

Nichtdermatomales sensorisches Defizit – ein Marker der Schmerzchronifizierung

Störungen der Schmerzverarbeitung

Chronische Schmerzerkrankungen lassen sich oftmals nicht genügend mit einem Strukturbefund erklären sondern stellen komplexe Syndrome dar, bei welchen eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung und dysfunktionale zerebrale Schmerzverarbeitungsmechanismen im Zentrum stehen. Neben Schmerzsensibilisierungs- und Schmerzausweitungsphänomenen sind nichtdermatomale sensorische Defizite (englisch: nondermatoma somatosensory deficits – NDS) eine weitere typische Eigenheit solcher chronischer Schmerzerkrankungen. Da NDS nicht selten sind, sollte bei chronischen Schmerzpatienten im Status gezielt danach gesucht werden. NDS weisen auf eine Störung der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung hin und verlangen nach einem umfassenden multimodalen Therapieansatz.

Bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit chronischen Schmerzen fallen häufig sensible Störungen im Schmerzgebiet, aber auch darüber hinaus auf. Bei diesen Patienten muss eine differentialdiagnostische Abklärung zur Frage des Vorliegens eines neuropathischen Schmerzes erfolgen. Nach der aktuellen Definition sind neuropathische Schmerzen verursacht durch eine Läsion oder Krankheit des somatosensorischen Systems (1). Die Autoren schlagen zur Diagnosestellung beziehungsweise zum Ausschluss neuropathischer Schmerzen einen Algorithmus vor, bei welchem anamnestisch ein Schmerz in einer neuroanatomisch plausiblen Dermatomeverteilung sowie Hinweise auf eine Läsion oder Krankheit des somatosensorischen System erfragt werden soll. Zusätzlich sollen in der klinischen Untersuchung sensorische Positiv- bzw. Negativphänomene demonstriert und/oder durch apparative Diagnostik eine Läsion oder Krankheit des somatosensorischen Systems nachgewiesen werden. NDS stellen sich in einer fleckförmigen, quadrantenförmigen oder oftmals Halbseiten-Verteilung dar. NDS stellen nach Definition keine neuropathische Erkrankung dar, sondern sind eine der möglichen Differentialdiagnosen. Bekannte Beispiele sind sensible Störungen bei pseudoradikulären Schmerzen, sensible Störungen bei myofaszialen Syndromen sowie sensorische Störungen beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS). Bei akuten unilateralen Schmerzsyndromen mit sensiblen Störungen muss stets auch eine neurologische Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Rückenmarkschädigung) ausgeschlossen werden. Ein klinisches Beispiel für die Assoziation von chronischen Schmerzen und NDS zeigt die Abb. 1.

Häufigkeit und Vorkommen von NDS

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen finden sich in 25–50% ausgedehnte sensorische Störungen, häufig ipsilateral der Schmerzlokalisation bzw. der schmerzbetonten Körperhälfte (2, 3) gelegen. NDS werden bei verschiedenen chronischen nicht-neuropathi-



Dr. med. Gunther Landmann
Nöttwil

schen Schmerzsyndromen beobachtet wie in 40% der Patienten mit myofaszialen Schmerzen (4), in 33% halbseitig bzw. in 17% quadrantenförmig bei Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom (5, 6), in 38% bei Patienten mit Fibromyalgie (7) und in 25% bei Patienten mit chronisch ausgebreitetem Schmerz (2). Die erste Beschreibung hemisensorischer Störungen findet sich bereits in den 1920er Jahren (8). Ursprünglich wurde das Phänomen als «hysterisch» oder als Konversionsstörung gewertet, neuere Untersuchungen ordnen das Syndrom einer neuro-psycho-biologischen Genese zu (3, 9).

Neurobiologische Korrelate von NDS

In eigenen Untersuchungen wurden NDS mittels quantitativer sensorischer Testung objektiviert und quantifiziert (10). In einer Patientenkohorte mit NDS wurden im Vergleich zu einer Patientengruppe ohne NDS signifikant höhere Schwellen für mechanische und schmerzhaftige Reize in 2 von 3 Untersuchungsarealen auf der Schmerzseite dokumentiert. Interessanterweise konnten zusätzlich auch beidseitige Veränderungen gefunden werden, wie z.B. ein Funktionsverlust für Temperatur- und Vibrationsreize sowie eine vermehrte Empfindung auf Druckschmerzreize. Der Funktionsverlust korreliert mit der Schmerzstärke. Dieses sensorische Muster scheint charakteristisch für NDS bei Patienten mit chronischen nichtneuropathischen Schmerzen und ein Ausdruck einer gestörten zentralen Schmerzverarbeitung, inklusive Prozessen der Sensibilisierung zu sein.

Zentrale Störungen der Schmerzverarbeitung bei NDS konnten durch funktionelle MRI-Studien im Thalamus und im somatosensorischen Kortex nachgewiesen werden (11). Danach könnten NDS durch eine Hemmung sensorischer Inputs aus einer schmerzhaften Körperregion erklärt werden. Sensorische Defizite wären im Rahmen dieser Hypothese ein Begleitphänomen schmerzlindernder Gegenregulationsmechanismen. Aktuellere bildgebende Studien zeigen metabolische und strukturelle Veränderungen in sensorischen, motorischen und temporalen Regionen (12, 13). Eine weitere Hypothese ist, dass NDS eine Art sensorischer Dissoziationsmechanismus darstellen (14).

Psychosoziale Kontextfaktoren bei NDS

Chronische Schmerzpatienten mit halbseitig betonten NDS zeigen gegenüber solchen ohne NDS signifikant häufiger höhere Schmerzintensitäten, eine höhere Schmerzchronifizierung, eine seltenere Arbeitstätigkeit, eine höhere schmerzbedingte Beeinträchtigung, eine niedrigere physische und psychische Lebensqualität sowie häufiger Angstsymptome bzw. einen Migrationshintergrund (13). Eine weitere Arbeit fand bei Patienten mit halbseitig-betonen NDS ebenfalls eine erhebliche lebensbiographische Stressbelastung wie Kriegserfahrungen, Verfolgung und familiäre Gewalt. Zusätzlich erