildung 17: Experimentelles Design. Sens.Test = somatosensorische Testung, B1/B2 = somatosensorische Baseline-Testungen vor den Stimulationsbedingungen; on = Messung während L-GVS, R-GVS- bzw. Scheinstimulation, off = Messung 20 Minuten nach Stimulation.	74
Abbildung 18: Baseline-Werte der Oberflächensensibilität sowie unter Einfluss von Scheinstimulation und GVS-Stimulation; A: on = Messung während Stimulation; B: off = Messung 20 Minuten nach Stimulation	76
Abbildung 19: Baseline-Werte der Pallästhesie sowie unter Einfluss von Scheinstimulation und GVS-Stimulation; A: on = Messung während der Stimulation; B: off = Messung 20 Minuten nach Stimulation	78
Abbildung 20: Baseline-Werte der Zweipunktdiskrimination sowie unter Einfluss von Scheinstimulation und GVS-Stimulation; A: on = Messung während der Stimulation; B: off = Messung 20 Minuten nach Stimulation .	79
Abbildung 21: Platzierung der Doppelspule während der rPMS. Pfeil: Hauptstromrichtung des im Gewebe induzierten Stroms. Rote Linien:	

stimulierte Muskulatur und Innervationszone (modifiziert nach Heldmann et al., 2000).....	94
Abbildung 22: Übersicht über die Stimulationsparameter und die Platzierung des Vibrationsgerätes (Abbildung der hinteren Halsregion, aus Schünke, Schulte & Schuhmacher (2005). Prometheus, Lernatlas der Anatomie	95
Abbildung 23: Schematischer Überblick des experimentellen Designs über verschiedene Messzeitpunkte hinweg	96
Abbildung 24: Taktile Extinktion der linken Hand jeweils vor den Stimulationen (Baseline 1 und Baseline 2) und nach rPMS und NMV	98
Abbildung 25: Taktile Extinktion der rechten Hand jeweils vor den Stimulationen (Baseline 1 und Baseline 2) und nach rPMS und NMV	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die klinischen und demographischen Daten der drei Patienten.....	45
Tabelle 2: Übersicht über klinische und demographische Daten der sechs Patienten	66
Tabelle 3: Ergebnisse der Friedman-Tests.	75
Tabelle 4: Unterschiede zwischen GVS-Online-Effekt (on) und GVS-Nach-Effekt (off).	80
Tabelle 5: Post-hoc-Tests (Wilcoxon) für die Oberflächensensibilität der drei Stimulationsbedingungen.	84
Tabelle 6: Post-hoc-Tests (Wilcoxon) für die Zweipunktdiskrimination und Pallästhesie..	85
Tabelle 7: Zusammenfassung der klinischen und demographischen Daten von 10 Patienten mit rechtshemisphärischer Schädigung... ..	93

Abkürzungsverzeichnis

BOLD	Blood oxygenation level dependent
GVS	Galvanisch-vestibuläre Stimulation
CVS	Kalorisch-vestibuläre Stimulation
NMV	Nackenmuskelvibration
rPMS	repetitive, periphere Magnetstimulation
SI	primärer, somatosensorischer Cortex
SII	sekundärer, somatosensorischer Cortex
SWM	Semmes-Weinstein-Monofilamente
CRPS	Komplex regionales Schmerzsyndrom
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
rTMS	Repetitive, transkranielle Magnetstimulation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QET	Qualitativer Extinktionstest
FES	Funktionelle elektrische Stimulation

1 Einleitung

Somatosensorik (griech. soma = Körper, lat. sensus = Sinn) ist der Ursprung aller körperlichen Empfindungen. Bereits im Mutterleib entstehen taktile und propriozeptive Sinneseindrücke, die zur Entwicklung und Reifung der Somatosensorik vor allen anderen sensorischen Systemen beiträgt. Wie der Name bereits zum Ausdruck bringt, handelt es sich um das einzige System, dessen Rezeptoren sich über den gesamten Körper erstrecken. Entsprechend der Lage der Rezeptoren im Körper wird zwischen der Oberflächensensibilität, der Tiefensensibilität (Propriozeption) und der viszeralen Sensibilität (Enterozeption) unterschieden. Die Oberflächensensibilität entspricht dem klassischen fünften Sinn „Fühlen“. Die Funktionsfähigkeit des somatosensorischen Systems ist äußerst alltagsrelevant: bei jedem Schritt, bei jeder Berührung ist sie gefordert. Wie bei den meisten sensorischen Systemen unterliegt auch die Somatosensorik einem altersbedingten Abbau. Daneben kann eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen zu einem langsamen oder abrupten Verlust somatosensorischer Funktionen führen. Besonders cerebrovaskuläre Erkrankungen wie der Schlaganfall können ausgeprägte zentrale somatosensorische Funktionsverluste verursachen.

Der Schlaganfall befindet sich auf dem dritten Rang in der Mortalitätsstatistik westlicher Industrieländer und ist die häufigste Ursache für eine erworbene, dauerhafte Invalidität im Erwachsenenalter. Längst weiß man um die zunehmende Bedeutung der Erkrankung durch den demographischen Wandel unserer Gesellschaft. Bis zu 50-80 % aller Schlaganfall-Patienten leiden unter somatosensorischen Schädigungen (Carey et al., 1995; Klingner et al., 2012). Sie bedingen längere Krankenhausaufenthalte (Sommerfield & von Arbin, 2004) und sind mit einer verzögerten motorischen Rehabilitation assoziiert (Kusoffsky et al., 1982; La Joie et al., 1982, Scalha et al., 2011). Die somatosensorischen Ausfälle scheinen sich nicht nur auf die kontraläsionale Seite zu beschränken. In mehreren Studien wurden auch entsprechende ipsiläsionale Defizite gefunden (Nowak et al., 2007; Connell et al., 2008; Klingner et al., 2012). Typisch sind Symptome wie Hypästhesien und Parästhesien, aber auch zentraler neuropathischer Schmerz. Zentrale, neuropathische Schmerzen bzw. Missempfindungen zeigen

eine hohe Tendenz zur Chronifizierung, sind sehr schwer zu behandeln und wirken sich sehr negativ auf die Lebensqualität aus (Ludwig & Baron, 2005). Die Prävalenz bei Schlaganfall schwankt zwischen 1-12 % (Baron, 2006; Bogousslavsky et al., 1988; Anderson et al., 1995; Klit et al., 2009) und scheint bei Hirnstamminfarkten und Läsionen im Bereich des ventroposterioren Thalamus („Thalamussyndrom“) besonders hoch zu sein (MacGowan et al., 1997, Lampl et al., 2002).

Schädigungen, die zusätzlich den benachbarten posterioren Parietalcortex betreffen, können zu weiteren Störungen wie Neglect (Vernachlässigung der kontralateralen Raum- und / oder Körperhälfte) oder taktiler Extinktion führen. Die Beeinträchtigungen wurden häufiger nach rechts- als nach linkshemisphärischen Läsionen gefunden (Sterzi et al., 1993). Bei der taktilen Extinktion handelt es sich vermutlich weniger um ein primäres, somatosensorisches Defizit sondern um eine Störung höherer, nachgeschalteter Integrationsprozesse sensorischer Informationen (Karnath, 1988; Valler et al., 1994; Di Pelligrino & De Renzi, 1995; Duncan, 1996). Die Betroffenen sind in der Lage, einseitig dargebotene taktile Reize wahrzunehmen, bei simultaner beidseitiger Präsentation zweier Reize vernachlässigen sie aber den kontralateralen Reiz (Kerkhoff, 2001). Extinktion kann alle Modalitäten betreffen und ist häufig, jedoch nicht zwangsläufig mit räumlichem Neglect assoziiert (Jacobs et al., 2012; De Haan, Karnath, & Driver, 2012). Extinktion stellt wie die bisher genannten primären Schädigungen des somatosensorischen Systems einen negativen Prädiktor für die Erholung nach Schlaganfall dar (Rose et al., 1994). Deshalb ist es für diese genannten Störungsbilder von großer Bedeutung, geeignete Behandlungen zu entwickeln um einer Chronifizierung und einer anhaltenden Behinderung entgegen zu wirken.

Vor allem durch bildgebende Verfahren und tierexperimentelle Studien weiß man heute, dass das menschliche Gehirn eine enorme Reorganisationsfähigkeit nach zerebralen Schädigungen besitzt (Merzenich et al., 1984; Pons et al., 1991). Die Reorganisation ist nicht nur auf die Großhirnrinde beschränkt, sondern ist auch auf früheren Verarbeitungsebenen wie dem Hirnstamm und Thalamus nachweisbar. Daher ist es wichtig, dass entsprechende Therapieverfahren in der Neurorehabilitation den afferenten Zustrom erhöhen und verhaltens-

relevante Elemente enthalten. Die bisherigen Ansätze in der somatosensiblen Therapieforschung sind uneinheitlich und oft nicht im klinischen Alltag umsetzbar. Untersucht werden momentan v. a. sensorische Diskriminationsaufgaben (Carey et al., 1993, 2005, 2011) oder verschiedene aktive oder passive Stimulationen wie z. B. taktile (Cambier et al., 2003), elektrische (Burridge et al., 2002; Wu et al., 2005; Yozbatiran et al., 2006, Kattenstroth et al., 2012) oder thermale Stimulationsverfahren (Chen et al., 2005) sowie Stimulation mit Magnetfeldern (Klingner et al., 2012). Neben diesen Ansätzen hat sich die Spiegeltherapie sowohl als alleinige Therapie als auch in der Kombinations-Behandlung mit zusätzlichen Verfahren als wirkungsvoll erwiesen (z. B. Ramachandran & Altschuler, 2008; Accera et al., 2007; Kuys et al., 2012; Adams et al., 2015).

Untersuchungen an gesunden Erwachsenen und Patienten zeigen, dass vestibuläre Stimulationsverfahren somatosensorische Areale aktivieren. Dies ist vermutlich u. a. dadurch zu erklären, dass sich somatosensorische und vestibuläre Projektionen etwa im Bereich des parietalen Operculums teilweise überlappen (Bottini et al., 1994, 1995). Während die kalorisch-vestibuläre Stimulation (CVS) gut untersucht ist, gibt es nur wenige Studien zur GVS, die den therapeutischen Einfluss auf das somatosensorische System untersuchen. Der modulierende Effekt der GVS bei Neglect, Extinktion und räumlichen Störungen ist dagegen besser untersucht. Stimulationen des vestibulären Systems scheinen darüber hinaus einen modulierenden Effekt auf die somatosensorische Körperrepräsentation auszuüben (André et al., 2001; Le Chapelain et al., 2001; Lopez et al., 2008, 2010). Um die Wirkung der GVS auf somatosensorische Beeinträchtigungen bzw. Missempfindungen nach Schlaganfall zu untersuchen, haben wir in einer experimentellen Pilot-Studie (Studie 1) zwei Verfahren kombiniert: das bereits bewährte Spiegeltraining als aktiv übendes Element und die GVS als „Add-on-Verfahren“. Die Wirksamkeit dieses Behandlungsansatzes wird in der Studie an drei Fällen exemplarisch dargestellt. Eine aktuell laufende Studie soll das Potenzial dieser Therapie noch genauer und an größerer Fallzahl evaluieren. Dass die GVS in der Lage ist, die taktile Sensibilität zu erhöhen, wurde bisher lediglich in einer Studie an Gesunden untersucht (Ferré et al., 2013). Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es meines Wissens keine Studie, die den Einfluss einer wenige Minuten dauernden GVS auf primäre, somatosenso-

rische Defizite wie Hypästhesie, Hemianästhesie, Pallhypästhesie bei Patienten nach Schlaganfall untersucht. In Studie 2 wurde daher erstmalig geprüft, ob GVS bei Schlaganfall-Patienten in der Lage ist, spezifische Submodalitäten des somatosensorischen Systems (taktile Berührungssensibilität, Vibrationsempfinden und Zweipunktdiskrimination) vorübergehend während der Stimulation und über einen gewissen Zeitraum danach positiv zu beeinflussen.

In der Behandlung der taktilen bzw. somatosensorischen Extinktion haben sich bisher einige Stimulationsverfahren als geeignet herausgestellt, die v. a. bei der Neglect-Behandlung eingesetzt werden (für einen Überblick, siehe Kerkhoff & Schenk, 2012). Nur wenige Studien untersuchten jedoch Langzeiteffekte bei der Behandlung der taktilen Extinktion. Unsere Forschungsgruppe konnte erstmals langanhaltende Effekte der GVS zeigen (Schmidt et al., 2013a). Repetitive, periphere Magnetstimulation eignete sich in zwei Studien ebenfalls zur Reduktion der taktilen Extinktion (Heldmann et al., 2000; Kerkhoff, 2001). Neben diesen Verfahren könnte die transkutane Nackenmuskelvibration (NMV) als einfach anzuwendende und kostengünstige Stimulationsmethode ebenfalls geeignet sein, taktile Extinktion zu modulieren. Ihre Wirksamkeit in der Behandlung des multimodalen Neglects konnte mehrfach nachgewiesen werden (Ferber et al., 1998; Schindler et al., 2002, Johannsen et al. 2003). Deshalb wird in Studie 3 erstmals die Wirkung der kutanen NMV auf taktile Extinktionsphänomene untersucht und erneut das Potenzial der rPMS bei Patienten nach rechtshemisphärischen Schädigungen überprüft.

Es folgt zunächst ein theoretischer Überblick über das somatosensorische System und dessen Einbindung in kortikale und subkortikale Netzwerke, pathologische Veränderungen nach cerebrovaskulären Schädigungen und dessen kortikale Reorganisationsfähigkeit. Anschließend wird der aktuelle Forschungsstand zu Diagnostik und Therapie in den drei folgenden Bereichen erläutert: a) somatosensorische Defizite im Sinne einer Minussymptomatik, b) neuropathische Schmerzen (Plussymptomatik) und c) taktile Extinktion als Störung höherer Integrationsprozesse. Nach der Beschreibung der verschiedenen Stimulationsverfahren (GVS, rPMS, NMV) und deren Potenzial im Hinblick auf die Behandlung der genannten Störungsbilder, folgen die drei dissertationsrelevanten Studien (Abbildung 1). Den Studien folgt eine Diskussion über die Untersuchungser-

gebnisse dieser Arbeit mit Implikationen für die Neurorehabilitation nach Schlaganfall sowie offene Fragen bezüglich zukünftiger, möglicher Untersuchungsansätze in diesem Forschungsgebiet.

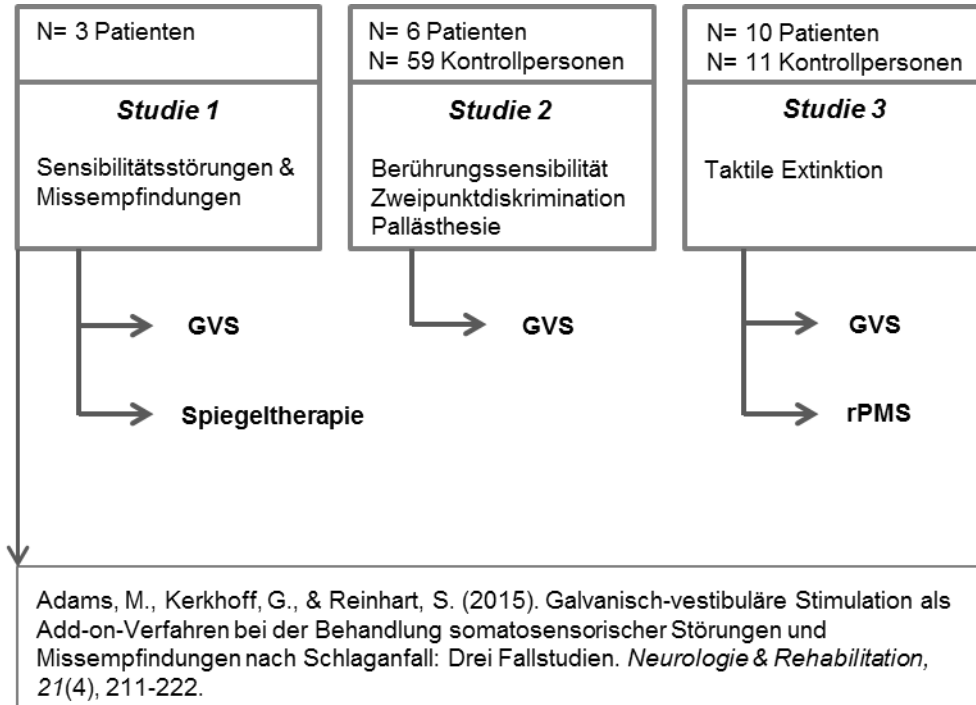


Abbildung 1: Übersicht über die drei dissertationsrelevanten Studien.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Das somatosensorische System

Im Gegensatz zu den anderen sensorischen Systemen, die ein einziges, spezifisches Sinnesorgan besitzen und allesamt im Kopf lokalisiert sind (z. B. Augen, Ohren, Nase), handelt es sich bei der Somatosensorik um ein weit verzweigtes Netzwerk verschiedener Submodalitäten, dessen Rezeptoren sich im und über den gesamten Körper verteilen.

2.1.1 Der somatosensorische Cortex

Der primäre somatosensorische Cortex (SI) befindet sich im Gyrus postcentralis des Parietallappens. Er lässt sich hinsichtlich seiner Funktionalität und seines cytoarchitektonischen Aufbaus in vier Rindengebiete Area 3a, 3b, 1 und 2 nach Brodmann einteilen (Abbildung 2). Der primäre somatosensorische Cortex erhält Projektionen vom ventrobasalen Thalamus und ist in erster Linie für die Erfassung, Lokalisation und Diskrimination von Sinneseindrücken verantwortlich. Ventrocaudal des SI schließt sich der supplementäre, somatosensorische Cortex (SII) an, er liegt im Bereich des parietalen Operculums und ist wesentlich kleiner als der primäre, somatosensorische Cortex. Im Gegensatz zu SI erhält er bilaterale Projektionen, d. h. Informationen beider Körperhälften. Hier wird insbesondere die Intensität eines Reizes codiert. Neben seinem afferenten Zustrom aus SI und dem Thalamus projiziert er selbst zum limbischen System, welches für die Generierung einer affektiven Reaktion beziehungsweise emotionale Bewertung im Hinblick auf sensorische Reize verantwortlich ist. Das primäre sensorische Projektionsareal weist eine somatotope Gliederung auf und wird nach Penfield und Rasmussen (1950) auch als sensibler Homunkulus bezeichnet. Die Organisation in somatotopen Karten bedeutet, dass jedes Hautareal des Körpers (Dermatom) entsprechend seiner Lage auf kortikaler Ebene repräsentiert wird. Dabei richtet sich die kortikale Repräsentation nicht nach den exakten anatomischen Größenverhältnissen, sondern ist abhängig von der sensorischen Dichte einer Körperregion. Während sich die Repräsentation der Beine und der Füße lateral an der Mantelkante befindet, befindet sich die Repräsentation des Gesichts und der Hände in der Mitte des Gyrus postcentralis. Die

beiden letzteren Körperareale weisen eine ausgeprägte, sensorische Dichte auf, weshalb sie im somatosensorischen Homunkulus übergroß repräsentiert sind.

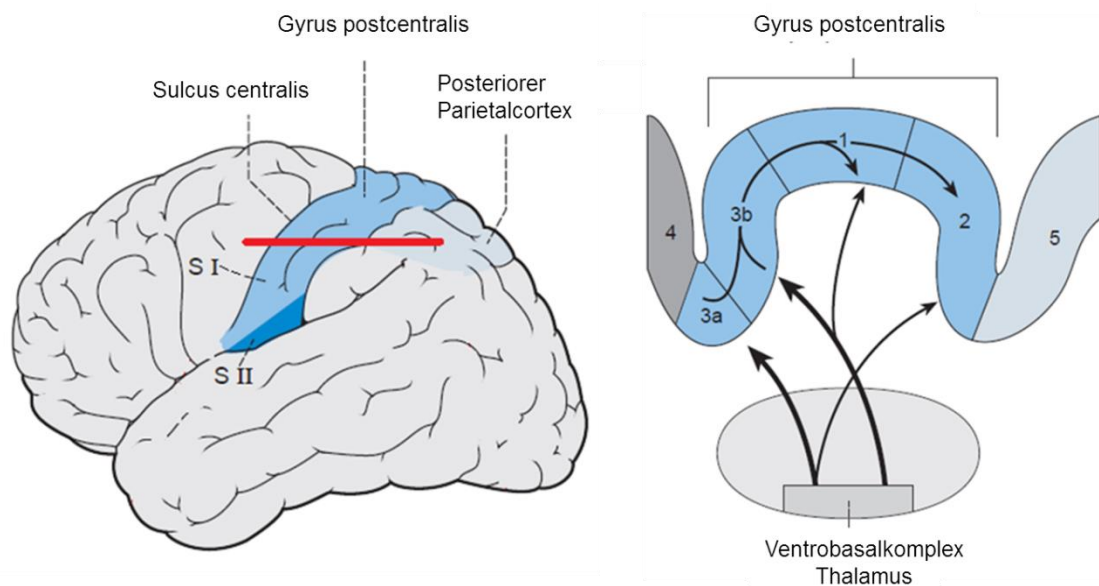


Abbildung 2: Übersicht über die somatosensorischen Rindengebiete. Links: Lateralansicht des primären (S I) und sekundären somatosensorischen Cortex (S II). Rechts: Parasagittalschnitt (entlang der roten Linie links) durch den somatosensorischen Cortex. Die Pfeile stellen die Projektionen zwischen dem Thalamus und S I sowie die intrakortikalen Verbindungen zwischen den Areae 3a, 3b, 1 & 2 nach Brodmann dar. Die Pfeildicke deutet die Stärke der einzelnen Projektionen an. Bei Area 4 handelt es sich um den motorischen Cortex, Area 5 ist Teil des assoziativen, posterioren Parietalkortex (modifiziert nach Alzheimer, 2013).

Neurone überproportional repräsentierter Körperregionen besitzen kleine receptive Felder, deren Bereiche sich nicht überlappen. Unter einem rezeptiven Feld versteht man das Körperareal, bei dessen Reizung ein Neuron erregt beziehungsweise gehemmt wird. Je kleiner die rezeptiven Felder sind, desto größer ist das räumliche Auflösungsvermögen des entsprechenden Hautareals. Die rezeptiven Felder nehmen an Größe zu, je weiter proximal sich eine Körperregion befindet und überlappen stärker. Neben dem primären Projektionsareal besitzt auch der Ventrobasalkomplex des Thalamus eine somatotop Gliederung. Die afferente Information aus den Hautrezeptoren wird in sogenannten Kolumnen (Neuronensäulen) verarbeitet. Sie ziehen als vertikale Säulen durch alle sechs Schichten des Kortex. Sie sind ebenfalls somatotop organisiert und

reagieren in Abhängigkeit des jeweiligen Rezeptortyps spezifisch auf bestimmte Submodalitäten.

2.1.2 Die Unterteilung der Somatosensorik: Oberflächensensibilität und Propriozeption

Die Somatosensibilität kann auf mehrere Arten klassifiziert werden. Untergliedert man sie entsprechend der Lage der Rezeptoren im Körper, kann man zwischen der Oberflächensensibilität, der Tiefensensibilität und der viszeralen Sensibilität (Enterozeption) unterscheiden. Die Oberflächensensibilität, auch als Mechanorezeption oder taktile Sensibilität bezeichnet, entspricht dem klassischen fünften Sinn „Fühlen“ (Meßlinger, 2005). Sie kann wiederum unterteilt werden in die epikritische Sensibilität und die protopathische Sensibilität. Die epikritische Sensibilität beinhaltet die Wahrnehmung von Druck, Berührung, Vibration und die „Kitzel-Empfindung“. Unter protopathischer Sensibilität wird die Schmerz- und Temperaturwahrnehmung (Nozi- und Thermozeption) zusammengefasst. Die Tiefensensibilität beziehungsweise Propriozeption bezeichnet Empfindungen, die über tiefer liegende Körperstrukturen vermittelt werden. Sie umfasst den Stellungssinn, den Bewegungssinn (Kinästhesie) und den Kraftsinn. Die Propriozeptoren befinden sich in Gelenkkapseln, Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorganen, zu einem geringen Teil auch in der Unterhaut. Der Stellungssinn liefert kontinuierlich Informationen über die Stellung des Körpers und der Extremitäten im Raum. Er ist dafür verantwortlich, dass z. B. trotz geschlossener Augen eine ziemlich genaue Einschätzung der Lage des eigenen Körpers möglich ist. Er wird durch Rezeptoren in Muskeln und Sehnen vermittelt. Unter dem Bewegungssinn versteht man die Fähigkeit, sowohl Richtung, Dauer als auch Geschwindigkeit einer Bewegung wahrzunehmen (Meßlinger, 2005). Dabei kann die Bewegung passiv von außen ausgeübt oder aktiv initiiert werden. Die Bewegungswahrnehmung ist an proximalen Gelenken ausgeprägter als an distalen Gelenken (Birbaumer & Schmidt, 2006). Der Kraftsinn beschreibt den Spannungszustand der Muskeln und Sehnen. Er dient der Abschätzung der benötigten Kraft, die aufgewendet werden muss, um eine Bewegung auszuführen (z. B. Greifbewegung).

2.1.3 Mechanorezeptoren der Haut

Die Haut wird von spezialisierten Rezeptoren beziehungsweise Sensoren innerviert, die für die Weiterleitung taktiler Empfindungen zuständig sind. In Abhängigkeit von ihrem Adaptionsverhalten gegenüber Druck- und Berührungsreizen unterscheidet man zwischen schnell adaptierenden RA-Rezeptoren (rapidly adapting) und langsam adaptierenden SA-Rezeptoren (slowly adapting). Bei einem statischen Druckreiz antworten die SA-Rezeptoren mit einem langanhaltenden Entladungsmuster, d. h. die Frequenz der Aktionspotenziale nimmt kaum ab. Im Gegensatz dazu nimmt bei den RA-Rezeptoren die anfängliche Entladungsrate sehr schnell ab. In der unbehaarten Haut finden sich Merkel-Tastzellen, Meissner-Körperchen, Ruffini-Körperchen und Vater-Pacini-Körperchen (Abbildung 3). Merkel-Tastzellen sind in der Basalschicht der Epidermis lokalisiert und werden aufgrund ihrer langsamen Adaptationsgeschwindigkeit als SA-Rezeptoren bezeichnet. Sie reagieren auf sehr langsame Frequenzen (5-15 Hz). Sie werden am ehesten durch leichte, senkrecht auf die Haut wirkende Reize erregt. Sie sind damit am besten geeignet, die Stärke länger anhaltender Druck- und Berührungsreize zu vermitteln. Merkel-Tastzellen weisen aufgrund der geringen Größe ihrer rezeptiven Felder das größte räumliche Auflösungsvermögen unter den Mechanorezeptoren auf. Sie sind besonders geeignet für die Wahrnehmung von Form und Oberflächenbeschaffenheit von Objekten. Meissner-Körperchen finden sich nur in der unbehaarten oberflächlichen Dermis. Es handelt sich um hochempfindliche RA-Rezeptoren. Sie erfassen leichte Druckänderungen, reagieren auf niederfrequentes Vibrationsempfinden (20-50 Hz), sie detektieren am besten Geschwindigkeiten von Druck- und Berührungsreizen und spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Griffkraft-Kontrolle. Ruffini-Körperchen befinden sich in der behaarten und unbehaarten Dermis. Funktionell zählen sie zu den SA-Rezeptoren, sie adaptieren noch langsamer als Merkel-Zellen und reagieren vor allem auf Hautdehnung und Spannung. Aufgrund dieser Eigenschaft liefern sie bei Hautdehnung durch Gelenkbewegungen Informationen, die auch zur Wahrnehmung der Tiefensensibilität beitragen (kutane Propriozeption). Daneben messen sie auch die Intensität und Dauer eines Druckreizes. Vater-Pacini-Körperchen sind hochsensibel, extrem schnell adaptierende Rezeptoren in der tiefen Subkutis behaarter

und unbehaarter Haut, im subkutanen Fettgewebe, in der Knochenhaut, in Gelenkkapseln, Sehnen und Faszien der Muskeln. Sie sind auf die Aufnahme von Vibrationsreizen spezialisiert. Alle vier Rezeptortypen werden von schnell leitenden, myelinisierten A β -Nervenfasern gebildet. Neben diesen Rezeptoren finden sich in der Epidermis freie Nervenendigungen von unmyelinisierten C-Fasern beziehungsweise dünn myelinisierte A δ -Fasern. Niederschwellige C-afferente Fasern scheinen besonders bei angenehmen taktilen Reizen wie Berührung (z. B. Umarmen) erregt zu werden (Alzheimer, 2013). Bei den freien Nervenendigungen von hochschwelligem A δ - und C-Fasern handelt es sich vor allem um Thermo- und Nozizeptoren, die bei Wärme-, Kälteempfinden und schädigenden schmerzhaften äußeren Einflüssen erregt werden. Die marklosen C-afferenten Wärmerezeptoren liegen tiefer in der Haut als die von myelinisierten A δ -Fasern. In der behaarten Haut fehlen die Meissner-Körperchen. Stattdessen finden sich hier vor allem Haarfollikelrezeptoren, die die Aufgabe der Meissner-Körperchen übernehmen, sowie Merkel-Tastscheiben.

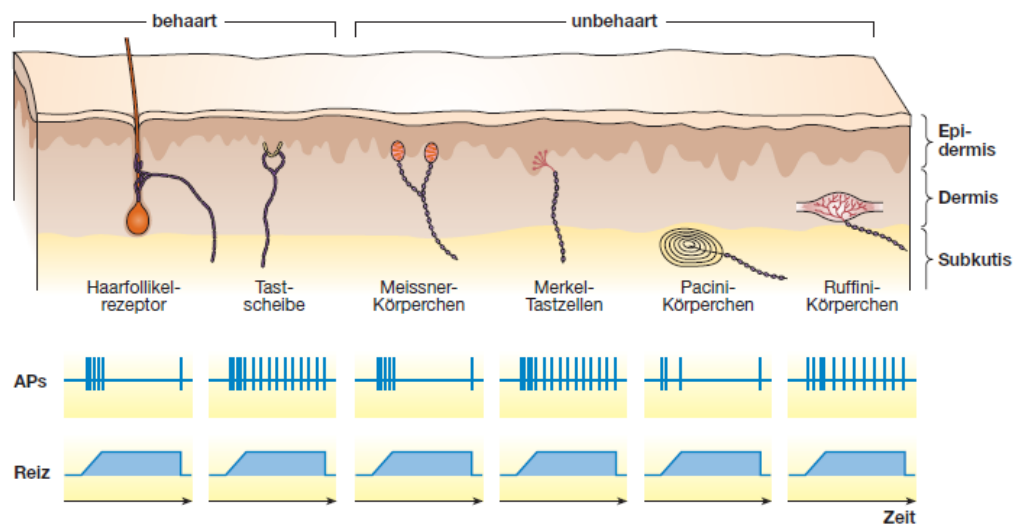


Abbildung 3: Topographie und Entladungsrate der kutanen Mechanorezeptoren (Alzheimer, 2013).

Die einzelnen Mechanorezeptoren unterscheiden sich in der Größe ihrer rezeptiven Felder. Die in den oberen Hautschichten lokalisierte Rezeptoren (Merkel-Tastzellen und Meissner-Körperchen) besitzen kleinere rezeptive Felder als die tiefer liegenden Ruffini- und Pacini-Körperchen. Die rezeptiven Felder sind umso kleiner in Hautregionen je größer die Dichte an Rezeptoren ist und damit

steigt das räumliche Auflösungsvermögen des entsprechenden Areals. Die Fingerbeere z. B. zeigt ein hohes räumliches Auflösungsvermögen, welches durch die Erfassung der Zweipunktschwelle messbar ist. Grund dafür ist die hohe Dichte von Merkel-Endigungen und Meissner-Körperchen. Die rezeptiven Felder sind hier klein und überlappen nicht.

2.1.4 Weiterleitung und zentrale Verarbeitung somatosensorischer Information

Die somatosensorische Verarbeitung kann in zwei anatomisch voneinander getrennte aufsteigende Bahnsysteme unterteilt werden, den Hinterstrang und den Vorderseitenstrang. Im Hinterstrang-System werden spezifische, propriozeptive und epikritische Reize verarbeitet, im Vorderseitenstrang-System findet die Verarbeitung eher unspezifischer, protopathischer Informationen statt (Haus, 2014). Die Afferenzen der Oberflächensensibilität und der Tiefensensibilität verlaufen im ipsilateralen Hinterstrangsystem über die Hinterstrangkerne Nucleus gracilis (Kern der oberen Extremität) und Nucleus cuneatus (Kern der unteren Extremität) in der Medulla oblongata. Sie kreuzen dort auf die Gegenseite und ziehen als Lemniscus medialis zu den ventrobasalen Kerngebieten des Thalamus (= lemniskales System). Der Ventrobasalkomplex des Thalamus, der aus dem Nucleus ventralis posterolateralis und Nucleus ventralis posteromedialis besteht ist somatotop organisiert und leitet seine Informationen weiter zu den vier Areae 3a, 3b, 1 und 2 des primären somatosensorischen Cortex im Gyrus postcentralis. Area 3a verarbeitet hauptsächlich die vom Ventrobasalkomplex kommenden propriozeptiven Informationen. Die Area 3b erhält größtenteils Informationen von kutanen SA- und RA-Rezeptoren, Area 1 erhält nur afferenten Zustrom von RA-Rezeptoren der Haut. Area 2 ist für Integration propriozeptiver und taktiler Information zuständig, die sie aus den Areae 3b und SI erhält. Der Area 2 schließt sich der posteriore assoziative Parietalcortex an, dessen Aufgabe die Integration propriozeptiver, taktiler und visueller Information ist. Afferenzen der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung kreuzen bereits auf Rückenmarksebene und steigen im Vorderseitenstrang (= extralemniskales System) kontralateral über den Tractus spinoreticularis und den Tractus spinothalamicus zum Hirnstamm beziehungsweise zum ventrobasalen und me-

dialen Thalamus hinauf. Diese thalamokortikalen Fasern werden nicht nur zum somatosensorischen Cortex weitergeleitet, sondern auch zum limbischen System und dem Gyrus cinguli, wodurch eine emotionale Bewertung von Hautreizen, insbesondere Schmerz möglich wird. Die Inselrinde erhält ebenfalls Projektionen aus den spezifischen Thalamuskernen, sie vermittelt integrativ zwischen medialem und lateralem System. Sensible Afferenzen des Gesichts werden zunächst separat über den Nervus trigeminus als Lemniscus trigeminalis zum ventrobasalen Thalamus und von dort zu höheren somatosensorischen Projektionsarealen geleitet (Abbildung 4 und Abbildung 5).

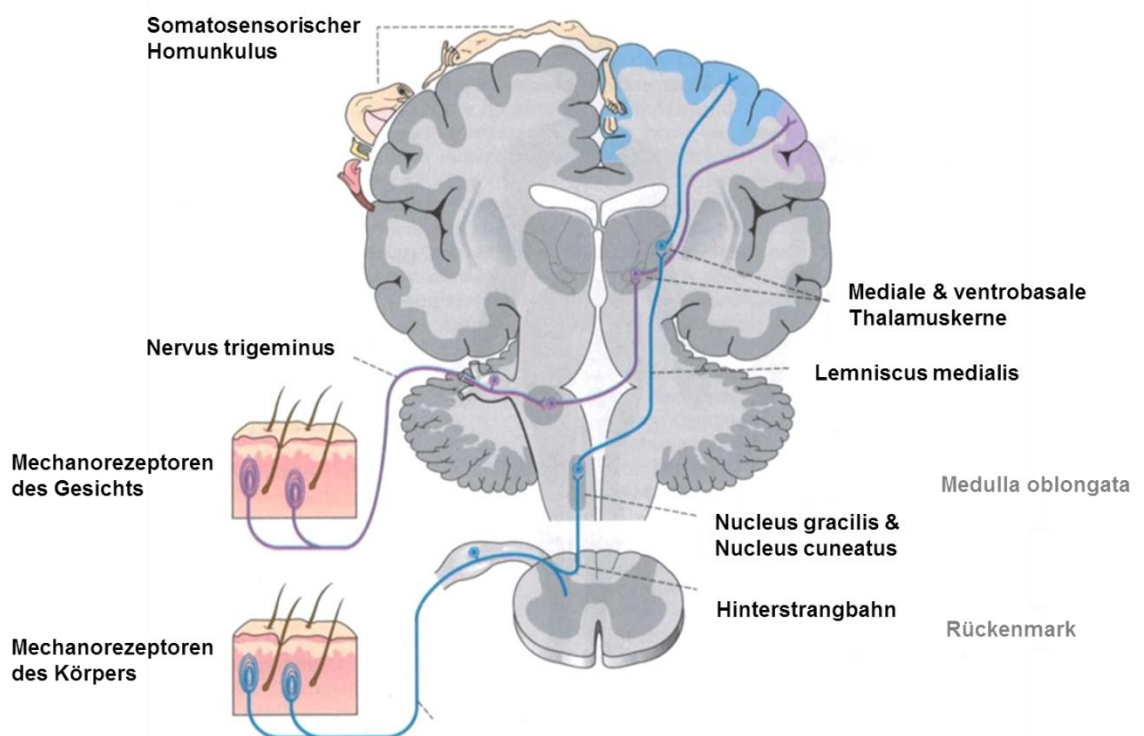


Abbildung 4: Weiterleitung und Verarbeitung der Information von Mechanorezeptoren im Hinterstrang (lemniskales System). Modifiziert nach Speckmann & Wittkowski (2012).

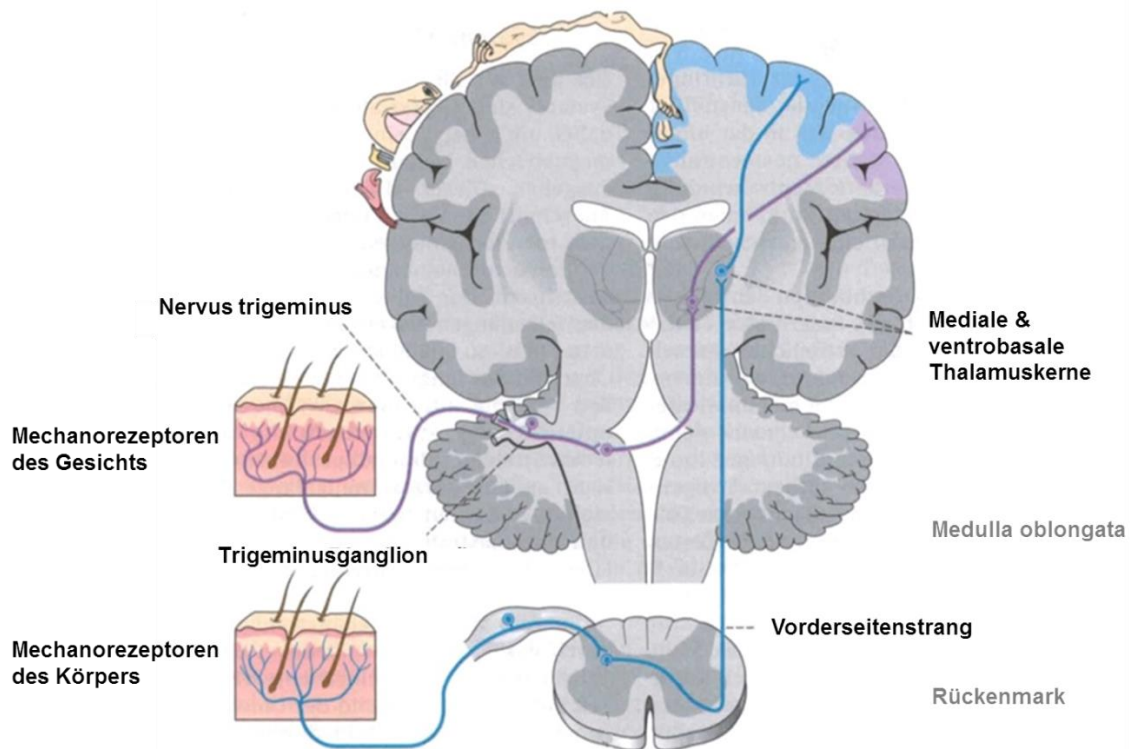


Abbildung 5: Weiterleitung und Verarbeitung thermo- und nozizeptiver Reize im Vorderseitenstrang (extralemniskales System). Modifiziert nach Speckmann & Wittkowski (2012).

2.1.5 Altersabhängige Veränderungen der Somatosensorik

Es wird mittlerweile davon ausgegangen, dass sich der fünfte Sinn, d. h. die Somatosensorik als erstes im Mutterleib entwickelt. Der Tastsinn und intrauterine Bewegungen spielen pränatal eine entscheidende Schlüsselrolle für die Entwicklung des Gehirns. Die Innervation der Haut des Säuglings beginnt bereits ab der 7. Schwangerschaftswoche. Auch die Somatotopie konfiguriert sich bereits früh in der Schwangerschaft. Nach der Geburt reifen die angelegten somatosensorischen Bahnen im peripheren Nervensystem durch zunehmende Myelinisierung innerhalb der ersten 12 Monate, während die Reifung im zentralen Nervensystem bis zum 5. - 8. Lebensjahr andauert (Treede, 2010). Diese frühen taktilen Wahrnehmungen und propriozeptiven Sinneseindrücke sind entscheidend für die Entwicklung eines Körperschemas und damit der Wahrnehmung unserer Körpergrenzen (Royeen & Lane, 1998). Untersuchungen zu Veränderungen der Somatosensorik existieren nur wenige. Große, myelinisierte Fasern scheinen jedoch am ehesten von altersbedingten Abbauprozessen be-

troffen und v. a. Meissner-Körperchen unterliegen einem altersbedingten Verlust. So sind im Alter die Tast- und Berührungsschwellen deutlich höher, die vibrotaktile Sensitivität lässt deutlich nach (Perry, 2007) und ältere Erwachsene erzielen deutlich höhere Werte in der Zweipunktdiskrimination, was für eine Verschlechterung des räumlichen Auflösungsvermögens der Haut spricht (Stevens et al., 1996). Die Somatotopie bleibt jedoch über die Lebensspanne plastisch modulierbar, was sich in der kortikalen Reorganisation durch Lernprozesse und durch zentrale Schädigungen widerspiegelt.

2.1.6 Schädigungen des somatosensorischen Systems

Zentrale, somatosensorische Beeinträchtigungen sind sehr häufig nach einem Schlaganfall anzutreffen. Die Prävalenz liegt bei bis zu 80 % (Klingner et al., 2012). Trotzdem werden sensible Leistungen immer noch viel zu selten oder in zu geringem Umfang untersucht (Carey, 1995; Yekutiel, 2000). Dabei ist ihre Funktionsfähigkeit äußerst alltagsrelevant z. B. beim Gehen, der Exploration der Umgebung und Greifbewegungen oder Ertasten von Objekten. Ein Verlust oder eine Einschränkung dieser Leistungen führt zu längeren Krankenhausaufenthalten (Sommerfield & von Arbin, 2004) und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus. In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen reduzierter Sensibilität und einer verzögerten motorischer Rehabilitation gefunden (Kusoffsky et al., 1982; La Joie et al., 1982).

Ausgedehnte Mediainfarkte ziehen neben Hemiparese in der Regel massive Sensibilitätsstörungen nach sich, da der Gyrus postcentralis durch die Arteria cerebri media versorgt wird. Jede Schädigung entlang des aufsteigenden Hinterstrangsystems und des Vorderseitenstrangs zum somatosensorischen Cortex bzw. zum parietalen Assoziationscortex wie z. B. Hirnstamm- oder Thalamusinfarkte können zu Sensibilitätsdefiziten führen. Bei Thalamusinfarkten handelt es sich meist um lakunäre Infarkte im Bereich des ventroposterolateralen Kerns. Typische Symptome sind Taubheitsgefühle und Parästhesien, aber auch zentraler neuropathischer Schmerz. Auch andere Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Hirntumore oder Rückenmarksverletzungen können zu erheblichen Beeinträchtigungen der Somatosensorik führen. Je nach Läsionsort, kann das somatosensible Defizit erheblich in seinem Ausmaß variieren, die Proprio-

zeption scheint nicht ganz so häufig betroffen zu sein wie die Oberflächensensibilität (Tyson et al., 2007). Somatosensorische Beeinträchtigungen scheinen nach kortikalen Läsionen deutlich ausgeprägter zu sein als nach subkortikalen cerebrovaskulären Schädigungen (Holmgren et al., 1990). Große Läsionen im Bereich des somatosensorischen Cortex führen häufig zu einem Verlust der taktilen Sensibilität in entsprechenden Körperarealen der kontralateralen Körperseite (= primäre Sensibilitätsstörung). Die genaue Lokalisation von Berührungs-, Schmerz- und Temperaturreizen ist nicht mehr gegeben, stereognostische und propriozeptive Leistungen sind ebenfalls eingeschränkt. Bei einer isolierten Läsion des sekundären, somatosensorischen Cortex ist zwar die basale Sinneswahrnehmung möglich, jedoch resultiert häufig eine taktile Agnosie, die Unfähigkeit Objekte durch Ertasten zu erkennen. Ausfälle, die zusätzlich den benachbarten posterioren Parietalcortex betreffen, können zu weiteren Störungen wie Neglect (Vernachlässigung der kontralateralen Raum- und / oder Körperhälfte) oder taktiler Extinktion (Löschung des kontraläsionalen taktilen Reizes bei bilateraler Darbietung) führen. Die Beeinträchtigungen wurden häufiger nach rechts- als nach linkshemisphärischen Läsionen gefunden (Sterzi et al., 1993). Teile des anterioren und posterioren Parietalcortex sowie die Inselrinde scheinen gemeinsam ein Netzwerk zu bilden, welches für die Repräsentation, d. h. die Wahrnehmung des eigenen Körpers verantwortlich ist (Berlucchi & Aglioti, 1997; Melzack, 1990). Einige Läsionsstudien und Untersuchungen mithilfe bildgebender Verfahren liefern Evidenzen für diese Vermutung (Karnath et al., 2005; Farrer et al., 2003). Die somatosensorischen Ausfälle beschränken sich nicht nur auf die kontraläsionale Seite. In mehreren Studien wurden auch entsprechende ipsiläsionale Defizite gefunden (Connell et al., 2008; Kim & Choi-Kwon, 1996, Klingner et al., 2012). So fanden z. B. Nowak und Kollegen (2007) bilaterale Defizite in der Handfunktion nach unilateralen Infarkten im Medialstromgebiet. Ein sensorisches Defizit kann deutlich die motorische Rehabilitation behindern (Kusoffsky et al., 1982; La Joie 1982). Patienten mit Beeinträchtigungen in beiden Systemen besitzen die ungünstigste Rehabilitationsprognose (Stern, 1971; Patel, 2000; Rand et al., 2001; Han, 2002). Sensible Ausfallsymptome werden auch als Negativsymptome bezeichnet. Dazu zählen die Hypästhesie, Pallhypästhesie bzw. Apallästhesie, Hypalgesie und

Thermhypästhesie. Unter Hypästhesie versteht man eine reduzierte Wahrnehmung nicht schmerzhafter, taktiler Reize. Pallhypästhesie beschreibt ein reduziertes Vibrationsempfinden, Apallästhesie den kompletten Verlust des Vibrationsempfindens. Hypalgesie liegt dann vor, wenn ein Schmerzreiz (pinprick) nicht wahrgenommen wird, bei Thermhypästhesie ist das Empfinden für Wärme- oder Kältereize reduziert. Der komplette Verlust einer sensiblen Qualität wird als Anästhesie bezeichnet. Umgekehrt können aber auch durch Schädigungen in diesem sensorischen System gesteigerte schmerzhaft und nicht schmerzhaft Symptome (Kribbelparästhesien) entstehen. Meist findet sich eine Kombination aus Hypo- und Hypersensitivität. Hypersensible Wahrnehmungen werden auch als Positivsymptome beziehungsweise wenn schmerzbesetzt, als zentraler neuropathischer Schmerz bezeichnet.

2.1.7 Neuropathischer Schmerz

Neuropathische Schmerzen entstehen als direkte Konsequenz einer peripheren oder zentralen Schädigung im somatosensorischen System (Treede et al., 2008). Daher wird zwischen zentralen und peripheren neuropathischen Schmerzen unterschieden. Eine Schädigung im somatosensorischen System kann als notwendig aber nicht hinreichend für die Entwicklung einer Schmerzsymptomatik gesehen werden (Wasner et al., 2008). Neuropathische Schmerzen entwickeln sich auf der Basis ausgesprochen heterogener Ätiologien. Sie zeigen eine hohe Tendenz zur Chronifizierung, sind sehr schwer zu behandeln und wirken sich massiv auf die Lebensqualität aus (Ludwig & Baron, 2005). Zur Diagnose des neuropathischen Schmerzes wurde ein Stufenschema entwickelt, nach dem die Diagnose als gesichert gilt, wenn die Schmerzen eine für eine Schädigung des Zentralnervensystems plausible Topologie aufweisen, sich in der Anamnese ein zeitlicher und kausaler Zusammenhang zwischen der Erkrankung des somatosensorischen Systems und dem Schmerzsyndrom findet, sich eine relevante Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems mittels bildgebender Untersuchungen nachweisen lässt oder Negativzeichen beziehungsweise Positivzeichen, die topographisch mit dem Schmerzsyndrom korrespondieren, nachweisbar sind. Zentrale, neuropathische Schmerzen finden sich bei ca. 20 % aller Patienten mit Multipler Sklerose, die Prävalenzen

bei Schlaganfall schwanken zwischen 1-12 % (Baron, 2006; Bogousslavsky et al., 1988; Anderson et al., 1995; Klit et al., 2009). Die Auftretenswahrscheinlichkeit ist abhängig vom Läsionsort und scheint bei Hirnstamminfarkten und Läsionen im Bereich des ventroposterioren Thalamus („Thalamussyndrom“) besonders hoch zu sein (MacGowan et al., 1997, Lampl et al., 2002). Die Schmerzen können sich auf kleine Areale des Körpers wie z. B. die Ferse beschränken oder auch große Körperregionen, z. B. die Hälfte einer Körperseite einnehmen. In den meisten Fällen entwickeln sich die Schmerzen mit einer Verzögerung von wenigen Wochen oder Monaten (Nasreddine & Saver, 1997; Tasker, 2001). Charakteristisch sind Schmerzen, die entweder spontan einschließen (neuralgieformer Schmerz), brennende Dauerschmerzen oder evozierte Schmerzen. Letztere werden als Hyperalgesie oder Allodynie bezeichnet. Sie sind auslösbar durch nicht schmerzhaft, taktile Berührungen der Haut sowie Wärme- und Kältereize. Hyperalgesien und abnorme Temperaturwahrnehmungen finden sich bei 90 % der Patienten mit neuropathischem Schmerz (Leijon et al., 1989; Bowsher, 1996).

2.1.8 Pathophysiologie des zentralen neuropathischen Schmerzes

Eine der ersten Theorien zur Pathophysiologie des zentralen Schmerzes stammt von Head und Holmes aus dem Jahre 1911. Ihr Fokus lag auf der Untersuchung zentraler Schmerzen nach Läsionen des Thalamus. Sie stellten die „Disinhibitionstheorie des Thalamus“ auf und vermuteten, dass eine Läsion des lateralen Nucleus des Thalamus zu einer Disinhibition des medialen Nucleus führe. Das bedeutet, dass eine gestörte Balance zwischen medialem und lateralem Schmerzsystem vermutlich eine Ursache für zentrale Schmerzen darstellt. In ähnlicher Weise gehen Llinas und Kollegen (1999) von einer „thalamokortikalen Dysrhythmie“ aus, d. h. dass aufgrund von zentralen Schädigungen eine Dysbalance in den Projektionsbahnen zwischen Thalamus und kortikalen Strukturen entsteht und dadurch zentrale Schmerzen ausgelöst werden. Mehrere Forschungsgruppen konnten weiterhin eine pathologische Burst-Aktivität in medialen Gebieten des Thalamus finden (Jeanmonod et al., 1993; Lenz et al., 1994). In einer Läsions-Mapping-Studie von Sprenger und Kollegen (2012) war der ventrolaterale Nucleus ausschlaggebend für die Entwicklung von neuropathischem Schmerz.

thischen Schmerzen bei Patienten mit Thalamusschädigungen. Lenz und Kollegen (2004) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die elektrische Stimulation bestimmter lateraler und medialer Anteile des Thalamus Schmerzempfinden auslöste. Patienten mit zentralen Schmerzen nach Schlaganfall berichteten dabei vor allem Schmerzempfindungen von brennender Qualität (Lenz et al., 1998; Davis et al., 1996). Andere Forschungsgruppen fanden bei Personen mit zentralem Schmerz einen veränderten thalamischen Metabolismus (Iadarola et al., 1995) beziehungsweise eine thalamische Hyperaktivität während bei Patienten mit Hilfe von Berührungen bewusst ein Schmerzempfinden (Allodynie) provoziert wurde (Peyron et al., 1998). Sie fanden außerdem einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss im somatosensorischen Cortex, dem inferioren Parietallappen und der Insel. Die Aktivitätssteigerung im parietalen Assoziationscortex spricht ebenfalls für eine Störung in der kortikalen Integration (Schuh-Hofer & Treede, 2012). Diese Befunde deuten alle auf ungünstige plastische Veränderungsprozesse im lateralen Schmerzsystem nach zerebrovaskulären Schädigungen hin. Als weiterer pathophysiologischer Mechanismus wird eine zentrale Sensibilisierung in Betracht gezogen, die durch Läsionen in somatosensorischen Projektionsarealen zu Dysbalancen zwischen descendierender Schmerzhemmung und faszilitierendem Schmerzsystem führen (Vera-Portocarrero et al., 2006) und damit zur zentralen Schmerzentstehung beitragen und eine Chronifizierung begünstigen. Zusätzlich wurden neurochemische Auffälligkeiten berichtet (Klit et al., 2009). Sowohl im medialen als auch im lateralen Schmerzsystem wurde im PET-Scan eine reduzierte Opioid-Rezeptorverfügbarkeit kontralateral zur schmerzhaften Körperseite gefunden. Unklar ist jedoch, ob eine erhöhte Besetzung mit körpereigenen Opioiden, eine Down-Regulation oder ein Zellverlust im geschädigten Hirnareal ursächlich ist (Maarrawi et al., 2007). Durch den läsionsbedingten Verlust des normalen sensorischen Inputs könnte spontaner Schmerz auch durch eine Hyperexzitabilität in Neuronen des Thalamus oder des Cortex ausgelöst werden. Dieser fehlende afferente Zustrom zum somatosensorischen Cortex kann zu ungünstigen sekundären Reorganisationsprozessen führen, die das Gleichgewicht im nozizeptiven System beeinflussen (Schuh-Hofer & Treede, 2012) und die Basis für Sensibilitätsstörungen und dauerhafte, zentrale Schmerzen darstellen.

2.1.9 Die kortikale Reorganisation des somatosensorischen Systems

Das menschliche Gehirn besitzt eine enorme Reorganisationsfähigkeit nach zerebralen Schädigungen. Ein verstärkter afferenter Zustrom, z. B. durch Übung beziehungsweise ein Fehlen afferenter Information hat enorme Auswirkungen auf die kortikale Repräsentation im somatosensorischen Homunkulus. Die Reorganisation beschränkt sich nicht nur auf den Cortex, sondern findet auch auf früheren Verarbeitungsebenen wie dem Hirnstamm und Thalamus statt. Hebb formulierte 1949 ein Modell, welches das Prinzip der neuronalen Plastizität beschreibt: „cells that fire together, wire together“. Das bedeutet, dass die Aktivität synaptischer Verbindungen im Cortex von der parallelen Aktivierung der prä- und postsynaptischen Neurone abhängig ist. Geht ein präsynaptischer Impuls dem Feuereignis eines postsynaptischen Neurons voraus, kommt es zur Langzeitpotenzierung, das heißt, die Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons bleibt für kurze Zeit erhöht. Das Prinzip wurde in einer Studie mit Affen gezeigt, denen Finger zusammengenäht wurden. Durch die tägliche Nutzung der Hand erhielten die Finger eine synchrone Stimulation. Dies führte dazu, dass die ursprünglich getrennten Repräsentationsfelder der einzelnen Finger miteinander „verschmolzen“ (Allard et al., 1991). Im Gegensatz dazu führt eine niederfrequente oder asynchrone Stimulation zu einer Langzeitdepression, d.h. die synaptische Aktivität wird herunterreguliert. Plastizitätsvermittelnde Mechanismen sind vielfältig und umfassen Dendritenwachstum, die Modulation beziehungsweise Stärkung synaptischer Effizienz und Aussprossung von Axonen. Merzenich und Kollegen konnten bereits in den achtziger Jahren in einer Reihe tierexperimenteller Studien plastische Veränderungen im somatosensorischen Cortex durch periphere Nervenläsionen nachweisen (Merzenich et al., 1984). Pons und Mitarbeiter (1991) nahmen bei Affen eine Deafferenzierung der vorderen Gliedmaße vor. Der Verlust der sensiblen Afferenzen führte zu einer Verkleinerung des kortikalen Repräsentationsareals und einer massiven Invasion durch das im somatosensorischen Homunkulus direkt benachbarte Repräsentationsareal der Hand. Die Neurone der deafferenzierten Areale von Hand und Arm reagierten anschließend auf die sensorische Stimulation des benachbarten Gesichtsareals. Das gleiche Phänomen konnten Ramachandran und Altschuler (2008) bei einem Patienten mit Armamputation feststellen. Der Patient fühlte bei

Stimulation des Gesichts auch eine Berührung an der fehlenden Hand. Das Phänomen, das die nicht mehr vorhandene Gliedmaße weiterhin lebhaft gespürt wird, wird als Phantom oder Phantomglied bezeichnet (Mitchell, 1872). Etwa 50-80 % dieser Patienten entwickeln Phantomschmerzen (Jensen & Nikolajsen, 1999). Phantomschmerz kann als eine spezielle Form des neuropathischen Schmerzes betrachtet werden. Die Qualität des Schmerzes wird meistens als brennend, stechend oder krampfend beschrieben. Die Ursache ist nicht eindeutig erklärt. Melzack schlug ein Modell supraspinaler Generierung von Phantomschmerz vor. Er postulierte die Existenz einer *Neuromatrix*, ein genetisch determiniertes Netzwerk von Neuronen in Teilen des Thalamus, des somatosensorischen Cortex, der Formatio Reticularis, des limbischen Systems und dem posterioren Parietalcortex. Sie bilden gemeinsam das anatomische Korrelat des Körperschemas. Diese Neuromatrix kann durch afferente Sensationen modifiziert werden. Solche afferente, sensorische Erfahrungen bilden ein charakteristisches neuronales Aktivierungsmuster, welches Melzack *Neurosignature* bezeichnet. Der durch Amputation ausbleibende sensorische Input führt zu einer Veränderung der Neurosignature, welche dann als Phantomschmerz wahrgenommen wird (Melzack 1978, 1992, 2001). Andere Forschungsgruppen gehen eher davon aus, dass es sich bei der Ursache des Phantomschmerzes um eine ungünstige kortikale Reorganisation nach Deafferenzierung handelt (Flor et al., 1995; Flor, 2002a, 2002b; Huse et al., 2001). So fanden Flor und Kollegen in ihrer MRT-Studie einen Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Grad der kortikalen Reorganisation (Flor et al., 1995).

Kortikale Reorganisationsprozesse nach Schlaganfall oder Amputation führen oft auch zu einer ausgesprochenen Vergrößerung des ipsilateralen Handareals, da diese Hand vermehrt Aufgaben der kontraläsionalen Seite übernimmt. Dabei besteht jedoch bei Schlaganfallpatienten die Gefahr, dass sie lernen die betroffene Hand beziehungsweise den betroffenen Arm nicht mehr zu benutzen. Dieser erlernte Nichtgebrauch („learned non-use“, Taub 1980) führt zu einem verringerten afferenten Zustrom und begünstigt damit pathologische, neuroplastische Veränderungen. Daher ist es wichtig, dass somatosensible Therapiean-

sätze auf die Wiederherstellung der ursprünglichen Topographie ausgerichtet sind und aktive übende, verhaltensrelevante Elemente enthalten.

2.1.10 Taktile Extinktion

Bei der taktilen Extinktion handelt es sich vermutlich weniger um ein primäres somatosensorisches Defizit sondern um eine Störung höherer, nachgeschalteter Integrationsprozesse (Karnath, 1988; Vallar et al., 1994; Di Pellegrino & De Renzi, 1995; Duncan, 1996). Die Betroffenen sind in der Lage, einseitig dargebotene taktile Reize wahrzunehmen, bei paralleler beidseitiger Präsentation zweier Reize vernachlässigen sie jedoch den kontralateralen Reiz (Kerkhoff, 2001). Berti und Kollegen konnten zeigen, dass sich das Defizit selbst dann vornehmlich auf die kontralaterale Seite auswirkt, wenn die Hände zuvor überkreuzt wurden (Berti et al., 1999). Taktile oder somatosensorische Extinktion tritt am häufigsten nach unilateralen, rechtshemisphärischen Schädigungen auf (Heldmann et al., 2000; Schwartz et al., 1977, 1979). Auf Basis bildgebender Verfahren gehen Karnath und Kollegen (1993) davon aus, dass Schädigungen im Bereich der temporo-parietalen Übergangsregion den wahrscheinlichsten Prädiktor für die Entwicklung von Extinktionsphänomenen darstellen. Extinktion kann alle Modalitäten betreffen und ist häufig mit räumlichem Neglect assoziiert (Jacobs et al., 2012; De Haan et al., 2012), weshalb in der Vergangenheit vielfach diskutiert wurde, ob es sich bei taktiler Extinktion um eine Komponente des Neglect-Syndroms handelt (Denny-Brown & Banker, 1959) oder als distinktes, klinisches Phänomen betrachtet werden sollte (Weinstein & Fiedland, 1977). Auch wenn räumlicher Neglect und Extinktion mit einer ähnlichen Inzidenz auftreten und beide Störungen in enger Beziehung zueinander stehen, gehen neuere Studien davon aus, dass sie funktionell und anatomisch voneinander dissoziierbar sind (Vallar et al., 1994; Becker & Karnath, 2007; Vessel et al., 2011). Das häufigere Auftreten von Extinktion nach rechtshemisphärischen Schädigungen und die überwiegend erhaltenen somatosensorischen Funktionen (Ward et al., 1994; Conci et al., 2009) sprechen gegen sensorische Theorien, wonach es sich bei der Extinktion um ein rein elementares, somatosensorisches Defizit handelt (Bender, 1952). Extinktion stellt genauso wie die bisher genannten primären Schädigungen des somatosensorischen Systems einen

negativen Prädiktor für die Erholung nach Schlaganfall dar (Rose et al., 1994). Deshalb ist es bei dieser Störung von genauso großer Bedeutung, geeignete Behandlungen zu entwickeln um einer Chronifizierung und einer anhaltenden Behinderung entgegen zu wirken.

2.2 Diagnostik und Therapie somatosensorischer Defizite und taktiler Extinktion nach zentraler Schädigung

2.2.1 Diagnostikmethoden

Trotz der ausgesprochen hohen klinischen Relevanz einer zentralen Schädigung im somatosensorischen System (Sullivan & Hedman, 2008) gibt es kaum standardisierte Untersuchungen, die sich für den klinischen Gebrauch eignen. Klingner und Kollegen (2012) gehen davon aus, dass die eingeschränkte Diagnostik vermutlich zu einer Unterschätzung der Häufigkeit somatosensorischer Funktionsdefizite führt. Die vielfältigen Alltagsbeeinträchtigungen und Gefahren, wie z. B. Verbrennungen der Haut oder Stürze durch fehlendes Feedback und eingeschränkte Wahrnehmungsfähigkeit machen die Notwendigkeit standardisierter diagnostischer Verfahren und die Therapie dieser Beeinträchtigungen deutlich. Die Gütekriterien bestehender Verfahren sind meist nicht ausreichend und es handelt sich teilweise um sehr subjektive Einschätzungen, die sich auf die Inter-Rater-Reliabilität auswirken (Tomasello et al. 1982; Carey et al., 1995; Lincoln et al., 1998; Winward et al., 2002). In einigen Studien werden nur sehr grobe, subjektive Skalen verwendet, die lediglich Sensibilität als normal, beeinträchtigt oder fehlend klassifizieren. Als Referenz für die beeinträchtigte Seite wird meist die ipsiläsionale Seite genutzt. Hier muss berücksichtigt werden, dass auch die ipsiläsionale Seite häufig – wenn auch leichter – mitbetroffen ist (Lincoln, 1991; Winward 1999). Auch Faktoren wie Störungen der Aufmerksamkeit und Sprache müssen berücksichtigt werden, da sie sich auf die Validität einer Untersuchung auswirken können. Die somatosensorische Untersuchung sollte sowohl Schädigungen des lemniskalen als auch des extralemniskalen Systems erfassen. In der Vergangenheit wurden am häufigsten die Berührungssensibilität und die Propriozeption untersucht (Winward, 1989). In den letzten Jahren kamen vermehrt multimodale Testbatterien zum Einsatz wie z. B.

das Nottingham Sensory Assessment (NSA, Lincoln et al., 1991) und das Rivermead Assessment of Somatosensory Performance (RASP, Winward et al., 2002). Beide Verfahren erheben den Anspruch, Beeinträchtigungen nach Schlaganfall und die Funktionserholung zu erfassen. Der NSA besteht aus mehreren Subtests wie z. B. Berührungssensibilität, Druckempfinden, Stereognosie und kinästhetische Wahrnehmung. Allerdings ist er zeitaufwändig und liefert keine zufriedenstellenden Gütekriterien. Das RASP besteht aus sieben Untertests, ist zeitökonomisch und weist eine zufriedenstellende Inter-Rater-Reliabilität auf. Jedoch werden spezielle Instrumente benötigt, um die einzelnen Tests durchzuführen. Die Quantitative Sensorische Testung (Rolke et al., 2006) ist ein Untersuchungsverfahren, das speziell für Patienten mit neuropathischen Schmerzen entwickelt wurde. Es besteht aus 7 Tests, die u. a. die Schwelle für Berührung, Druck und Vibration sowie Temperaturempfinden für beide Körperseiten misst. Während für die ersten drei Modalitäten relativ günstige Messinstrumente wie z. B. eine Stimmgabel verwendet werden können, werden auch teilweise sehr kostenintensive Messinstrumente benötigt z. B. für die Messung der Temperaturwahrnehmung. Außerdem ist die QST mit drei Stunden zu zeitaufwändig für den klinischen Alltag. Einige Forschungsgruppen haben ebenfalls eigene Testinstrumente entworfen (z. B. Carey et al., 1995, Schmidt et al., 2013a, 2013b) oder multimodale Testbatterien zusammengestellt (z. B. Yekutieli & Guttman, 1992; Smania et al., 2005; Chen et al., 2005; Yozbatiran et al., 2006). Carey und Kollegen entwickelten einen taktilen Diskriminationstest mit feinen, gestuften Plastikoberflächen und eine propriozeptive Diskriminationsaufgabe, bei der die Teilnehmer unterschiedliche Positionen des Handgelenks einschätzen sollten. Schmidt und Kollegen (2013a, 2013b) untersuchten die Propriozeption, genauer den Positionssinn für den Arm mit einem optoelektronischen Messgerät („arm position device“). Einer der am häufigsten erhobenen Tests nach kortikalen Läsionen ist die Zweipunktdiskrimination zur Messung des räumlichen Auflösungsvermögens (Dannenburg & Jones, 1993). Sie findet sich in den meisten somatosensorischen Testbatterien. Semmes-Weinstein-Monofilamente werden ebenfalls häufig als diagnostisches Instrument zur Untersuchung der Oberflächensensibilität eingesetzt. Es handelt sich um dünne Nylonfäden, die bei einer definierten Krafteinwirkung auf der Haut abknicken.

Somatosensibel evozierte Potenziale (SEPs) sind eine sehr zuverlässige Methode, Schädigungen in der somatosensiblen Modalität zu erfassen, mit ihrer Hilfe lassen sich auch Prognosen zur weiteren Genesung ableiten. Häufig sind aber entsprechende Apparaturen nicht vorhanden beziehungsweise die Messungen zu zeitintensiv. Daher ist die Unterscheidung zwischen elementarsensorischen Defiziten und extinktionsbedingten Phänomenen in der klinischen Praxis oft schwierig (Kerkhoff, 2004). Die traditionelle Messung der taktilen Extinktion ist sehr wenig sensitiv (Tucker & Bigler, 1989) und dient allenfalls einer groben Prüfung. Dabei berührt der Untersucher abwechselnd oder parallel den Handrücken des Patienten mit einem Pinsel oder dem Zeigefinger. Der Patient soll angeben, ob und auf welcher Seite er einen taktilen Reiz wahrgenommen hat. Ein sensitives Messverfahren wurde von Schwartz und Kollegen entwickelt, der Qualitative Extinktionstest (QET, Schwartz et al., 1977). Der Test erfordert neben der Wahrnehmung einer oberflächlichen Handberührung auch die Diskrimination sechs verschiedener Materialien wie z. B. Seide und Jute und stellt damit höhere Ansprüche an die Aufmerksamkeit als das traditionelle Verfahren.

2.2.2 Therapie: Somatosensible Aufgaben und Stimulationen

In der Vergangenheit lag der Fokus der Rehabilitation hauptsächlich auf dem Training motorischer Leistungen. Allmählich wird der Stellenwert somatosensorischer Beeinträchtigungen und deren massive Auswirkungen auf den Genesungsprozess wahrgenommen. Dies zeigt sich darin, dass sich gerade in den letzten Jahren mehrere Forschungsgruppen um eine standardisierte Diagnostik und Therapie bemühen. Dennoch sind es vergleichsweise wenige Ansätze, verglichen mit anderen Modalitäten wie z. B. im Rahmen der motorischen oder neurovisuellen Rehabilitation. Generell nutzen bisherige Verfahren vorwiegend sensorische Diskriminationsaufgaben (Carey et al., 1993, 2005, 2011) oder verschiedene aktive oder passive somatosensorische Stimulationen. Zu letzteren zählen z. B. taktile (Cambier et al., 2003), elektrische (Burrige et al., 2002; Yozbatiran et al., 2006), thermale Stimulationsverfahren (Chen et al., 2005) sowie Stimulation mit Magnetfeldern (Klingner et al., 2012). Frühe, kontrollierte Trainings-Studien an Primaten mit Schädigungen im somatosensorischen System zeigten, dass ein kombiniertes, hochfrequentes Training der Tiefensensibili-

tät, des Vibrationsempfindens, der Berührungssensibilität und der Zweipunkt-diskrimination zu einer Funktionserholung vieler diskriminativer Leistungen führte (Ruch et al., 1938; Schwartzman, 1971). In mehreren Studien untersuchten Carey und Mitarbeiter (1993, 2011) ein selbstentwickeltes Training, welches eine taktile Diskriminationsaufgabe und die propriozeptive Diskrimination verschiedener Handgelenksstellungen beinhaltete. Sie konnten eine signifikante Verbesserung in den trainierten Aufgaben feststellen, die auch nach fünf beziehungsweise sechs Monaten stabil blieb. Allerdings wurden die Trainingsaufgaben gleichzeitig als diagnostischen Tests verwendet, was eine Aussage bezüglich der Generalisierbarkeit der Verbesserungen erschwert und Übungseffekte nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Chen und Kollegen (2005) unterteilten Schlaganfallpatienten in zwei Interventionsgruppen. Eine Gruppe erhielt eine physiotherapeutische Standardbehandlung, die zweite Gruppe erhielt zusätzlich zur Standardbehandlung eine thermale Stimulation an der Hand. Die Applikation von Kälte- und Hitzereizen neben der Standardtherapie führte (gemessen mit Semmes-Weinstein-Monofilamenten) zu Verbesserungen der sensiblen Wahrnehmung und zu einem Anstieg motorischer Leistungen. Patienten mit rein „sensiblen Schlaganfällen“ wurden von Smania und Kollegen (2003) untersucht. Sie entwickelten ein sensorisches Trainingsprogramm bestehend aus taktilen Diskriminationsaufgaben (z. B. Sandpapier hinsichtlich unterschiedlicher Körnungen unterscheiden, die Diskrimination von unterschiedlich schweren Gewichten), Objekt-Rekognition, propriozeptive Leistungen (Diskrimination von Gelenkstellungen) sowie Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. ein Blatt falten und in einen Briefumschlag stecken). Die Patienten zeigten nach dem etwa 30-stündigen Training einen Zuwachs in somatosensorischen Leistungen. Die Untersuchungen wurden allerdings mit teilweise nicht standardisierten Messmethoden erfasst. Auch Yekutiel und Guttman (1993) stellten ein Trainingsprogramm mit unterschiedlichen Diskriminationsaufgaben (Unterscheidung von Form, Gewichten und Texturen) zusammen und führten ein sechswöchiges Training mit chronischen Schlaganfallpatienten durch. Auch sie fanden Verbesserungen in allen sensorischen Tests. Die Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen zeigten dabei geringere Zugewinne somatosensorischer Leistungen als linkshemisphärisch geschädigte Patienten. Cambier und Kolle-

gen (2003) nutzten eine passive Stimulationsmethode in Kombination mit konventioneller Physiotherapie zur Beeinflussung sensorischer Defizite. Bei den Patienten der Experimentalgruppe wurde neben der Standardtherapie zusätzlich eine intermittierende, pneumatische Kompression des kontraläsionalen Armes durchgeführt. Auch hier zeigte sich im NSA eine Verbesserung innerhalb der Experimentalgruppe. Die meisten Therapieansätze zielen auf die Behandlung der oberen Extremität. Nur wenige Studien untersuchen die Funktionserholung in der unteren Extremität. Ausschlaggebend dafür ist sehr wahrscheinlich die Tatsache, dass Einschränkungen in den Händen meist als gravierender empfunden werden, da es sich um den Körperabschnitt handelt, der für die haptische Wahrnehmung und die Unabhängigkeit bei Aufgaben des täglichen Lebens am wichtigsten ist. Nichtsdestotrotz ist die sensorische Integrität der Beine wichtig für ein selbstständiges Fortbewegen und beim Halten des Gleichgewichts bzw. bei Gewichtverlagerung im Stand. Hilier und Dunsford (2006) führten ein zweiwöchiges sensorisches Training für die untere Extremität durch. Basis des Trainings bildete das von Yekutiel und Guttman (1993) entwickelte Trainingsprogramm für die obere Extremität. Bei zwei von drei Schlaganfallpatienten konnten sie eine Verbesserung der Berührungssensibilität feststellen.

2.2.3 Spiegeltherapie

Ihren Ursprung hat die Spiegeltherapie in der Behandlung von Phantomempfindungen und -schmerzen nach Amputationen. Ramachandran, der als Erfinder der Spiegeltherapie gilt, hat die Behandlungsmethode auch für Schlaganfallpatienten mit motorischen Beeinträchtigungen vorgeschlagen. Umgesetzt wurde die Idee erstmals in einer Pilotstudie von Altschuler und Kollegen (1999) Ende der Neunziger Jahre. Inzwischen hat sich das Training am Spiegel als Standardtherapieverfahren in der motorischen Rehabilitation etabliert. Zahlreiche Studien belegen die positiven Effekte auf motorische Leistungen (Thieme et al., 2013). Ein Spiegel wird dabei so vor dem Patienten platziert, dass der betroffene, hemiparetische Arm nicht mehr hinter dem Spiegel sichtbar ist. Während des Trainings wird das Spiegelbild des gesunden (meist rechten) Armes beobachtet. Dabei entsteht der Eindruck, dass die im Spiegel verfolgten Bewegungen durch den betroffenen Arm initiiert werden. Wenn möglich, wird der beein-

trächtige Arm so gut wie möglich vom Patienten mitbewegt. Wenn die Restfunktionen des hemiparetischen Armes zu gering sind, kann der Therapeut bei der Bewegung assistieren oder die Bewegungen der betroffenen Extremität komplett ausführen. In einigen Studien wird der paretische Arm nicht mitbewegt. Ein Mitführen des Armes scheint aber für die Therapie sinnvoller, da dadurch zusätzlich taktil-kinästhetische propriozeptive Informationen generiert werden. Die Wirkweise der Spiegeltherapie ist bisher nicht eindeutig verstanden. Aktuell werden in der Forschung mehrere Erklärungsansätze diskutiert. In mehreren fMRT- und PET-Studien konnte gezeigt werden, dass eine Spiegelillusion zu einer erhöhten Aktivität in der kontralateralen Hemisphäre führt (Dohle et al., 2004; Lotze et al., 2006; Matthys et al., 2009). Die Aktivitätssteigerung befand sich vor allem im Bereich des Precuneus und des posterioren Gyrus cinguli. Der Precuneus bildet einen Teil des superioren Parietallappens. Beide Regionen sind mit dem Bewusstsein für das Selbst (Körperschema) und räumlicher Aufmerksamkeit assoziiert. Es wird außerdem vermutet, dass diese Aktivierungen im Zusammenhang mit den Spiegelneuronen stehen (Ramachandran et al., 2009, Rizzolatti et al., 2009). Das heißt, die Spiegelneuronen weisen nicht nur einen semantischen, sondern auch funktionellen Zusammenhang mit der Spiegeltherapie auf. Die Neurone wurden von Rizzolatti & Craighero (2004) durch Einzelzelleitungen am Gehirn von Makaken im ventralen prämotorischen Cortex aber auch im inferioren Parietalcortex (Fogassi et al. 1998; Gallese et al. 2002) und im posterioren Sulcus temporalis superior (Perrett et al., 1989) entdeckt. Sie zeigten sowohl dann Aktivität, wenn eine eigene Bewegung ausgeführt wird, als auch bei Beobachtungen einer Handlungsausführung bei anderen Individuen (Rizzolatti et al. 1996). Ertelt et al. (2007) konnten zeigen, dass die Beobachtung von motorischen Bewegungen von anderen Personen einen positiven Effekt auf die motorische Rehabilitation bei Schlaganfall-Patienten hatte. Deshalb sei es laut den Autoren plausibel, dass die Beobachtung der eigenen Bewegung durch einen Spiegel einen ähnlichen Effekt auf die Rehabilitation ausübt. Die Vermutung liegt nahe, dass das Spiegelneuronensystem auch einen modulierenden Effekt bei somatosensorischem Input hat (Rossi et al., 2002). Ein weiterer Erklärungsansatz zur Wirksamkeit der Spiegeltherapie bezieht sich auf die Vermutung, dass Schädigungen bestimmter kortikaler

Areale zu Veränderungen der internen Repräsentation des eigenen Körpers (Körperschema) führen (Reinersmann et al, 2011). Das Konzept des Körperschemas wurde erstmals 1912 von den Neurologen Head und Holmes mit Störungen der räumlichen Repräsentation nach Schädigungen des Parietallappens in Verbindung gebracht (Head & Holmes, 1911). Es handelt sich um ein multimodales physiologisches Konstrukt, das mithilfe von propriozeptiven, kinästhetischen, visuellen und taktilen Informationen eine Beurteilung der aktuellen Situation des Körpers ermöglicht (Lausberg, 2009). Deshalb finden sich Störungen des Körperschemas vornehmlich nach Schädigungen des parieto-temporalen Kortex, der wichtig für die Integration visueller, taktiler und propriozeptiver Informationen ist (Brandt & Dieterich, 1999). Das Körperschema stellt keine festgelegte, neuronale Repräsentation des Körpers dar, sondern scheint eine gewisse Plastizität aufzuweisen, wie in mehreren Studien an Affen nachgewiesen werden konnte (Iriki et al., 1996; Maravita & Iriki, 2004; Cardinali et al., 2009). Das Körperschema kann besonders leicht durch die Dominanz des visuellen Systems über die anderen sensorischen Systeme irritiert werden. Ein geeignetes Paradigma zum Nachweis der visuellen Dominanz ist die „rubber hand illusion“. Botvinick und Cohen (1998) positionierten in ihrer Studie jeweils eine Hand der Probanden unter einem Tisch so, dass sie nicht mehr für den Probanden sichtbar war. Auf dem Tisch wurde eine lebensgroße Gummihand platziert. Der Proband sollte die Augen auf die künstliche Hand richten, während sowohl die Gummihand als auch die unter dem Tisch versteckte eigene Hand so synchron wie möglich mit einem Pinsel taktil stimuliert wurden. Diese Manipulation führte zu der Wahrnehmung, dass die Gummihand zu dem eigenen Körper dazugehört und damit kurzfristig ins Körperschema integriert wurde. Dieser Effekt kann durch Stimulationen über das vestibuläre System noch verstärkt werden (z. B. Lopez et al., 2010). Schlaganfall führt wahrscheinlich zu einer Schädigung der kortikalen Repräsentation der einzelnen Körperregionen und damit zu einer Veränderung des Körperschemas. Da die visuelle Modalität eine übergeordnete Rolle bei der Integration des Körperschemas spielt, könnte das visuelle Feedback beim Spiegeltraining dazu beitragen, die gestörte kortikale Topographie und damit ein gestörtes Körperschema wieder herzustellen.

In den letzten Jahren beschäftigten sich einige Forschungsgruppen mit der Möglichkeit, Spiegeltherapie auch für die Behandlung sensibler Schädigungen einzusetzen. Accera und Kollegen (2007) untersuchten an einer Gruppe von akuten Schlaganfallpatienten die Auswirkung eines Spiegeltrainings auf sensorische und motorische Leistungen. Die Experimentalgruppe erhielt neben einer Standardtherapie zusätzlich ein mehrwöchiges Spiegeltraining. Sie zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion der Schmerzintensität und eine Verbesserung sensibler Leistungen (Temperaturempfinden).

Auch Dohle et al. (2009) führten eine randomisierte Studie mit Patienten in der Frühphase nach Infarkten im Stromgebiet der Arteria cerebri media und resultierender schwerer Armparese durch. Nach sechswöchigem Training zeigten sich in der Experimentalgruppe nicht nur positive Effekte in Bezug auf motorische Leistungen sondern auch Verbesserungen in der Oberflächensensibilität. Bemerkenswert war auch die Verbesserung der Neglectsymptomatik durch das Spiegeltraining. Ein fünfwöchiges Spiegeltraining bei chronischen Schlaganfallpatienten mit leichten bis moderaten motorischen Einschränkungen konnte deutlich das Temperaturempfinden im beeinträchtigten Arm verbessern (Wu et al., 2013). Den Nachweis, dass Spiegeltherapie auch positive Auswirkungen auf die Propriozeption hat, konnten Kuys et al. (2012) erbringen. In einigen Studien werden die Effekte der Spiegeltherapie in Kombination mit einem weiteren Stimulationsverfahren, wie z. B. die Funktionelle elektrische Stimulation (FES) untersucht. Diese Kombinationsbehandlungen liefern vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Behandlung sensorischer Defizite (Mathieson et al., 2014). Auch periphere Schädigungen, z. B. Operationen am Nervus medianus der Hand können durch das Training am Spiegel behandelt werden (Rosen & Lundborg, 2005). Die Spiegelillusion scheint durch bestimmte Stimulationsmethoden modulierbar zu sein. So kann z. B. eine transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) die Spiegelillusion bei gesunden Erwachsenen kurzfristig verstärken (Jax et al., 2015), ein Umstand der für die weitere Therapieforschung von großem Nutzen sein kann. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Spiegeltraining und tDCS bei chronischen Schlaganfallpatienten größere Verbesserungen bewirkte, als die alleinige Therapie am Spiegel (Cho & Cha, 2015). Da wir ebenfalls einen verstärkenden Effekt durch

GVS erwarten, haben wir in einer Pilotstudie (Studie 1: Galvanisch-vestibuläre Stimulation als Add-on-Verfahren bei der Behandlung somatosensorischer Störungen und Missempfindungen nach Schlaganfall; Adams et al., 2015) den Effekt der Kombinationsbehandlung von Spiegeltraining und GVS bei drei Patienten untersucht.

2.2.4 Behandlung neuropathischer Schmerzen

Bisher gibt es nur wenige Ansätze in der Behandlung zentraler, neuropathischer Schmerzen. Vollständige Schmerzremissionen werden derzeit nicht erreicht, lediglich eine Schmerzlinderung ist möglich. Momentan werden zentrale Schmerzen hauptsächlich mit Medikamenten aus der Gruppe der Antikonvulsiva, Opioide, oder trizyklischen Antidepressiva behandelt (Baron, 2006). Sie weisen aber v. a. bei älteren Menschen teilweise ein sehr hohes Nebenwirkungsspektrum auf (Nicholson, 2004). Als topische Therapie ist eine dermale Applikation eines Lokalanästhetikums zur Schmerzlinderung möglich (Schäfers & Tölle, 2013). Ein vielversprechender Ansatz zur Behandlung ist die Spiegeltherapie. Wie bereits zuvor geschildert, ist sie sehr effektiv in der Behandlung von Phantomschmerzen. Einige Studien untersuchten den Effekt der Spiegeltherapie auch an Patienten mit Komplex Regionalem Schmerzsyndrom (CPRS) und fanden deutliche Verbesserungen in der Schmerzsymptomatik (McCabe et al., 2003; Moseley, 2004; Moseley et al., 2006; Cacchio et al., 2009; Moseley & Wiech, 2009). Deshalb hat das Training am Spiegel vermutlich ein großes Potenzial in der Behandlung zentraler, neuropathischer Schmerzen beziehungsweise Missempfindungen. In den letzten Jahren wurden mehrere invasive und nicht-invasive Neurostimulationsverfahren zur Modulation der Schmerzsymptomatik erprobt. Zu den untersuchten nicht-invasiven Verfahren zählen v. a. die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die repetitive, transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die CVS. Einige neuere Studien berichten positive Effekte durch die Anwendung von rTMS (Lefaucheur et al., 2001, 2003; Khedr et al., 2005; Hosomi et al., 2013). Dafür werden mehrere Erklärungen in Betracht gezogen, z. B. könnte rTMS zu einer Änderung in der kortikalen Erregbarkeit führen oder eine Änderung der Aktivität in lateralen Thalamuskernen eine Schlüsselrolle spielen (Peyron et al., 1995, 1999). Der analgetische Effekt

ist dabei von verschiedenen Stimulationsparametern abhängig, wie z. B. der Stimulusrate (Lefaucheur, 2008). Allerdings ist die bisherige Forschungslage noch nicht eindeutig. So konnten mehrere Forschungsgruppen keinen analgetischen Effekt durch TMS nachweisen (Rollnik et al., 2002; Irlbacher et al., 2006). Derzeit wird auch die Effektivität von tDCS in mehreren Studien untersucht. Auch durch diese Art der Stimulation scheint eine Modifikation der Schmerzwahrnehmung möglich zu sein. (Bae et al., 2014; Fregni et al., 2006; Ngernyam et al. 2013). Studien zur Tiefenhirn- und Motorkortexstimulation (Lima & Fregni, 2008) liefern ebenfalls keinen eindeutigen Befund zur Wirksamkeit bei zentralen Schmerzen, beide Verfahren sollten aufgrund ihrer Invasivität nur als Ultima Ratio in Betracht gezogen werden (Rasche et al., 2006). CVS, ein nicht-invasives Stimulationsverfahren, welches das vestibuläre System moduliert, scheint sich günstig auf die Schmerzintensität bei zentralen Schädigungen auszuwirken. Ramachandran und Kollegen konnten diesen Effekt bei 2 Patienten mit Thalamussyndrom (Dejerine-Roussy-Syndrom) nachweisen. Die Anwendung von CVS führte zu einer langanhaltenden Schmerzlinderung (Ramachandran et al., 2007). Dieser Effekt konnte bei weiteren Patienten und gesunden Personen repliziert werden (McGeoch et al., 2008; Ferré et al., 2013, Ferré et al. 2015). CVS ist allerdings keine angenehme Stimulationsmethode, da eiskaltes Wasser in die äußeren Gehörgänge appliziert wird und Nebeneffekte wie Nystagmus und Schwindel induziert. Die GVS dagegen ist eine – wenn die Sicherheitsstandards eingehalten werden – nebenwirkungsfreie Neurostimulationsmethode des vestibulären Systems. Sie besitzt einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die CVS, allerdings ohne die unangenehmen Nebeneffekte. Deshalb gehen wir davon aus, dass dieses Verfahren besonders geeignet ist, das somatosensorische System zu modulieren und damit u. a. zentralen Schmerz zu bekämpfen. In einigen Studien konnte die positive Wirkung der GVS auf taktile Stimulation bereits eindrücklich nachgewiesen werden (Schmidt et al., 2013a, 2013b).

2.2.5 Therapie der taktilen Extinktion

In der Behandlung der taktilen bzw. somatosensorischen Extinktion haben sich in der Vergangenheit v. a. Stimulationsverfahren als geeignet herausgestellt,

die sich bereits bei Neglect als wirkungsvoll erwiesen haben. Dazu zählen die CVS (Vallar et al., 1993), die optokinetische Stimulation (Nico, 1999), visuo-motorische Prismenadaptation (Maravita et al., 2003) und die GVS (Kerkhoff et al., 2011; Schmidt et al., 2013). Nur wenige Studien untersuchen Langzeiteffekte bei der Behandlung der taktilen Extinktion. Wie weiter oben erwähnt, konnten Schmidt und Kollegen die langanhaltende Effektivität der GVS nachweisen. Bei Kerkhoff und Kollegen (2011) hielt die Verbesserung der Extinktion durch GVS sogar mindestens ein Jahr lang an. Neben diesem Verfahren zeigen die transkutane NMV und die repetitive, periphere Magnetstimulation (rPMS) ein großes Potenzial hinsichtlich der Modulation der taktilen Extinktion. Die NMV zeigte positive Effekte in der Behandlung des multimodalen Neglect (Ferber et al., 1998; Schindler et al., 2002, Johannsen et al. 2003). Es gibt bisher allerdings keine Forschungsstudien hinsichtlich der Behandlung taktiler Extinktion. Erste Studien, die rPMS nutzten, um taktile Extinktion zu modulieren, fanden bei Patienten mit rechtshemisphärischer, zerebraler Schädigung bereits nach 30 Minuten Stimulation eine deutliche Besserung der Symptomatik (Heldmann et al., 2000; Kerkhoff, 2001). Deshalb wird in Studie 3 der modulierende Einfluss von NMV und rPMS auf taktile Extinktionsphänomene nach rechtshemisphärischer, zerebraler Schädigung untersucht. In Studie 1 und Studie 2 wird die Wirkung der GVS auf pathologische somatosensorische Veränderungen nach Schlaganfall untersucht. Die einzelnen Stimulationsmethoden, die in den drei Studien auf ihre Wirksamkeit geprüft wurden, werden daher im Folgenden genauer beschrieben.

2.3 Neuromodulation durch galvanisch-vestibuläre Stimulation, Nackenmuskelvibration und repetitive, periphere Magnetstimulation

2.3.1 Nackenmuskelvibration und repetitive, periphere Magnetstimulation

Ursprünglich wurde die NMV zur Muskelrelaxation entwickelt. Einige Studien zeigen, dass das Verfahren auch signifikante Verbesserungen in der multimodalen Neglecttherapie erzielen konnte (Ferber et al., 1998; Schindler et al., 2002; Johannsen et al., 2003; Karnath et al., 1993). Auf Höhe des Musculus splenius capitis der dorsalen, kontraläsionalen Halsmuskulatur wird ein afferen-

tes Dehnungssignal durch die Nackenmuskelpropriozeptoren induziert. Dadurch wird ein Netzwerk von Hirnstrukturen u. a. die Inselregion und der sekundäre, somatosensorische Cortex aktiviert (Bottini et al., 2001). Diese Regionen sind maßgeblich an Prozessen der multimodalen Raumrepräsentation beteiligt. Die Wirkung der kutanen NMV beruht wahrscheinlich auf einer Reorientierung der ursprünglich verschobenen, subjektiven Geradeausrichtung beziehungsweise einer Verlagerung der automatischen und willkürlichen Exploration des Raumes von ipsi- nach kontraläsional (Karnath, 1994a, 1994b). Die NMV ist nebenwirkungsfrei und leicht zu applizieren. Daher kann sie sehr gut mit anderen Verfahren wie z. B. einem Explorationstraining kombiniert werden (Schindler et al., 2002). Da es sich bei Neglect und taktiler Extinktion um ähnliche Störungen handelt, könnte NMV auch in der Lage sein, die Extinktion für taktile Reize in der kontraläsionalen Körperhälfte durch eine vibrationsinduzierte Reorientierung im Raum zu reduzieren.

Bei der rPMS handelt es sich ebenfalls um ein peripheres, schmerzfreies Stimulationsverfahren, mit dem gezielt Nervenfasern und motorische Afferenzen depolarisiert werden. Durch die schnelle Veränderung des Magnetfeldes unterhalb der Spule wird ein elektrisches Feld hervorgerufen, welches vor allem zu einer Ladungsveränderung beziehungsweise Depolarisation in parallel zum induzierten elektrischen Feld verlaufenden Afferenzen führt. Durch die Erregung wird der sensorische Zustrom in kortikale Regionen verstärkt. In einer PET-Studie konnte gezeigt werden, dass rPMS die neuronale Aktivität innerhalb eines parieto-frontalen Netzwerkes erhöht (Struppler et al., 2007). RPMS wirkt sich positiv auf sensomotorische Beeinträchtigungen nach Schlaganfall aus. Sie senkt z. B. die spastische Aktivität in der oberen Extremität bei Hemiparese (Struppler, 2003; Beaulieu & Schneider, 2015) und ist außerdem wirksam in der Behandlung bestimmter Schmerzsyndrome (z. B. Smania et al., 2003b). In zwei Studien konnte nachgewiesen werden, dass rPMS auch einen modulierenden Effekt auf taktile Extinktion nach rechtshemisphärischen zerebralen Schädigungen ausübt (Heldmann et al., 2000; Kerkhoff et al., 2001). Die Wirkung der rPMS ist wahrscheinlich auf eine Erhöhung neuronaler und metabolischer Aktivität im Bereich des kontralateralen, primären und sekundären somatosensorischen Cortex zurückzuführen. Beide Stimulationsmethoden (NMV & rPMS) stel-

len kaum Anforderungen an die aktive Mitarbeit des Patienten weshalb sie auch bereits in der Früh-Rehaphase einsetzbar sind, wenn Patienten z. B. noch unter Störungen der Awareness leiden.

2.3.2 Galvanisch-vestibuläre Stimulation

Erste experimentelle Untersuchungen zur GVS finden sich bereits zu Beginn des 18. Jahrhunderts (Review, Utz et al., 2010). Es handelt sich um ein nicht-invasives Verfahren, bei dem schwache, peripher applizierte elektrische Ströme eine zentrale Wirkung in einem zerebralen Netzwerk induzieren, welches sich über weite Teile des Gehirns erstreckt. Am häufigsten wird eine bipolare, bilaterale Stimulation durchgeführt. D. h., die Ströme werden über zwei Elektroden unterschiedlicher Polarität (Anode und Kathode) binaural über dem linken und dem rechten Mastoid, also dem knöchernen Warzenfortsatz des Schläfenbeins hinter den Ohren, weitergeleitet. Die richtige Positionierung der Elektroden ist einfach, da die Mastoide gut sichtbar und tastbar sind. Unterhalb der Mastoide verläuft beidseitig der Nervus vestibulocochlearis, der vom Innenohr zu den Nuclei vestibulares des Hirnstamms führt, welche mit dem sensorischen Nucleus ventroposterolateralis des Thalamus verbunden sind. Zahlreiche aufsteigende Projektionen führen vom Thalamus als subkortikale Relaystation zu kortikalen Gebieten wie der Area 7a des parietalen Assoziationscortex, den Areae 3a und 3b des somatosensorischen Cortex und vestibulären Bereichen wie dem menschlichen Homolog des parieto-insulären vestibulären Cortex (PIVC; Guldin & Grüsser, 1998). Mehrere fMRT-Studien konnten GVS-bedingte Aktivierungen in multisensorischen Hirnarealen nachweisen. Dazu zählen die hintere Inselregion, der superiore Temporallappen, die temporo-parietale Übergangsregion, die analogen Areale des PIVC, die Basalganglien, der Thalamus und der anteriore Gyrus cinguli (Stephan et al., 2005; Bense et al., 2001; Bucher et al., 1998; Lobel et al., 1998, Abbildung 6).

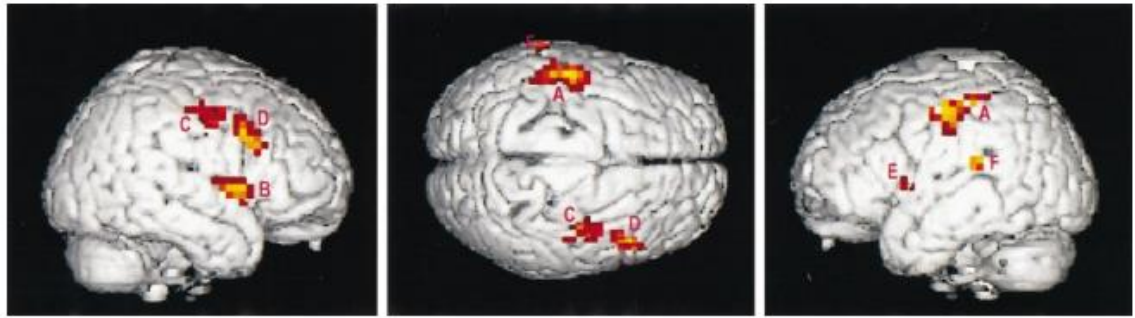


Abbildung 6: Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen während GVS. A = Gyrus postcentralis & Sulcus inraparietalis; B,D,E = frontale, prämotorische Areale, C = Sulcus centralis (Teil des somatosensorischen Cortex), F = temporo-parietale Übergangsregion (Lobel et al., 1998).

Durch GVS wird also eine Aktivierung des gesamten thalamo-kortikalen vestibulären Systems induziert. Die Polarisierungseffekte beschränken sich im Gegensatz zur CVS nicht nur auf die horizontalen Bogengänge (Bottini et al., 1994; Dieterich et al., 2003), weshalb bei Einhaltung der Sicherheitsrichtlinien keine unangenehmen Nebenwirkungen wie Nystagmus und Vertigo ausgelöst werden (Utz et al., 2010). Die Polarität der Elektroden scheint je nach Applikationsseite Gehirnanreale unterschiedlich zu beeinflussen: Fink und Kollegen konnten zeigen, dass links-kathodale / rechts-anodale GVS (L-GVS) in einer bihemisphärischen Aktivierung, rechts-kathodale / links-anodale (R-GVS) in einer unilateralen rechtshemisphärischen Aktivierung resultierte (Fink et al., 2003; Abbildung 7).

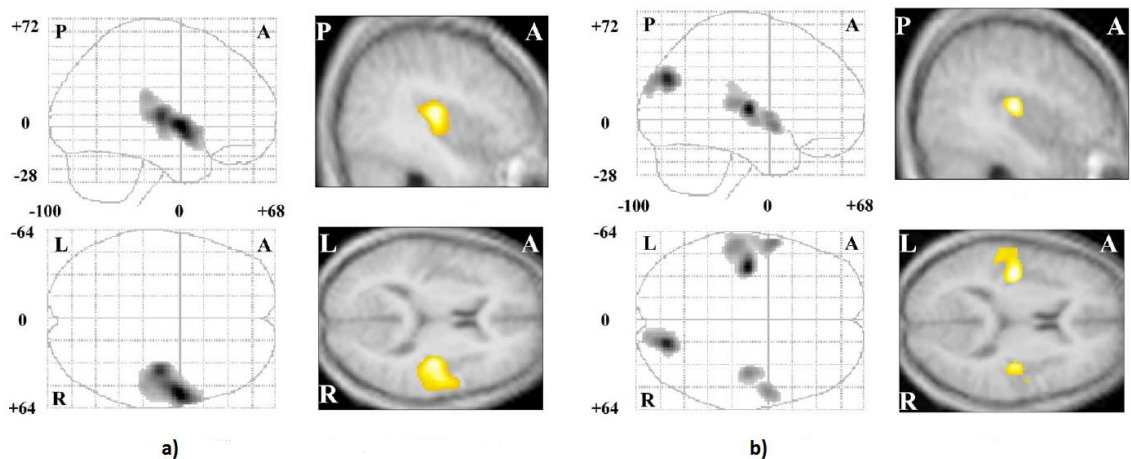


Abbildung 7: Signifikanter Anstieg des BOLD-Signals bei a) rechts-kathodaler / links-anodaler GVS und b) links-kathodaler / rechts-anodaler Stimulation (Fink et al., 2003).

Die Wirkung der GVS liegt vermutlich in der Induktion einer kortikalen Aktivitätsänderung, die durch die schwachen elektrischen Ströme ausgelöst wird. GVS ist als Untersuchungsmethode besonders geeignet, Placebo-Effekte auszuschließen, da subliminale Stimulationen, d. h. Stimulationen unterhalb der sensorischen Wahrnehmungsschwelle durchgeführt werden können und die untersuchte Person keinen Unterschied zwischen realer Stimulation und Sham (Schein)-Stimulation spürt.

In den nachfolgenden dissertationsrelevanten Studien 1-3 werden die aktuelle Forschungslage und der therapeutische Effekt der Stimulationsverfahren genauer betrachtet.

3 Studie 1: Galvanisch-vestibuläre Stimulation als Add-on-Verfahren bei der Behandlung somatosensorischer Störungen und Missempfindungen nach Schlaganfall: Drei Fallstudien

Adams, M., Kerkhoff, G., & Reinhart, S. (2015). *Neurologie & Rehabilitation*, 21(4), 211-222.

3.1 Zusammenfassung

Obwohl über die Hälfte aller Schlaganfallpatienten unter somatosensorischen Störungen oder Missempfindungen leiden, gibt es kaum adäquate, evidenzbasierte Behandlungsansätze für diese Störungen. Neuere Befunde sprechen für einen modulierenden Einfluss der GVS auf das somatosensorische System. Auch die Spiegeltherapie beeinflusst somatosensible Störungen positiv. Im vorliegenden Beitrag werden drei Patienten vorgestellt, die infolge eines rechts-hemisphärischen Infarktes unter initialer Hemiparese und langanhaltenden Missempfindungen der linken Körperseite litten, wie einem dumpfen, fremdartigen Gefühl oder Brennen und Kribbelparästhesien in verschiedenen Körperregionen. Trotz zum Teil mehrerer Reha-Aufenthalte persistierte die Symptomatik. Wir führten daraufhin ein dreiwöchiges *kombiniertes* Therapieprogramm mit Spiegeltherapie und paralleler, unterschwelliger GVS durch. Bei allen drei Patienten konnte innerhalb von drei Wochen eine deutliche und anhaltende Reduktion der Empfindungsstörungen erzielt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Spiegeltraining und die Applikation schwacher elektrischer Ströme über das thalamo-vestibuläre System ist daher eine vielversprechende und leicht anwendbare Methode zur Verstärkung therapeutischer Effekte in der somatosensiblen Neurorehabilitation nach Schlaganfall.

3.2 Abstract

Although more than 50 % of stroke patients show somatosensory deficits and paraesthesias, there is only a limited number of evidence-based retraining approaches that focus on such deficits.

Recent findings suggest a modulating influence of galvanic vestibular stimulation (GVS) on the somatosensory system. Mirror therapy as a further treatment, also seems to have a high impact on somatosensory disturbances.

We studied three patients with initial left-sided hemiparesis and persistent paresthesia (e.g. burning or tingling sensations) due to chronic right-hemisphere lesions. Despite several inpatient rehabilitation programs, the symptoms still persisted. We therefore conducted a combined therapy program including mirror therapy and parallel subliminal GVS, for a total of three weeks. The treatment revealed a long lasting decrease of sensory disturbances in all three cases. The concomitant treatment of mirror training and the application of weak electrical currents over the thalamo-vestibular system is therefore a promising and readily applicable method for the enhancement of therapeutic effects in the somatosensory neurorehabilitation after stroke.

3.3 Einleitung

Somatosensorische Funktionsbeeinträchtigungen sind nach cerebrovaskulären Schädigungen häufig anzutreffen. Hierzu zählen Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität, sowie Missempfindungen. Etwa 50-85 % aller Schlaganfallpatienten sind von solchen Störungen betroffen (Carey, 1995). In den ersten Wochen nach einem Schlaganfall können zwar spontane Erholungen der initialen Funktionsverluste beobachtet werden, häufig persistieren die Symptome jedoch, sind mit längeren Klinikaufenthalten verbunden (Sommerfeld & Arbin, 2004) und resultieren in einer chronischen Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (Van Stralen et al., 2011). Im Alltag kann eine gestörte Wahrnehmung der Tiefensensibilität zu Verletzungen durch Anstoßen am Türrahmen oder anderen Hindernissen führen. Einige Patienten berichten sogar von Verbrennungen an der betroffenen Extremität aufgrund des eingeschränkten Temperaturempfindens. Auch Berührungen und körperliche Nähe durch uns vertraute Menschen wie ein wohltuendes Streicheln über die Wange kann nur eingeschränkt gespürt werden, oder wird aufgrund einer Hypersensitivität als unangenehm oder gar schmerzhaft erlebt. Ein gestörtes körperliches Empfinden hat dadurch auch Auswirkungen auf das psychische Befinden und die Beziehung zu anderen Menschen. Anders ausgedrückt: Somatosensible Beeinträchtigung

gen infolge einer Hirnschädigung wirken sich im *doppelten* Sinne auf das Alltagsleben aus: primär als Fähigkeitsdefizit und sekundär als Störung des emotional-körperlichen Empfindens und Befindens.

Während für die Behandlung motorischer Defizite infolge von Schlaganfall eine Vielzahl von therapeutischen Maßnahmen existiert und auch ständig neue Verfahren hinzukommen (Liepert, 2010), finden somatosensorische Störungen und Missempfindungen trotz ihrer hohen Relevanz noch zu selten Berücksichtigung in der Behandlung. Dies liegt vermutlich auch daran, dass bisher nur wenige evaluierte Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen und diese z. T. sehr personalintensiv sind. Insbesondere für die nicht selten auftretenden Missempfindungen (Antoniello et al., 2010) gibt es bislang – abgesehen von einer symptomatischen Dauermedikation durch Schmerzmittel – kaum wirksame Therapieverfahren.

Im vorliegenden Beitrag beschreiben wir daher unsere Erfahrungen mit drei Patienten, die chronisch unter solchen Missempfindungen verschiedener Qualitäten und Intensitäten litten. Da wir in eigenen Untersuchungen bereits positive Effekte sowohl bei Spiegeltraining als auch bei GVS fanden (Schmidt et al., 2013a, 2013b), kombinierten wir in der hier vorgestellten klinisch-experimentellen Pilotstudie beide Verfahren mit dem Ziel, die Missempfindungen möglichst zeitökonomisch und maximal zu reduzieren. Im Folgenden beschreiben wir zunächst die therapeutischen Interventionen, im Anschluss daran die drei Fallbeispiele und deren Behandlungsergebnisse.

3.4 Beschreibung der kombinierten therapeutischen Intervention

Die Spiegeltherapie. Die Spiegeltherapie hat sich mittlerweile als gängiges Therapieverfahren in der Neurorehabilitation von motorischen Defiziten etabliert (Thieme et al., 2013). Ihren Ursprung hat die Therapie in der Behandlung von Phantomempfindungen nach Amputation. Für die Ursache von Phantomempfindungen werden zwei verschiedene Erklärungen diskutiert. Eine Erklärung postuliert die Existenz einer Neuromatrix, ein neuronales Netzwerk, welches u. a. in Teilen des Thalamus, der somatosensorischen Hirnrinde, dem limbischen System und dem posterioren Parietalcortex lokalisiert zu sein scheint (Melzack & Loeser, 1978; Melzack 1990, 1992, 2001). Es bildet die neuroanatomische

Grundlage für eine stabile Repräsentation des Körpers (Körperschema). Bei dem Körperschema handelt es sich um eine multidimensionale Empfindung, die durch taktile, propriozeptive und vestibuläre, aber auch visuelle Informationen modifiziert werden kann. Die sensorischen Informationen hinterlassen ein spezifisches Aktivierungsmuster, die Neurosignatur. Melzack vermutet, dass bei Menschen, denen eine Gliedmaße amputiert wurde, eine abnorm veränderte sensorische Information entsteht, welche sich dann in Form eines Phantomschmerzes zeigen kann. Ein ähnlicher Erklärungsansatz sieht die Ursache von Phantomschmerzen in einer ungünstigen kortikalen Reorganisation nach Deafferenzierung (Flor et al., 1995; Flor 2002a, 2002b). Die fehlende afferente Information nach Amputation führt zu einer Verschiebung der umliegenden kortikalen Regionen in das deafferenzierte Areal (Pons et al., 1992). Diese kortikale Reorganisation korreliert mit der Intensität von Phantomschmerzen, wie Flor und Kollegen (1995) zeigen konnten.

Mit Hilfe der Spiegeltherapie wird versucht, die ursprüngliche Topographie im motorischen und somatosensorischen Cortex wieder herzustellen und damit die Phantomschmerzen zu lindern. Dabei wird ein Spiegel sagittal zur Körpermitte so positioniert, dass die betroffene Extremität hinter dem Spiegel nicht mehr sichtbar ist. Der Patient beobachtet auf der anderen Seite das Spiegelbild der gesunden Extremität. Hierdurch entsteht die Illusion, dass die im Spiegel verfolgten Bewegungen durch den betroffenen Arm oder das betroffene Bein ausgeführt wird. Die Anwendung dieses Verfahrens bei Patienten mit Schlaganfall wurde erstmals von Ramachandran (1994) vorgeschlagen und von Altschuler und Kollegen (1999) in einer Pilotstudie umgesetzt. Inzwischen existieren zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit der Spiegeltherapie bei Personen mit motorischen Defiziten nach cerebrovaskulären Schädigungen belegen (Michielsen et al., 2011). In einer Studie mit Schlaganfallpatienten und resultierender schwerer Hemiparese konnte durch ein mehrwöchiges Spiegeltraining nicht nur eine Verbesserung distaler motorischer Funktionen sondern auch ein positiver Einfluss auf die Oberflächensensibilität festgestellt werden (Dohle et al. 2009).

Die Galvanisch-vestibuläre Stimulation. Die GVS ist eine nicht-invasive, einfach anwendbare und – wenn die Sicherheitsstandards eingehalten werden – praktisch nebenwirkungsfreie Stimulationsmethode des vestibulären Systems (Utz

et al., 2011). Bei der bipolaren, bilateralen GVS werden zwei Elektroden unterschiedlicher Polarität binaural über den Mastoiden platziert, die schwache elektrische Ströme ($< 1 \text{ mA}$) abgeben.

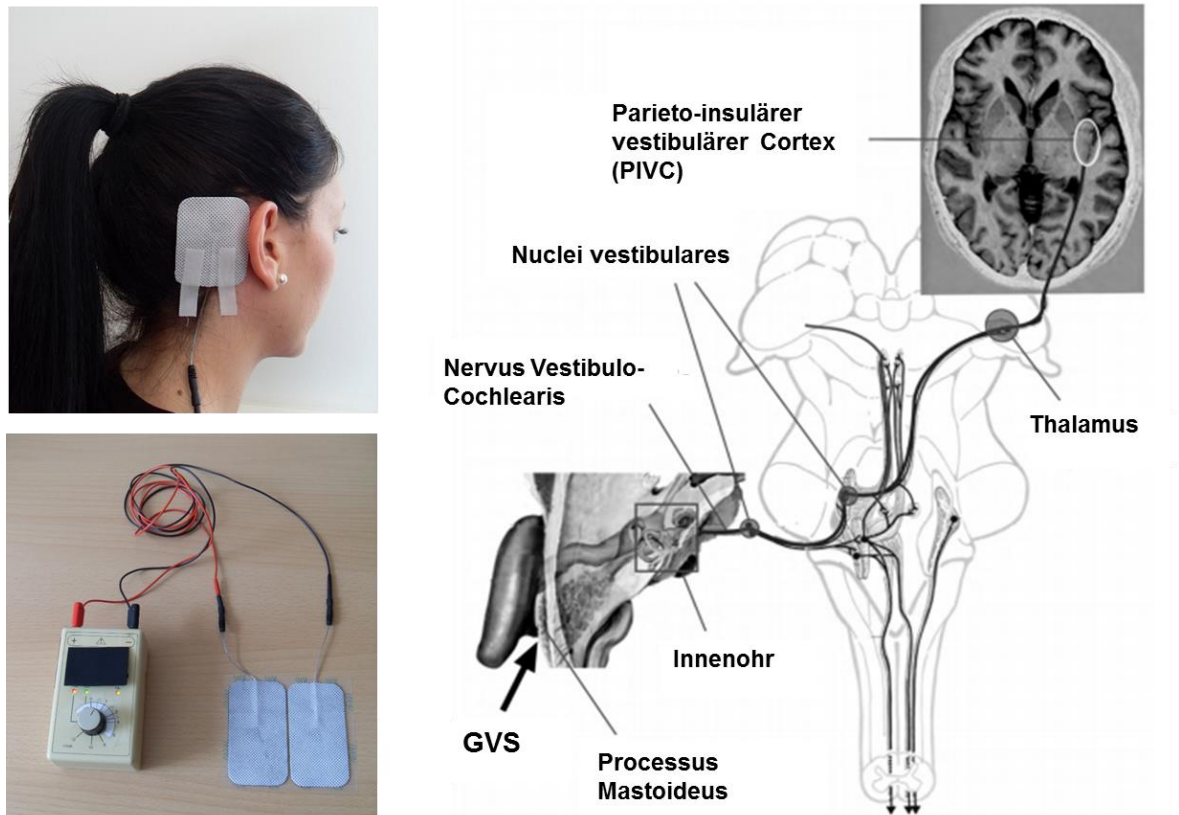


Abbildung 8: GVS-Gerät und Platzierung der Elektroden am Mastoid (links). Schematische Darstellung des thalamo-kortikalen vestibulären Systems (rechts, modifiziert nach Utz et al., 2010).

GVS beeinflusst über Polarisierungseffekte die Otholithen und Bogengangafferenzen des Nervus vestibularis, welcher bilateral unter den Mastoiden vom Innenohr zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm verläuft (Fink et al., 2003). Diese Kerne stehen wiederum in Verbindung mit dem Thalamus (Nucleus ventroposterolateralis). Von dort führen zahlreiche Projektionen zu kortikalen vestibulären Gebieten (parieto-insulärer vestibulärer Cortex, PIVC) und zum somatosensorischen Cortex (Guldin & Grüsser, 1998). Durch GVS wird eine Aktivierung des gesamten thalamo-kortikalen vestibulären Systems induziert. In Abhängigkeit von der Polarität der Elektroden werden diese Gehirnareale auf unterschiedliche Weise stimuliert: links-kathodale / rechts-anodale GVS (L-GVS) führt zu einer bihemisphärischen Aktivierung, rechts-kathodale / links-anodale (R-GVS) zu einer unilateralen rechtshemisphärischen Aktivierung. Da

das vestibuläre System als multisensorisches System in viele Areale des Gehirns projiziert, konnten für die GVS positive Effekte für unterschiedliche Modalitäten sowohl bei gesunden Personen als auch neurologischen Patienten gefunden werden. So wurde bei Patienten mit zerebralen Schädigungen durch GVS eine vorübergehende Reduktion visueller Neglegtsymptome erreicht (Rorsman et al., 1999; Utz et al., 2011; Oppenländer et al., 2014). Auch visuell-räumliche und visuo-konstruktive Defizite konnten durch GVS-Applikation positiv moduliert werden (Wilkinson et al., 2010, 2014). In zwei weiteren Studien konnten wir einen langanhaltenden Einfluss weniger GVS-Applikationen beider Polaritäten auf die taktile Extinktion (die Vernachlässigung eines kontraläsionalen Reizes bei simultaner bilateraler taktiler Stimulation) belegen (Kerkhoff et al., 2011; Schmidt et al. 2013). Die GVS wirkt sich auch positiv auf die Propriozeption aus. Defizite in der Propriozeption führen zu erheblichen Alltagsbeeinträchtigungen, wie Anstoßen des Armes, fehlende Geschicklichkeit oder Nichtgebrauch des Körperteils. Sie ist häufig nach Schädigungen des somatosensorischen und vestibulären Systems beeinträchtigt. Bei einer Untersuchung der Propriozeption der Armposition bei Neglect-Patienten konnten die positiven Auswirkungen der GVS auf diese Leistung eindeutig nachgewiesen werden. Ihre ungenaue Einschätzung der Position des Armes verbesserte sich unter L-GVS signifikant auf das Niveau von Gesunden. Dabei zeigte sich, dass GVS nicht nur zu einer unmittelbaren Verbesserung der Propriozeption führte, sondern dass diese Verbesserung auch bei der Untersuchung eines Nacheffektes 20 Minuten nach Stimulationsende stabil blieb (Schmidt et al., 2013a).

Neben dieser vestibulären Stimulationsmethode findet die CVS Anwendung. Ihr Nebenwirkungsprofil ist im Gegensatz zur GVS deutlich größer. Durch eine Spülung der horizontalen Bogengänge mit meist eisgekühltem Wasser kommt es auch hier zu einer Aktivierung vestibulärer Funktionskreise. Für die CVS belegen bereits einige Studien eine Interaktion zwischen somatosensorischem System und Vestibulärapparat. So konnten Bottini und Kollegen (2005) zeigen, dass eine in den linken Gehörgang applizierte CVS zu einer transienten Reduktion einer linksseitigen Hemianästhesie infolge einer rechtshemisphärischen Schädigung führte. Die Befunde werden auf eine neuroanatomische Überlappung zwischen vestibulären und taktilen Projektionen zurückgeführt (Bottini et

al., 1995). Der Einfluss der vestibulären Stimulation ist nicht auf pathologische Hirnfunktionen beschränkt. In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass CVS und GVS zu einer unmittelbaren Senkung der Wahrnehmungsschwelle für taktile Reize bei gesunden Menschen führen (Ferré et al., 2011a, 2012). Eine vestibuläre Stimulation kann außerdem zu einer vorübergehenden Beeinflussung der Repräsentation des eigenen Körpers (Bodyschema) führen. So konnte gezeigt werden, dass CVS zu einer temporären Veränderung der internalen Repräsentation des Handareals führte (Lopez et al., 2012). Störungen der Körperwahrnehmung finden sich am häufigsten nach rechtshemisphärischen Schädigungen des parieto-temporalen Kortex, dem eine wichtige Bedeutung bei der Integration visueller, taktiler und propriozeptiver Signale zugeschrieben wird (Brandt & Dieterich, 1999). Das gebräuchlichste Paradigma für Untersuchungen zur Manipulation dieser multisensorischen Integration ist die sogenannte „rubber hand“ Illusion (Botvinick & Cohen, 1998). Gewöhnlich werden eine vor der Person platzierte sichtbare Gummihand und die eigene verdeckte, nicht sichtbare Hand mit einem Pinsel synchron berührt. Diese Manipulation führt zu der illusionären Wahrnehmung, dass die Gummihand zum eigenen Körper dazu gehört (body ownership). Das bedeutet, dass die unechte Hand kurzfristig in das Körperschema integriert wurde. Lopez und Kollegen (Lopez et al., 2010) stellten fest, dass diese Illusion durch GVS noch verstärkt werden kann. GVS ist also nicht nur zur kurzfristigen Verbesserung von Neglectsymptomen und assoziierten Störungen wie Extinktion geeignet, sondern beeinflusst auch entscheidend die internale Körperrepräsentation bei gesunden Personen.

Insgesamt sprechen diese Belege für einen starken Einfluss des vestibulären Systems auf das gesamte somatosensorische System. Da wir in zwei Studien bereits einen Langzeiteffekt der L-GVS (0.5 mA, 20 Minuten) auf die taktile Extinktion fanden (Kerkhoff et al., 2011; Schmidt et al., 2013), könnte GVS geeignet sein, propriozeptive und andere körperbezogene Störungen nicht nur kurzfristig zu verbessern, sondern auch langfristige therapeutische Effekte erzielen. Vor diesem Hintergrund scheint die kombinierte Anwendung dieser Methoden ein vielversprechender Ansatz zu sein um einen Maximaleffekt zu erreichen: das Spiegeltraining als aktiv übendes Verfahren sowie L-GVS als Add-on-Verfahren zur Modulation somatosensorischer Defizite nach Schlaganfall.

3.4.1 Durchführung der galvanisch-vestibulären Stimulation

Die GVS wurde subliminal, also unterschwellig mit einer durchschnittlichen Stromstärke zwischen 0.7 mA und 0.8 mA appliziert. Die Schwellenbestimmung erfolgte durch Erhöhung des Gleichstromes in Schritten von 0.1 mA, bis ein leichtes Kribbeln wahrgenommen wurde. Die Stromstärke wurde dann so weit vermindert, bis das Kribbeln verschwand. Die Applikation der schwachen elektrischen Ströme erfolgte mit einem Gleichstromgerät (9 Volt-Batterie, Typ ED 2011, Hersteller: DKI GmbH, DE-01277 Dresden) über selbstklebende Elektroden (5 x 9 cm, Hersteller: DKI GmbH, DE-01277 Dresden). Genauere Angaben über Schwellenhöhe, Applikationsart (single-session / multi-session) und Applikationsdauer finden sich in den jeweiligen Fallbeschreibungen der drei Patienten.

3.4.2 Durchführung des Spiegeltrainings

Da alle Patienten über ausreichende Restfunktionen in den betroffenen Gliedmaßen verfügten, wurde ein aktives Spiegeltraining durchgeführt, das heißt, die Übungen wurden sowohl durch die gesunde als auch die beeinträchtigte Extremität simultan ausgeführt. Wesentlich für das Spiegeltraining ist die Beobachtung von Handlungsausführungen der nicht betroffenen Extremität. Durch die Beobachtung dieses visuellen Perzeptes soll die Illusion entstehen, die betroffene Extremität bewege sich normal. Der therapeutische Erfolg hängt maßgeblich von der Konzentration auf das Spiegelbild und der Vorstellungskraft des Patienten ab. Vorteil des aktiven Trainings ist das zusätzlich zum visuellen Reiz hinzukommende propriozeptive Feedback, welches die Illusion der sich bewegendenden Extremität verstärken kann.

Jede Trainingssitzung wurde mit einer kurzen Eingewöhnungsphase mit einfachen Bewegungen der jeweiligen Extremitäten zur Herstellung und Stabilisierung der Illusion eingeleitet. Im Anschluss wurde zu komplexeren Aufgaben übergegangen. Bei allen Patienten wurden individuell angepasste motorische und somatosensorische Übungs- und Stimulationssequenzen durchgeführt (genauere Beschreibungen zum Training finden sich im Abschnitt „Therapeutische Intervention“ für den jeweiligen Patienten). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Merkmale der 3 Patienten.

Tabelle 1: Übersicht über klinische und demographische Daten der Patienten.

Patient	Alter/ Geschlecht	Ätio- logie	Läsion	ZSL (Monate)	Hemi- parese	NEG	APS	Sens. Lok.	Stim. schwelle
H.B.	84/m	I	M	34	links	motor	--	Bein, Fuß (li)	0.7 mA
K.S.	44/m	H	SG, Th	82	links	motor, visuell	--	Kopf, Schulter, Hand, Fuß (li)	0.8 mA
I.R.	72/w	I	M, SG	9	links	visuell, Body	+	Kopf, Oberkör- per, Arm, Hand, Fuß (li)	0.7 mA
Mittelwert:				Median:				Mittelwert:	
66.7		2 I, 1 H		34		3/3		0.73 mA	
Jahre				Monate		3/3		2/3	

Abkürzungen: I/H: ischämischer/hämorrhagischer Schlaganfall; M/SG/Th: Mediainfarkt/Stammganglien/Thalamus; ZSL: Zeit seit Läsion; NEG: Neglect: motor: motorischer Neglect; visuell: visueller Neglect; Body: körperbezogener (body-) Neglect; APS: Armpositionsschätzung / Propriozeption (--: gestört, +: ungestört); Sens. Lok.: Lokalisation der Sensibilitätsstörungen / Missempfindungen, genauere Beschreibungen siehe Text; (li): linke Körperseite. Stim. schwelle: Schwellenwertbestimmung der GVS.

3.5 Fallbeschreibung H.B.

Bei H.B. handelte es sich um einen 84-jährigen Patienten, der 34 Monate vor dem Untersuchungszeitraum, vermutlich perioperativ, einen rechtsseitigen Mediainfarkt hochparietal an der Mantelkante erlitten hatte. Bei der neuroradiologischen Untersuchung wurden zusätzlich Zeichen einer vaskulären Leukencephalopathie gefunden. Der Infarkt resultierte in einer beinbetonten Hemiparese links mit deutlicher Sensibilitätsstörung und fehlender Propriozeption. Abbildung 9 (linke Grafik) gibt einen Überblick über die Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen.

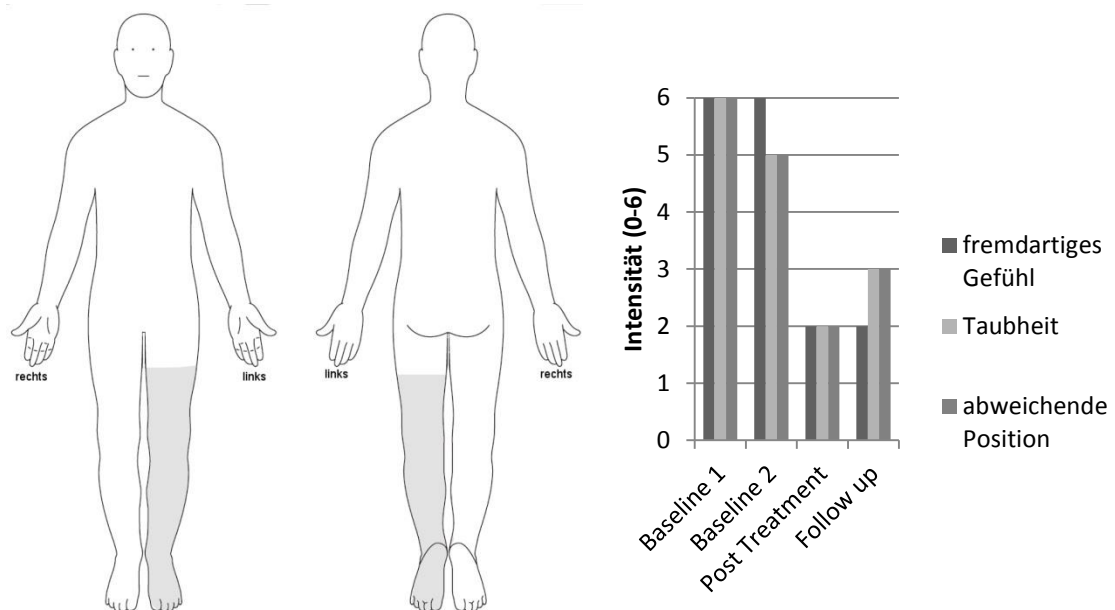


Abbildung 9: Patient H.B.: Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen am linken Bein (linke Grafik). Rating der intensivsten Empfindungsstörungen / Missempfindungen (Anmerkung: nur die intensivsten Ratings sind dargestellt, weitere Nennungen möglich) vor der Therapie (Baseline 1 und Baseline 2), unmittelbar nach drei Wochen Treatment mit Spiegeltherapie und L-GVS (Post-Treatment) und Follow-up zwei Wochen nach dem Treatment (rechte Grafik).

H.B. befand sich im chronischen Stadium nach dem Infarkt, Spontanremissionen waren daher nicht mehr zu erwarten.

3.5.1 Beschreibung der Missempfindung

H.B. kontaktierte unsere Neuropsychologische Universitätsambulanz, weil er nach einem rechtsseitigen Mediainfarkt im Jahre 2012 auch nach erfolgter stationärer Rehabilitation noch erhebliche Defizite im Bereich der Sensibilität, insbesondere der Oberflächensensibilität und der Propriozeption (Lagesinn) der linken Körperhälfte hatte. H.B. beschrieb ein starkes Taubheitsgefühl, beginnend ab dem unteren Oberschenkel, welches sich bis in die Fußsohle durchzog. Weiterhin gab er an, das Bein habe eine Art Eigenleben, es fühle sich „fremdartig“ an, er könne nicht genau sagen, was an seinem linken Bein passiere, wo dieses stehe und sei deshalb noch unsicher auf den Beinen. Beim Aufstehen müsse er sich immer vergewissern, wo und in welcher Position das Bein

stehe. Die Beschreibungen legten damit eine gestörte Propriozeption des Beines nahe. Manchmal vergesse er auch das linke Bein, was dann meistens zu Stolpern oder ähnlichen Problemen führe. Auch bei anderen bilateralen motorischen Aufgaben würde er die linke Seite manchmal „ausblenden“. Diese Schilderungen deuteten auf einen motorischen Neglect hin. Hieraus ergab sich eine Stand- und Gangunsicherheit, die den Patienten nach eigenen Angaben im Alltag einschränkte. H.B. sei als leidenschaftlicher Fahrradfahrer seit dem Schlaganfall nicht mehr in der Lage, diesen Sport auszuüben. Die geschilderten Empfindungen würden ihm erst bewusst, wenn er das Bein aktiv benutze, wie beim Gehen. Wenn er sich nicht um das Bein „kümmere“, habe er auch keine unangenehmen Empfindungen.

3.5.2 Somatosensorisches und motorisches Assessment

Zur Quantifizierung der Funktionsbeeinträchtigungen und zur Verlaufsmessung wurde ein Fragebogen zur Erfassung von Sensibilitätsstörungen und Missempfindungen eingesetzt (Reinhart et al., unveröffentlicht). In diesem wurden die verschiedenen Qualitäten der sensorischen Beeinträchtigung beziehungsweise Missempfindung (Druck, Kribbeln, Kälteempfinden) auf einer siebenstufigen Skala (0 = gar nicht bis 6 = extrem stark vorhanden) abgefragt. Einen Überblick über die intensivsten Empfindungsstörungen und deren Lokalisation gibt Abbildung 2. Vor der therapeutischen Intervention wurden zwei Baseline-Messungen erhoben sowie täglich Messungen während der Therapie zur Verlaufskontrolle durchgeführt. Die Messung der Oberflächensensibilität erfolgte mittels Semmes-Weinstein-Monofilamenten jeweils bilateral an den Händen (u. a. Fingerbeere des Zeigefingers) und den Beinen. Um die Sensibilitätsschwelle zu bestimmen, wurde mit einem Monofilament mit einer Stärke von 2.83 beginnend jeweils zweimal in auf- und absteigender Reihenfolge getestet. Jeder Stimulus wurde dabei dreimal für jeweils 1.5 Sekunden wiederholt auf der Haut appliziert und als wahrgenommen gewertet, wenn der Patient mindestens zwei von drei Berührungen erkannte. Als weiteres Sensibilitätsmaß wurde die statische Zwei-Punkt-Schwelle erfasst (Discrim-A-Gon, Hersteller BaselineTM). Zur Erfassung der Tiefensensibilität wurde das Vibrationsempfinden mithilfe einer Stimmgabel (Rydel-Seiffer, 64 Hz) erfasst. Um Temperaturdifferenzen zwischen rechter und

linker Körperseite zu erfassen wurde die Oberflächentemperatur der Haut an der Außenfläche der Hand und dem Schienbein mit einem Infrarot-Thermometer (Firma Raytek) gemessen. Zur Erfassung der Handgeschicklichkeit kam der Nine Hole Peg Test (Mathiowetz et al., 1985) zum Einsatz.

3.5.3 Therapeutische Intervention: H.B.

H.B. absolvierte ein dreiwöchiges Therapieprogramm, bestehend aus einer Kombination von multi-session L-GVS (tägliche GVS-Applikation) und Spiegeltraining. Zu Beginn der Therapie erfolgte die individuelle Schwellenbestimmung der GVS. Bei jeder täglichen Therapieeinheit wurde eine 20-minütige Stimulation mit L-GVS bei 0.7 mA durchgeführt. Da die GVS nicht zu Habituationseffekten führt (Utz et al., 2010, 2011), entschieden wir uns bei diesem Patienten für die tägliche Anwendung der Stimulationsmethode (5 Mal / Woche). Parallel dazu absolvierte H.B. jeden Tag für 50 bis maximal 90 Minuten ein individuelles Spiegeltraining. Da die Sensibilitätsstörungen auf das Bein und den Fuß beschränkt waren, wurde ein Spiegel sagittal zur Körpermitte zwischen beiden Beinen auf dem Boden positioniert. Neben bilateralen motorischen Übungen (Pronation und Supination der Füße sowie Dorsalflexion und Plantarflexion der Füße und Zehen) lag der Fokus auf bilateraler somatosensorischer Stimulation der Beine und Füße. Die Stimulation erfolgte durch unterschiedlich raue Stoffe und Materialien: verschiedenporige Schwämme, Schaumgummi, Filze unterschiedlicher Rauigkeit, Peelinghandschuhe, Teppiche und unterschiedliche Flauschstoffe. Zur Stimulation der Fußsohlen, die eine deutlich geringere Oberflächensensibilität aufweisen, wurden entsprechend Materialien mit größeren Oberflächeneigenschaften verwendet wie taktile Bodenscheiben mit unterschiedlichen Strukturen („Taktile Scheiben“, Firma Wehfritz).

3.5.4 Ergebnisse

Bei der Auswertung des Fragebogens zeigte sich, dass sich die am Anfang als sehr unangenehm berichteten Empfindungen bezüglich der wahrgenommenen abweichenden Position der Fußstellung, dem Fremdheitsgefühl des gesamten Beines als auch dem Taubheitsgefühl deutlich verbesserten. Die anfänglich subjektiv als sehr stark empfundenen Missempfindungen (= 6), reduzierten sich

auf eine mittlere Intensität (Abbildung 9, rechts). Hinzu kamen andere Empfindungen, die vom Patienten jedoch nicht als Missempfindungen, sondern als angenehme Wahrnehmungen (Kribbeln) geschildert wurden. Sie wurden vom Patienten selbst auf ein besseres Spüren im Zusammenhang mit einer parallelen Reduktion des Taubheitsempfindens und eine stärkere Aktivierung des Beines attribuiert. Auch hat sich der anfängliche Temperaturunterschied zwischen der linken pathologischen Seite und der rechten intakten Seite von initial 1 °C Seitenunterschied in der Oberflächentemperatur, gemessen am Schienbein, sukzessive in Schritten von 0.2 ° auf bis zuletzt 0.2 ° Gesamtunterschied normalisiert (32.6 ° links und 32.4 ° rechts). Die Tendenz zu einer symmetrischeren Körpertemperatur an beiden unteren Extremitäten zeigt an, dass die dreiwöchige Therapie zu einer Normalisierung beitrug. Die verbesserte Empfindungsfähigkeit führte vermutlich dazu, dass die betroffene Extremität wieder häufiger bewegt wurde, wodurch die Durchblutung des Beines und der Lymphfluss günstig beeinflusst werden. Inwiefern eine zentrale, kortikale Beeinflussung durch GVS die Differenz zwischen den Temperaturen beider Körperseiten beeinflusst, sollte in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden. Da unmittelbar vor jeder GVS-Applikation als auch kurze Zeit danach Veränderungen hinsichtlich der Missempfindungen mit dem Fragebogen eruiert wurden, konnte der direkte Nacheffekt der GVS erfasst werden. Es zeigte sich nicht nur im Gesamtverlauf, sondern auch nach einigen Anwendungen eine unmittelbare Reduktion der Missempfindungs-Symptomatik (Abbildung 10).

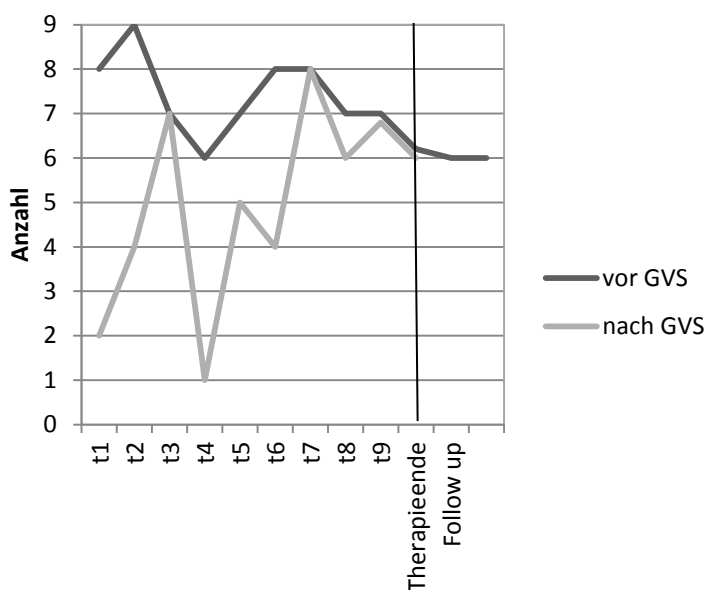


Abbildung 10: Anzahl der Missempfindungen bei H.B. unmittelbar vor und nach L-GVS sowie Follow-up zwei Wochen nach der Therapie (t1-10: Messzeitpunkt 1-10). Die einzelnen Linien sind zur besseren Unterscheidbarkeit versetzt dargestellt.

Die Diagnostik der Oberflächensensibilität mithilfe von Semmes-Weinstein-Monofilamenten ergab vor der Intervention eine deutlich pathologisch verringerte Sensitivität im Bereich der unteren Extremität. Nach dem dreiwöchigen Training konnte eine Verbesserung der Oberflächensensibilität am Schienbein und der Wade um mindestens 2 Stärken festgestellt werden. Die Berührungssensitivität verbesserte sich auch an der linken Hand, was auf eine umfassende, nicht nur auf das Bein beschränkte Aktivierung durch unser Behandlungskonzept hindeutet. Die Sensitivitätsmessung des Fußes ergab keine Veränderung. Erklärbar ist dieser Umstand möglicherweise durch neuropathische Einflüsse bei einem langjährigen Diabetes mellitus. Die Zwei-Punkt-Diskrimination ergab vor der Therapie Werte im Normbereich für die rechte Hand, gemessen an der Fingerbeere (5 mm = normale Sensibilität). Die Messung an der linken Hand ergab einen Wert von 6mm, was einem eingeschränkten Berührungsempfinden entspricht (American Society for Surgery of the Hand, 1983). Auch das Vibrationsempfinden, welches mit einer Stimmgabel an der oberen und unteren Extremität (Phalanx distalis, Processus styloideus ulnae, Tibia, Malleolus lateralis, Metatarsalgelenk) gemessen wurde, war vor Beginn der Therapie deutlich beeinträchtigt (Pallhypästhesie). Im Therapieverlauf normalisierte sich das Vibrationsempfinden für die untere und obere linke Extremität von einem Wert von 4/8 zu 6/8, gemessen mit einer Stimmgabel nach Rydel Seiffer (64 Hz).

3.6 Fallbeschreibung I.R.

I.R. war eine 72-jährige Patientin, die neun Monate vor Therapiebeginn, vermutlich aufgrund einer Kardioembolie bei persistierendem Foramen ovale, einen ausgedehnten ischämischen Mediainfarkt erlitt. Die radiologische Untersuchung zeigte ein ausgedehntes demarkiertes Infarktareal im Mediastromgebiet sowie eine geringe hämorrhagische Inhibierung in einem rechts frontobasalen Infarktareal und auf Höhe der Stammganglien. Der Infarkt resultierte in einer armbetonten Hemiparese und Sensibilitätsstörungen. Bei erhaltenem Lageempfin-

den wurde ein reduziertes Vibrationsempfinden (Pallhypästhesie), Hyperästhesie und ein distal reduziertes Wärmeempfinden festgestellt. Die Hemiparese bildete sich während eines stationären Reha-Aufenthaltes weitgehend zurück und war nur noch latent vorhanden. Im weiteren Verlauf entwickelten sich einschließende, schmerzhaft Missemmpfindungen an der linken Körperseite.

3.6.1 Beschreibung der Missemmpfindung

I.R. stellte sich 2013 bei uns mit schmerzhaften Missemmpfindungen an der linken Körperseite vor. Besonders intensiv schilderte sie die Missemmpfindungen im Bereich der linken Gesichtshälfte (Wange und Ohr) sowie der Handinnenfläche und der Fußsohle. Auslöser seien taktil-haptische Reize der linken Körperseite oder auch längere Aktivität im entsprechenden Körperteil. So berichtet die Patientin, dass das längere Umgreifen eines Fahrradlenkers schon genüge, um eine schmerzhaft Missemmpfindung in der Handinnenfläche auszulösen. Außerdem gab sie an, die Empfindungen seien tageszeitabhängig und vor allem morgens nach dem Aufstehen besonders stark ausgeprägt. Auch Kältereize seien häufig Auslöser. Die Empfindungen seien vergleichbar mit dem Hineingreifen in Nesseln, es käme zu einem plötzlichen, starken Brennen, welches auch manchmal durch Stiche begleitet würde. Fremdberührungen seien sehr unangenehm. Im Alltag falle I.R. auf, dass sie gelegentlich beim Gehen den linken Schuh oder Pantoffel verliere, manchmal auch an Hindernissen anstoße oder Personen auf der linken Seite übersehe. Diese Schilderungen deuteten auf einen multimodalen Neglect (visueller Neglect & Body-Neglect). Da I.R. umgelernte Linkshänderin war, belasteten sie die Funktionsstörungen auf der linken Seite im Alltag ganz besonders.

3.6.2 Assessment

Um die Missemmpfindungen zu erfassen wurde auch hier der Fragebogen zur Erfassung von Sensibilitätsstörungen und Missemmpfindungen eingesetzt (Reinhart et al., unveröffentlicht). Einen Überblick über die intensivsten Empfindungsstörungen und deren Lokalisation gibt Abbildung 11.

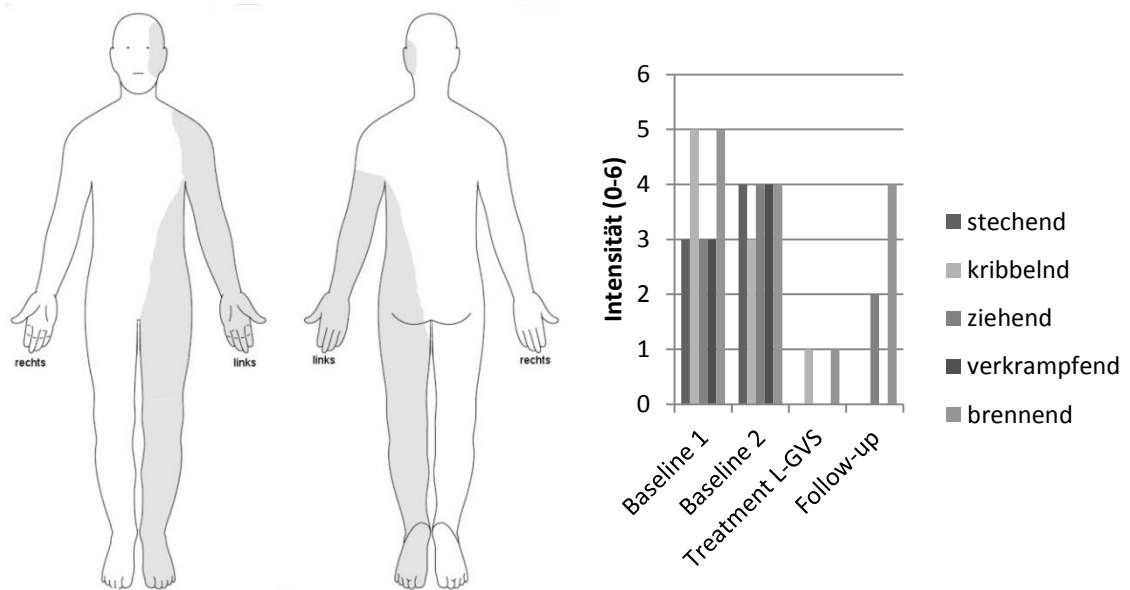


Abbildung 11: Patientin I.R.: Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen (linke Grafik). Rating der intensivsten Empfindungsstörungen / Missempfindungen (Anmerkung: nur die intensivsten Ratings sind dargestellt, weitere Nennungen möglich) vor der Therapie (Baseline 1 und Baseline 2), unmittelbar zu Beginn des Treatments mit Spiegeltherapie und L-GVS (Treatment L-GVS) und Follow-up 19 Monate nach dem Treatment (rechte Grafik).

Vor der therapeutischen Intervention wurden zwei Baseline-Messungen erhoben sowie Messungen während der Therapie zur Verlaufskontrolle durchgeführt. Zur Untersuchung der taktilen Extinktion wurde der Qualitative Extinktionstest (Schwartz et al., 1977) verwendet. Es handelt sich um einen Test, der durch unilaterale Stimulation und bilaterale Doppel-Simultan-Stimulationen des linken und rechten Handrückens mit Berührungsreizen die taktilen Extinktionsrate misst. Der Patient muss die sechs unterschiedlichen Materialien (Flausch, Jute, Seide, Schaumgummi, Plastikfolie, Sandpapier) erkennen und benennen. Wegen der Schilderungen der Patientin, dass sie Hindernisse auf der linken Seite übersehe, wurden mehrere Neglect-Tests durchgeführt (u. a. Neglect-Durchstreichtests, Motor Neglect-Alltagsrating und die deutsche Version der Catherine Bergego-Scale für Patienten mit Neglect).

3.6.3 Therapeutische Intervention: I.R.

I.R. nahm in unserer neuropsychologischen Universitätsambulanz eine dreiwöchige Therapie in Anspruch. Auch hier bestand die therapeutische Intervention in einer Kombination aus motorischen und taktilen Spiegeltrainingseinheiten (ca. 1 ½ Stunden) sowie paralleler L-GVS. Nach der Schwellenbestimmung wurde täglich für 20 Minuten subliminal bei 0.7 mA stimuliert. Da die Missempfindungen sowohl in den oberen als auch unteren Extremitäten lokalisiert waren, wurde die obere Extremität am Tisch mit dem Spiegel trainiert und die untere Extremität mit dem Spiegel auf dem Boden trainiert. Die Übungen am Spiegel beinhalteten motorische und haptische Komponenten. Motorische Übungen für die obere Extremität beinhalteten die Pronation und Supination der Unterarme, die Extension und Flexion der Hände und die Opposition und Reposition des Daumens. Nach diesen einführenden motorischen Übungen wurden dann auch komplexere Objektmanipulationen am Spiegel durchgeführt (z. B. Holzklötze in einer Schale ablegen). Motorische Übungen für die untere Extremität umfassten die Pronation und Supination der Füße sowie Dorsalflexion und Plantarflexion der Füße und Zehen. Die bilaterale somatosensorische Stimulation wurde auf die Hände, die Arme und die Füße beschränkt. Unterschiedlich raue Materialien und Stoffe dienten als taktile Berührungsreize (siehe oben, Patient H.B.). Zur Stimulation der Fußsohlen wurden entsprechend gröbere Materialien verwendet.

3.6.4 Ergebnisse

Die Auswertung des Fragebogens ergab eine deutliche Reduktion der Anzahl und Intensität der Missempfindungen (Abbildung 12) parallel zum Stimulationsbeginn mit L-GVS.

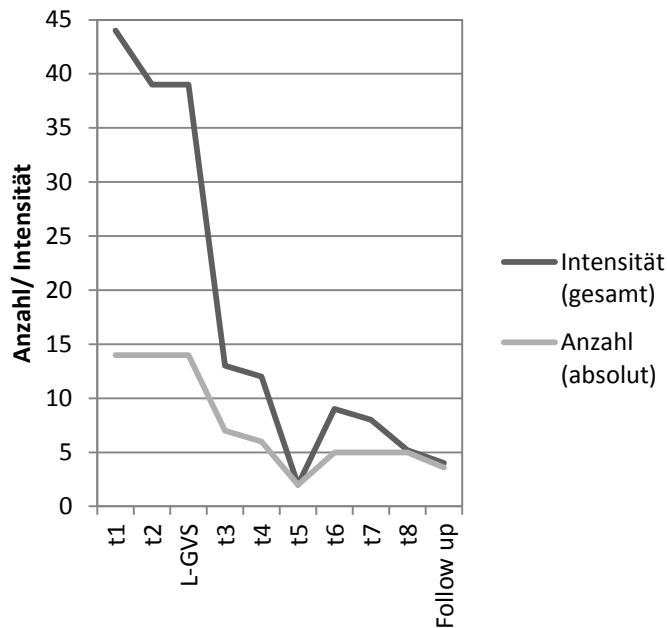


Abbildung 12: Anzahl und Intensität der Missempfindungen bei I.R. vor der Kombinationsbehandlung mit L-GVS (t1 und t2) sowie Beginn mit der GVS (t3-t8) und Follow-up 19 Monate nach der Therapie. t: Messzeitpunkt.

Einige Symptome remittierten sogar vollständig („ziehen“ und „stechen“ in den Extremitäten, Abbildung 11 rechte Grafik). I.R. gab außerdem bei Therapieende an, dass sie die linke Hand und das linke Bein mittlerweile länger bewegen oder belasten könne, ohne dass es zu unangenehmen Missempfindungen käme. Auch würde sie nirgendwo mehr anstoßen, sondern Hindernisse oder Personen frühzeitig erkennen. Wir verabschiedeten die Patienten mit einer minimalen Restsymptomatik bezüglich der Empfindungsstörungen. In der telefonischen Nachuntersuchung (Follow-up, Abbildung 11) 19 Monate später, berichtet die Patientin, dass sie etwa ein Jahr nach der Therapie zwei zerebrale Krampfanfälle erlitt. Seit dem Zeitpunkt seien die Missempfindungen wieder stärker geworden. Die Monate zuvor sei die Symptomatik stabil gewesen. Dennoch haben sich die Missempfindungen durch die Anfallssymptomatik nur teilweise verschlechtert und sind nach wie vor deutlich geringer in Bezug zum ursprünglichen Ausgangsniveau. Die Patientin erklärt auch, dass ihre sozialen Aktivitäten nicht mehr wegen der Missempfindung leiden würden, sondern dass sie sich wieder regelmäßig mit Bekannten treffe und ihrem Hobby nachginge.

3.7 Fallbeschreibung K.S.

Bei K.S. handelte es sich um einen 44-jährigen Patienten, der 82 Monate vor Therapiebeginn eine rechtsseitige Stammganglien- und Thalamusblutung unklarer Genese erlitt. Die cerebrovaskuläre Schädigung resultierte in einer linksseitigen spastischen Hemiparese, einer latenten Fascialisparese und einer dystonen Fehlstellung der linken Hand („Thalamushand“). Hinzu kamen intermittierend auftretende z. T. schmerzhafte Kribbelparästhesien vor allem im Bereich der Wange, der Hand, Schulter und dem Bein sowie fehlendes Lageempfinden und Apallästhesie (fehlendes Vibrationsempfinden) für die linke Körperseite. Eine Small-fiber-Neuropathie mit rezidivierenden neuropathischen Schmerzen wurde bereits vor dem Insult diagnostiziert.

3.7.1 Beschreibung der Missempfindung

K.S. beschrieb intensive Kribbelparästhesien im Bereich der linken Wange, der Hand, der Schulter und dem Bein. Weiterhin beschrieb er, er empfinde hinsichtlich der Missempfindungen häufig ein unangenehmes Ziehen sowie Verkrampfungen, die meist im Schulterbereich lokalisiert seien. Insgesamt nehme er die linke Körperhälfte sehr dumpf und fremdartig wahr (Abbildung 13, rechts). Neben der dystonen Haltung der Hand käme es auch oft zu Verkrampfungen in den Fingern, manchmal würden sich die Finger kreuzen, worauf er keinen Einfluss habe. K.S. sei umgelernter Linkshänder, habe deshalb bis vor dem Schlaganfall die linke Hand für die meisten Tätigkeiten außer dem Schreiben benutzt. Dementsprechend sei der Alltag durch die spastische Hemiparese und die Missempfindungen der linken Hand stark beeinträchtigt. K.S. bemerke gelegentlich Situationen, in denen er die linke Körperhälfte vernachlässige. So vergesse er, Körperteile links richtig anzukleiden oder den linken Arm und das linke Bein zu benutzen, was als motorischen Neglect gedeutet wurde. Seine gestörte Propriozeption zeigte sich darin, dass K.S. nie so genau wisse, wo sich sein Arm, Bein und Fuß im Raum befinde und er mache daher oft ungeschickte Bewegungen.

3.7.2 Assessment

Die Art der Missempfindungen sowie deren Ausbreitung wurden auch hier mit dem Fragebogen (Reinhart et al., unveröffentlicht) erfasst (Abbildung 13).

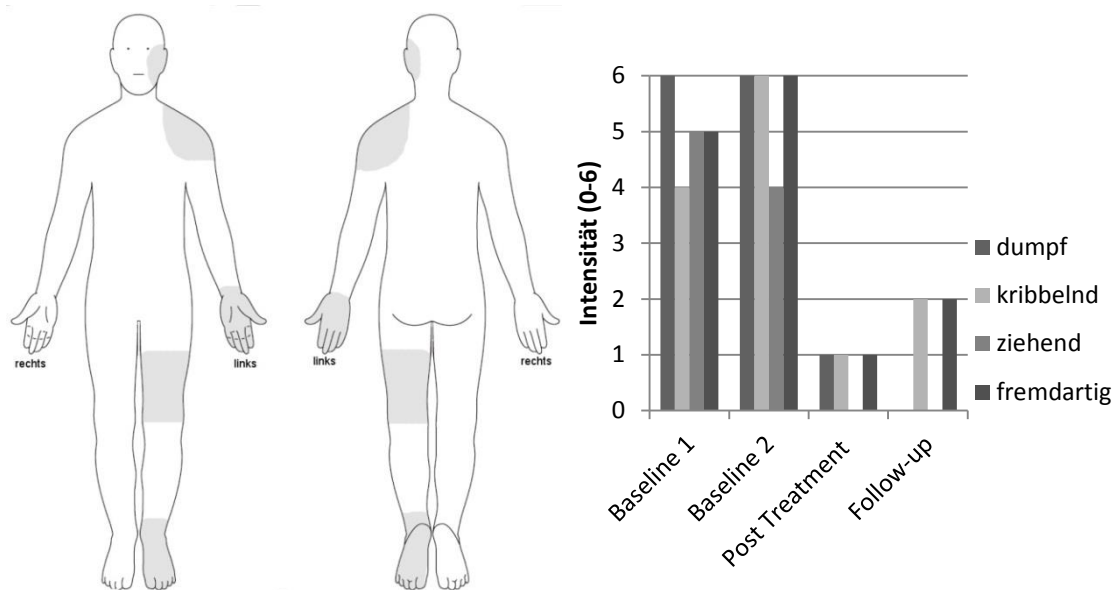


Abbildung 13: Patient K.S.: Lokalisation der sensiblen Empfindungsstörungen (linke Grafik). Rating der intensivsten Empfindungsstörungen / Missempfindungen (Anmerkung: nur die intensivsten Ratings sind dargestellt, weitere Nennungen möglich) vor der Therapie (Baseline 1 und Baseline 2), unmittelbar nach drei Wochen Treatment mit Spiegeltherapie und L-GVS (Post-Treatment) und Follow-up 14 Monate nach dem Treatment (rechte Grafik).

Es wurden zwei Messungen vor Therapiebeginn durchgeführt, eine weitere unmittelbar nach dem Training und 14 Monate nach der Behandlung. Die Lageeinschätzung des Armes (Armpropriozeption) wurde mithilfe eines Armpositionsgerätes (Schmidt et al., 2013b) gemessen. Die Überprüfung der taktilen Extinktion erfolgte anhand des Qualitativen Taktilen Extinktionstests. Zur Klärung der Neglectsymptomatik kamen mehrere Neglect-Tests zum Einsatz.

3.7.3 Therapeutische Intervention: K.S.

K.S. erhielt ebenfalls eine dreiwöchige Kombinationstherapie aus Spiegeltraining und 20-minütiger paralleler subliminaler L-GVS (5 Mal / Woche). Die Schwellenbestimmung ergab einen Wert von 0.8 mA. Auch hier wurden die gleichen bilateralen, synchronen motorischen und somatosensorischen Übungen mit unterschiedlichstem Stimulationsmaterial als taktile Reize durchgeführt. Das Training fand täglich mit einer Dauer von 1½ Stunden statt.

3.7.4 Ergebnisse

Sowohl die Anzahl als auch die Intensität der Missempfindungen reduzierten sich während der dreiwöchigen Behandlung deutlich und blieben auch bis zur Follow-up-Messung 14 Monate nach der Therapie stabil (Abbildung 14).

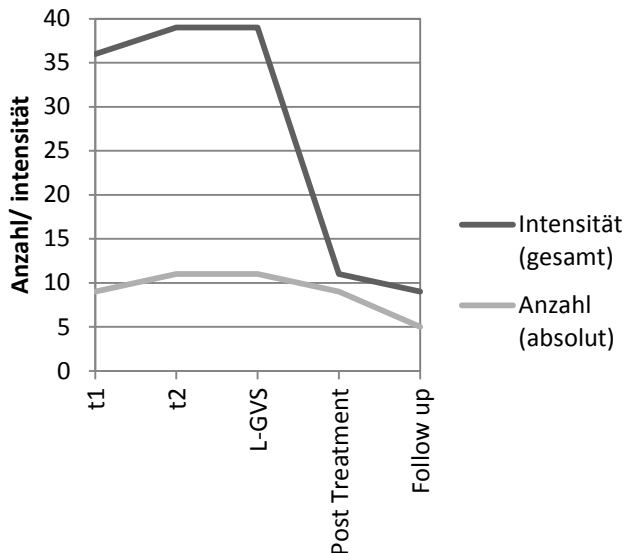


Abbildung 14: Anzahl und Intensität der Missempfindungen bei K.S. vor (t1 und t2) und nach der Kombinationsbehandlung mit L-GVS (Post Treatment) sowie Follow-up 14 Monate nach der Therapie. t: Messzeitpunkt.

Der Patient selbst berichtete neben der deutlichen Reduktion der Missempfindungen auch weniger Verkrampfungen im Bereich der Schulter. Vor der therapeutischen Intervention konnte der Patient keinerlei Angaben dazu machen, wo sich der Arm ohne visuelle Kontrolle im Raum befindet. Dieser Umstand zeigte sich deutlich bei der Messung der Armpropriozeption. Die Messung des Lage sinns nach der therapeutischen Intervention zeigte eine deutliche Besserung der Tiefensensibilität (über 10° Abweichung von der tatsächlichen Armposition vor der Therapie auf maximal 4° Abweichung nach der Therapie). In der telefonischen Nachuntersuchung 14 Monate nach der Therapie berichtete K.S. eine stabile Rückbildung vieler Missempfindungen. Lediglich das fremdartige Gefühl (durchschnittlicher Skalenwert 6 = extrem stark vor der Therapie zu Skalenwert 2 = sehr schwach im Follow-up) und ein Kribbeln (durchschnittlicher Skalenwert 5 = sehr stark vor der Therapie zu Skalenwert 2 = sehr schwach im Follow-up) seien weiterhin spürbar (Abbildung 13).

3.8 Diskussion und Ausblick

Die Therapie von Missempfindungen nimmt bisher immer noch keinen entscheidenden Stellenwert in der Neurorehabilitation nach Schlaganfall ein. Viele Patienten erhalten lediglich eine Dauermedikation mit teilweise starken Nebenwirkungen. Dabei sind relativ viele Personen nach einem Schlaganfall davon betroffen (Antoniello et al., 2010). Die Auswirkungen dieser Beeinträchtigung sind von höchster Relevanz im täglichen Leben. Eine gestörte Propriozeption kann zu Anstoßen und Verletzungen führen und die Mobilität beeinflussen, wenn die Lage oder die Bewegung für das Bein im Raum nicht genau durch adäquate sensorische Informationen ermittelt werden kann. So hat eine geschädigte Sensibilität nicht nur Auswirkungen auf die wahrgenommene Haptik von Objekten und Gegenständen, die angefasst werden, sondern kann auch zwischenmenschliche Beziehungen beeinflussen, da Berührungen entweder gar nicht, vermindert oder als schmerzhaft wahrgenommen werden.

Ziel dieser experimentell-klinischen Pilotstudie war es zu zeigen, dass eine bessere Behandlung von sensiblen Störungen, insbesondere Missempfindungen nach Schlaganfall ohne Dauermedikation möglich ist.

Alle drei Schlaganfall-Patienten profitierten deutlich von der dreiwöchigen kombinierten therapeutischen Intervention. Auch mehrere Wochen bzw. Monate nach der Therapie blieben die erzielten Verbesserungen weitestgehend stabil. Bei H.B., dessen Empfindungsstörungen nach einer Ischämie im Bereich der rechtshemisphärischen Mantelkante auf das linke Bein und den linken Fuß beschränkt waren, sanken die Intensitäten der Missempfindungen deutlich. Die Oberflächensensibilität, die Zwei-Punkt-Diskrimination und das Vibrationsempfinden zeigten Verbesserungen bis in den Normalbereich. Patientin I.R. erlitt einen ausgedehnten rechtsseitigen, ischämischen Infarkt im Mediastromgebiet, deren klinisches Bild durch eine Hyperästhesie und einschließende, schmerzhaft Missempfindungen geprägt war. Auch hier führte die Doppel-Stimulation durch GVS und Spiegeltraining zu einer massiven Verminderung vieler Missempfindungen. Unmittelbar nach der Therapie waren die sehr unangenehmen stechenden, kribbelnden und krampfartigen Empfindungsstörungen vollständig verschwunden. Etwa ein Jahr nach Abschluss der erfolgreichen Behandlung kam es zu einem teilweisen Rezidiv der Empfindungsstörungen, vermutlich ge-

schuldet durch zwei zwischenzeitlich aufgetretene zerebrale Krampfanfälle. Trotzdem blieb sowohl die Anzahl als auch die Intensität der wiedergekehrten Missempfindungen im Vergleich zu der Zeit vor Therapiebeginn reduziert. Auch im dritten Fall des Patienten K.S. reduzierten sich die Empfindungsstörungen deutlich. Die nach einer intrazerebralen Blutung im Bereich der Stammganglien und des Thalamus aufgetretenen Missempfindungen konnten effektiv innerhalb von drei Wochen behandelt werden. Auch in der Nachuntersuchung blieb die Restsymptomatik minimal. Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass die Kombination von Spiegeltherapie und GVS ein vielversprechendes Potenzial im Hinblick auf die Wiederherstellung eines gestörten Körperschemas hat (Lopez et al., 2010, 2012; Melzack, 1992, 2001; Ramachandran et al., 1998) und damit zu einer Reduktion oder gar Beseitigung von Missempfindungen beitragen kann. Um den Effekt, der auf L-GVS als Add-on-Verfahren zurückgeht, genauer zu untersuchen, führen wir gegenwärtig kontrollierte, randomisierte Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten mit entsprechender residualer Symptomatik durch.

4 Studie 2: Modulation des geschädigten „fünften Sinns“ durch galvanisch-vestibuläre Stimulation nach Schlaganfall.

4.1 Zusammenfassung

Die hohe Prävalenz somatosensorischer Funktionsdefizite nach cerebrovasculären Schädigungen wie z. B. Schlaganfall und die im Vergleich bisher wenigen Therapieansätze verdeutlichen die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer, effektiver Behandlungsverfahren in der Rehabilitation von somatosensorischen Beeinträchtigungen. In dieser Studie untersuchten wir erstmals den Effekt der GVS auf das geschädigte somatosensorische System sowie Auswirkungen auf die pathologisch veränderten Temperaturunterschiede zwischen ipsiläsionalen und kontraläsionalen Extremitäten, die viele Patienten mit Hemiplegien und Hemihypästhesien als Kälteempfinden wahrnehmen. Dazu wurden sechs Patienten mit cerebrovasculären Schädigungen (Schlaganfälle und Aneurysmen), die im Vergleich zu 59 gesunden Personen deutliche Defizite in der Wahrnehmung taktiler Berührungsreize, Pallästhesie und Zweipunktsdiskrimination aufweisen, in einer verblindeten, pseudo-randomisierten und Sham-kontrollierten Studie untersucht. Wir konnten erstmals nachweisen, dass sowohl links-kathodale / rechts-anodale (L-GVS) als auch rechts-kathodale / links-anodale (R-GVS) galvanische Stimulation mit schwachen, subliminalen Gleichströmen zu deutlichen Verbesserungen in allen erhobenen somatosensorischen Parametern führte, sowohl für die ipsiläsionale als auch für die kontraläsionale Körperseite. Ein modulierender Einfluss auf die pathologischen Temperaturdifferenzen zwischen linker und rechter Körperseite konnte nicht nachgewiesen werden. Die Reduktion der somatosensorischen Defizite zeigte sich nicht nur während der Stimulation, sondern die Effekte blieben auch 20 Minuten nach der Stimulation stabil. Es werden sowohl Top-down als auch Bottom-up Erklärungsansätze in Betracht gezogen. GVS zeigt ein enormes Potenzial in der längerfristigen Modulation des somatosensorischen Systems als unseren „fünften Sinn“ und sollte zukünftig in die Neurorehabilitation von Sensibilitätsdefiziten mit einbezogen werden.

4.2 Einleitung

Die Therapie somatosensorischer Funktionsstörungen nach Schlaganfall ist ein Thema, das in der Rehabilitationsforschung bisher zu wenig Beachtung fand, trotz der Tatsache, dass mindestens die Hälfte der Schlaganfallpatienten davon betroffen ist (Carey et al., 1995; Van Stralen et al., 2011). Neben den teils massiven Alltagsbeeinträchtigungen haben diese Einschränkungen auch deutliche Auswirkungen auf das Befinden und die Lebenszufriedenheit (unveröffentlichte Studie: LcS, Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität nach cerebrovasculären Schädigungen; Adams et al., in Bearbeitung). Die Rezeptoren des somatosensorischen Systems verteilen sich im Gegensatz zu den anderen Sinnesystemen wie dem visuellen oder auditiven System – welche lediglich im Kopf lokalisiert sind – im gesamten Körper. Dadurch kann das Ausmaß einer Schädigung innerhalb dieses weit verzweigten Systems enorm sein und sich z. B. über eine gesamte Körperhälfte erstrecken. Durch das somatosensorische System sind wir in der Lage, Berührungen und Vibration wahrzunehmen, unsere Umgebung zu explorieren, Objekte und Gegenstände nur durch Ertasten zu erkennen (Stereognosie), nozizeptive Reize und verschiedene Temperaturen wahrzunehmen und tieferliegende Rezeptoren in Sehnen und Gelenken liefern uns die notwendigen Informationen, die exakte Position unserer Gliedmaßen im Raum zu lokalisieren. Fehlen diese Informationen oder sind diese nur teilweise verfügbar, können Verletzungen durch Stürze oder Anstoßen an Gegenstände resultieren. Jegliche Schädigung entlang der lemniskalen oder extralemniskalen Bahn bis hin zum somatosensorischen Cortex beziehungsweise dem posterioren, parietalen Assoziationscortex kann zu Sensibilitätsdefiziten oder Störungen des Lagesinns führen. Hirnstammläsionen oder Infarkte im Bereich des ventroposterolateralen Kerns des Thalamus führen in der Regel zu weniger ausgeprägten somatosensorischen Defiziten als große, kortikale Infarkte (Holmgren et al., 1990). Große Läsionen im Bereich des somatosensorischen Cortex führen häufig zu einem Verlust der Oberflächensensibilität in entsprechenden Körperarealen der kontralateralen Körperseite, zu eingeschränktem Vibrationsempfinden und reduziertem räumlichen Auflösungsvermögen (wodurch die genaue Lokalisation von Berührungs-, Schmerz- und Temperaturreizen nicht mehr gegeben ist), stereognostische und propriozeptive Leistungen sind ebenfalls ein-

geschränkt. Die Beeinträchtigungen resultieren nicht nur nach Schlaganfällen, sondern können auch bei Multipler Sklerose, Hirntumoren und anderen Erkrankungen des ZNS auftreten. Ausgedehnte kortikale Infarkte führen häufig zu einer Hemiparese mit Hemihypästhesien. Nur wenige Untersuchungen existieren zu der Beobachtung, dass sich die kontraläsionale und die ipsiläsionale Körpertemperatur, v. a. in den oberen Extremitäten nach zentralen Schädigungen deutlich unterscheiden können (Mulley, 1980; Thurston et al., 1986; Wanklyn et al., 1994; Korpelainen et al., 1995). Eigene Beobachtungen an Patienten zeigen, dass meist die Körpertemperatur des kontraläsionalen Armes, seltener auch des Beines um mehr als 1 ° Celsius reduziert ist. In sehr wenigen Studien wurde dagegen eine erhöhte kontraläsionale Körpertemperatur gefunden (Bucy, 1935; Herbault et al., 1990). Letztere Beobachtung lässt sich nicht allein dadurch erklären, dass die Extremität weniger bewegt wird und damit keine regelrechte Durchblutung gewährleistet ist. Der Hypothalamus ist das wichtigste thermoregulatorische Zentrum des ZNS. Er erhält Informationen von Thermo-Rezeptoren aus der Haut und dem Körperinneren. Von dort führen efferente vasomotorische und sudomotorische Bahnen (autonome Schweißregulation) über das Mesencephalon, den Pons und die Medulla oblongata bis ins Rückenmark, wo postganglionäre Neurone kutane Blutgefäße und Schweißdrüsen innervieren (Korpelainen et al., 1995). Die Großhirnrinde ist auch zu einem gewissen Teil über faszilitierende und inhibitorische Effekte an der Steuerung der vasomotorischen Aktivität beteiligt. Wanklyn und Kollegen (1994) konnten vasomotorische Veränderungen in der Haut des paretischen Armes bei Schlaganfall-Patienten feststellen. Vermutlich handelt es sich nicht um periphere, sondern zentrale, kortikale und subkortikale pathologische Prozesse, die zu Veränderungen der Vasomotorik (Vasokonstriktion) führen und die Hauttemperatur des kontraläsionalen Armes negativ beeinflussen. Deshalb wird in der vorliegenden Studie die Asymmetrie der Oberflächen-Temperatur zwischen linker und rechter Körperhälfte erfasst und untersucht, ob sich durch die vermutete zentrale Wirkung von GVS eine Reduktion der Temperaturdifferenz einstellt. Bisher existieren nur wenige und heterogene Therapieansätze zur Behandlung somatosensibler Beeinträchtigungen (Sullivan & Hedman, 2008; Schabrun & Hilier, 2009; Carey et al., 2011a) und diese eignen sich oft nicht für die Anwen-

derung in Kliniken, da sie nicht käuflich erwerblich sind oder teilweise sehr zeit-
aufwändig sind. In tierexperimentellen Studien an Affen konnte gezeigt werden,
dass das somatosensorische System ein großes Reorganisationspotenzial be-
sitzt, wenn ein entsprechendes massiertes Training nach Läsion durchgeführt
wird (Ruch et al., 1938; Merzenich et al., 1983). Die bisher untersuchten The-
rapieansätze nutzen vor allem sensorische Diskriminationsaufgaben (Carey et
al., 1993, 2005, 2011b) oder verschiedene aktive oder passive somatosensori-
sche Stimulationen wie z. B. taktile (Cambier et al., 2003), elektrische (Burridge
et al., 2002; Wu et al., 2005; Yozbatiran et al., 2006, Kattenstroth et al., 2012)
oder thermale Stimulationsverfahren (Chen et al., 2005) sowie Stimulation mit
Magnetfeldern (Klingner et al., 2012). Neben diesen Ansätzen hat sich die
Spiegeltherapie sowohl als alleinige als auch in der Kombinations-Behandlung
mit zusätzlichen Verfahren als wirkungsvoll bewiesen (z. B. Accera et al., 2007;
Kuys et al., 2012; Adams et al., 2015). Einige Untersuchungen an Patienten
und gesunden Personen zeigen, dass vestibuläre Stimulationsverfahren nicht
nur das vestibuläre System beeinflussen, sondern auch somatosensorische
Areale. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich somatosensorische und ves-
tibuläre Projektionen teilweise überlappen (Bottini et al., 1994, 1995). Dass es
sich beim vestibulären System um ein multimodales, weit verzweigtes System
handelt, das vestibuläre, visuelle und somatosensorische Informationen inte-
griert, belegen mehrere Studien an Affen und Menschen. Die Zusammenarbeit
dieser drei Systeme ist entscheidend für das Erkennen der Lage im Raum und
die Wahrnehmung von Eigenbewegung (Angelaki & Cullen, 2008). Vestibuläre
Informationen werden über den Nervus vestibularis bilateral zu subkortikalen
Arealen des Hirnstamms, des Cerebellums und des Thalamus geleitet. Alle Pro-
jektionen enden in kortikalen Gebieten. Bei Primaten wurden die somatosenso-
rischen Areale 2v des intraparietalen Sulcus und Area 3aV im zentralen Sulcus,
Area 7 des posterioren Parietalcortex und der parieto-insuläre vestibuläre
Cortex (PIVC) am posterioren Ende der Inselregion als kortikales vestibuläre
System identifiziert (Grüsser et al. 1990; Guldin u. Grüsser 1996). Zwischen
den multisensorischen Regionen bestehen starke Verbindungen. Einige soma-
tosensorische Areale erhalten direkte Projektionen des Nervus vestibularis.
Ödkvist und Kollegen (1974) konnten dies für die Area 3a in Affen nachweisen.

Dagegen erreichen taktile Informationen die Inselregion (Burton et al., 1993). Außerdem konnten bei Tierexperimenten multimodale Neurone im sekundären somatosensorischen Cortex gefunden werden, die sowohl bei vestibulärer, optokinetischer als auch somatosensorischer Stimulation feuern (Guldin et al., 1992). CVS ist eines der Stimulationsverfahren, das in Bezug auf die Modulation des somatosensorischen Systems am besten untersucht ist. Bei CVS werden die vestibulären Funktionskreise durch Spülung der horizontalen Bogengänge mit sehr kaltem Wasser aktiviert. Eine Vielzahl kognitiver und sensorischer Funktionen kann auf die Weise beeinflusst werden (Utz et al., 2011). Bottini und Kollegen (2005) konnten zeigen, dass eine linksseitig applizierte CVS zu einer vorübergehenden Reduktion einer Hemianästhesie bei einem Patienten mit rechtsseitiger cerebrovaskulärer Schädigung führt. In einer bildgebenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Symptomatik mit einer Veränderung der neuronalen Aktivität im SII der gesunden Hemisphäre einherging. In einer weiteren Studie konnte die taktile Sensibilität bei gesunden Probanden, gemessen mit von Frey-Haaren, durch eine linksseitige CVS erhöht werden (Ferré et al., 2011). Stimulationen des vestibulären Systems scheinen darüber hinaus einen modulierenden Effekt auf die somatosensorische Körperrepräsentation auszuüben (Lopez et al., 2008, 2010). Bei Patienten mit Amputationen (André et al., 2001) und paraplegischen Patienten (Le Chapelain et al., 2001) konnten durch CVS vorübergehend Phantomempfindungen ausgelöst werden. Studien mit GVS die den Einfluss auf das somatosensorische System untersuchen, gibt es bisher kaum. Der modulierende Effekt bei Neglect, Extinktion, und räumlichen Störungen ist dagegen besser untersucht. GVS bietet einige Vorteile im Vergleich zur CVS. Sie ist im Gegensatz zu CVS bei Einhaltung entsprechender Sicherheitsrichtlinien nebenwirkungsfrei, sie erzeugt z. B. keinen unangenehmen Schwindel. Placebo-Effekte oder andere unspezifische Effekte können problemlos durch Sham-Stimulation kontrolliert werden. GVS beeinflusst über einen leichten, elektrischen Gleichstrom die Otolithen und Bogengangafferenzen des Nervus vestibularis, der direkt bilateral unter der Applikationsstelle der Elektroden, den Mastoiden verläuft. Die Forschungsgruppen um Kerkhoff sowie Schmidt und Kollegen konnten in zwei Studien eindrücklich zeigen, dass GVS taktile Extinktionsphänomene nach rechtshemi-

sphärischen Läsionen reduzieren konnte (Kerkhoff et al., 2011, Schmidt et al., 2013a). Ferré und Kollegen (2013) untersuchten den Effekt von GVS auf die taktile Sensibilität bei gesunden Probanden und fanden auch hier eine Erhöhung der Sensibilität. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine einzige Studie, die den Einfluss von GVS auf primäre, somatosensorische Defizite wie Hypästhesie, Hemianästhesie, Pallhypästhesie bei Patienten nach Schlaganfall untersucht. In dieser Studie wird daher unseres Wissens nach erstmalig untersucht, ob GVS bei Patienten mit somatosensorischen Beeinträchtigungen nach Schlaganfall in der Lage ist, verschiedene Submodalitäten des somatosensorischen Systems, nämlich die taktile Berührungssensibilität (Oberflächensensibilität), das Vibrationsempfinden und das räumliche Auflösungsvermögen (verschiedener Dermatome) vorübergehend und über einen längeren Zeitraum zu modulieren. Außerdem wird erstmals untersucht, ob GVS über zentrale Aktivierungen auch autonome Funktionen wie die Temperaturregulation beeinflussen kann. Es wird angenommen, dass GVS je nach Elektrodenpositionierung polaritätsspezifische Effekte ausübt (Utz et al., 2010). Fink und Kollegen (2003) fanden eine bilaterale Aktivierung des vestibulären Systems bei links-kathodaler und rechts-anodaler Stimulation sowie eine unilaterale Aktivierung bei entgegengesetzter Positionierung der Elektroden bei Rechtshändern. Da die Datenlage nicht eindeutig ist und linkshemisphärisch als auch rechtshemisphärisch geschädigte Patienten an der Studie teilnahmen, entschieden wir uns dafür, die Wirkung beider Polaritäten, links-kathodale / rechts-anodale (L-GVS) und rechts-kathodale / links anodale Stimulation (R-GVS) sowie Sham-Stimulation zu untersuchen.

4.3 Material & Methode

4.3.1 Probanden

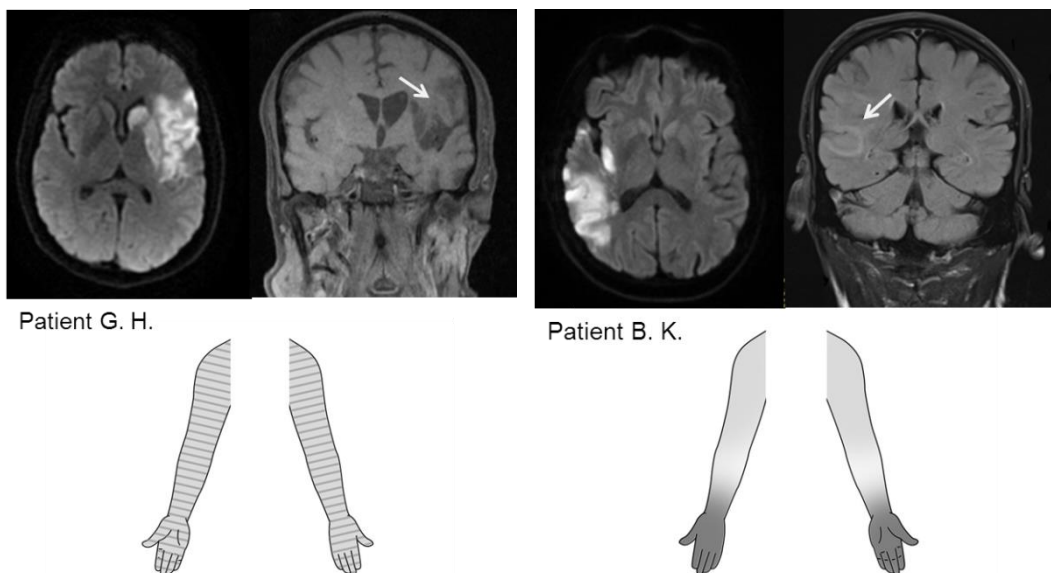
Patienten. Sechs Patienten [zwei weiblich, Mittelwert Alter (SD) = 59.2 Jahre (4.53), Range 51-65 Jahre, Zeit seit Läsion 11-38 Monate] mit unilateralen kortikalen und subkortikalen Läsionen nahmen an der Studie teil (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über klinische und demographische Daten der sechs Patienten.

Patient	Alter/ Geschlecht	Ätiologie	Läsions- seite	ZSL (Monate)	Motor. Defizit	Sens. Defizit	Neglect	Taktile Extinktion	Stim.-schwelle L-/ R-GVS (mA)
G.S.	60/w	Mediainfarkt	rechts	15	++	++ links	-	-	0.5 / 0.4
K.B.	60/m	ACoA & MCA- Aneurysma	rechts	/	+	+ rechts	-	-	0.5 / 0.5
G.H.	59/m	Mediainfarkt	links	10	+	+ rechts	-	-	0.2 / 0.2
I.K.	65/w	Kleinhirn- und Hirnstamminfarkt	links	27	+	+ rechts	-	-	0.3 / 0.2
B.K.	60/m	Mediainfarkt	rechts	11	+	+ links	-	-	0.4 / 0.4
G.R.	51/m	Kleinhirn- und Hirnstamminfarkt	rechts	38	+	+ rechts	-	-	0.5 / 0.4
N= 6	Mittelwert: 59.2 Jahre		4 rechts/ 2 links	Median: 13.0 Monate		4 rechts/ 2 links			Mittelwert: 0.38 mA

w/m: weiblich/männlich; ZSL: Zeit seit Läsion; Rating der motorischen und sensiblen Defizite sowie des visuell-räumlichen Neglects als marginal (+), leicht +, mittel ++ oder schwer +++. Die Beurteilung wurde anhand einer körperlichen Untersuchung und den Neglect-Tests Zahlen durchstreichen, Linienhalbierung und Figuren kopieren ermittelt.

Allgemeine Ausschlusskriterien waren der vollständige Verlust der Berührungssensibilität, Neglect und taktile Extinktion. GVS-spezifische Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führten, war das Vorliegen zerebraler Krampfanfälle in der Vergangenheit und Herzschrittmacher. Bei zwei der Patienten lag die Ursache der somatosensorischen Beeinträchtigungen in einem rechtsseitigen ausgedehnten, malignen Mediainfarkt, bei einem Patienten war die linke Hemisphäre im Medialstromgebiet betroffen. Die Sensibilitätsstörungen zweier weiterer Patienten resultierten aufgrund von Infarkten des Kleinhirns und Hirnstamms durch Verschluss der Arteria inferior posterior cerebelli (PICA). Ein weiterer Patient berichtete über progredientes Taubheitsempfinden in der Hand, jedoch ohne cerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte. Nach mehreren Untersuchungen wurden ein Aneurysma im Medialstromgebiet und ein weiteres im Bereich der Arteria communicans anterior gefunden, die operativ versorgt wurden, jedoch nicht zu einer Besserung der Symptomatik führten. Möglicherweise könnte das MCA-Aneurysma zu einer andauernden Durchblutungsstörung im Bereich des somatosensiblen Handareals und damit zu einem Untergang von Gewebe geführt haben. Abbildung 15 zeigt die Läsionslokalisation durch kernspintomographische bzw. angiographische Aufnahmen und die resultierenden sensiblen Störungen schematisch.



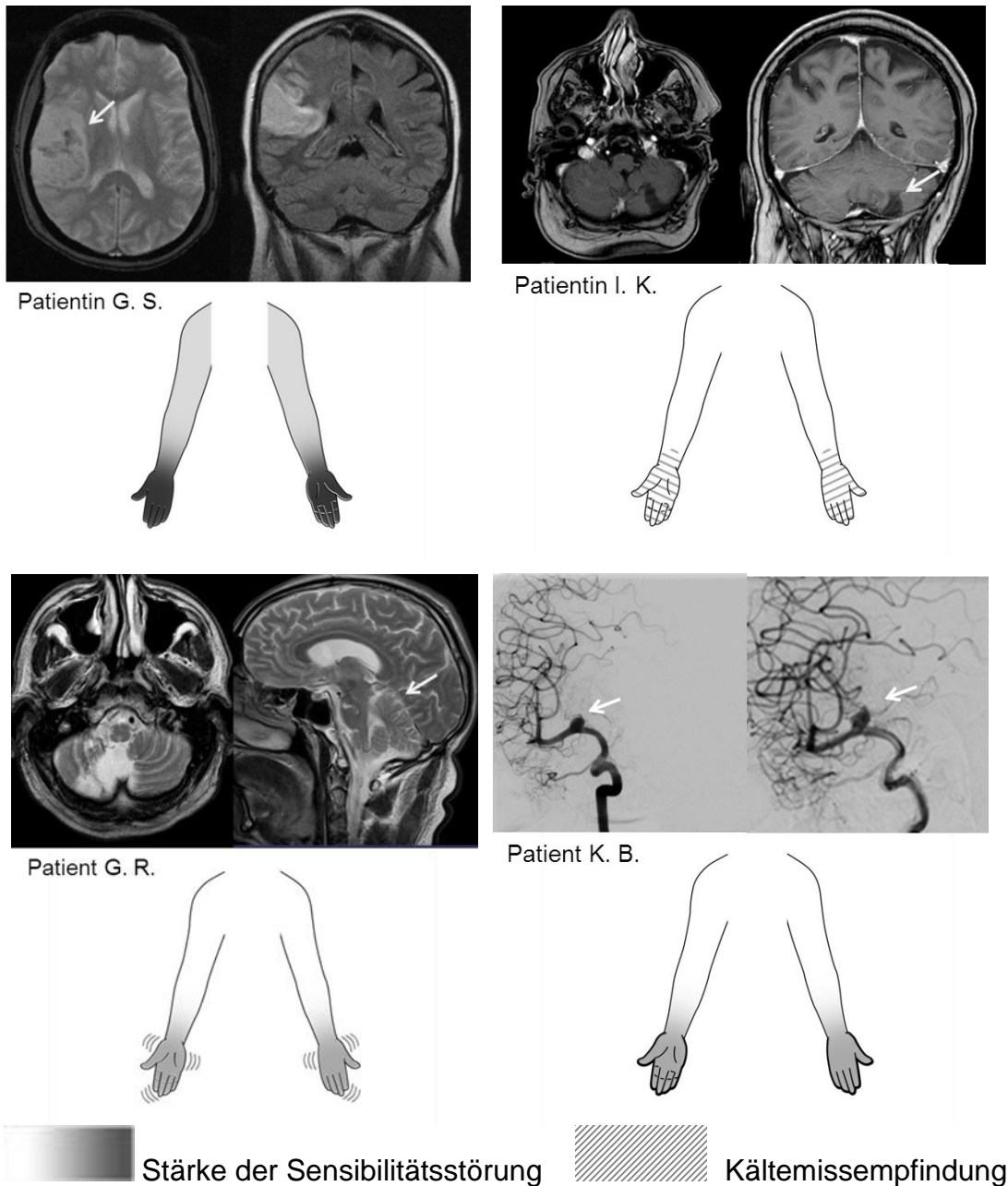


Abbildung 15: MRT-Aufnahmen / Angiographie der sechs Patienten zur Läsionslokalisierung / Aneurysmalokalisierung (T1- und T2-gewichtet). Die Sensibilitätsdefizite und Missempfindungen befinden sich unterhalb der MRT-Bilder. Dargestellt ist die Vorder- und Rückseite des beeinträchtigten Armes bzw. der beeinträchtigten Hand. Der Farbverlauf spiegelt die Stärke der Sensibilitätsstörung wieder (je dunkler desto stärker). Bei Patient G.R. liegt zusätzlich ein Intentionstremor vor, Patient K.B. leidet unter der Missempfindung einer „geschwollenen Hand“.

Die Ausgangswerte der Patienten bezüglich der Berührungssensibilität, dem Vibrationsempfinden, der Zweipunktdiskrimination und der Temperaturdifferenz

zwischen linker und rechter Körperoberfläche wurden mit den altersentsprechenden Werten einer zuvor erhobenen Normstichprobe (N = 59) verglichen (Tabelle 5 und Tabelle 6). Außerdem wurde bei allen Patienten im Vorfeld ein visuelles Neglectscreening durchgeführt. Dieses bestand aus einem Zahlen-Durchstreichetest (die Zahl „5“ auf einem Blatt mit 200 einzelnen Zahlen durchstreichen, das je 10 Targets im linken und rechten Halbraum enthält), einer horizontalen und vertikalen Halbierungsaufgabe einer 20 cm langen schwarzen Linie (Fels & Geissner, 1997; Wilson et al., 1987) und dem Lesen eines 180 Wörter langen Textes (Saarbrücker Lesetexte, Kerkhoff et al., 2012). Wenn eine taktile Extinktion vorliegt, sollte sich diese lediglich auf die Zweipunktdiskrimination auswirken, da hier ein doppelter Reiz (zwei Berührungspunkte) appliziert wird. Bei den anderen Testinstrumenten werden nur einfache, einseitige Reize dargeboten. Um einen Einfluss taktiler Extinktion auszuschließen, wurden die Patienten diesbezüglich untersucht. Die Patienten wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn sie in allen Untertests zur taktilen Extinktion und Neglect unauffällig waren.

Normalpersonen. Mit insgesamt 59 Personen [37 weiblich, Mittelwert Alter (SD) = 53.5 Jahre (6.97), Range 40-65 Jahre] wurde eine ausführliche somatosensorische Testung durchgeführt, um Vergleichswerte für die Zweipunktdiskrimination, die Oberflächensensibilität, die Temperaturdifferenz zwischen linker und rechter Körperseite und für das Vibrationsempfinden für unterschiedliche Altersgruppen zu erhalten. Ausgeschlossen wurden Personen mit cerebrovasculären Ereignissen in der Vorgeschichte, peripheren Verletzungen im Bereich der Gliedmaßen und Erkrankungen, die zu Schädigungen peripherer Nerven führen (z.B. Polyneuropathie & Diabetes mellitus).

4.3.2 Somatosensorische Testung

Oberflächensensibilität. Zur Erfassung der Oberflächensensibilität wurden Semmes-Weinstein-Monofilamente verwendet. Der Sensibilitätstest enthält 20 kalibrierte Nylonstäbchen mit unterschiedlichen Stärken (North Coast Medical, Inc.). Die Stärken von 1.65 bis 6.65 entsprechen dem Logarithmus der zehnfachen Kraft in Milligramm. Das dünnste Nylonfilament verbiegt sich dann, wenn es mit einer Kraft von 4.5 mg senkrecht auf eine Hautstelle gedrückt wird

und das Filament mit dem größten Durchmesser verbiegt sich bei einer Kraft von 300 g. Bei der Messung wird das Filament für 1.5 Sekunden im gebogenen Zustand auf der Haut gehalten, ehe es weggenommen wird. Die Testung startete mit der Stärke 2.83, was einer normalen Oberflächensensibilität entspricht. Diese Stärke wird am häufigsten zur Bestimmung der Tastschwelle verwendet (Bell-Krotoski et al., 1993, 1995). Die Reiz-Informationen werden hier v. a. durch Meissner-Körperchen aber auch Merkel-Tastscheiben vermittelt. Untersucht wurde die Patientengruppe und die Probanden der Normstichprobe an drei Messpunkten beider Handinnenflächen (Daumenballen Db, Zeigefinger Zf, Außenkante der Hand Hk) und einem Messpunkt auf den Handrückseiten entsprechend der Innervation durch den Nervus ulnaris, den Nervus radialis und Nervus medianus. Weitere Messpunkte befinden sich am Ober- und Unterarm (Abbildung 16).

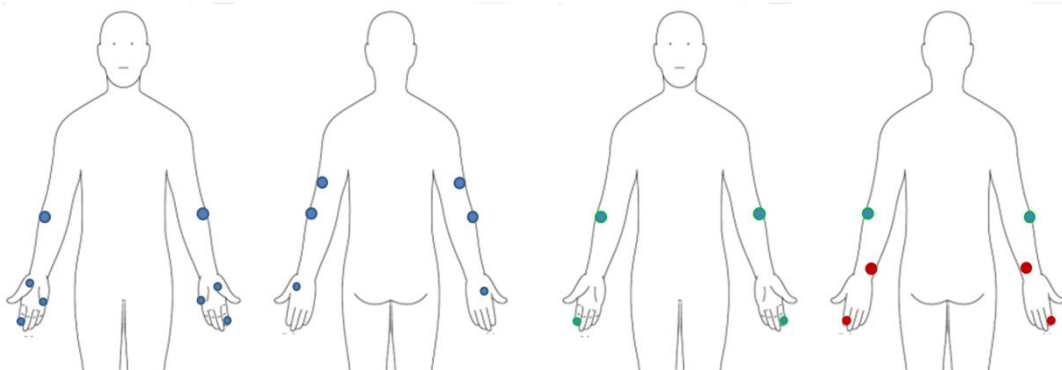


Abbildung 16: Messpunkte für die Bestimmung der Oberflächensensibilität (blau), des Vibrationsempfindens (rot) und der Zweipunktdiskrimination (grün), Vorderansicht und Rückansicht.

Jeder Messpunkt wurde dreimal nacheinander mit dem gleichen Monofilament berührt. Nur wenn mindestens zwei von drei Berührungen erkannt wurden, konnte mit der nächst geringeren Filament-Stärke fortgefahren werden, solange bis ein Monofilament unterhalb der Wahrnehmungsschwelle lag. Wenn die Stärke 2.83 von Anfang an nicht wahrgenommen wurde, wurde solange mit stärkeren Monofilamenten fortgefahren, bis die Tastschwelle gefunden war.

Zweipunktdiskrimination (ZPD). Durch die Bestimmung der Zweipunktschwelle oder Zweipunktdiskrimination können Aussagen über die funktionelle Sensibilität beziehungsweise über das räumliche Auflösungsvermögen der Haut getrof-

fen werden. Untersucht wird, bis zu welchem Abstand zwischen zwei Punkten eine Person in der Lage ist, zwei taktile Reize als solche zu erkennen und ab wann diese nur noch als einen einzigen Punkt wahrgenommen werden. Wichtig ist dabei, dass beide Punkte zeitlich simultan auf die Haut aufgesetzt werden. Eine normale Sensibilität liegt vor, wenn zwei Stimuli mit einer Distanz unter 6mm wahrgenommen werden, bei Abständen darüber ist die Berührungsempfindlichkeit eingeschränkt. Gemessen wurde die ZPD am Zeigefinger (2 Point Discrim-a-gon, Hersteller Baseline™) und am Unterarm der kontraläsionalen Seite mit einem Ästhesiometer (Hersteller Baseline™). Die ipsiläsionale Seite diente als Referenz. Der hier untersuchte Messwertbereich liegt zwischen 1mm-20mm für den Zeigefinger und zwischen 1-10 cm für den Unterarm. Am Zeigefinger wurde mit einer Distanz von 6 mm zwischen den zwei taktilen Reizen begonnen und im auf- bzw. absteigenden Verfahren solange die Distanz reduziert oder erhöht, bis die Schwelle, an der die zwei Punkte gerade noch als zwei erkannt werden, gefunden wurde. Die Messung startete mit der größtmöglichen Distanz von 10 cm. In einem absteigenden Verfahren wurde solange die Distanz reduziert, bis die zwei Punkte gerade nicht mehr als solche erkannt wurden und dann wieder der Abstand erhöht, bis wieder zwei Punkte wahrgenommen wurden.

Vibrationsempfinden. Zur Messung des Vibrationsempfindens wurde eine Stimmgabel nach Rydel-Seiffer verwendet, die bei 64 Hz vibriert. Sie besteht aus zwei Armen, die durch kurzes Anschlagen zum Schwingen gebracht werden. Der Fuß der Gabel wird dann auf der Haut am besten über einem Knorpelvorsprung appliziert, da hier die Schwingungen stärker übertragen werden. Die Detektion der Vibration erfolgt hauptsächlich über die tief gelegenen Vater-Pacini-Körperchen. Da das Wahrnehmen von Vibration in gewisser Weise auch von dem ausgeübten Druck auf der Haut abhängt, ist es wichtig, dass der Druck während der Messung möglichst konstant gehalten wird. Am äußeren Ende der beiden Stimmgabel-Arme befinden sich kalibrierte Gewichte. Zur Bestimmung der Vibrationsschwelle befindet sich auf den Gewichten ein Dreieck mit einer Skala von 1 bis 8. Je schwächer die Vibration nach Anschlagen der Stimmgabel wird, desto größer wird das schwarze Dreieck entlang der Skala und der Messwert kann direkt an der Spitze des Dreiecks ablesen werden sobald der Patient

angibt, keine Vibration mehr zu spüren. Untersucht wurde das Vibrationsempfinden am Processus styloideus ulnae und auf dem distalen Interphalangealgelenk des Zeigefingers.

Erfassung der Körpertemperatur. Gemessen wurde die Oberflächentemperatur auf der dorsalen Seite der linken und rechten Hand in der Verlängerung des Zeigefingers auf Höhe des Daumengrundgelenks sowie im Bereich des linken und rechten Wangenmuskels (Musculus buccinator). Um den Einfluss der Umgebungstemperatur zu kontrollieren, wurden die Messungen bei allen Patienten erst nach 30-minütigem Aufenthalt in einem Raum bei Zimmertemperatur durchgeführt. Die Messungen wurden für jede Körperregion jeweils dreimal mithilfe eines Infrarot-Thermometers (RAYST25, Raytek) erfasst und gemittelt.

4.3.3 Galvanisch-vestibuläre Stimulation

Die bipolare Stimulation wurde mit einem Gleichstromgerät (9 Volt Batterie, Typ ED2011, DKI GmbH Dresden) durchgeführt. Es wurden selbstklebende Elektroden (DKI GmbH Dresden) verwendet, die hinter beiden Ohren (binaural) auf den Mastoiden platziert wurden. Für die L-GVS-Bedingung wurde die Kathode hinter dem linken Ohr auf dem Mastoid positioniert und die Anode hinter dem rechten Ohr, während die Kathode für die R-GVS-Bedingung auf dem rechten Mastoid und die Anode auf dem linken Mastoid aufgeklebt wurde. In der Sham-Bedingung wurden beide Elektroden wie in der L-GVS-Bedingung platziert, allerdings ohne elektrische Stimulation, um damit potenzielle Placebo-Effekte zu kontrollieren. Die Stimulation wurde unterhalb der Wahrnehmungsschwelle (subliminal) durchgeführt, um auch Aufmerksamkeitseffekte, die bei supraliminalen Stimulationen möglich sind (Riddoch & Humphreys, 1983), auszuschließen. Über einen Drehknopf am Gerät kann die individuelle Wahrnehmungsschwelle des Stromes eingestellt werden. Der Gleichstrom wurde dabei in kleinen Schritten von 0.1 mA erhöht, bis für den Patienten ein leichtes Kribbeln spürbar war. Die Stromstärke wurde dann soweit vermindert, bis das Kribbeln wieder verschwand. In der Sham-Bedingung wurde lediglich die Wahrnehmungsschwelle bestimmt und unmittelbar danach der Strom komplett ausgeschaltet. Insgesamt wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten stimuliert. Die

Patienten konnten zu keinem Zeitpunkt das Gleichstromgerät sehen und wussten nicht, um welche Stimulationsbedingung es sich handelte.

4.3.4 Experimentelles Design

Es wurde ein 3x2x2 Design realisiert, bestehend aus den drei Stimulationsbedingungen Sham, L-GVS, R-GVS und einem somatosensorischen Assessment während und 20 Minuten nach GVS bzw. Sham. Jede Messung wurde für die gesunde, nicht beeinträchtigte („n“) und die beeinträchtigte Körperseite („b“) durchgeführt.

Das somatosensorische Assessment beinhaltete die Erfassung der Oberflächensensibilität, der Zweipunktdiskrimination, dem Vibrationsempfinden für Arme und Hände und die beidseitige Oberflächentemperaturmessung für die Hände und das Gesicht. Die einzelnen sensiblen Parameter wurden zu Beginn zweimal gemessen (Baseline 1 und Baseline 2) wobei die zweite Baseline-Messung 20 Minuten nach der ersten Messung erhoben wurde. Im Anschluss daran wurden jeweils an verschiedenen Tagen die drei unterschiedlichen Stimulationsbedingungen in pseudorandomisierter Folge durchgeführt. Der Abstand zwischen der L-GVS, der R-GVS und der Scheinstimulation betrug mindestens ein Tag und maximal drei Tage um Carry-Over-Effekte zu vermeiden. Das somatosensorische Assessment wurde hier während („Online-Effekt“) und 20 Minuten nach der Stimulation („Nacheffekt“) erhoben um zu überprüfen, ob die Wirkung der GVS auf die somatosensorischen Parameter und autonome Funktionen (Temperaturgleichgewicht zwischen linker und rechter Körperseite) auch über die reine Stimulationszeit hinaus andauert. Abbildung 17 gibt einen Überblick über das Untersuchungsdesign.

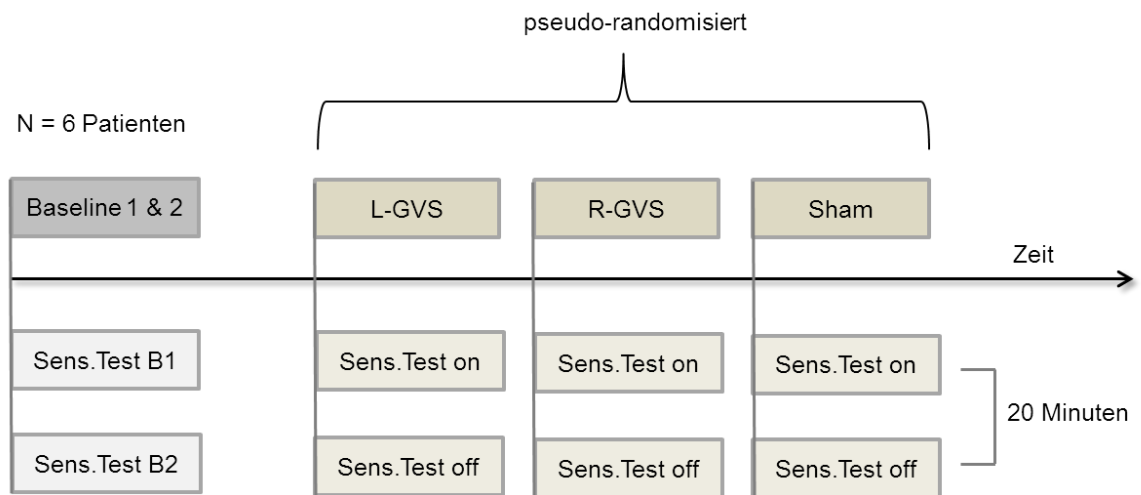


Abbildung 17: Experimentelles Design. Sens.Test = somatosensorische Testung, B1 / B2 = somatosensorische Baseline-Testungen vor den Stimulationsbedingungen; on = Messung während L-GVS-, R-GVS- bzw. Scheinstimulation, off = Messung 20 Minuten nach Stimulation.

4.4 Ergebnisse

Aufgrund der Stichprobengröße der Patienten wurde non-parametrisch gerechnet (SPSS 21, Friedmann-Tests & Wilcoxon-Tests). Die mittlere individuelle Stromstärke betrug bei den Patienten 0.38 mA (Range: 0.2 mA - 0.5 mA, Tabelle 2). Die Schwelle unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Bedingungen L-GVS und R-GVS ($z = -1.73$; $p = 0.08$). Baseline 1 und Baseline 2 des somatosensorischen Assessments (Oberflächensensibilität, Temperaturdifferenz zwischen linker und rechter Körperseite, Zweipunktdiskrimination und Pallästhesie) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander (größtes $z = -1.75$; $p = 0.08$). Um zu überprüfen, ob sich die somatosensorischen Parameter innerhalb der drei Stimulationsbedingungen unterscheiden, wurden Friedmann-Tests gerechnet (Tabelle 3). Die Monofilament-Vergleiche unterschieden sich signifikant für jede Körperstelle, sowohl für die intakte, als auch beeinträchtigte Körperseite (kleinstes $\chi^2 = 16.04$, größtes $p = 0.03$). Die Ausgangswerte (Baseline 1 und 2) für die beeinträchtigte Extremität der Patienten wichen mindestens über eine Standardabweichung von den Werten der Normalpersonen bei allen Messorten ab. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Normalpersonen finden sich in Tabelle 5 und 6 (Anhang Studie 2). Hinsichtlich der Pallästhesie wurde ausschließlich die Messstelle am Zeigefinger

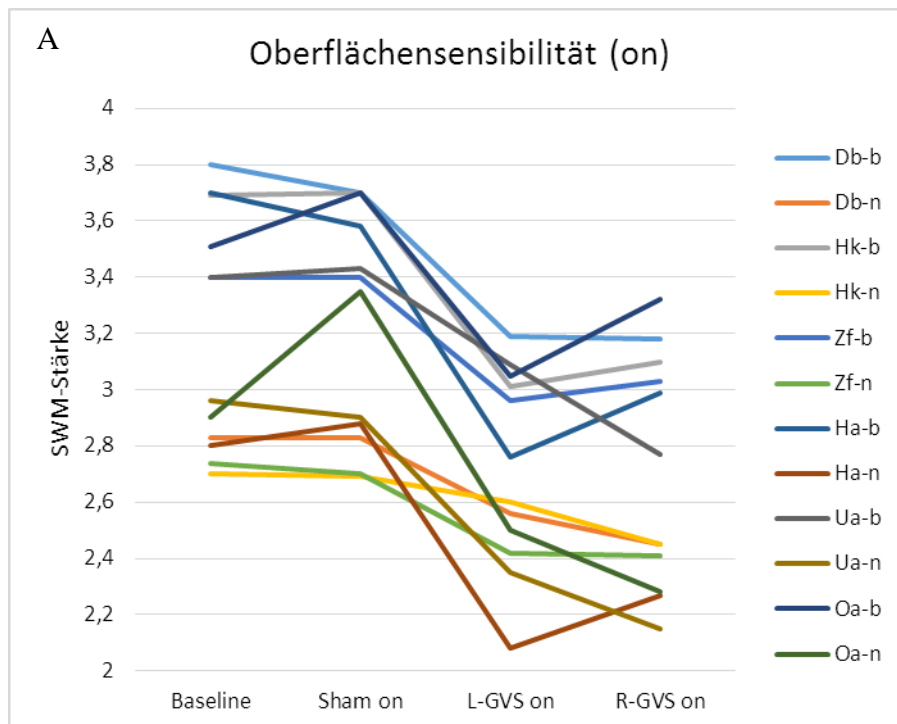
der unbeeinträchtigt Seite nicht signifikant (Pall-Zf-n, $\chi^2 = 3.52$, $p = 0.83$), die anderen Messpunkte zeigten einen signifikanten Unterschied (kleinstes $\chi^2 = 14.61$, größtes $p = 0.04$). Bei der Zweipunktdiskrimination zeigte sich mit Ausnahme des Messortes am Unterarm (ZPD-Ua-b, $\chi^2 = 9.16$, $p = 0.24$) auf der beeinträchtigt Seite immer ein signifikanter Unterschied für beide Seiten (kleinstes $\chi^2 = 15.37$, größtes $p = 0.04$). Die Temperaturdifferenz zwischen linker und rechter Hand [M (SD) = 1.02 (0.51), Range 0.6 °-1.8 °] sowie die Temperaturdifferenz zwischen linkem und rechtem Gesicht [M (SD) = 0.26 (0.33), Range 0.1 °-0.9 °] zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Stimulations-Bedingungen und den Baselines. Die Normstichprobe zeigte eine mittlere Temperaturdifferenz von M (SD) = 0.32 ° (0.29) und einen Range von 0.0 °-1.2 ° zwischen linker und rechter Hand sowie eine mittlere Temperaturdifferenz von M (SD) = 0.37 ° (0.36) und einen Range von 0.0 °-1.4 ° zwischen linker und rechter Gesichtshälfte.

Tabelle 3: Ergebnisse der Friedman-Tests.

Messort		Messort	
SWM-Db-b	$\chi^2= 23.33$ $p < 0.01^*$	Pall-Zf-b	$\chi^2=20.41$ $p < 0.01^*$
SWM-Db-n	$\chi^2= 29.15$ $p < 0.01^*$	Pall-Zf-n	$\chi^2= 3.52$ $p= 0.83$
SWM-Hk-b	$\chi^2= 26.48$ $p < 0.01^*$	Pall-Hg-b	$\chi^2= 21.94$ $p < 0.01^*$
SWM-Hk-n	$\chi^2= 16.04$ $p= 0.03^*$	Pall-Hg-n	$\chi^2= 14.61$ $p= 0.04^*$
SWM-Zf-b	$\chi^2= 24.56$ $p < 0.01^*$		
SWM-Zg-n	$\chi^2= 21.33$ $p < 0.01^*$	ZPD-Zf-b	$\chi^2= 22.36$ $p < 0.01^*$
SWM-Ha-b	$\chi^2= 33.76$ $p < 0.01^*$	ZPD-Zf-n	$\chi^2=24.02$ $p < 0.01^*$
SWM-Ha-n	$\chi^2= 25.45$ $p < 0.01^*$	ZPD-Ua-b	$\chi^2= 9.16$ $p= 0.24$
SWM-Ua-b	$\chi^2= 26.71$ $p < 0.01^*$	ZPD-Ua-n	$\chi^2= 15.37$ $p= 0.03^*$
SWM-Ua-n	$\chi^2= 30.50$ $p < 0.01^*$		
SWM-Oa-b	$\chi^2= 28.65$ $p < 0.01^*$	Temp.diff- Hand	$\chi^2= 10.77$ $p= 0.15$
SWM-Oa-n	$\chi^2= 30.85$ $p < 0.01^*$	Temp.diff- Wange	$\chi^2= 7.60$ $p= 0.37$

Gemessen wurden die Oberflächensensibilität mit Semmes-Weinstein-Monofilamenten (SWM), die Zweipunktdiskrimination (ZPD), Pallästhesie (Pall) und die Temperaturdifferenz zwischen linker und rechter Körperseite (Temp.diff) an den Messorten Db = Daumenballen, Hk = Handkante, Zf = Zeigefinger, Ha = Handrücken, Ua = Unterarm und Oa = Oberarm; -n = nicht beeinträchtigte Extremität, -b = beeinträchtigte Extremität. Die signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt und mit „*“ gekennzeichnet.

Nachträglich wurden Post-hoc-Tests (Wilcoxon) durchgeführt um zu spezifizieren, welche Stimulationsbedingung sich signifikant von den Ausgangswerten unterscheidet. Da sich Baseline 1 und Baseline 2 nicht unterscheiden, wurden diese für die weiteren Berechnungen gemittelt. Einen Überblick über die Ergebnisse findet sich in Tabelle 5 und 6 sowie den Abbildungen 18-20 A und B. Drei Messungen der Oberflächensensibilität wurden nicht signifikant, bei sieben Messpunkten zeigte sich ein Trend. Alle anderen Messpunkte wurden unter L-GVS und R-GVS signifikant (kleinstes $z = -1.75$, $p = 0.03$, Abbildung 18 A und B). Die Sham-Stimulationen zeigten im Vergleich mit der gemittelten Baseline keinen Unterschied. Einzige Ausnahme bildete der Oberarm, bei dem die Messwerte unter Sham-Stimulation geringer ausfielen als in der Ausgangsmessung (kleinstes $z = -1.84$, $p = 0.04$).



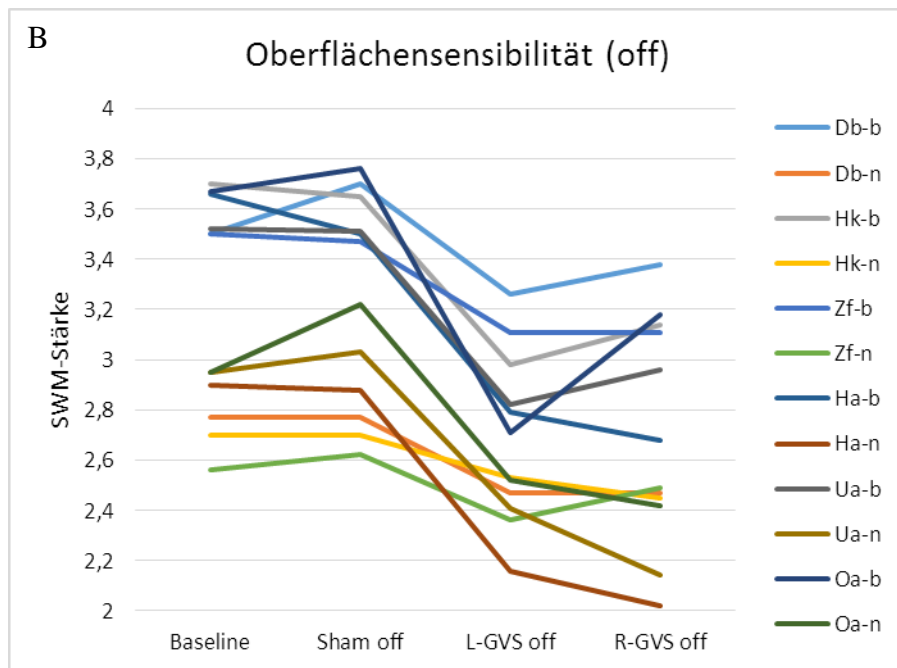


Abbildung 18: Baseline-Werte der Oberflächensensibilität sowie unter Einfluss von Scheinstimulation und GVS-Stimulation; A: on = Messung während Stimulation; B: off = nach 20 Minuten Stimulation (Db = Daumenballen, Hk = Handkante, Zf = Zeigefinger, Ha = Handrücken, Ua = Unterarm, Oa = Oberarm, SWM = Semmes-Weinstein-Monofilamente, -n = nicht beeinträchtigte Extremität, -b = beeinträchtigte Extremität).

Die Pallästhesie-Werte zeigten alle eine signifikante Verbesserung durch L-GVS und R-GVS (kleinstes $z = 2.03$, $p = 0.02$; der Messpunkt Zeigefinger darf nicht interpretiert werden, da bereits der Friedman-Test nicht signifikant wurde), fünf Messpunkte zeigten einen Trend (kleinstes $z = -1.34$, $p = 0.09$; vergleiche Tabelle 6 und Abbildung 19 A und B). Je höher die Werte auf der Skala zwischen 1-8 waren, desto besser waren die Patienten in der Lage, Vibrationen wahrzunehmen.

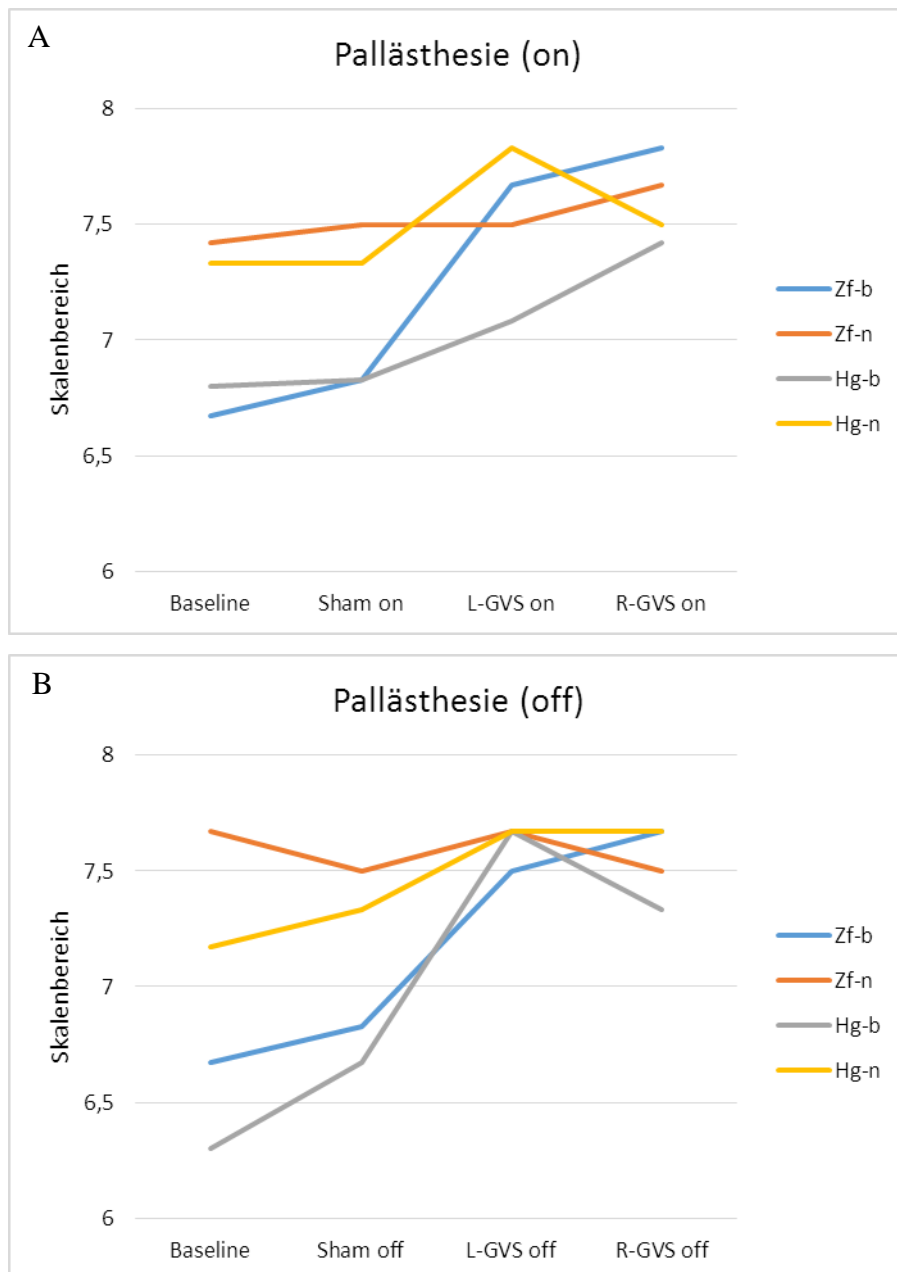


Abbildung 19: Baseline-Werte der Pallästhesie sowie unter Einfluss von Scheinstimulation und GVS-Stimulation; A: on = Messung während der Stimulation; B: off = Messung 20 Minuten nach Stimulation (Zf = Zeigefinger, Hg = Handgelenk, -n = nicht beeinträchtigte Extremität, -b = beeinträchtigte Extremität).

Die Zweipunktdiskrimination zeigte bis auf den Zeigefinger der nicht beeinträchtigten Hand deutliche Verbesserungen unter der Stimulation mit schwachen, elektrischen Strömen, d. h. die Distanz zwischen den zwei Punkten reduzierte sich (kleinstes $z = -1.84$, $p = 0.03$; Tabelle 6, Abbildung 20 A & B). Bei vier Messpunkten zeigte sich ein Trend (kleinstes $z = -1.60$, $p = 0.05$).

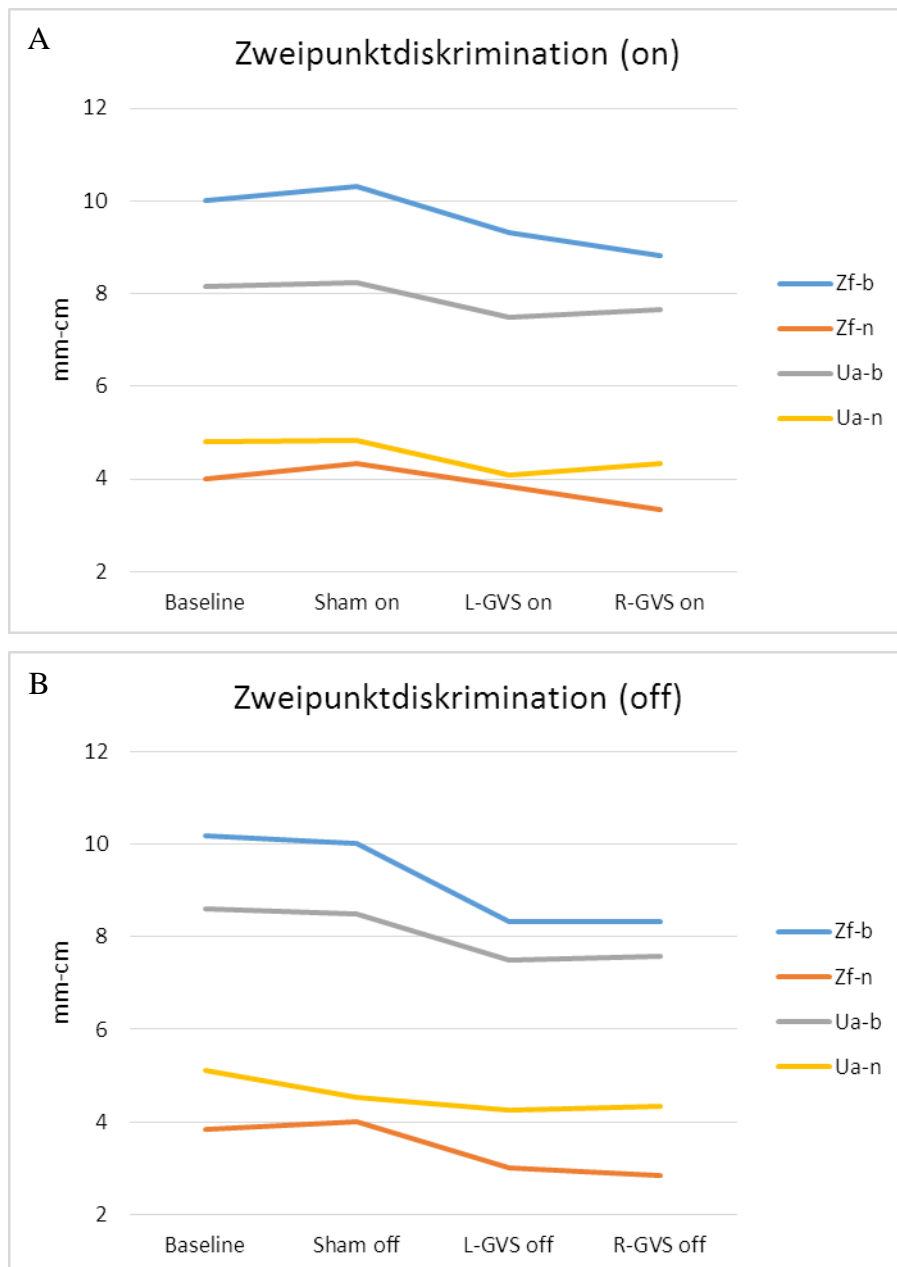


Abbildung 20: Baseline-Werte der Zweipunktdiskrimination sowie unter Einfluss von Scheinstimulation und GVS-Stimulation; A on = Messung während der Stimulation; B: off = Messung 20 Minuten nach Stimulation. Die Angaben für den Unterarm (Ua) sind in cm, für den Zeigefinger (Zf) in mm; -n= nicht beeinträchtigt, -b= beeinträchtigt.

Um zu untersuchen, ob der modulierende Effekt von GVS auch noch 20 Minuten nach Stimulation (off-Bedingung) vorhanden ist, wurden die Messwerte während der Stimulation und nach der Stimulation miteinander verglichen. Lediglich drei signifikante Messwertunterschiede wurden gefunden (siehe Tabelle 4, Pall-Hg-b: $z = -189$, $p = 0.02$; SWM-Db-b: $z = -1.73$, $p = 0.04$, SWM-Oa-b: $z = -$

1.84, $p = 0.03$). Alle anderen Messpunkte unterschieden sich nicht signifikant, was insgesamt für einen sehr stabilen Effekt über die 20 Minuten hinaus spricht.

Tabelle 4: Unterschiede zwischen GVS-Online-Effekt (on) und GVS-Nach-Effekt (off).

Messort	L-GVS on/off	R-GVS on/off	Messort	L-GVS On/off	R-GVS On/off
SWM-Db-b	z= -1.00 p= 0.16	z= -1.73 p= 0.04*	Pall-Zf-b	z= -1.00 p= 0.16	z= -1.00 p= 0.16
SWM-Db-n	z= -1.63 p= 0.06	z= -1.00 p= 0.16	Pall-Zf-n	z= -0.58 p= 0.26	z= -1.00 p= 0.16
SWM-Hk-b	z= -0.55 p= 0.29	z= -1.34 p= 0.54	Pall-Hg-b	z= -1.89 p= 0.02*	z= -1.00 p= 0.16
SWM-Hk-n	z= -1.34 p= 0.54	z= 0.00 p= 0.50	Pall-Hg-n	z= -1.00 p= 0.16	z= -1.00 p= 0.16
SWM-Zf-b	z= -1.63 p= 0.05	z= -1.00 p= 0.15			
SWM-Zf-n	z= -0.45 p= 0.33	z= -1.00 p= 0.15	ZPD-Zf-b	z= -0.45 p= 0.33	z= -1.13 p= 0.13
SWM-Ha-b	z= 0.00 p= 0.50	z= -1.60 p= 0.06	ZPD-Zf-n	z= -1.52 p= 0.06	z= -1.34 p= 0.09
SWM-Ha-n	z= -0.14 p= 0.44	z= -1.34 p= 0.05	ZPD-Ua-b	z= 0.00 p= 0.50	z= -0.38 p= 0.35
SWM-Ua-b	z= -1.60 p= 0.06	z= -0.73 p= 0.24	ZPD-Ua-n	z= -1.00 p= 0.16	z= 0.00 p= 0.50
SWM-Ua-n	z= -0.27 p= 0.40	z= -0.27 p= 0.40			
SWM-Oa-b	z= -1.84 p= 0.03*	z= -0.54 p= 0.30			
SWM-Oa-n	z= -1.00 p= 0.16	z= -0.55 p= 0.29			

Zur besseren Übersichtlichkeit sind signifikante Ergebnisse fett gedruckt und mit „“ gekennzeichnet.*

4.5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass alle untersuchten somatosensiblen Parameter, die taktile Oberflächensensibilität, die Zweipunktschwelle, als auch die Vibrationswahrnehmung durch GVS beeinflusst werden können und zwar derart, dass die Patienten bessere Leistungen in allen getesteten Submodalitäten aufweisen. Dabei scheinen beide Stimulationen, links-kathodale GVS als auch rechts-kathodale GVS gleichermaßen wirksam zu sein. Die Sham-Stimulation unterschied sich nicht signifikant von den Baseline-Messungen, was

dafür spricht, dass mit dieser Art der Scheinstimulation eindeutig nicht beabsichtigte Placeboeffekte durch die Test- und Stimulationssituation ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus unterschieden sich die Messwerte während der Stimulation mit schwachen elektrischen Strömen kaum von denen nach einer 20-minütigen Pause. Die Modulation des somatosensorischen Systems durch die GVS besteht also nicht nur für die Dauer, in der der Gleichstrom von peripher nach zentral „fließt“, sondern über die reine Stimulationszeit hinaus und beeinflusst damit nachhaltig kortikale Prozesse. Wie schon in Studie 1 gezeigt werden konnte, ist es sehr wahrscheinlich, dass die repetitive Stimulation mit GVS zu dauerhaften Verbesserungen führen kann. Weitere Studien mit größerer Patientenstichprobe sind notwendig, um die Generalisierbarkeit des Effektes weiter zu untersuchen. Die pathologische Temperaturdifferenz zwischen linker und rechter Körperhälfte konnte bei den Patienten nicht reduziert werden. Wanklyn und Kollegen (1994) fanden in ihrer Stichprobe mit gesunden Probanden eine maximale mittlere Abweichung von 0.25° zwischen den Körperhälften. In der hiesigen Normstichprobe betrug die mittlere Temperaturdifferenz für die oberen Extremitäten 0.32° . Die Patienten zeigten hingegen eine mittlere Abweichung von 1.02°C . Die Temperaturdifferenz scheint nach eigenen Beobachtungen bei einer Vielzahl von Patienten v. a. dort ausgeprägt, wo auch das somatosensible Defizit am stärksten ist. So zeigen Patienten mit armbetonter Hemiparese und Hemihypästhesie v. a. eine pathologische Temperaturdifferenz in den Armen und den Händen. Bei einigen Patienten mit rein sensorischem Defizit der kontraläsionalen Beinseite ist die Temperaturdifferenz zwischen ipsi- und kontraläsionalem Bein am stärksten. Selbst alle Patienten mit subjektiv keinerlei sensibler Einschränkung, die bisher diesbezüglich in der Klinischen Neuropsychologie der Universität des Saarlandes untersucht wurden, zeigten immer v. a. in der oberen Extremität Auffälligkeiten bezüglich der Verteilung der Oberflächentemperatur. Die Asymmetrie der Körpertemperatur scheint über alle untersuchten Patientengruppen hinweg dagegen im Gesichtsbereich am geringsten zu sein. Diese Beobachtungen und die bisher wenigen Veröffentlichungen deuten darauf hin, dass es sich hierbei nicht nur um ein Resultat von zu wenig Bewegung der betroffenen Gliedmaße handelt, sondern dass diese Asymmetrie auch zumindest teilweise einer zentralen Dysfunktion

geschuldet ist. Eine Beeinflussung durch GVS konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Dennoch kann es für wahrscheinlich gehalten werden, dass GVS auch hier durch mehrfache Stimulation einen Einfluss zeigt, da sich die Temperaturdifferenz immer dort am stärksten auswirkt, in der die somatosensorische Schädigung am stärksten ist. D. h. also, wenn die sensiblen Parameter durch GVS verbessert werden, könnte dies in einem nächsten Schritt auch eine Normalisierung der Temperaturregulation bedeuten. Dass Stimulationen des vestibulären Systems auch das somatosensorische System modulieren, konnte in einigen Studien mithilfe von CVS bereits gezeigt werden. So konnten Ferré und Kollegen (2011b) nachweisen, dass CVS bei gesunden Probanden zu einer bilateralen Verbesserung der taktilen Sensitivität in den Fingern führte. In einer neueren Studie konnte dieselbe Forschungsgruppe zeigen, dass auch GVS bei gesunden Probanden einen bahnbrechenden Effekt innerhalb des sensiblen Systems auszuüben scheint (Ferré et al., 2013). Sie fanden jedoch nur einen Effekt bei rechts-kathodaler / links-anodaler Stimulation. Bisher gab es keine einzige Studie, die den Effekt der GVS bei Patienten mit Sensibilitätsstörungen untersuchte. In dieser Studie können wir erstmals nachweisen, dass beide GVS-Bedingungen (L-GVS und R-GVS) auch bei Patienten mit Schlaganfall oder anderen cerebrovaskulären Erkrankungen wirksam ist. Dass beide Applikationsformen eine Wirkung zeigen, ist im Einklang mit bisherigen bildgebenden Untersuchungen zu Aktivitätsveränderungen innerhalb eines vestibulären, somatosensorischen Netzwerkes. So zeigten Fink und Kollegen (2003), dass beide Applikationsformen zu Aktivitätsveränderungen führen, L-GVS zu bilateraler und R-GVS zu unilateraler Aktivierung innerhalb eines kortiko-vestibulären Systems. Bei Patienten scheint die Beeinträchtigung in der Regel nicht auf die kontraläsionale Seite beschränkt zu sein, weshalb ipsiläsionale Sensibilitätsstörungen sehr wahrscheinlich sind und immer berücksichtigt werden sollten. Eine Erklärung hierfür ist, dass einseitige Berührung nicht zu einer unilateralen, sondern bilateralen Aktivierung in SI und SII führt (Blankenburg et al., 2003) und Schädigungen deshalb auch Konsequenzen für die ipsiläsionale Seite bedeuten können. In dieser Studie wurden sechs Patienten untersucht, deren sensible Defizite nicht stark ausgeprägt waren. Bei ihnen wich die nicht bzw. weniger beeinträchtigte Körperseite nicht signifikant von den Normwerten der Normal-

personen ab. Es ist bisher nicht eindeutig, wie GVS oder andere vergleichbare vestibuläre Stimulationsverfahren zu derartigen Modulationen führen. Eine mögliche Erklärung ist, dass das vestibuläre System durch dessen Stimulation als „höheres Verarbeitungszentrum“ zu einer Rebalancierung somatosensorischer Prozesse beiträgt (Top-down), indem es zusätzliche Informationen über die Repräsentation des Raumes liefert und damit indirekt die Verarbeitung sensibler Information stärkt (Bottini et al., 1995, Ferré et al., 2011b). Es ist aber auch eine direkte Modulation denkbar, z. B. durch bimodale Neurone, die sowohl auf vestibuläre als auch auf somatosensorische Reizung reagieren (Guldin et al., 1992). Außerdem werden somatosensorische Areale auch direkt über reziproke Verbindungen innerhalb eines somatosensiblen-vestibulären Netzwerkes aktiviert (Bottom-up), was durch bildgebende Verfahren nachgewiesen werden konnte (Ödkvist et al., 1974; Burton et al., 1993). Zunächst sind die Ergebnisse der Studie wegweisend in dem Sinne, dass GVS ein großes Potenzial in der Modulation unseres „fünften Sinnes“ aufweist. Aufbauend darauf sollten weitere Studien mit einer größeren Patientenstichprobe folgen um die hier gefundenen Ergebnisse zu replizieren und den Effekt einer *repetitiven* GVS genauer zu untersuchen. Zukünftig sollte GVS in Therapieansätze zur Behandlung von Schlaganfallpatienten mit eingebaut werden, z. B. als Kombinationsverfahren oder Add-on-Therapie bereits validierter Behandlungsansätze um die rehabilitativen Effekte zu maximieren.

4.6 Anhang Studie 2

Tabelle 5: Post-hoc-Tests (Wilcoxon) für die Oberflächensensibilität der drei Stimulationsbedingungen.

Messort	L-GVS on	M (SD)	L-GVS off	M (SD)	R-GVS on	M (SD)	R-GVS off	M (SD)	Sham on	M (SD)	Sham off	M (SD)	Normalpersonen
SWM-Db-b	z = -2.20 p = 0.02*	M = 3.19 (0.69)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 3.26 (0.71)	z = -1.57 p = 0.05[^]	M = 3.18 (0.90)	z = -1.57 p = 0.05[^]	M = 3.38 (0.79)	z = -0.40 p = 0.34	M = 3.70 (0.78)	z = -0.73 p = 0.23	M = 3.70 (0.79)	M = 2.90 (0.45)
SWM-Db-n	z = -1.84 p = 0.33	M = 2.56 (0.21)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 2.47 (0.18)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 2.45 (0.19)	z = -2.02 p = 0.02*	M = 2.47 (0.18)	z = -0.57 p = 0.28	M = 2.83 (0.00)	z = -0.57 p = 0.28	M = 2.77 (0.16)	
SWM-Hk-b	z = -2.02 p = 0.02*	M = 3.01 (0.78)	z = -2.02 p = 0.02*	M = 2.98 (0.75)	z = -1.83 p = 0.03	M = 3.10 (0.85)	z = -1.75 p = 0.04*	M = 3.14 (0.87)	z = 0.00 p = 0.50	M = 3.70 (0.73)	z = 0.00 p = 0.50	M = 3.65 (0.83)	M = 3.00 (0.55)
SWM-Hk-n	z = -0.54 p = 0.30	M = 2.60 (0.24)	z = -1.05 p = 0.15	M = 2.53 (0.24)	z = -1.57 p = 0.06 [^]	M = 2.45 (0.19)	z = -2.21 p = 0.02*	M = 2.45 (0.19)	z = 0.00 p = 0.50	M = 2.69 (0.22)	z = -0.45 p = 0.33	M = 2.70 (0.20)	
SWM-Zf-b	z = -2.21 p = 0.01*	M = 2.96 (0.76)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 3.11 (0.70)	z = 1.83 p = 0.03*	M = 3.03 (0.89)	z = -1.60 p = 0.05 [^]	M = 3.11 (0.84)	z = 0.00 p = 0.50	M = 3.40 (0.83)	z = -0.54 p = 0.30	M = 3.47 (0.87)	M = 2.95 (0.51)
SWM-Zf-n	z = -1.75 p = 0.04*	M = 2.42 (0.04)	z = -1.46 p = 0.05 [^]	M = 2.36 (0.39)	z = -1.75 p = 0.04*	M = 2.41 (0.04)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 2.49 (0.04)	z = -0.96 p = 0.16	M = 2.70 (0.20)	z = -0.38 p = 0.35	M = 2.62 (0.23)	
SWM-Ha-b	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.76 (1.38)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.79 (1.14)	z = -2.02 p = 0.02*	M = 2.99 (1.17)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.68 (1.07)	z = -1.10 p = 0.14	M = 3.58 (0.94)	z = -1.60 p = 0.06 [^]	M = 3.50 (0.92)	M = 2.90 (0.45)
SWM-Ha-n	z = -1.78 p = 0.04*	M = 2.08 (0.50)	z = -1.99 p = 0.02*	M = 2.16 (0.64)	z = -1.57 p = 0.05 [^]	M = 2.27 (0.58)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.02 (0.40)	z = -0.27 p = 0.40	M = 2.88 (0.47)	z = -0.27 p = 0.40	M = 2.88 (0.47)	
SWM-Ua-b	z = -2.02 p = 0.02*	M = 3.09 (0.68)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.82 (0.89)	z = -1.83 p = 0.03*	M = 2.77 (1.01)	z = -2.02 p = 0.02*	M = 2.96 (0.88)	z = -0.37 p = 0.36	M = 3.43 (0.65)	z = -0.73 p = 0.24	M = 3.51 (0.51)	M = 3.11 (0.62)
SWM-Ua-n	z = -2.02 p = 0.02*	M = 2.35 (0.38)	z = -1.83 p = 0.03*	M = 2.41 (0.43)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.15 (0.39)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.14 (0.38)	z = -0.37 p = 0.36	M = 2.90 (0.52)	z = -0.73 p = 0.24	M = 3.03 (0.41)	
SWM-Oa-b	z = -2.20 p = 0.01*	M = 3.05 (0.81)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.71 (0.97)	z = -1.57 p = 0.05 [^]	M = 3.32 (0.68)	z = -2.21 p = 0.01*	M = 3.18 (0.63)	z = -0.14 p = 0.45	M = 3.70 (0.78)	z = -0.73 p = 0.24	M = 3.76 (0.75)	M = 3.36 (0.40)
SWM-Oa-n	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.50 (0.35)	z = -2.20 p = 0.01*	M = 2.52 (0.35)	z = -2.02 p = 0.01*	M = 2.28 (0.53)	z = -1.89 p = 0.03*	M = 2.42 (0.66)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 3.35 (0.32)	z = -1.84 p = 0.03*	M = 3.22 (0.35)	

Vergleich der Baseline mit den drei Stimulationsbedingungen (Sham, L-GVS und R-GVS) während (on) und 20 Minuten nach Stimulation (off). M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit *, ** und Trends ($p = 0.05-0.06$) sind mit [^] gekennzeichnet.

Tabelle 6: Post-hoc-Tests (Wilcoxon) für die Zweipunktdiskrimination und Pallästhesie.

Messort	L-GVS on	M (SD)	L-GVS off	M (SD)	R-GVS on	M (SD)	R-GVS off	M (SD)	Sham on	M (SD)	Sham off	M (SD)	Normalpersonen
Pall-Zf-b	z = -2.03 p = 0.02*	M = 7.67 (0.52)	z = -2.04 p = 0.02*	M = 7.50 (0.84)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 7.83 (0.41)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 7.67 (0.52)	z = -1.00 p = 0.16	M = 6.83 (0.98)	z = -1.00 p = 0.16	M = 6.83 (0.98)	M = 7.42 (0.56)
Pall-Zf-n	z = -0.38 p = 0.35	M = 7.50 (0.55)	z = -0.76 p = 0.23	M = 7.67 (0.52)	z = -0.38 p = 0.35	M = 7.67 (0.52)	z = -0.38 p = 0.35	M = 7.50 (0.55)	z = 0.38 p = 0.35	M = 7.50 (0.55)	z = -0.38 p = 0.35	M = 7.50 (0.55)	
Pall-Hg-b	z = -1.60 p = 0.05 [^]	M = 7.08 (0.66)	z = -2.03 p = 0.02*	M = 7.67 (0.52)	z = -2.04 p = 0.02*	M = 7.42 (0.49)	z = -1.84 p = 0.03*	M = 7.33 (0.52)	z = -1.30 p = 0.10	M = 6.83 (0.98)	z = -0.82 p = 0.21	M = 6.67 (0.82)	M = 7.12 (0.67)
Pall-Hg-n	z = -1.63 p = 0.05 [^]	M = 7.83 (0.41)	z = -1.34 p = 0.09 [^]	M = 7.67 (0.52)	z = -1.34 p = 0.09 [^]	M = 7.50 (0.55)	z = -1.34 p = 0.09 [^]	M = 7.67 (0.52)	z = -1.00 p = 0.16	M = 7.33 (0.52)	z = -1.00 p = 0.16	M = 7.33 (0.52)	
ZPD-Zf-b	z = -1.84 p = 0.03*	M = 9.33 (8.31)	z = -2.06 p = 0.02*	M = 8.33 (6.74)	z = 1.84 p = 0.03*	M = 8.83 (6.91)	z = -1.84 p = 0.03*	M = 8.33 (7.34)	z = -1.34 p = 0.09 [^]	M = 10.33 (7.53)	z = -0.45 p = 0.33	M = 10.00 (7.82)	M = 3.12 (0.61)
ZPD-Zf-n	z = -0.38 p = 0.35	M = 3.83 (0.75)	z = -2.12 p = 0.02*	M = 3.00 (0.89)	z = -1.89 p = 0.03*	M = 3.33 (0.82)	z = -2.06 p = 0.02*	M = 2.83 (0.75)	z = -1.51 p = 0.07 [^]	M = 4.33 (1.03)	z = -0.45 p = 0.33	M = 4.00 (0.63)	
ZPD-Ua-b	z = -1.60 p = 0.05 [^]	M = 7.50 (2.68)	z = -1.60 p = 0.05 [^]	M = 7.50 (2.56)	z = -1.60 p = 0.05 [^]	M = 7.67 (2.18)	z = -1.84 p = 0.03*	M = 7.58 (2.40)	z = 0.00 p = 0.50	M = 8.25 (2.60)	z = -0.76 p = 0.23	M = 8.50 (2.28)	M = 5.35 (1.41)
ZPD-Ua-n	z = -2.00 p = 0.02*	M = 4.08 (1.66)	z = -2.00 p = 0.02*	M = 4.25 (1.81)	z = -1.83 p = 0.03*	M = 4.33 (1.83)	z = -1.63 p = 0.05 [^]	M = 4.33 (1.51)	z = -0.37 p = 0.36	M = 4.83 (1.54)	z = -0.37 p = 0.36	M = 4.53 (1.28)	

Vergleich der Baseline mit den unterschiedlichen Simulationsbedingungen (Sham, L-GVS & R-GVS) während (on) und 20 Minuten nach Stimulation (off).

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Zur Übersichtlichkeit sind signifikante Ergebnisse fett gedruckt und mit „*“ gekennzeichnet, Trends (p = 0.05-0.09) mit „[^]“ gekennzeichnet.

5 Studie 3: Repetitive, periphere Magnetstimulation zur Reduktion der taktilen Extinktion nach zerebraler Schädigung

5.1 Zusammenfassung

Trotz des häufigen Auftretens taktiler Extinktion nach rechtshemisphärischen Hirnschädigungen, existieren bisher kaum wirksame Behandlungsansätze. Untersuchungen mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigen, dass Patienten mit taktiler Extinktion pathophysiologisch einen Hypometabolismus im Bereich des primären und sekundären somatosensorischen Cortex (SI & SII) aufweisen. Aus Studien mit bildgebenden und morphologischen Verfahren ist heute bekannt, dass der sensomotorische Cortex eine enorme Reorganisationsfähigkeit besitzt, wenn er eine geeignete afferente Stimulation erhält. Daher scheinen solche Methoden zur Modulation der Extinktion erfolgsversprechend, die die neuronale beziehungsweise metabolische Aktivität im somatosensorischen Cortex erhöhen (rPMS) beziehungsweise deren positiver Wirkungsmechanismus aus Therapiestudien des Neglects – eine ähnliche Störung wie die Extinktion – nachgewiesen ist (NMV). Aufgrund dieser Annahmen untersuchten wir den Einfluss dieser zwei sensorischen Stimulationsverfahren: die transkutane Nackenmuskelvibration (NMV) und repetitive, periphere Magnetstimulation (rPMS). Insgesamt 10 Patienten nahmen an der Untersuchung teil und wurden mit beiden Stimulationsverfahren getestet. Die taktile Extinktion wurde mithilfe des Qualitativen Extinktionstest (QET) vor und nach den Treatments erfasst. Elf Normalpersonen wurden zu zwei Messzeitpunkten getestet, um potenzielle Lern- oder Retest-Effekte auszuschließen. Ihre Werte dienten außerdem als Cut Off-Werte für die taktile Extinktion. Die Patientengruppe zeigte nach einer 30-minütigen rPMS eine signifikante Reduktion der taktilen Extinktion links (kontraläsionale Hand), jedoch keine Veränderung rechts (ipsiläsionale Hand). Hingegen konnte kein Effekt für die NMV nachgewiesen werden. Vermutlich unterscheiden sich beide Verfahren hinsichtlich ihres neuronalen Aktivierungsmusters und der Stärke und Spezifität der afferenten Stimulation. Wir gehen davon aus, dass rPMS zu einem stärkeren propriozeptiven Zustrom zum somatosensiblen Cortex und wegen der Stimulation der kleinen Handmuskeln durch die Spule auch des motorischen Handcortex führt und dadurch den

primären somatosensorischen Cortex *spezifischer* aktiviert als NMV. Zusammenfassend zeigt die Studie, dass rPMS ein großes Potenzial in der Rehabilitation der taktilen Extinktion nach Schädigungen der rechten Hirnhälfte hat.

5.2 Einleitung

Taktile bzw. somatosensorische Extinktion beschreibt eine Störung, bei der Patienten zwar in der Lage sind, einen einzelnen haptischen Reiz wahrzunehmen, bei simultaner Präsentation zweier Reize vernachlässigen sie jedoch den kontralateralen Reiz. Dieses Phänomen wurde erstmals durch Loeb (1885) und Oppenheim (1885) beschrieben. Extinktion tritt häufiger nach unilateralen, rechtehemisphärischen Läsionen als nach linksseitigen Schädigungen auf (Schwartz et al., 1977, 1979; Heldmann, 2000). Taktile Extinktionsphänomene sind häufig nach kleinen, temporalen und frontalen Läsionen sowie nach Schädigungen im Bereich der Basalganglien zu finden (Vallar et al., 1994), aber auch nach Schädigungen des Thalamus und der Capsula interna (Schwartz et al., 1977, 1979; Deouell & Soroker, 2000; Heldmann et al., 2000) zu finden. Neben der taktilen Modalität kann die visuelle Modalität (Conci et al., 2009, Kaplan et al., 1999; Vallar et al., 1994), die auditorische (DeRenzi et al., 1984; Deouell & Soroker, 2000) und die olfaktorische Modalität (Bellas et al., 1988) betroffen sein. Extinktion ist häufig assoziiert mit räumlichem Neglect. Die klinische Differenzierung zwischen einem primären, sensorischen Defizit wie Hemianästhesie oder Hypästhesie und einer Störung höherer integrativer Verarbeitungsprozesse kann schwierig sein. So kann sensorischer Neglect z. B. eine Beeinträchtigung der Sensibilität „überlagern“ und damit die Symptomatik verstärken (Vallar et al., 1993, 1994). Beide Störungen sind aber funktionell und anatomisch dissoziierbar (Milner, 1987; Vallar et al., 1994; Heilman et al., 1987). Beide Erkrankungen sind mit starken Alltagsbeeinträchtigungen verbunden, chronifizieren unbehandelt häufig (Samuelsson et al., 1997; Heldmann et al., 2000; Rengachery et al., 2011; Karnath et al., 2011) und stellen einen negativen Prädiktor für den weiteren Rehabilitationsverlauf dar. Für die taktile Extinktion werden hauptsächlich zwei Erklärungsansätze diskutiert. In sensorischen Theorien (Bender, 1952, 1977) wird davon ausgegangen, dass somatosensorische Informationen und Integrationsprozesse bereits auf sehr frühen Stufen der Verarbeitung geschä-

digt sind. Neuere Studien sehen in der taktilen Extinktion eher eine Störung der selektiven Aufmerksamkeit (Karnath, 1988; Vallar et al., 1994; Di Pellegrino & De Renzi, 1995; Duncan, 1996) bei der höhere Stufen der integrativen Verarbeitung betroffen sind. Dabei sind die elementaren, sensorischen Fähigkeiten weitestgehend intakt (Ward et al., 1994), denn die Patienten sind in der Lage, einzelne kontraläsionale sensorische Reize korrekt zu identifizieren, allerdings ist die räumliche und zeitliche Integration mehrerer sensorischer Informationen gestört. Taktile Extinktion lässt sich grob prüfen, indem ein Untersucher den linken und rechten Handrücken des Patienten abwechselnd oder gleichzeitig mit dem Zeigefinger oder einem Pinsel berührt. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, anzugeben, ob und auf welcher Seite er eine Berührung wahrgenommen hat. Zur exakteren Untersuchung kann der Qualitative Extinktionstest (Schwartz et al., 1979) angewendet werden, der neben der Wahrnehmung von Berührung auch die Diskrimination von unterschiedlichen Oberflächen, wie z. B. Sandpapier und Seide erfordert (Smania & Aglioti, 1995).

Um die pathophysiologischen Mechanismen der taktilen Extinktion zu untersuchen, führten Remy und Kollegen (1999) eine PET-Studie an drei Patienten mit reiner, taktiler Extinktion nach vorwiegend subkortikaler Läsion durch. Es zeigte sich eine reduzierte metabolische Aktivität im primären und sekundären somatosensorischen Cortex während bilateraler Vibrationsstimulation an beiden Händen. Deshalb sollten Methoden, die die neuronale bzw. metabolische Aktivität in den kortikalen, somatosensorischen Gebieten erhöhen, die taktile Extinktion der kontralateralen Hand bei Patienten mit Hirnschädigung reduzieren. Diese Aktivierung kann mit unterschiedlichen Stimulationsmethoden erreicht werden. So wurden bisher verschiedene sensorische Stimulationsmethoden, die sich auch bei der Modulation des Neglects bewährt haben, zur Minderung der taktilen Extinktion eingesetzt: die CVS (Vallar et al., 1993), optokinetische Stimulation (Nico, 1999), visuo-motorische Prismenadaptation (Maravita et al., 2003) und die GVS (Kerkhoff et al., 2011; Schmidt et al., 2013). Auch durch die Positionierung der kontraläsionalen Hand im ipsiläsionalen Halbraum konnte eine signifikante Modulation der taktilen Extinktion erreicht werden (Aglioti et al., 1999; Sambo et al., 2011). Nur wenige Studien untersuchten bisher, bis zu welchem Grad taktile Extinktion dauerhaft reduziert werden kann. Eine richtungs-

weisende Studie von Dijkerman und Kollegen (2004) zeigte eine langanhaltende Verbesserung somatosensorischer Funktionen (Drucksensitivität und Propriozeption) durch lediglich zwei Sitzungen mit Prismenadaptation. Schmidt und Kollegen (2013b) konnten den positiven Effekt der GVS auf die taktile Extinktion auch über zwei Monate nach Stimulation nachweisen. Bei Kerkhoff und Kollegen (2011) blieben die Verbesserungen sogar ein Jahr nach der Behandlung stabil. Diese Methoden haben sich auch bereits bei der Behandlung von Neglect als sehr erfolgreich erwiesen.

Neben diesen Verfahren zeigen die transkutane NMV und die rPMS ein großes Potenzial hinsichtlich der Modulation der taktilen Extinktion. Bei der NMV handelt es sich um ein Bottom-Up-Verfahren, welches das propriozeptive System, die Inselregion und die temporo-parietale Übergangsregion aktiviert (Bottini et al., 2001). Es handelt sich hierbei um Gebiete, die im Zusammenhang mit der egozentrischen Raumrepräsentation stehen. Dabei wird ein Vibrationsgerät auf der Höhe des Musculus splenius capitis der kontraläsionalen Nackenmuskulatur appliziert. Es konnte bereits in wenigen Studien ein positiver Einfluss auf Neglect nachgewiesen werden (Ferber et al., 1998; Schindler et al., 2002). Die Wirkung liegt vermutlich in der Illusion einer verstärkten Streckung der kontralateralen Nackenmuskulatur und damit einer Reorientierung der ursprünglich verschobenen, subjektiven Geradeausrichtung (Ferber et al., 1998). So fanden Schindler und Kollegen eine langanhaltende Verbesserung des Neglects durch eine Kombination aus visuellem Explorationstraining und gleichzeitiger NMV um 25 % (Schindler et al., 2002). Weiterhin konnte ein Transfer auf Alltagsleistungen festgestellt werden. Auch die alleinige Applikation von Nackenmuskelvibration reduzierte signifikant die Symptomatik bei Neglect-Patienten (Johannsen et al. 2003). Auswirkungen auf die taktile Extinktion wurden bisher nicht durch kontrollierte Studien untersucht.

Bei der rPMS handelt es sich ebenfalls um ein Bottom-Up-Verfahren, welches gezielt v. a. propriozeptive, afferente Kanäle wie myelinisierte Nervenfasern und terminale motorischer Afferenzen depolarisiert. Dadurch wird der sensorische Input in kortikale Gebiete verstärkt. Struppler und Kollegen (1997) konnten in einer PET-Studie zeigen, dass rPMS zu einer Erhöhung der neuronalen Aktivität eines parieto-frontalen Netzwerkes führt. Da die elektrische Feldstärke im

Bereich der Haut gering ist, werden die kutanen Nozizeptoren nicht aktiviert und die Anwendung ist daher schmerzfrei (Struppler, 2004). rPMS findet häufig Anwendung bei neurologischen Pathologien, die sensomotorische Beeinträchtigungen (z. B. Spastizität bei Schlaganfall) nach sich ziehen (Struppler, 2003; Beaulieu & Schneider, 2015). Der Effekt der rPMS auf taktile Extinktion wurde bereits in zwei Studien bei Patienten mit rechtshemisphärischer, zerebraler Schädigung untersucht (Heldmann et al., 2000; Kerkhoff, 2001). Heldmann und Kollegen (2000) stimulierten für 30 Minuten den kontraläsionalen, linken Handrücken von Patienten mit linksseitiger, taktiler Extinktion. Sie fanden, dass die rPMS über die 30-minütige Stimulationszeit hinaus zu einer deutlichen Reduktion der taktilen Extinktion führte und vermuten, dass die Wirkung der rPMS darin besteht, dass die neuronale und metabolische Aktivität im Bereich des kontralateralen, primären und sekundären somatosensorischen Cortex gesteigert wird. Auch Kerkhoff und Kollegen (2001) konnten den positiven Effekt der rPMS auf die taktile Extinktion replizieren.

Der Vorteil beider Verfahren liegt darin, dass sie als Bottom Up-Verfahren nicht von der Compliance und aktiven Mitarbeit des Patienten abhängen. Sie könnten daher schon in der Frührehabilitation Anwendung finden, wenn die Patienten noch unter Störungen der Awareness leiden. Bei der Extinktion handelt es sich also um eine Störung, die den Alltag der Betroffenen in erheblichem Ausmaß zu beeinträchtigen vermag, weshalb die Suche nach effektiv wirksamen Behandlungsverfahren von großer Bedeutung ist. Bildgebende Verfahren deuten auf einen reduzierten Metabolismus in somatosensorischen kortikalen Arealen hin. Daher scheinen solche Methoden zur Modulation der Extinktion erfolgsversprechend, die die neuronale beziehungsweise metabolische Aktivität im somatosensorischen Cortex erhöhen. NMV hat sich in der Behandlung von Neglect als wirksames Verfahren herausgestellt und erhöht ebenso wie die periphere Magnetstimulation den propriozeptiven Zufluss zum Cortex und könnte ebenfalls ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Extinktionsphänomenen darstellen. Um den Effekt beider peripherer, sensorischer Stimulationsverfahren zu untersuchen, erhielten in dieser Studie 10 Patienten mit ausgeprägter, linksseitiger taktiler Extinktion transkutane NMV und rPMS.

5.3 Material & Methode

5.3.1 Probanden

Insgesamt zehn Patienten [vier weiblich, Mittelwert Alter (SD) = 51.0 Jahre (10.2), Range 29-63 Jahre, Zeit seit Läsion 4-20 Monate] mit unilateralen, rechtshemisphärischen kortikalen und subkortikalen Läsionen und resultierender, linksseitiger taktiler Extinktion, nahmen an der Studie teil (Tabelle 7). Sie erhielten nacheinander zwei Stimulationen: repetitive, periphere Magnetstimulation und transkutane Nackenmuskelvibration. Zur Bestimmung der Cut-Off-Werte und der Kontrolle der Retest-Effekte für die taktile Extinktion wurden elf Normalpersonen [7 weiblich, Mittelwert Alter (SD) = 49.8 Jahre (13.6); Range 26-71 Jahre] zu zwei Zeitpunkten mit dem Qualitativen Extinktionstest getestet.

5.3.2 Qualitativer Extinktionstest QET

Bei dem QET (Schwartz et al., 1977) handelt es sich um einen sensitiven Test, der die Oberflächen-Diskriminationsfähigkeit der Hand und taktile Extinktion erfasst. Der Test besteht aus sechs verschiedenen Materialien (Seide, Jute, Sandpapier, Flausch, Plastikfolie, Schaumgummi), die auf Holztafeln (10 x 15 cm) fixiert sind. Zunächst erfolgte eine Familiarisierung des Patienten mit den sechs verschiedenen Stoffen und deren Namen. Im Anschluss wurden die Augen verbunden und ein Kopfhörer aufgesetzt, um visuelle und auditive Hinweisreize während der taktilen Stimulation zu vermeiden. Beide Handunterflächen wurden auf einem Tisch platziert, sodass die Hände dicht nebeneinander lagen und die Finger in die Richtung des Untersuchers zeigten. Zunächst sollten die unterschiedlichen Stoffe bei einseitiger Darbietung erkannt werden. Dazu wurden alle Materialien unilateral mit einer Geschwindigkeit von circa 2 cm/s von proximal nach distal dreimal hintereinander über die Rückseite einer Hand bewegt (unilateraler Trial). Nur bei normaler bzw. annähernd normaler Erkennensleistung unilateraler Trials (> 90 % korrekte Identifikation) wurden die Patienten in die Studie aufgenommen. Im Anschluss erfolgte die bilaterale, simultane Präsentation (bilateraler Trial), bei der beide Handrücken entweder mit zwei identischen (z. B. Seide links und Seide rechts) oder zwei unterschiedlichen Materialien (z. B. Seide links und Schaumgummi rechts) berührt wurden. Der Patient

sollte wiederholt beide Stoffe erkennen und benennen. Insgesamt wurden 36 bilaterale Trials in zufälliger Reihenfolge dargeboten, 18 Trials mit unterschiedlichen Stoffen und 18 Trials mit identischen Stoffen. Dabei wiederholte sich jede Materialkombination einmal während der Untersuchung. Die Patienten wurden nicht darüber informiert, dass es sich jeweils bei 50 % der Trials um identische bzw. ungleiche Materialkombinationen handelte. Sie erhielten lediglich zu Beginn der Testung die Information, dass sich die Stoffe bei bilateraler taktiler Stimulation unterscheiden können oder identisch sein können. Sie erhielten kein Feedback über ihre Erkennensleistung. Die Untersuchung wurde ohne Zeitbegrenzung durchgeführt. Wenn ein Patient bei bilateraler Stimulation nur einen der beiden Materialien benennen konnte, wurde dies als taktile Extinktion gewertet. Für jeden Patienten wurde die Extinktionsrate (%) jeweils für die linke und die rechte Hand berechnet.

Tabelle 7: Zusammenfassung der klinischen & demographischen Daten von 10 Patienten mit rechtshemisphärischer Schädigung.

Patient	Alter/ Geschlecht	Ätiologie	Läsion, Lokalisation	ZSL (Monate)	Hemi- parese	Motor. Defizit	Sens. Defizit	Neglect	Taktile Extinktion
RBD-1-M.O.	57/w	Mediainfarkt	parietal	16	links	++	++	+	ja
RBD-2-D.O.	29/m	Mediainfarkt	parietal	14	links	+	+	+	ja
RBD-3-B.A.	63/m	Mediainfarkt	parieto-temporal	16	links	+	+	+	ja
RBD-4-W.I.	45/m	Mediainfarkt	Parieto-temporo- okzipital	15	links	+	+	+	ja
RBD-5-V.I.	51/w	Mediainfarkt	Basalganglien, temporal	20	links	+	+	++	ja
RBD-6-V.O.	63/m	Posterior- infarkt	Thalamus	5	links	+	+	+	ja
RBD-7-T.B.	47/w	Intrazerebral- blutung	Basalganglien	6	links	(+)	+	Normal	ja
RBD-8-M.E.	59/m	Mediainfarkt	fronto- parietal	8	links	++	+	Normal	ja
RBD-9-K.A.	49/m	Mediainfarkt	parietal	4	links	+	(+)	+	ja
RBD-10-T.U.	47/w	Intrazerebral- blutung	Basalganglien	4	links	+	(+)	++	ja
N=10	Mittelwert: 51.0 Jahre	8 I, 2 H		Median: 11 Monate	10/10 Hemi- parese			8/10 Neglect	10/10 taktile Extinktion

RBD (right brain damage): rechtshemisphärische Schädigung; w/m: weiblich/männlich; I/H: Ischämischer Schlaganfall/hämorrhagischer Schlaganfall, Rating der motorischen und sensiblen Defizite sowie des visuo-spatialen Neglects als marginal (+), leicht +, mittel ++ oder schwer +++. Die Beurteilung wurde anhand einer körperlichen Untersuchung und den Neglect-Tests Zahlen durchstreichen, Linienhalbie-
rung und Figuren kopieren ermittelt.

5.3.3 Repetitive, periphere Magnetstimulation

Bei der repetitiven, peripheren Magnetstimulation (rPMS) handelt es sich um ein schmerzloses Verfahren mit großer Eindringtiefe. rPMS erregt vornehmlich dicke, myelinisierte Nervenfasern, die in gut leitendem Gewebe lokalisiert sind. Durch die Aktivierung terminaler, motorischer Nervenafferenzen werden Muskelkontraktionen ausgelöst, die ihrerseits den primären und sekundären motorischen und somatosensorischen Cortex aktivieren. Um die Wirkung der rPMS auf die taktile Extinktion zu erfassen, erhielten die Patienten eine 30-minütige repetitive Stimulation mit einer Doppelspule (Magstim; Abbildung 21) über der Innervationszone der kontraläsionalen Handmuskulatur (maximale Intensität 1500 J, maximale Stimulationsrate 40 s^{-1} , Struppler et al., 1997). Der QET wurde 30 Minuten vor (Baseline 1) und 30 Minuten nach der peripheren Magnetstimulation (Treatment 1) gemessen und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Doppelspule:

- Intensität max. 1500 J
- Stimulationsrate max. 40 s^{-1}

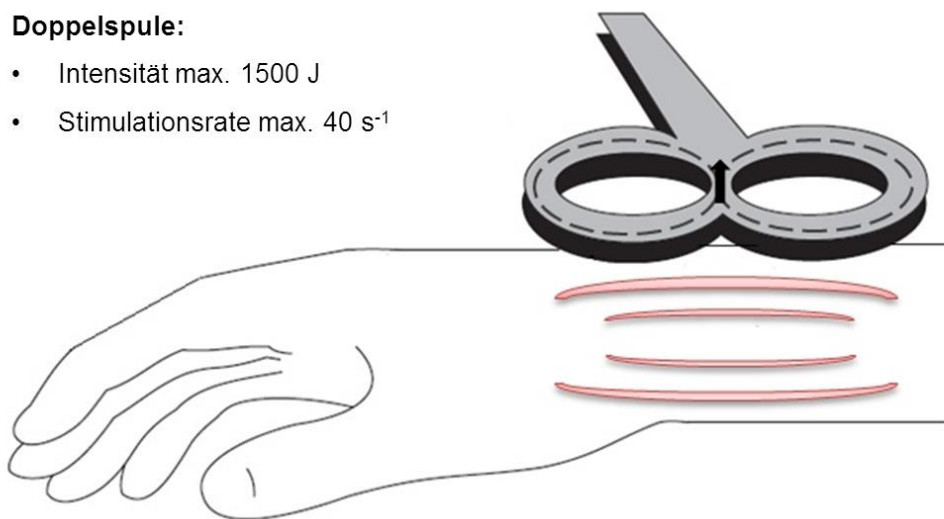


Abbildung 21: Platzierung der Doppelspule während der rPMS. Pfeil: Hauptstromrichtung des im Gewebe induzierten Stroms. Rote Linien: stimulierte Muskulatur und Innervationszone (modifiziert nach Heldmann et al., 2000).

5.3.4 Nackenmuskelvibration

Die transkutane Nackenmuskelvibration (NMV) ist eine nicht invasive und leicht zu applizierende Stimulationsmethode. Hierbei werden die posterioren, dorsalen Nackenmuskel-Propriozeptoren im Bereich des M. splenius capitis stimuliert

(Abbildung 22). Ihr bisher nachgewiesener, positiver Einfluss auf Neglect (Ferber et al., 1998; Schindler et al., 2002; Kerkhoff, 2003) liegt vermutlich in der Veränderung der nach ipsiläsional verschobenen zentralen Repräsentation der Körpersagittalen durch afferente somatosensorische Stimulation der Propriozeptoren im Nackenbereich (Karnath, 1990). Um die optimale Stimulationsposition zu finden wird den Patienten in absoluter Dunkelheit ein stationärer, roter Lichtpunkt präsentiert. Sobald durch die Vibration eine deutliche Scheinbewegung des fixierten, roten Punktes nach ipsiläsional (horizontal oder schräg versetzt) auslöst wird, wird die Oberfläche des Vibrationsgerätes (PVC-Scheibe, 12 mm Durchmesser) an dieser Stelle für die folgende Stimulation positioniert. Zur Vibrationsreizung wurde das Vibrationsgerät (Gearing & Watson Electronics, Hailsham, East Sussex, UK) mit einem Pflaster an der zuvor identifizierten Stelle befestigt und für 30 Minuten mit einer Frequenz von 80 Hz und einer Amplitude von 0.4 mm stimuliert. Um die Wirkung der NMV auf die taktile Extinktion zu messen, wurde der QET 30 Minuten vor der NMV (Baseline 2) und 30 Minuten nach Stimulation erhoben (Treatment 2).

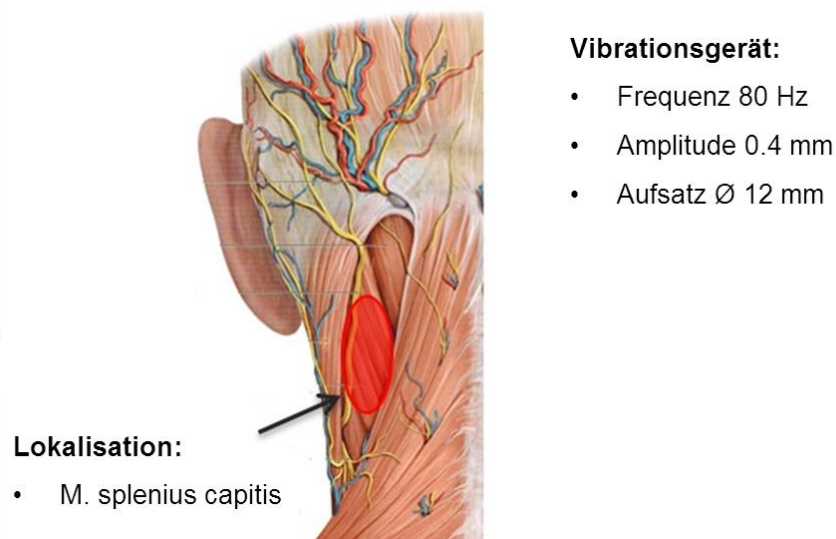


Abbildung 22: Übersicht über die Stimulationsparameter und die Platzierung des Vibrationsgerätes (Abbildung der hinteren Halsregion entnommen aus M. Schünke, E. Schulte & U. Schuhmacher (2005). Prometheus, Lernatlas der Anatomie).

5.3.5 Experimentelles Design

Die Patienten nahmen an zwei verschiedenen Stimulationsbedingungen teil: der repetitiven, peripheren Magnetstimulation (rPMS, Treatment 1) und der transkutanen Nackenmuskelvibration (NMV, Treatment 2) an aufeinander folgenden Tagen. Zunächst wurde die taktile Extinktionsrate mithilfe des QET als Baseline (Baseline 1, QET Messung I) erhoben. Im Anschluss erfolgte das erste Treatment, bei dem die Patienten für 30 Minuten eine rPMS im Bereich der kontraläsionalen Hand erhielten. Nach der Stimulation wurde erneut die Extinktionsrate gemessen (QET Messung II) um den Effekt der rPMS auf die taktile Extinktion zu erfassen. Vor der zweiten Stimulationsbedingung wurde ebenfalls eine Baseline erhoben (Baseline 2, QET Messung III) bevor die Patienten für 30 Minuten eine Vibrationsreizung der kontraläsionalen Nackenmuskel-Propriozeptoren erhielten. Nach Beendigung der NMV wurde ein weiteres Mal die Extinktionsrate überprüft (QET Messung IV) um den Einfluss des zweiten Treatments zu erfassen. Die Normalpersonen erhielten keine Stimulation. Bei ihnen wurde lediglich der QET zu zwei Messzeitpunkten (Baseline, Retest) erhoben (Abbildung 23).

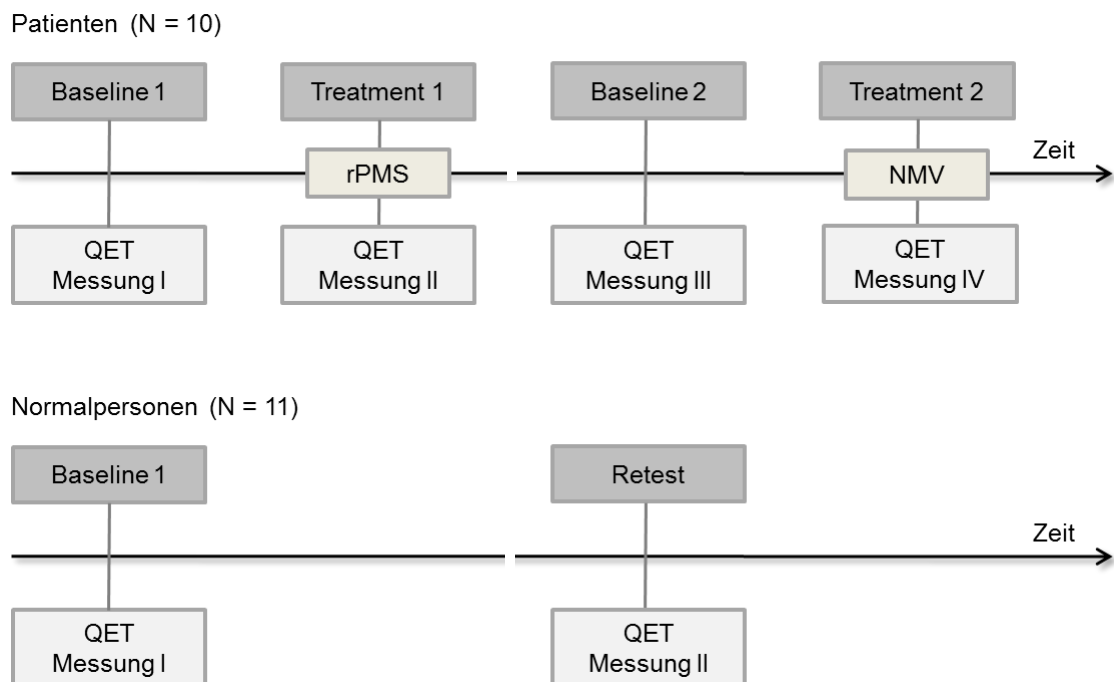


Abbildung 23: Schematischer Überblick des experimentellen Designs über verschiedene Messzeitpunkte hinweg.

5.4 Ergebnisse

Aufgrund der Stichprobengröße ($N = 10$ bzw. $N = 11$) wurde nonparametrisch gerechnet (Wilcoxon-Test, zweiseitig).

Normalpersonen. Um potentielle Retest-Effekte auszuschließen, wurden insgesamt elf Kontrollpersonen zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten mit dem QET untersucht. Sie nahmen an keiner der Stimulationsbedingungen teil. Die gesunden Kontrollpersonen zeigten 7.5 % Prozent Fehler (Range 0-16 %) bei der Untersuchung der taktilen Extinktion des linken Handrückens und 4.5 % Fehler (Range 0-16 %) bei der Testung des rechten Handrückens. Obwohl die Fehler auf der rechten Seite numerisch größer waren, unterschied sich die Fehleranzahl zwischen rechts- und linksseitiger taktiler Auslassung nicht signifikant voneinander ($z = -1.93$, $p > .05$). Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten (Baseline und Retest: rechte Hand $z = -0.82$, $p > .05$; linke Hand $z = 0$; $p > .05$).

Patienten. Die Patienten zeigten bei der ersten Baseline-Messung hohe Fehleraten von durchschnittlich 89.5 % (Range 77-100 %) in der taktilen Extinktion für die kontraläsionale Hand, und im Mittel 18.4 % Fehler (Range 0-27 %) für die ipsiläsionale, rechte Hand (Abbildung 24 und 25). Nach einer einzelnen Sitzung rPMS zeigte sich bei den Patienten eine signifikante Reduktion der linksseitigen, taktilen Extinktion ($z = -2.01$, $p = .04$). Sie reduzierte sich linksseitig von 89.5 % auf 70.5 %. Ipsiläsional zeigte sich kein signifikanter Effekt ($z = -0.85$, $p > .05$).

In der zweiten Stimulationsbedingung zeigte sich bei der Baseline-Messung eine linksseitige Extinktion von 80.5 % (Range 66-100 %), rechtsseitig eine Fehlerrate von 19.4 % (Range 0-27 %). Die Baseline-Werte der ersten Stimulationsbedingung und die Baseline-Werte der zweiten Stimulationsbedingung unterschieden sich weder für die linke ($z = -1.62$, $p > .05$) noch für die rechte Seite ($z = -0.24$, $p > .05$). Nach der transkutanen NMV lag die taktile Fehlerrate bei 77.2 % (Range 61-88 %). Es wurde keine signifikante Reduktion der Extinktionsrate erreicht (kontraläsional: $z = -0.48$, $p > .05$; Wert ipsiläsional: $z = -1.34$, $p > .05$). Zusammenfassend führte die rPMS im Gegensatz zur NMV zu einer signifikanten Verbesserung der taktilen Wahrnehmung für die linke Handoberfläche, während die rechte Seite nicht signifikant beeinflusst wurde.

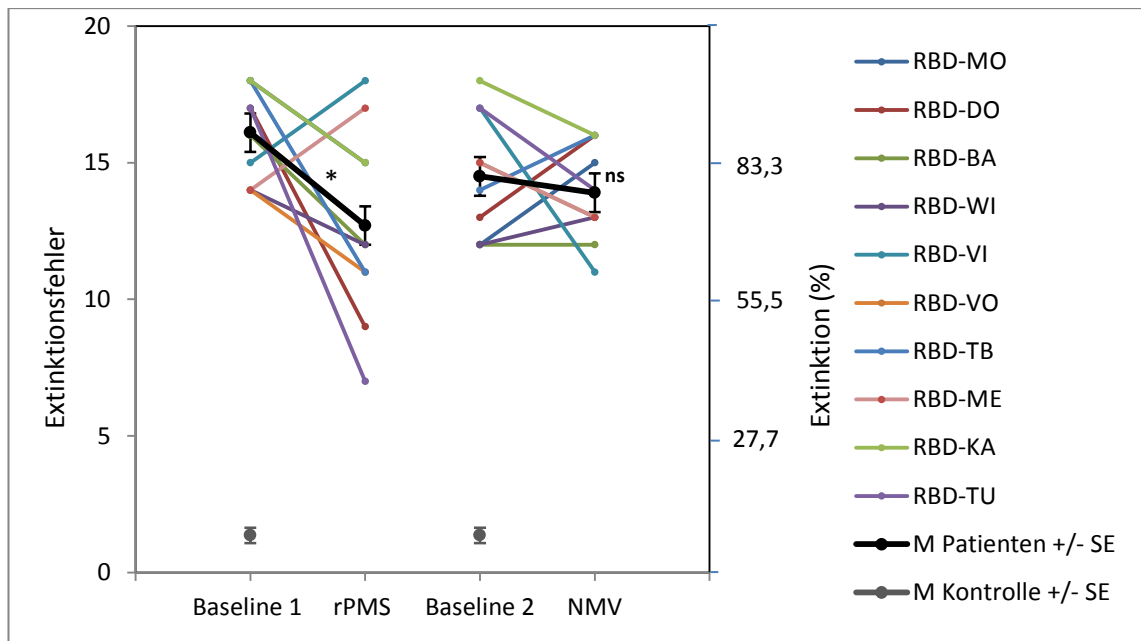


Abbildung 24: Taktile Extinktion der linken Hand jeweils vor den Stimulationen (Baseline 1 und Baseline 2) und nach rPMS & NMV. Die Werte der 10 Patienten sind einzeln dargestellt (Farbcodierungen) und als Mittelwerte (schwarze Linie) angegeben, sowie Mittelwerte und Standardfehler (SE) der gesunden Kontrollgruppe (graue Punkte); „***“ = signifikant, $p < .05$; ns = nicht signifikant, $p > .05$.

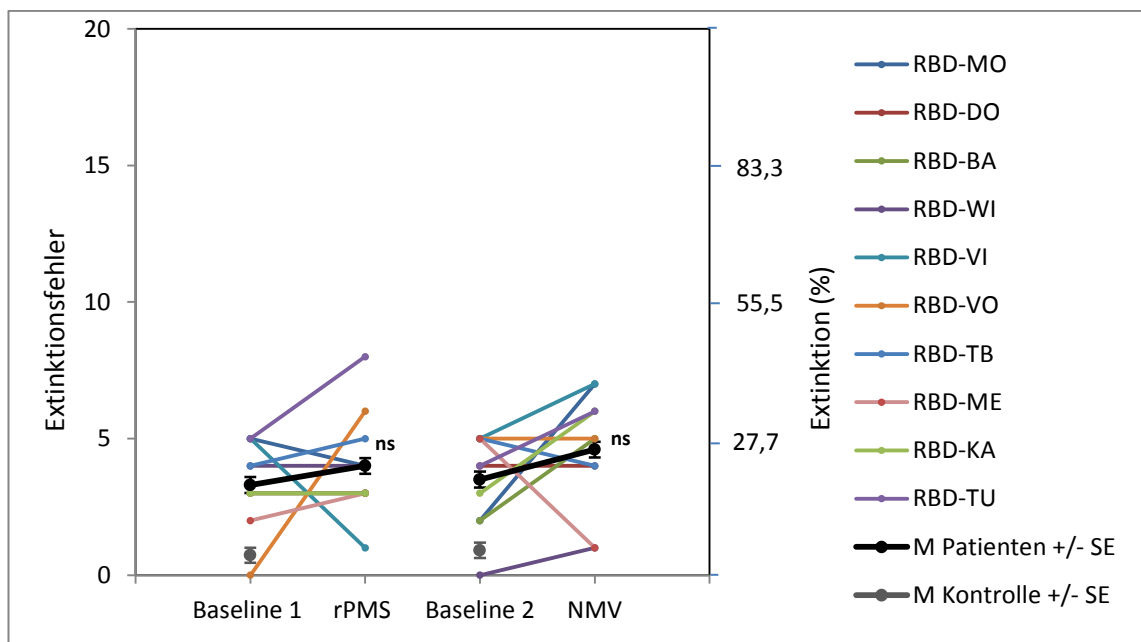


Abbildung 25: Taktile Extinktion der rechten Hand jeweils vor den Stimulationen (Baseline 1 und Baseline 2) und nach rPMS & NMV. Die Werte der 10 Patienten sind einzeln dargestellt (Farbcodierungen) und als Mittelwerte (schwarze Linie) angegeben, sowie Mittelwerte und Standardfehler (SE) der gesunden Kontrollgruppe (graue Punkte); „***“ = signifikant, $p < .05$; ns = nicht signifikant, $p > .05$.

5.5 Diskussion

Mit dieser Studie konnten gezeigt werden, dass periphere Magnetstimulation über der Innervationszone des kontraläsionalen Handareals die taktile Extinktionsrate der entsprechenden Hand signifikant reduziert, und dies innerhalb nur einer Sitzung von 30 Minuten. Darüber hinaus war der Effekt über die reine Stimulationszeit hinaus 30 Minuten nach Beendigung der rPMS noch vorhanden. Erst wenige Studien konnten eine langanhaltende Verbesserung taktiler Erkennensleistungen durch geeignete Stimulationsverfahren nachweisen (Kerkhoff et al., 2011; Schmidt et al., 2013b). Die transkutane NMV erbrachte im Gegensatz dazu keinen positiven Effekt hinsichtlich der taktilen Extinktionsrate. Zwar erhielten die Patienten vor der NMV bereits rPMS (Treatment 1), wodurch sie sich signifikant verbesserten, jedoch unterschieden sich beide Baselines vor den jeweiligen Treatments nicht signifikant voneinander. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Versuchsanordnung nicht für den ausbleibenden Effekt des zweiten Treatments verantwortlich ist. Vielmehr kann man davon ausgehen, dass die rPMS und die NMV in Bezug auf ihr neuronales Aktivierungsmuster, die Stärke und Spezifität der afferenten Stimulation Unterschiede aufweisen. Der propriozeptive Zustrom zum primären somatosensorischen Kortex, der durch rPMS ausgelöst wird, scheint stärker bzw. spezifischer zu sein, als unter NMV. Aus bildgebenden Studien ist bekannt, dass NMV vor allem zu Aktivierungen der Inselregion und der temporo-parietalen Übergangsregion führt (Bottini et al., 2001). Es handelt sich hier um Regionen, deren Schädigungen charakteristisch für Neglect-Patienten sind. Bei diesen Hirnarealen geht man davon aus, dass sie den Ort der egozentrischen Raumrepräsentation darstellen. Die Modulation von Neglect durch dieses Bottom-Up-Stimulationsverfahren ist gut belegt und bei peripherer Magnetstimulation erhält der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex direkte afferente Informationen aus der kontraläsionalen Hand. Weiterhin konnten Struppler und Kollegen (1997) vornehmlich eine Aktivierung des fronto-parietalen Netzwerkes durch rPMS nachweisen. Das heißt, beide Verfahren führen zu Aktivitätsveränderungen in ähnlichen kortikalen Arealen, welche sich aber nicht exakt überlappen. So scheint auch die Assoziation zwischen beiden Störungsbildern – Neglect und taktiler Extinktion – erklärbar. Sie weisen sehr ähnliche, teils über-

lappende Läsionslokalisationen auf, teilen sich Erklärungsansätze hinsichtlich störungsbedingender Aufmerksamkeitsdefizite, können in allen Modalitäten auftreten und sind doch anatomisch und funktionell voneinander dissoziierbar (Heilman et al., 1987; Milner 1987; Vallar et al., 1994). Vermutlich kann so die unterschiedliche Effektivität beider Methoden erklärt werden. NMV könnte v. a. bei Patienten wirksam sein, deren somatosensorische Defizite hauptsächlich auf die Vernachlässigung der kontraläsionalen Seite zurückzuführen sind, also durch eine Neglect-Symptomatik überlagert werden. Die rPMS könnte dagegen eher Wirkung bei Patienten zeigen, die nicht ein „reines“ behaviorales Aufmerksamkeitsdefizit bei bilateraler, simultaner Präsentation taktiler Reize zeigen, sondern gleichzeitig physiologisch auch einen Hypometabolismus im primären und sekundären somatosensorischen Cortex aufweisen, welcher bei Patienten mit taktiler Extinktion eindeutig nachweisbar ist (Remy et al., 1999). Nach dieser Erklärung sind vor allem solche Verfahren sinnvoll, die die neuronale und metabolische Aktivität in den somatosensorischen Cortices modulieren. rPMS ist ein solches Verfahren, denn es steigert den afferenten Zustrom zum Cortex über Depolarisation myelinisierter Nervenfasern und terminaler motorischer Afferenzen.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass rPMS ein großes Potenzial aufweist: Sie ist ein nicht-invasives und schmerzfreies Stimulationsverfahren, welches unabhängig von der Compliance und Awareness des Patienten wirksam ist und damit bereits in frühen Phasen der Rehabilitation bei taktiler Extinktion nach rechtshemisphärischen Schädigungen eingesetzt werden kann.

6 Generelle Diskussion und Ausblick

Ziel der Studien 1-3 waren die Untersuchung somatosensorischer Beeinträchtigungen nach cerebrovaskulären Schädigungen und deren Behandlung bzw. Modulation mit verschiedenen therapeutischen Ansätzen. Durch die multiplen Schädigungslokalisationen zeigten die Patienten ein enormes Symptomspektrum mit typischen Minussymptomen wie Hemihypästhesien, Verlust des Vibrationsempfindens, Verlust der Temperaturwahrnehmung und Defizite der Propriozeption bis hin zu ausgeprägten, zentral bedingten stechenden oder brennenden neuropathischen Schmerzen bzw. Missempfindungen. Die Vielfältigkeit der resultierenden Symptome spiegelt die Bedeutung des im gesamten Körper verbreiteten somatosensorischen Systems wider.

Studie 1. In Studie 1 wurden drei Patienten im Alter von 44-84 Jahren untersucht, die infolge eines rechtshemisphärischen Infarktes unter initialer Hemiparese und andauernden Missempfindungen wie einem fremdartigen Gefühl in den Extremitäten und / oder Parästhesien der linken Körperseite litten. Obwohl alle drei Patienten im Vorfeld bereits mehrere Therapien während Rehaufenthalten durchliefen, konnte ihre Symptomatik nicht gelindert werden. Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen mit der Modulation verschiedener Störungsbilder mithilfe von GVS, u. a. bei chronisch, taktiler Extinktion und Defiziten im Lageempfinden für den kontraläsionalen Arm (Schmidt et al., 2013a, 2013b) und der Effektivität der Spiegeltherapie in der Behandlung motorischer Defizite nach Schlaganfall, entschieden wir uns für eine Kombinationsbehandlung beider Verfahren. Die Patienten nahmen daher an einem dreiwöchigen Therapieprogramm teil, welches täglich aus mindestens 1 ½ Stunden Spiegeltraining und parallel dazu 20-minütiger Applikation unterschwelliger (subliminaler) GVS bestand. Die Patienten erlebten erstmals nach mehreren wirkungslosen Therapieansätzen eine Linderung ihrer belastenden Situation. H.B., einer der Patienten, drückte seine Erleichterung über die Symptomreduktion mit folgenden Worten aus: „Sentio, ergo sum“, was übersetzt etwa „ich fühle, also bin ich“, bedeutet. H.B. sowie die zwei anderen Patienten K.S. und I.R. waren durch die Behandlung wieder in der Lage, besser zu „fühlen“, weshalb sie auch eine deutliche Besserung ihres Wohlbefindens zum Ausdruck brachten.

Gerade die Therapiemöglichkeiten von neuropathischen Schmerzen bzw. Missempfindungen sind so gering, dass sie sich oftmals auf die Gabe von Medikamenten beschränken. Durch diese drei Einzelfälle konnte aber gezeigt werden, dass es auch möglich ist, derartige Symptome nach Schlaganfall ohne Medikation und zwar mit repetitiver GVS und Spiegeltherapie zu beeinflussen. Darüber hinaus dauern die erreichten Verbesserungen bis heute an und sind damit sehr stabil. Die Ergebnisse zeigten außerdem einen „Online-Effekt“ für GVS, d. h. unmittelbar während GVS sank die Intensität und Anzahl von Missempfindungen. Offen ist dagegen noch, welcher Anteil am Gesamteffekt rein durch die repetitiv angewendete GVS am Ende der Therapie erbracht wurde. Aus diesem Grund wird momentan in einer groß angelegten randomisierten, doppelt verblindeten und Sham-kontrollierten Studie untersucht, wie groß der Effekt ist, der auf die Spiegeltherapie allein zurück geht und wie stark die Modulation durch GVS als Add-on-Verfahren über die Spiegeltherapie hinaus wirkt.

Studie 2. In der zweiten Sham-kontrollierten Studie wurden sechs Patienten mit somatosensorischen Beeinträchtigungen nach unilateralen rechts- oder links-hemisphärischen cerebrovaskulären Schädigungen untersucht. Erfasst wurden mehrere somatosensorische Submodalitäten, nämlich die taktile Berührungssensibilität, Pallästhesie und die Zweipunktdiskrimination für die ipsiläsionale und kontraläsionale Körperseite (Arme und Hände). Verglichen mit 59 Normalpersonen zeigten alle Patienten vor der Stimulation deutliche Abweichungen von den altersentsprechenden Werten. Beobachtungen an Patienten zeigen, dass sich deren kontraläsionalen Extremitäten häufig kälter anfühlen. Die Patienten berichten die pathologische Temperaturdifferenz auch selbst als störend oder unangenehm, weshalb die Differenzen in der Oberflächentemperatur verschiedener Körperstellen zwischen linker und rechter Körperhälfte mit erhoben wurden. Neben diesen Temperatúrauffälligkeiten gibt es Hinweise auf weitere Störungen autonomer Funktionen bei Schlaganfallpatienten, wie z. B. Veränderungen der Schweißsekretion zwischen ipsiläsionaler und kontraläsionaler Körperseite. Primäres Ziel der zweiten Studie war daher die Untersuchung des modulierenden Effektes von GVS auf die spezifischen somatosensorischen Parameter, aber auch auf die Temperaturregulation als Funktion des autonomen Nervensystems. Da wir bereits in Studie 1 zeigen konnten, dass 20-minütige

GVS unmittelbar zu einer Reduktion unangenehmer Symptome wie Fremdheits- und Taubheitsgefühlen führte, testeten wir hier den reinen Effekt der GVS auf die taktile Berührungssensibilität, das Vibrationsempfinden, die Zweipunktdiskrimination und die pathologische Temperaturdifferenz während und 20 Minuten nach Stimulation ohne die Kombination mit einem zusätzlichen Verfahren. Meines Wissens ist dies die erste Studie, die den direkten Einfluss von GVS auf ausgewählte Submodalitäten des fünften Sinnes „Fühlen“ untersucht. Die Daten zeigen eindrucklich, dass GVS zu einer Aktivitätsveränderung in einem mit dem vestibulären System in Verbindung stehenden Netzwerk führen muss. Ein ähnlicher Nachweis wurde auch bei gesunden Probanden erbracht (Ferré et al., 2013), und zwar zeigte sich die Verbesserung der taktilen Wahrnehmung für beide Körperseiten. Auch bei den hier untersuchten Patienten zeigte sich nicht nur für die beeinträchtigte, kontraläsionale Körperseite, sondern auch für die ipsiläsionale Seite ein deutlicher, modulatorischer Effekt. Die Wahrnehmungsschwellen für taktile Reize, Vibrationsreize und das räumliche Auflösungsvermögen (Zweipunktdiskrimination) wurden demnach nachhaltig, über einen längeren Zeitraum hinweg, beeinflusst. Allerdings hatte sowohl L-GVS als auch R-GVS einen modulierenden Einfluss. Ferré und Kollegen (2013) konnten diesen Effekt lediglich bei Platzierung der Kathode auf dem linken Mastoiden feststellen. Beide Stimulationsarten scheinen zu unterschiedlichen Aktivierungen zu führen (vergleiche Fink et al., 2003), jedoch ist unklar, ob L-GVS dadurch die geeignetere Stimulationsbedingung für alle Patienten ist. Fink und Kollegen (2003) untersuchten nur rechtshändige Personen. Es ist nicht eindeutig geklärt, ob linkshändige Personen anders auf die zwei Stimulationsbedingungen reagieren. In Studie 2 profitierten sowohl die links- als auch rechtshemisphärisch geschädigten Patienten gleichermaßen von L- und R-GVS. Eine signifikante Temperaturveränderung konnte nicht gefunden werden. Es scheint aber möglich, dass GVS durch seine zentrale Wirkung auch hier zu einer Rebalancierung der Asymmetrie zwischen linker und rechter Körperseite führen kann, da sie zu Aktivitätsveränderungen in mehreren somatosensorischen Hirnzentren führt (Botini et al., 1994, 1995, 2005). Der ausbleibende Effekt könnte z. B. dadurch erklärt werden, dass die einmalige 20-minütige Applikation für eine derart starke Veränderung in der Temperaturregulation nicht ausreicht, sondern wiederholte

Stimulationen nötig sind. So konnten wir bereits bei einem Patienten H.B., der in Studie 1 eine repetitive GVS zusammen mit Spiegeltraining erhielt, eine Normalisierung in der Temperaturdifferenz zwischen linkem und rechtem Bein nachweisen. Eine größere Patientenstichprobe sollte zukünftig untersucht werden, um die Effekte bezüglich der somatosensorischen Parameter wiederholt nachzuweisen, sowohl unter einmaliger Applikation als auch bei repetitiver „multi-session“-GVS. Auch wäre es sinnvoll, die somatosensorischen Parameter und die verschiedenen Stimulationsbedingungen L- und R-GVS bei Gesunden zu untersuchen, um zu sehen wie u. a. die taktile Berührungssensibilität unter normalen, nicht pathologischen Umständen durch kurzzeitige und repetitive GVS-Applikation verändert wird. Da das somatosensorische System wie die anderen sensorischen Systeme einem altersbedingten Abbau unterliegt, könnten solche Therapieansätze auch geeignet sein, altersbedingte Veränderungsprozesse „abzubremsen“, denn gerade Leistungsverschlechterungen in der Tiefsensibilität können durch ein reduziertes Feedback der Propriozeptoren bei älteren Erwachsenen zu Stürzen und posturaler Instabilität führen.

Studie 3. In Studie 3 wurde die Modulierbarkeit somatosensorischer bzw. taktiler Extinktion mithilfe von repetitiver, peripherer Magnetstimulation und kutaner Nackenmuskelvibration untersucht. Dazu wurden 10 Patienten zwischen 29 und 63 Jahren mit ausgeprägter taktiler Extinktion getestet. Als Kontrolle dienten 11 Normalpersonen zwischen 26 und 71 Jahren. Patienten mit taktiler Extinktion zeigen einen Hypometabolismus im Bereich des SI und SII (Remy et al., 1999). Beide Verfahren können als Bottom-up-Verfahren betrachtet werden, weshalb sie relativ früh auch bei nicht vollständiger Compliance bzw. Awareness einsetzbar sind. Während der Einfluss von rPMS bereits in zwei Untersuchungen exemplarisch gezeigt werden konnte (Heldmann et al., 2000; Kerkhoff et al., 2001), wurde der Einfluss der NMV auf taktile Extinktionsphänomene hier zum ersten Mal untersucht. Ihr Effekt bei der Modulation des Neglects ist dagegen besser untersucht. Da beide Störungsbilder – Neglect und taktile Extinktion – viele Ähnlichkeiten aufweisen, wurde davon ausgegangen, dass NMV auch bei taktiler Extinktion positive Effekte zeigen könnte. Während der Effekt einer 30-minütigen rPMS erneut zu einer deutlichen Reduktion der Extinktion führte, konnte für die 30-minütige NMV keine Wirksamkeit gefunden werden. Eine Er-

klärung könnte sein, dass beide Stimulationsverfahren zu unterschiedlichen kortikalen Aktivierungsmustern führen. Bildgebende Verfahren zeigen zwar, dass die Aktivierungen ähnlich sind, aber sich dennoch in einigen kortikalen Gebieten unterscheiden und damit vermutlich auch unterschiedliche Netzwerke angesprochen werden. RPMS führt v. a. zu einer Erhöhung der neuronalen Aktivität innerhalb eines parieto-frontalen Netzwerkes, einschließlich SI und SII (Struppler et al., 1997). NMV aktiviert vornehmlich Areale, die mit der egozentrischen Raumrepräsentation in Verbindung stehen (Bottini et al., 2001). Ihre Wirkung wird bei Neglect dadurch erklärt, dass die Illusion einer verstärkten Streckung der kontraläsionalen Nackenmuskeln zu einer Reorientierung der ursprünglich verschobenen subjektiven Geradeausrichtung verhilft (Ferber et al., 1998). Dass nur rPMS einen modulierenden Effekt zeigt, könnte also daran liegen, dass durch NMV eher ein Netzwerk aktiviert wird, welches für Aufmerksamkeitsprozesse und die egozentrische Raumrepräsentation wichtig ist und durch rPMS andere Areale aktiviert werden, die eher bei taktiler Extinktion betroffen sind. Da Struppler und Kollegen (1997) zeigen konnten, dass durch rPMS sowohl in somatosensorischen Arealen als auch in Arealen für Aufmerksamkeitsprozesse Aktivitätserhöhungen induziert wurden, scheint bei taktiler Extinktion kein reines Aufmerksamkeitsdefizit vorzuliegen, sondern ein, wenn auch geringes Defizit des somatosensorischen Systems mit verantwortlich zu sein. Die Erklärung entspricht dem Befund, dass bei taktiler Extinktion ein Hypometabolismus in SI und SII vorliegt. Eine weitere Bestätigung für die Annahme liefert die Tatsache, dass taktile Extinktion nicht notwendigerweise zusammen mit z. B. visueller Extinktion auftreten muss und umgekehrt. Es wäre also möglich, dass die Ausprägungsmodalität der Extinktion davon abhängig ist, welches primäre sensorische System durch einen Schlaganfall geschädigt wird und zusätzlich dazu müssen Areale von der Schädigung betroffen sein, die mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert sind. Dies zusammen könnte dann zu modalitätsspezifischen Extinktionsphänomenen führen und liefert eine plausible Erklärung dafür, warum Stimulationsverfahren wie GVS und rPMS wirken (Remy et al., 1999), nicht aber NMV. Der Nachteil der rPMS liegt darin, dass sie nicht in allen Kliniken verfügbar und kostspielig ist. Da NMV keine Wirkung zeigt, kann sie als alleiniges Verfahren in der Behandlung von taktiler Extinktion

nicht empfohlen werden bzw. sollten weitere Untersuchungen diesbezüglich angestrebt werden. Eine ähnliche Erklärung könnte sein, dass NMV wichtige somatosensorische Areale nicht ausreichend stark und spezifisch aktiviert, im Gegensatz zu rPMS. Da die Vernachlässigung der kontraläsionalen Raum- und Körperseite, Verschiebungen der Raumachsen und Extinktion nach cerebrovaskulären Läsionen häufig gemeinsam auftreten, könnte es sinnvoll sein, NMV in einer Kombinationsbehandlung als Zusatzverfahren einzusetzen (vergleiche Schindler et al., 2002), um z. B. die subjektive Geradeausrichtung zu verbessern, damit mehr Kapazität für andere Prozesse in der Modulation von Extinktion zur Verfügung steht.

Seit vielen Jahren besteht eine enorme Lücke zwischen der Anzahl an therapiebedürftigen Patienten mit somatosensiblen Schädigungen wie Hypästhesien, Parästhesien oder Überempfindlichkeiten (Hyperästhesien) nach Schlaganfall und dem Angebot an anhaltend wirksamen Therapiemaßnahmen. Durch die Ergebnisse der Studien 1 und 2 wird erneut das enorme Potenzial der GVS im Hinblick auf diese Krankheitsbilder deutlich. Man weiß, dass sie nachhaltig das Körperschema beeinflussen kann (Le Chapelain et al., 2001; Lopez et al., 2008, 2010; André et al., 2001), zu Verbesserungen des multimodalen Neglects (Saj et al., 2006; Utz et al., 2011a) und der taktilen Extinktion führt (Kerkhoff et al., 2011; Schmidt et al., 2013a). Nur wenige exemplarische Studien existieren bisher, die den Effekt von repetitiver GVS-Gabe und Langzeiteffekte untersuchen. Deshalb können bisher keine generellen Aussagen über die Eignung als Behandlungsmethode getroffen werden. Sie weist allerdings einige Vorteile verglichen mit anderen vestibulären Stimulationsmethoden auf. Während CVS zwar ebenfalls ein multimodales cortico-vestibuläres Netzwerk aktiviert, werden vornehmlich die horizontalen Bogengänge stimuliert, wodurch unangenehme Nebeneffekte wie Nausea, Vertigo und Nystagmus ausgelöst werden können. GVS dagegen induziert über einen schwachen Gleichstrom Polarisierungseffekte an den Bogengangafferenzen und Otholithen, die sich über den Nervus vestibularis subkortikal und kortikal ausbreiten und damit ein weit verzweigtes multimodales Netzwerk aktivieren. Neben dem guten Nebenwirkungsprofil können durch GVS Placebo-Effekte kontrolliert werden (Sham-Stimulation), was bei CVS ebenfalls nicht möglich ist. GVS ist ein ökonomisches Verfahren, es bedarf

lediglich der Anschaffung des Gerätes und der Elektroden. Mit etwas Übung sind die Elektroden innerhalb einer Minute platziert und fixiert. GVS sollte aber in keinem Fall unbeaufsichtigt appliziert werden. Die Erklärung darauf, weshalb GVS zu dauerhaften Effekten führt, ist bisher noch schwierig zu beantworten. Durch die Stimulation wird wahrscheinlich ein multimodales Netzwerk aktiviert, bei dem das vestibuläre System (PIVC) womöglich als übergeordnete Instanz fungiert. Im Sinne einer Top-down-Regulation könnte die Stimulation des vestibulären Systems bei sensiblen Schädigungen zu einer Rebalancierung somatosensorischer Verarbeitungsprozesse beitragen, indem es multimodale Informationen integriert und damit die sensorische Verarbeitung verstärkt. Denkbar ist auch eine direkte Stimulation (Bottom-up) und damit Induktion einer Aktivitätsänderung im somatosensorischen Cortex über reziproke Verbindungen (Ödkvist et al., 1974; Burton et al., 1993). Außerdem konnten bimodale Neurone nachgewiesen werden, die sowohl auf vestibuläre als auch somatosensible Reizung direkt reagieren (Guldin et al., 1992). Es kann vermutet werden, dass dauerhafte neuroplastische Veränderungen, nämlich durch Stärkung bzw. Abschwächung bestimmter Verbindungen über Langzeitdepression bzw. Langzeitpotenzierung (Hebb, 1949) für die stabilen Verbesserungen somatosensorischer Beeinträchtigungen und neuropathischer Schmerzen verantwortlich sind (Studie 1). Weiterhin sollten die Unterschiede in den Polaritätseffekten zwischen L-GVS und R-GVS genauer untersucht werden und Asymmetrien in der Hemisphärendominanz berücksichtigen. Momentan beschränken sich die bildgebenden Verfahren v. a. auf rechtshemisphärische Läsionen bei Rechtshändern. Hier führt L-GVS zu einer bilateralen Aktivierung und R-GVS zu einer unilateralen Aktivierung der rechten Hemisphäre. Diese Tatsache scheint in einer engen Verbindung mit der rechtshemisphärischen Dominanz des vestibulären Systems zu stehen (Dieterich et al., 2003). Es gibt Untersuchungen, bei denen R-GVS, also rechts-kathodale und links-anodale Stimulation keinen modulierenden Effekt hatte (Ferré et al. 2013; Schmidt et al., 2013b). In Studie 2 dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass beide Stimationsformen bei den rechts- und linkshemisphärisch geschädigten Patienten keinen Unterschied zeigten. Allerdings wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die in allen sensiblen Submodalitäten eine Restfunktion aufwiesen. Es müsste also

noch untersucht werden, ob bzw. in welchem Ausmaß stärker beeinträchtigte Patienten von der Stimulation profitieren und ob L-GVS bei den schwerer Betroffenen eine stärkere Wirkung zeigt, als sie bei R-GVS erwartet wird. Ein weiterer Punkt bedarf der Überprüfung, nämlich inwiefern GVS allein ohne zusätzliche Verfahren wirksam ist und ob in der Kombinationsbehandlung aktiv übende Verfahren passiven sensiblen Stimulationen vorzuziehen sind. Erste, eigene explorative Untersuchungen bei Patienten mit Multipler Sklerose und resultierenden sensiblen Beeinträchtigungen liefern ermutigende Hinweise, dass auch hier die Stimulation mit GVS als adjuvante Therapie geeignet ist. Der therapeutische Effekt ist also vermutlich nicht auf Patienten mit Schlaganfall beschränkt und weitere Forschung ist nötig, um herauszufinden, welche Krankheitsbilder ebenfalls von der Therapie profitieren könnten. In den meisten Studien wurde GVS unterhalb der Wahrnehmungsschwelle appliziert. Interessant wäre auch, herauszufinden, ob eine supraliminale Stimulation oberhalb der Wahrnehmungsschwelle den Effekt noch verstärkt oder ob eine längere Stimulationsdauer über 20 Minuten hinaus zu größeren Effekten führt. Derartige Untersuchungen müssten allerdings engmaschig hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen kontrolliert und deren Kosten und Nutzen gegeneinander abgewägt werden.

Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, die Lücke zwischen dem enormen Behandlungsbedarf der vielen Patienten mit sensiblen Schädigungen und Missempfindungen – die bei bis zu 50-80 % der Schlaganfälle auftreten – und den unzureichenden Therapieansätzen zu schmälern. Vor allem durch die GVS, die Stimulation mit schwachem, elektrischem Gleichstrom, konnte ein vielversprechendes neues Verfahren aufgezeigt werden, welches zukünftig im Rahmen der neurologischen Rehabilitation mehr Beachtung finden sollte.

7 Literaturverzeichnis

- Accera, N. E., Souvlis, T., & Moseley, G. L. (2007). Stroke, complex regional pain syndrome and phantom limb pain: Can commonalities direct future management? *Journal of Rehabilitation Medicine*, 39(2), 109-114.
- Adams, M., Kerkhoff, G., & Reinhart, S. (2015). Galvanisch-vestibuläre Stimulation als Add-on-Verfahren bei der Behandlung somatosensorischer Störungen und Missempfindungen nach Schlaganfall: Drei Fallstudien. *Neurologie & Rehabilitation*, 21(4), 211-222.
- Adams, M., Reinhart, S., & Kerkhoff, G. LcS – Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität nach cerebrovaskulären Schädigungen (in Vorbereitung).
- Aglioti, S., Smania, N., & Peru, A. (1999). Frames of reference for mapping tactile stimuli in brain-damaged patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11(1), 67-79.
- Allard, T., Clark S. A., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1991). Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *Journal of Neurophysiology*, 66(3), 1048-1058.
- Altschuler, E. L., Wisdom, S. B., Stone, L., Foster, C., Galasko, D., Llewellyn, D. M., & Ramachandran, V. S. (1999). Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet*, 353(9169), 2035-6.
- Altschuler, E. L. (2005). Interaction of vision and movement via a mirror. *Perception*, 34, 1153-1155.
- Alzheimer, C. (2013). Sensorisches System. In E.-J. Speckmann, J. Hescheler, & R. Köhling (Hrsg.), *Physiologie* (S.56-71). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer.
- American Society for Surgery of the Hand (1983). *The Hand: Examination and Diagnosis*. 2nd edn. Edinburgh, NY: Churchill Livingstone.

-
- Anderson, G., Vestergaard, K., Ingeman-Nielsen, M., & Jensen, T. S. (1995). Incidence of central post-stroke pain. *Pain*, *61*(2), 187-193.
- Andre, J. M., Martinet, N., Paysant, J., Beis, J. M., & Le Chapelain, L. (2001). Temporary phantom limbs evoked by vestibular caloric stimulation in amputees. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *14*(3), 190-196.
- Angelaki, D. E., and Cullen, K. E. (2008). Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annual Review of Neuroscience*, *31*, 125–150.
- Antoniello, D., Kluger, B. M., Sahlein, D. H., & Heilman, K. M. (2010). Phantom limb after stroke: an underreported phenomenon. *Cortex*, *46*(9), 1114-22.
- Bae, S. H., Kim, G. D., & Kim, K. Y. (2014). Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *234*(3), 189-195.
- Baron, R. (2006). Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt*, *103*(41), 2720–30.
- Beaulieu, L. D., & Schneider, C. (2015). Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, *45*(3), 223-37.
- Becker, E. & Karnath, H.-O. (2007). Incidence of visual extinction after left versus right hemisphere stroke. *Stroke*, *38*, 3172-3174.
- Bellas, D. N., Novelly, R. A., Eskenazi, B., & Wasserstein, J. (1988). The nature of unilateral neglect in the olfactory sensory system. *Neuropsychologia*, *26*(1), 45-52.
- Bell-Krotoski, J., Weinstein, S., & Weinstein, C. (1993). Testing sensibility, including touch-pressure, two-point discrimination, point localization, and vibration. *Journal of Hand Therapy*, *6*(2), 114-123.

-
- Bell-Krotoski, J. A., Fess, E. E., Figarola, J. H., & Hiltz, D. (1995). Threshold detection and Semmes-Weinstein monofilaments. *Journal of Hand Therapy, 8*(2), 155-162.
- Bender, M. B. (1952). *Disorders in perception*. Charles C. Thomas.
- Bender, M. B. (1977). Extinction and other patterns of sensory interaction. In E. A. Weinstein & R. P. Friedland (Eds.), *Advances in Neurology* (pp. 107-110). New York: Raven Press.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., & Dieterich, M. (2001). Multi-sensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *Journal of Neurophysiology, 85*(2), 886-899.
- Berlucchi, G., & Aglioti, S. (1997). The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends in Neurosciences, 20*(12), 560-564.
- Berti, A., Oxbury, S., Oxbury, J., Affanni, P., Umiltà, C., & Orlandi, L. (1999). Somatosensory extinction for meaningful objects in a patient with right hemispheric stroke. *Neuropsychologia, 37*(3), 333-343.
- Bierbaumer, N., & Schmidt, R. F. (Hrsg.). (2006). *Biopsychologie* (S.321-336). Heidelberg: Springer.
- Bisiach, E., Rusconi, M. L., & Vallar, G. (1991). Remission of somatoparaphrenic delusion through vestibular stimulation. *Neuropsychologia, 29*(10), 1029-1031.
- Blankenburg, F., Ruben, J., Meyer, R., Schwiemann, J., & Villringer, A. (2003). Evidence for a rostral-to-caudal somatotopic organization in human primary somatosensory cortex with mirror-reversal in areas 3b and 1. *Cerebral Cortex, 13*(9), 987-993.
- Bogousslavsky, J., Regli, F., & Uske, A. (1988). Thalamic infarcts. Clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology, 38*(6), 837.

-
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F. et al. (1994). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Experimental Brain Research*, 99, 164-169.
- Bottini, G., Paulesu, E., Sterzi, R., Warburton, E., Wise, J. R., Vallar, G., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1995). Modulation of conscious experience by peripheral sensory stimuli. *Nature*, 376(6543), 778-781.
- Bottini, G., Karnath, H. O., Vallar, G., Sterzi, R., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Paulesu, E. (2001). Cerebral representations for egocentric space. *Brain*, 124(6), 1182-1196.
- Bottini, G., Paulesu, E., Gandola, M., Loffredo, S., Scarpa, P., Sterzi, R., Santilli, I., Defanti, C. A., Scialfa, G., Fazio, F., & Vallar, G. (2005). Left caloric vestibular stimulation ameliorates right hemianaesthesia. *Neurology*, 65, 1278-1283.
- Botvinick, M., & Cohen, J. (1998). Rubber hands feel touch that eyes see. *Nature*, 391(6669), 756.
- Bowsher, D. (1996). Central pain: clinical and physiological characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61, 62-69.
- Brandt, T., & Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex. Its locations, functions and disorders. *Annals of the New York Academy of Science*, 871, 293-312.
- Bucher, S. F., Dieterich, M., Wiesmann, M., Weiss, A., Zink, R., Yousry, T. A., & Brandt, T. (1998). Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Annals of Neurology*, 44(1), 120-125.
- Bucy, P. C. (1935). Vasomotor changes associated with paralysis of cerebral origin. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 33(1), 30.

-
- BurrIDGE, J. H., & Ladouceur, M. (2001). Clinical and Therapeutic Applications of Neuromuscular Stimulation: A Review of Current Use and Speculation into Future Developments. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 4(4), 147-154.
- Burton, H., Videen, T. O., & Raichle, M. E. (1993). Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. *Somatosensory & Motor Research*, 10(3), 297-308.
- Cacchio, A., De Blasis, E., De Blasis, V., Santilli, V., & Spacca, G. (2009). Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 17, 14-20.
- Cambier, D. C., Corte, E. D., Danneels, L. A., & Witvrouw, E. E. (2003). Treating sensory impairments in the post-stroke upper limb with intermittent pneumatic compression. Results of a preliminary trial. *Clinical Rehabilitation*, 17(1), 14-20.
- Carey, L. M., Matyas, T. A., & Oke, L. E. (1993). Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74, 602-611.
- Carey, L. M. (1995). Somatosensory loss after stroke. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 7, 51-91.
- Carey, L. M. & Matyas, T. A. (2005). Training of somatosensory discrimination after stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 84, 428-442.
- Carey, L., Macdonell, R., & Matyas, T. A. (2011a). SENSE: Study of the Effectiveness of Neurorehabilitation on Sensation A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(4), 304-313.
- Carey, L. M. Matyas, T. A. (2011b). Frequency of discriminative sensory loss in the hand after stroke in a rehabilitation setting. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43(3), 257-263.

-
- Cardinali, L., Frassinetti, F., Brozzoli, C., Urquizar, C., Roy, A. C., & Farnè, A. (2009). Tool-use induces morphological updating of the body schema. *Current Biology*, *19*(12), R478-R479.
- Chen, J.-C., Liang, C.-C., & Shaw, F.-Z. (2005). Facilitation of sensory and motor recovery by thermal intervention for the hemiplegic upper limb in acute stroke patients. A single-blind randomized clinical trial. *Stroke*, *35*, 2665-2669.
- Cho, H. S., & Cha, H. G. (2015). Effect of mirror therapy with tDCS on functional recovery of the upper extremity of stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*, *27*(4), 1045.
- Conci, M., Bobel, E., Matthias, E., Keller, I., Muller, H. J., & Finke, K. (2009). Preattentive surface and contour grouping in Kanizsa figures: Evidence from parietal extinction. *Neuropsychologia*, *47*, 726-732.
- Connell, L. A., Lincoln, N. B., & Radford, K. A. (2008). Somatosensory impairment after stroke: frequency of different deficits and their recovery. *Clinical Rehabilitation*, *22*, 8758-767.
- Dannenbaum, R. M., & Jones, L. A. (1993). The assessment and treatment of patients who have sensory loss following cortical lesions. *Journal of Hand Therapy*, *6*(2), 130-138.
- Davis, K. D., Kiss, Z. H., Tasker, R. R., & Dostrovsky, J. O. (1996). Thalamic stimulation-evoked sensations in chronic pain patients and in nonpain (movement disorder) patients. *Journal of Neurophysiology*, *75*(3), 1026-1037.
- De Haan, B., Karnath, H.-O., & Driver, J. (2012). Mechanisms and anatomy of unilateral extinction after brain injury. *Neuropsychologia*, *50*, 1045-1053.
- Denny-Brown, D., & Banker, B. Q. (1954). Amorphosynthesis from left parietal lesion. *Archives for Neurology and Psychiatry*, *71*, 302-313.
- Deouell, L. Y. & Soroker, N. (2000). What is extinguished in auditory extinction? *NeuroReport*, *11*, 3059-3062.

-
- De Renzi, E., Gentilini, M., & Pattacini, F. (1984). Auditory extinction following hemisphere damage. *Neuropsychologia*, 22(6), 733-744.
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., & Brandt, T. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral Cortex*, 13(9), 994-1007.
- Dijkerman, H. C., Webeling, M., ter Wal, J. M., Groet, E., & van Zandvoort, M. J. (2004). A long-lasting improvement of somatosensory function after prism adaptation, a case study. *Neuropsychologia*, 42, 1697-1702.
- Di Pellegrino, G., & De Renzi, E. (1995). An experimental investigation on the nature of extinction. *Neuropsychologia*, 33(2), 153-170.
- Dohle, C., Kleiser, R., Seitz, R. J., & Freund, H. J. (2004). Body scheme gates visual processing. *Journal of Neurophysiology*, 91(5), 2376-2379.
- Dohle, C., Pullen, J., Nakaten, A., Kust, J., Rietz, C., & Karbe, H. (2009). Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(3), 209-17.
- Duncan, J. (1996). Cooperating brain systems in selective perception and action. In T. Inui & J. L. McClelland (eds.), *Attention and performance 16: Information integration in perception and communication* (S.157-177). Cambridge, MA, US: The MIT Press.
- Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., McNamara, A., Binkofski, F., & Buccino, G. (2007). Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*, 36, T164-T173.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C. D., Decety, J., & Jeannerod, M. (2003). Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage*, 18(2), 324–333.
- Fels, M. & Geissner, E. (1997). *Neglect-Test (NET)*. (2. ed.) Göttingen: Hogrefe.

-
- Ferber, S., Ackermann, H., & Karnath, H.-O. (1998). Vibration der Nackenmuskulatur als Therapie bei Neglectsymptomatik. Eine Fallstudie. *Neurologie & Rehabilitation*, 4, 21-4.
- Ferré, E. R., Sedda, A., Gandola, M., & Bottini, G. (2011a). How the vestibular system modulates tactile perception in normal subjects: A behavioral and physiological study. *Experimental Brain Research*, 208, 29-38.
- Ferré, E. R., Bottini, G., & Haggard, P. (2011b). Vestibular modulation of somatosensory perception. *Cognitive Neuroscience*, 34, 1337-1344.
- Ferré, E. R., Day, B. L., Bottini, G., & Haggard, P. (2013). How the vestibular system interacts with somatosensory perception: a sham-controlled study with galvanic vestibular stimulation. *Neuroscience Letters*, 550, 35-40.
- Ferré, E. R., Haggard, P., Bottini, G., & Iannetti, G. D. (2015). Caloric vestibular stimulation modulates nociceptive evoked potentials. *Experimental Brain Research*, 233(12), 3393-3401.
- Fink, G. R., Marshall, J. C., Weiss, P. H., Stephan, T., Grefkes, C., Shah, N. J. et al. (2003). Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *Neuroimage*, 20, 1505-1517.
- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *Journal of Applied Physiology*, 96, 2301-2316.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531), 482-4.
- Flor, H. (2002a). Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurology*, 1(3), 182-9.

-
- Flor, H. (2002b). The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(3), 215-227.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (1998). Neurons responding to the sight of goal-directed hand/arm actions in the parietal area PF (7b) of the macaque monkey. *Society of Neuroscience Abstracts*, 24, 257.5.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W., Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., & Nitsche, M. A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197-209.
- Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2002). Action representation and the inferior parietal lobule. *Common mechanisms in perception and action: Attention and Performance*, 19, 247-266.
- Grüsser, O.-J., Pause, M., & Schreier, U. (1990). Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (macaca fascicularis). *Journal of Physiology*, 430, 537-557.
- Guldin, W. O., Akbarian, S., & Grüsser, O. J. (1992). Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: A study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, 326(3), 375-401.
- Guldin, W. O., & Grüsser, O. J. (1996). The anatomy of the vestibular cortices of primates. *Le cortex vestibulaire. Editions IRVINN*, 17-26.
- Guldin, W. O., & Grusser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends Neuroscience*, 21, 254-259.
- Han, L., Law-Gibson, D., & Reding, M. (2002). Key neurological impairments influence function-related group outcomes after stroke. *Stroke*, 33, 1920-1924.

-
- Haus, K.-M. (Hrsg.). (2014). *Neurophysiologische Behandlung bei Erwachsenen: Grundlagen der Neurologie, Behandlungskonzepte, Hemiplegie verstehen* (S.44-57). Berlin: Springer.
- Head, H., & Holmes, G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, *34*(2-3), 102-254.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological approach*. John Wiley & Sons.
- Heilman, K. M., Bowers, D., Valenstein, E., & Watson, R. T. (1987). Hemispace and hemispacial neglect. *Advances in Psychology*, *45*, 115-150.
- Heldmann, B., Kerkhoff, G., Struppler, A., Havel, P., & Jahn, T. (2000). Repetitive peripheral magnetic stimulation alleviates tactile extinction. *NeuroReport*, *11*, 3193-3198.
- Herbaut, A. G., Cole, J. D., & Sedgwick, E. M. (1990). A cerebral hemisphere influence on cutaneous vasomotor reflexes in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *53*(2), 118-120.
- Hillier, S., & Dunsford, A. (2006). A pilot study of sensory retraining for the hemiparetic foot post-stroke. *International Journal of Rehabilitation Research*, *29*(3), 237-242.
- Holmgren, H., Leijon, G., Boivie, J., Johansson, I., & Ilievskaja, L. (1990). Central post-stroke pain – somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. *Pain*, *40*(1), 43-52.
- Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T., & Saitoh, Y. (2013). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*, *154*(7), 1065-1072.

-
- Iadarola, M. J., Max, M. B., Berman, K. F., Byas-Smith, M. G., Coghill, R. C., Gracely, R. H., & Bennett, G. J. (1995). Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, *63*(1), 55-64.
- Iriki, A., Tanaka, M., & Iwamura, Y. (1996). Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport*, *7*(14), 2325-2330.
- Irlbacher, K., Kuhnert, J., Röricht, S., Meyer, B. U., & Brandt, S. A. (2006). Zentrale und periphere Deafferenzierungsschmerzen. *Der Nervenarzt*, *77*(10), 1196-1203.
- Jacobs, S., Brozzoli, C., & Farné, A. (2012). Neglect: A multisensory deficit? *Neuropsychologia*, *50*, 1029-1044.
- Jax, S. A., Rosa-Leyra, D. L., & Coslett, H. B. (2015). Enhancing the mirror illusion with transcranial direct current stimulation. *Neuropsychologia*, *71*, 46-51.
- Jeanmonod, D., Magnin, M., & Morel, A. (1993). Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. *Neuroreport*, *4*(5), 475-478.
- Jensen, T. S., & Nikolajsen, L. (Eds.). (1999). Phantom pain and other phenomena after amputation. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Johannsen, L., Ackermann, H., & Karnath, H.-O. (2003). Lasting amelioration of spatial neglect by treatment with neck muscle vibration even without concurrent treatment. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *35*, 249-253.
- Kaplan, R. F., Cohen, R. A., & Rosengart, A. (1995). Extinction during time controlled direct retinal stimulation after recovery from right hemispheric stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *59*, 534-536.
- Karnath, H.-O. (1988). Deficits of attention in acute and recovered visual hemineglect. *Neuropsychologia*, *26*(1), 27-43.

-
- Karnath, H. O., Christ, K., & Hartje, W. (1993). Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk mid-line. *Brain*, *116*(2), 383-396.
- Karnath, H. O. (1994a). Subjective body orientation in neglect and the interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation. *Brain*, *117*(Pt 5), 1001-1012.
- Karnath, H.-O. (1994b). Disturbed coordinate transformation in the neural representation of space as the crucial mechanism leading to neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, *4*, 147-150.
- Karnath, H.-O., Baier, B., & Nägele, T. (2005). Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *The Journal of Neuroscience*, *25*(31), 7134-7138.
- Karnath, H. O., Rennig, J., Johannsen, L., & Rorden, C. (2011). The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*, *134*, 903-912.
- Kattenstroth, J.-C., Kalisch, T., Peters, S., Tegenthoff, M., Dinse, H. R. (2012). Long-term sensory stimulation therapy improves hand function and restores cortical responsiveness in patients with chronic cerebral lesions. Three single case studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*(244), 1-13.
- Kerkhoff, G. (2001). Spatial hemineglect in humans. *Prog. Neurobiol.*, *63*, 1-27.
- Kerkhoff, G., Heldmann, B., Struppler, A., Havel, P., & Jahn, T. (2001). The effects of magnetic stimulation and attentional cueing on tactile extinction. *Cortex*, *37*, 719-723.
- Kerkhoff, G. (2003). Modulation and rehabilitation of spatial neglect by sensory stimulation. *Progress in Brain Research*, *142*, 257-271.
- Kerkhoff, G. (2003). *Neglect und assoziierte Störungen*. Hogrefe Verlag.

-
- Kerkhoff, G., Hildebrandt, H., Reinhart, S., Kardinal, M., Dimova, V., & Utz, K. S. (2011). A long-lasting improvement of tactile extinction after galvanic vestibular stimulation: two Sham-stimulation controlled case studies. *Neuropsychologia*, *49*, 186-195.
- Kerkhoff, G. & Schenk, T. (2012). Rehabilitation of neglect: an update. *Neuropsychologia*, *50*, 1072-1079.
- Kerkhoff, G., Wimbauer, K., & Reinhart, S. (2012). Saarbrücker Lesetexte. Zugriff unter [http:// www. uni-saarland. de/fileadmin/user_upload/ Professoren/fr53_ ProfKerkhoff/Materialien _ f% C3,83, C2](http://www.uni-saarland.de/fileadmin/user_upload/Professoren/fr53_ProfKerkhoff/Materialien_f%C3%83,C2).
- Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Fathy, N., & Rothwell, J. C. (2005). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, *65*(3), 466-468.
- Kim J. S., Choi-Kwon, S. (1996). Discriminative sensory dysfunction after unilateral stroke. *Stroke*, *27*, 677-82.
- Klingner, C. M., Witte, O. W., & Günther, A. (2012). Sensory Syndromes. *Frontiers of neurology and neuroscience*, *30*, 4-8.
- Klit, H., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2009). Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *The Lancet Neurology*, *8*(9), 857-868.
- Korpelainen, J. T., Sotaniemi, K. A., & Myllylä, V. V. (1995). Asymmetrical skin temperature in ischemic stroke. *Stroke*, *26*(9), 1543-1547.
- Kusoffsky, A. , Wadell, I., Nilsson, B. Y. (1982). The relationship between sensory impairment and motor recovery in patients with hemiplegia. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, *14*(1), 27-32.
- Kuys, S., Edwards, T., & Morris, N. R. (2012). Effects and Adherence of Mirror Therapy in People with Chronic Upper Limb Hemiparesis: A Preliminary Study. *ISRN Rehabilitation*, *2012*, 1-9.

-
- La Joie, W. J., Reddy, N. M., & Melvin, J. L. (1982). Somatosensory evoked potentials: their predictive value in right hemiplegia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 63(5), 223-226.
- Lampl, C., Yazdi, K., & Röper, C. (2002). Amitriptyline in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain. Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study. *Stroke*, 33, 3030-3032.
- Lausberg, H. (2009). Bewegungsanalyse in der Diagnostik von Körperschema- und Körperbildstörungen (S.125-133). In P. Joraschky, Th. Loew, & F. Röhricht. (Hrsg.). *Körpererleben und Körperbild. Ein Handbuch zur Diagnostik*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Le Chapelain, L., Beis, J. M., Paysant, J., & André, J. M. (2001). Vestibular caloric stimulation evokes phantom limb illusions in patients with paraplegia. *Spinal Cord*, 39(2), 85-87.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2001). Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*, 12(13), 2963-2965.
- Lefaucheur, J. P. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57, 737-748.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ahdab, R., de Andrade, D. C., Fregni, F., Khedr, E. M., Nitsche, M., & Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, 1(4), 337-344.
- Leijon, G., Boivie, J., & Johansson, I. (1989). Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*, 36(1), 13-25.
- Lenz, F. A., Kwan, H. C., Martin, R., Tasker, R. Richardson, R. T., & Dostrovsky, J. O. (1994). Characteristics of somatotopic organization and spontaneous neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with spinal cord transection. *Journal of Neurophysiology*, 72(4), 1570-1587.

-
- Lenz, F. A., Gracely, R. H., Baker, F. H., Richardson, R. T., & Dougherty, P. M. (1998). Reorganization of sensory modalities evoked by microstimulation in region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with pain due to nervous system injury. *Journal of Comparative Neurology*, 399(1), 125-138.
- Lenz, F. A., Weiss, N., Ohara, S., Lawson, C., & Greenspan, J. D. (2004). The role of the thalamus in pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57, 50-61.
- Liepert, J. (2010). Evidenzbasierte Verfahren in der motorischen Rehabilitation. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 11(1), 5-10.
- Lima, M. C., & Fregni, F. (2008). Motor cortex stimulation for chronic pain systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology*, 70(24), 2329-2337.
- Lincoln, N. B., Crow, J. L., Jackson, J. M., Waters, G. R., Adams, S. A., & Hodgson, P. (1991). The unreliability of sensory assessments. *Clinical Rehabilitation*, 5(4), 273-282.
- Lincoln, N. B., Jackson, J. M., & Adams, S. A. (1998). Reliability and revision of the Nottingham Sensory Assessment for stroke patients. *Physiotherapy*, 84(8), 358-365.
- Llinas, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E., & Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *PNAS*, 96(26), 15222-15227.
- Lobel, E., Kleine, J. F., Le Bihan, D., Leroy-Willig, A., & Berthoz, A. (1998). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 80(5), 2699-2709.
- Loeb, J. (1885). Die elementaren Störungen einfacher Funktionen nach oberflächlicher, umschriebener Verletzung des Großhirns. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 37(1), 51-56.

-
- Lopez, C., Halje, P., & Blanke, O. (2008). Body ownership and embodiment: Vestibular and multisensory mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *38*, 149-161.
- Lopez, C., Lenggenhager, B., & Blanke, O. (2010). How vestibular stimulation interacts with illusory hand ownership. *Consciousness and Cognition*, *19*, 33-47.
- Lopez, C., Schreyer, H.-M., Preuss, N., & Mast, F. W. (2012). Vestibular stimulation modifies the body schema. *Neuropsychologia*, *50*, 1830-1837.
- Lotze, M., Heymans, U., Birbaumer, N., Veit, R., Erb, M., Flor, H., & Halsband, U. (2006). Differential cerebral activation during observation of expressive gestures and motor acts. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1787-1795.
- Ludwig, J., & Baron, R. (2005). Neuropathischer Schmerz. *MMW Fortschritte der Medizin*, *147*(49-50), 76-78.
- Maarrawie, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2007). Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain*, *127*(1-2), 183-194.
- MacGowan, D. J. L., Janal, M. N., Wharton, R. N., Lazar, R. M., Sacco, R. L., & Mohr, J. P. (1997). Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: Frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology*, *49*(1), 120-125.
- Maravita, A., McNeil, J., Malhotra, P., Greenwood, R., Husain, M., & Driver, J. (2003). Prism adaptation can improve contralesional tactile perception in neglect. *Neurology*, *60*(11), 1829-1831.
- Maravita, A., & Iriki, A. (2004). Tools for the body (schema). *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(2), 79-86.

-
- Mathieson, S., Parsons, J., & Kaplan, M. S. (2014). Combining Functional Electrical Stimulation with Mirror Therapy for the upper limb in people with stroke. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 26(1-2).
- Mathiowetz, V., Weber, K., Kashman, N., & Volland, G. (1985). Adult norms for the nine hole peg test of finger dexterity. *OTJR*, 5(1), 24-38.
- Matthys, K., Smits, M., Van der Geest, J. N., Van der Lugt, A., Seurinck, R., Stam, H. J., & Selles, R. W. (2009). Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(4), 675-681.
- McCabe, C. S., Haigh, R. C., Ring, E. F. J., Halligan, P. W., Wall, P. D., & Blake, D. R. (2003). A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology*, 42(1), 97-101.
- McGeoch, P. D., Williams, L. E., Lee, R. R., & Ramachandran, V. S. (2008). Behavioural evidence for vestibular stimulation as a treatment for central post-stroke pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 1298-1301.
- Melzack, R., Loeser, J. D. (1978). Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central "pattern generating mechanism" for pain. *Pain*, 4(3), 195-210.
- Melzack, R. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neuroscience*, 13(3), 88-92.
- Melzack, R. (1992). Phantom limbs. *Scientific American*, 266(4), 120-126.
- Melzack, R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378-82.

-
- Merzenich M. M., Nelson R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 224, 591-605.
- Meßlinger, K. (2005). Somatoviszzerale Sensibilität. In R. Klinke, H.-C. Pape & S. Silbernagl, (Hrsg.), *Physiologie* (S.627-656). Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
- Michielsen, M. E., Selles, R. W., van der Geest, J. N., Eckhardt, M., Yavuzer, G., Stam, H. J., Smits, M., Ribbers, G. M., & Bussmann, J. B. (2011). Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 25(3), 223-233.
- Milner, A. D. (1987). Animal models for the syndrome of spatial neglect. *Advances in Psychology*, 45, 259-288.
- Mitchell, S. W. (1872). *Injuries of nerves and their consequences*. Philadelphia: J.B. Lippincott.
- Moseley, G. L. (2004). Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*, 108(1), 192-198.
- Moseley, G. L. (2007). Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain*, 130(3), 294-298.
- Moseley, G. L., & Wiech, K. (2009). The effect of tactile discrimination training is enhanced when patients watch the reflected image of their unaffected limb during training. *Pain*, 144(3), 314-319.
- Mulley, G. (1980). Axillary temperature differences in hemiplegia. *Postgraduate Medical Journal*, 56(654), 248-249.

-
- Nasreddine, Z. S., & Saver, J. S. (1997). Pain after thalamic stroke. Right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. *Neurology*, *48*(5), 1196-1199.
- Nico, D. (1999). Effectiveness of sensory stimulation on tactile extinction. *Experimental Brain Research*, *127*(1), 75-82.
- Ngernyam, N., Jensen, M. P., Auvichayapat, N., Punjaruk, W., & Auvichayapat, P. (2013). Transcranial direct current stimulation in neuropathic pain. *Journal of Pain & Relief*. doi: 10.4172/2167-0846.S3-001.
- Nicholson, B. D. (2004). Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology*, *62*(5 suppl 2), 30-36.
- Nowak, D. A., Grekes, C., Dafotakis, M., Küst, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2007). Dexterity is impaired at both hands following unilateral subcortical middle cerebral artery stroke. *European Journal of Neuroscience*, *25*(10), 3173–3184.
- Ödkvist, L. M., Schwarz, D. W. F., Fredrickson, J. M., & Hassler, R. (1974). Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Experimental Brain Research*, *21*(1), 97-105.
- Oppenheim, H. (1885). Über eine durch eine klinisch bisher nicht verwertete Untersuchungsmethode ermittelte Form der Sensibilitätsstörung bei einseitigen Erkrankungen des Grosshirns. *Neurologisches Centralblatt*, *4*, 529–532
- Oppenländer, K., Keller, I., Karbach, J., Schindler, I., Kerkhoff, G., & Reinhart, S. (2015). Subliminal galvanic-vestibular stimulation influences ego- and object-centred components of visual neglect. *Neuropsychologia*, *74*, 170-177.
- Patel, A. T., Duncan, P. W., Lai, S.-M., & Studenski, S. (2000). The relation between impairments and functional outcomes poststroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*(10), 1357-1363.

-
- Penfield, W., & Rasmussen, T. B. (1950). *The cerebral cortex in man*. New York: Macmillan.
- Perrett, D. I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. J., Mistlin, A. J., Chitty, A. J., Hietanen, J. K., & Ortega, J. E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of Experimental Biology*, *146*(1), 87-113.
- Perry, S. D. (2006). Evaluation of age-related plantar-surface insensitivity and onset age of advanced insensitivity in older adults using vibratory and touch sensation tests. *Neuroscience Letters*, *392*(1), 62-67.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Deiber, M. P., Cinotti, L., Convers, P., Sindou, M., Mauguère, F., & Laurent, B. (1995). Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain*, *62*(3), 275-286.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Grégoire, C., Convers, P., LLavenne, F., Veyre, L., Froment, C., Mauguère, F., Michel, D., & Laurent, B. (1998). Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain*, *121*(2), 345-356.
- Pons, T. P., Garraghty, P. E., Ommaya, A. K., Kaas, J. H., Taub, E., & Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, *252*(5014), 1857-60.
- Ramachandran, V. S. (1994). Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories, and Freudian psychology. *International Review of Neurobiology*, *37*, 291-333.
- Ramachandran, V. S., Levi, L., Stone, L., Rogers-Ramachandran, D., McKinney, R., Stalcup, M., Arcilla, G., Zweifler, R., Schatz, A., & Flippin, A. (1998). In R. Llinás & P. S. Churchland (eds). *The Mind-Brain Continuum: Sensory Processes*. Cambridge, MA: MIT Press.

-
- Ramachandran, V. S., McGeoch, P. D., Williams, L., & Arcilla, G. (2007). Rapid relief of thalamic pain syndrome induced by vestibular caloric stimulation. *Neurocase*, 13(3), 185-188.
- Ramachandran, V. S., Altschuler, E. L. (2008). The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, 135, 1693-1710.
- Rand, D., Gottlieb, D., & Weiss, P. L. (2001). Recovery of patients with a combined motor and proprioception deficit during the first six weeks of post stroke rehabilitation. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics*, 18, 69-87.
- Rasche, D., Rinaldi, P. C., Young, R. F., & Tronnier, V. M. (2006). Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurgical Focus*, 21(6), 1-8.
- Reinersmann, A., Haarmeyer, G. S., Blankenburg, M., Frettlöh, J., Krumova, E. K., Ocklenburg, S., & Maier, C. (2011). Vergleichbare Störung des Körperschemas bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) oder Phantomschmerz. *Der Schmerz*, 25(5), 558-562.
- Reinhart, S., Schaadt, A.-K., & Kerkhoff, G. Behandlung von Missempfindungen nach Schlaganfall mittels Spiegeltherapie: eine Fallstudie. (2011). *Neurologie & Rehabilitation*, 17(5/6), 251-257.
- Reinhart, S., Adams, M., Simon, A., & Kerkhoff, G. FEMS: Fragebogen zur Erfassung von Missempfindungen und Sensibilitätsstörungen (in Vorbereitung).
- Remy, P., Zilbovicius, M., Degos, J. D., Bachoud-Lévi, A. C., Rancurel, G., Cesaro, P., & Samson, Y. (1999). Somatosensory cortical activations are suppressed in patients with tactile extinction. A PET study. *Neurology*, 52(3), 571-571.

-
- Rengachary, J., He, B. J., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2011). A behavioral analysis of spatial neglect and its recovery after stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 29.
- Riddoch, M. J. & Humphreys, G. W. (1983). The effect of cueing on unilateral neglect. *Neuropsychologia*, 21, 589-599.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*, 3(2), 131-141.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fabbri-Destro, M., & Cattaneo, L. (2009). Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature Clinical Practice Neurology*, 5(1), 24-34.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C. A., Tölle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., & Braune, S. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231-243.
- Rollnik, J. D., Wüstefeld, S., Däuper, J., Karst, M., Fink, M., Kossev, A., & Dengler, R. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain – a pilot study. *European Neurology*, 48(1), 6-10.
- Rorsman, I., Magnusson, M., & Johansson, B. B. (1999). Reduction of visuo-spatial neglect with vestibular galvanic stimulation. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 31, 117-124.
- Rose, L., Bakal, D. A., Fung, T. S., Farn, P., & Weaver, L. E. (1994). Tactile Extinction and Functional Status After Stroke. A Preliminary Investigation. *Stroke*, 25, 1973- 1976.

-
- Rosén, B., & Lundborg, G. (2005). Training with a mirror in rehabilitation of the hand. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 39(2), 104-108.
- Rossi, S., Tecchio, F., Pasqualetti, P., Ulivelli, M., Pizzella, V., Romani, G. L., Passero, S., Battistini, N., & Rossini, P. M. (2002). Somatosensory processing during movement observation in humans. *Clinical Neurophysiology*, 113(1), 16-24.
- Royeen, C. B., & Lane, S. J. (1998). Verarbeitung taktiler Sinneseindrücke und sensorische Defensivität. In *Sensorische Integrationstherapie* (S.175-222). Springer: Berlin Heidelberg.
- Ruch, T. C., Fulton, J. F., & German, W. J. (1938). Sensory discrimination in monkey, chimpanzee and man after lesions of the parietal lobe. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 39(5), 919.
- Sambo, C. F., Vallar, G., Fortis, P., Ronchi, R., Posteraro, L., Forster, B., & Maravita, A. (2011). Visual and spatial modulation of tactile extinction: behavioural and electrophysiological evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(217), 138-151.
- Samuelsson, H., Jensen, C., Ekholm, S., Naver, H., & Blomstrand, C. (1997). Anatomical and neurological correlates of acute and chronic visuospatial neglect following right hemisphere stroke. *Cortex*, 33(2), 271-285.
- Scalha, T. H., Miyasaki, E., Lima, N. M. F. V., & Borges, G. (2011). Correlations between motor and sensory functions in upper limb chronic hemiparetics after stroke. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(4), 624-629.
- Schabrun, S. M., & Hillier, S. (2009). Evidence for the retraining of sensation after stroke: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 23(1), 27-39.
- Schäfers, M., & Tölle, T. R. (2013). Aktuelle Therapie neuropathischer Schmerzen. *Der Nervenarzt*, 84(12), 1445-1450.

-
- Schindler, I., Kerkhoff, G., Karnath, H.-O., Keller, I., & Goldenberg, G. (2002). Neck muscle vibration induces lasting recovery in spatial neglect. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 412-419.
- Schmidt, L., Utz, K. S., Depper, L., Adams, M., Schaadt, A.-K., Reinhart, S., & Kerkhoff, G. (2013a). Now you feel both: Galvanic vestibular stimulation induces lasting improvements in the rehabilitation of chronic tactile extinction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 90.
- Schmidt, L., Keller, I., Utz, K. S., Artinger, F., Stumpf, O., & Kerkhoff, G. (2013b). Galvanic vestibular stimulation improves arm position sense in spatial neglect: A sham-stimulation-controlled study. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 27(6), 497-506.
- Schuh-Hofer, S., & Treede, R.-D. (2012). Definition und Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen. *Nervenheilkunde*, 3, 115-122.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2012). *Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schwartz, A. S., Marchok, P. L., & Flynn, R. E. (1977). A sensitive test for tactile extinction: results in patients with parietal and frontal lobe disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 40, 228-233.
- Schwartz, A. S., Marchok, P. L., Kremers, J., Kreinick, C. J., & Flynn, R. E. (1979). The asymmetric lateralization of tactile extinction in patients with unilateral cerebral dysfunction. *Brain*, 102, 669-684.
- Schwartzman, R. J., & Semmes, J. (1971). The sensory cortex and tactile sensitivity. *Experimental Neurology*, 33(1), 147-158.
- Smania, N., & Aglioti, S. (1995). Sensory and spatial components of somesthetic deficits following right brain damage. *Neurology*, 45(9), 1725-1730.

-
- Smania, N., Montagnana, B., Faccioli, S., Fiaschi, A., & Aglioti, S. M. (2003a). Rehabilitation of somatic sensation and related deficit of motor control in patients with pure sensory stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *84*(11), 1692-1702.
- Smania, N., Corato, E., Fiaschi, A., Pietropoli, P., Aglioti, S. M., & Tinazzi, M. (2003). Therapeutic effects of peripheral repetitive magnetic stimulation on myofascial pain syndrome. *Clinical Neurophysiology*, *114*(2), 350-358.
- Sommerfeld, D. K., Arbin, M. H. (2004). The impact of somatosensory function on activity performance and length of hospital stay in geriatric patients with stroke. *Clinical Rehabilitation*, *18*(2), 149-155.
- Speckmann, E.-J., & Wittkowski, W. (Hrsg.). (2012). *Handbuch Anatomie. Bau und Funktion des menschlichen Körpers*. Potsdam: h.f.ullmann publishing GmbH.
- Sprenger, T., Seifert, C. L., Valet, M., Andreou, A. P., Foerschler, A., Zimmer, C., Collins, D. L. Goadsby, P. J., Töle, T. R., & Chakravarty, M. M. (2012). Assessing the risk of central post-stroke pain of thalamic origin by lesion mapping. *Brain*, *35*(8), 2536-2545.
- Stephan, T., Deutschländer, A., Nolte, A., Schneider, E., Wiesmann, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2005). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage*, *26*(3), 721-732.
- Stern, P. H., McDowell, F., Miller, J. M., & Robinson, R.N. (1971). Factors influencing stroke rehabilitation. *Stroke*, *2*, 213-218.
- Sterzi, R., Bottini, G., Celani, M. G., Righetti, E., Lamassa, M., Ricci, S., & Vallar, G. (1993). Hemianopia, hemianaesthesia, and hemiplegia after right and left hemisphere damage. A hemispheric difference. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *56*, 308-310.
- Stevens, J. C., & Choo, K. K. (1996). Spatial acuity of the body surface over the life span. *Somatosensory & Motor Research*, *13*(2), 153-166.

-
- Struppler, A., Havel, P., Müller-Barna, P., & Lorenzen, H. W. (1997). Eine neue Methode zur Rehabilitation zentraler Lähmungen von Arm und Hand mittels peripherer Magnetstimulation. *Neurologie & Rehabilitation*, 3, 145-158.
- Struppler, A., Havel, P., & Müller-Barna, P. (2003). Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) – a new approach in central paresis. *NeuroRehabilitation*, 18(1), 69-82.
- Struppler, A., Angerer, B., Gündisch, C., & Havel, P. (2004). Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint. *Experimental Brain Research*, 157(1), 59-66.
- Struppler, A., Binkofski, F., Angerer, B., Bernhardt, M., Spiegel, S., Drzezga, A., & Bartenstein, P. (2007). A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H2 O15 study. *Neuroimage*, 36, T174-T186.
- Sullivan, J. E., & Hedman, L. D. (2008). Sensory dysfunction following stroke: incidence, significance, examination, and intervention. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 15(3), 200-217.
- Tasker R. R. (2002). Central pain states (433-457). In J. D. Loeser (ed.). *Bonica's management of pain*. 3rd edn. Philadelphia: Lipponcott Williams & Wilkins.
- Taub, E. (1980). Somatosensory deafferentation research with monkeys: Implications for rehabilitation medicine. In L. P. Ince (Ed.), *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine: Clinical Applications* (pp. 371–401). New York: Williams & Wilkins.
- Thieme, H., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J., & Dohle, C. (2013). Mirror therapy für improving motor function after stroke. *Stroke*, 44, e1-e2.

-
- Thurston, N. M., Kent, B., Jewell, M. J., & Blood, H. (1986). Thermographic evaluation of the painful shoulder in the hemiplegic patient. *Physical therapy, 66*(9), 1376-1381.
- Tomasello, F., Mariani, F., Fieschi, C., Argentino, C., Bono, G., De Zanche, L., & Sangiovanni, G. (1982). Assessment of inter-observer differences in the Italian Multicenter Study on Reversible Cerebral Ischemia. *Stroke, 13*(1), 32-35.
- Treede, R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, P., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology, 70*(18), 1630-1635.
- Treede, R.-D. (2010). Das somatosensorische System. In R. F. Schmidt, F. Lang, & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S.272-297). Berlin: Springer.
- Tucker, D. M., & Bigler, E. D. (1989). Clinical assessment of tactile extinction: traditional double simultaneous stimulation versus quality extinction test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 4*(3), 283-296.
- Tysen, S., Hanley, M., Chillala, J., Selley, A. B., Tallis, R. C. (2007). Sensory loss in hospital-admitted people with stroke: Characteristics, associated factors and relationship with function. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 22*, 166–72.
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology - A review of current data and future implications. *Neuropsychologia, 48*, 2789-2810.

-
- Utz, K. S., Keller, I., Kardinal, M., & Kerkhoff, G. (2011). Galvanic vestibular stimulation reduces the pathological rightward line bisection error in neglect – a sham stimulation-controlled study. *Neuropsychologia*, *49*, 1219-1225.
- Utz, K. S., Korluss, K., Schmidt, L., Rosenthal, A., Oppenländer, K., Keller, I., & Kerkhoff, G. (2011). Minor adverse effects of galvanic-vestibular stimulation in post-stroke patients and healthy individuals. *Brain Injury*, *25*, 1058-1069.
- Vallar, G., Bottini, G., Rusconi, M. L., & Sterzi, R. (1993). Exploring somatosensory hemineglect by vestibular stimulation. *Brain*, *116*(1), 71-86.
- Vallar, G., Rusconi, M. L., Bignamini, G., & Geminiani, G. (1994). Anatomical correlates of visual and tactile extinction in humans: A clinical CT scan study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *57*, 464-470.
- Van Stralen, H. E., Zandvoort, M. J. E., Dijkerman, H. C. (2011). The role of self-touch in somatosensory and body representation disorders after stroke. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *366*, 3142-3152.
- Vera-Portocarrero, L. P., Zhang, E.-T., Ossipov, M. H., Xie, J. Y., King, T., Lai, J., & Porreca, F. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience*, *140*(4), 1311-1320.
- Wanklyn, P., Ilsley, D. W., Greenstein, D., Hampton, I. F., Roper, T. A., Kester, R. C., & Mulley, G. P. (1994). The cold hemiplegic arm. *Stroke*, *25*(9), 1765-1770.
- Ward, R., Goodrich, S., & Driver, J. (1994). Grouping reduces visual extinction: Neuropsychological evidence for weight-linkage in visual selection. *Visual Cognition*, *1*(1), 101-129

-
- Wasner, G., Lee, B. B., Engel, S., & McLachlan, E. (2008). Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*, *131*(9), 2387-2400.
- Wilkinson, D., Zubko, O., Degutis, J., Milberg, W., & Potter, J. (2010). Improvement of a figure copying deficit during subsensory galvanic vestibular stimulation. *Journal of Neuropsychology*, *4*, 107-118.
- Wilkinson, D., Zubko, O., Sake, I. M., Coulton, S., Higgins, T., & Pullicino, P. (2014). Galvanic vestibular stimulation in hemi-spatial neglect. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *8*, 4.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Halligan, P. (1987). *Behavioral inattention test*. Bury St. Edmunds: UK: Thames Valley.
- Winward, C. E., Halligan, P. W., & Wade, D. T. (1999). Current practice and clinical relevance of somatosensory assessment after stroke. *Clinical Rehabilitation*, *13*(1), 48-55.
- Winward, C. E., Halligan, P. W., & Wade, D. T. (2002). The Rivermead Assessment of Somatosensory Performance (RASP): standardization and reliability data. *Clinical Rehabilitation*, *16*(5), 523-533.
- Wu, C. Y., Huang, P. C., Chen, Y. T., Lin, K. C., & Yang, H. W. (2013). Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *94*(6), 1023-1030.
- Yekutieli, M., & Guttman, E. (1993). A controlled trial of the retraining of the sensory function of the hand in stroke patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *56*(3), 241-244.
- Yekutieli, M. (2000). *Sensory re-education of the hand after stroke*. London: Whurr Publishers.

Yozbatiran, N., Donmez, B., Kayak, N., Bozan, O. (2006). Electrical stimulation of wrist and fingers for sensory and functional recovery in acute hemiplegia. *Clinical Rehabilitation*, 20(1), 4-11.

8 Curriculum Vitae

Name: Michaela Jennifer Madeline Adams (M.Sc.)

Nationality: German

Date of Birth: 07.12.1987 in Wadern/Germany

Office Address: Clinical Neuropsychology Group, Psychology Department
Saarland University, Campus Building A 1.3
66123 Saarbrücken, Germany

Telephone: +49 681/302-57392

Fax: +49 681/302-57382

Email: michaela.adams@uni-saarland.de

Internet: <http://www.uni-saarland.de/lehrstuhl/kerkhoff/personen/mitarbeiter.html>

Education:

2007-2009 Biological laboratory technician
Saarland University, Faculty of Medicine, Homburg
Certificate of Chamber of Industry and Commerce

1997-2006 Hochwaldgymnasium Wadern, Germany
University entrance qualification (Abitur)

Academic Achievements:

10/2012 Bachelor of Science in psychology
Saarland University, Saarbrücken

12/2014 Master of Science in psychology
Saarland University, Saarbrücken

Academic Career:

2009-2012: Student in psychology (Bachelor of Science)
Saarland University, Saarbrücken

2012-2014 Student in psychology (Master of Science)
Saarland University, Saarbrücken

2011-2014 Research assistant (wissenschaftliche Hilfskraft)
Department of Clinical Neuropsychology
Saarland University, Saarbrücken

Since 2015 Research fellow (wissenschaftlicher Mitarbeiter)
Department of Clinical Neuropsychology
Saarland University, Saarbrücken

Since 2013 Research activities in somatosensory and motor disorders,
somatosensory diagnostics and rehabilitation, neurovisual
diagnostics in migraine, neurovisual diagnostics and rehabili-
tation, reading disorders, visual-spatial impairments & Ne-
glect after brain damage

Ad-hoc Reviewer for the following journals:

- Neurocase
- Experimental Brain Research
- Neuropsychologia

9 Vollständige Publikationsliste

Submitted

Adams, M., Schaadt, A.-K., Kerkhoff, G., Reinhart, S. (submitted). Dauerhafte Veränderungen visueller Leistungen bei Migräne? Ein Vergleich zwischen Migräne mit & ohne Aura. *Neurologie & Rehabilitation*.

Reinhart, S., Schaadt, A.-K., **Adams, M.**, & Kerkhoff, G. (submitted). Assessing neglect dyslexia with compound words. *Neuropsychology*.

Reinhart, S., Schaadt, A.-K., **Adams, M.**, & Kerkhoff, G. (submitted). SNT-Single und SNT-Dual: Zwei neue sensitive Neglecttests für den leichten und chronischen Neglect. *Neurologie & Rehabilitation*.

2015

Adams, M., Kerkhoff, G., Reinhart, S. (2015). Galvanisch-vestibuläre Stimulation als Add-on-Verfahren bei der Behandlung somatosensorischer Störungen und Missempfindungen nach Schlaganfall: Drei Fallstudien. *Neurologie & Rehabilitation*, 21(4), 211-222.

Adams, M., Kerkhoff, G., Reinhart, S. (2015). Galvanisch-vestibuläre Stimulation als Add-on-Verfahren bei der Behandlung somatosensorischer Störungen und Missempfindungen nach Schlaganfall: 2 Fallstudien. *Neuro-Geriatrie*, 12(2), 75-84.

2014

Schaadt, A.-K., Schmidt, L., Kuhn, C., Summ, M., **Adams, M.**, Garbacenkaite, R., Leonhardt, E., Reinhart, S., Kerkhoff, G. (2014). Perceptual re-learning of binocular fusion after hypoxic brain damage – four controlled single case treatment studies. *Neuropsychology*. IF = 3.269.

Schaadt, A.-K., Schmidt, L., Reinhart, S., **Adams, M.**, Garbacenkaite, R., Leonhardt, E., Kuhn, C., Kerkhoff, G. (2014). Perceptual relearning of binocular fusion and stereoacuity after brain injury. *Neurorehabilitation & Neural Repair*. IF = 4.626.

2013

Reinhart, S., Schaadt, A.-K., **Adams, M.**, Leonhardt, E., & Kerkhoff, G. (2013). The frequency and significance of the word length effect in neglect dyslexia. *Neuropsychologia*, 51(7), 1273-1278. IF = 3.302.

Schmidt, L., Schaadt, A.-K., **Adams, M.**, Hildebrandt, H., Reinhart, S., Utz, K.S., Kerkhoff, G. (2013). Now you feel both: Galvanic vestibular stimulation induces lasting improvements in the rehabilitation of chronic tactile extinction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 90. IF = 3.626.

10 Danksagung

Als erstes möchte ich allen Studienteilnehmern danken, insbesondere den Patienten für ihre außerordentliche Motivation und ihr Vertrauen. Ohne sie wäre die Umsetzung der Studien nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt Prof. Dr. Georg Kerkhoff, meinem Doktorvater, der mich während meiner Promotion unterstützt hat und es mir ermöglichte, in einem klinischen Bereich zu forschen, der mir besonders am Herzen liegt.

Ein herzlicher Dank geht an meine Co-Autoren für die konstruktiven Diskussionen und Beiträge.

Bedanken möchte ich mich auch bei den wissenschaftlichen und studentischen Mitarbeitern des Lehrstuhls Stefan Reinhart, Dorothea Kalmbach, Alexandra Simon, Anna-Katharina Schaadt, Ruta Garbacenkaite, Alexander Schunk, Caroline Kuhn, Alisha Rosenthal, Birgit Philippi und Ann-Kathrin Bur für die Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.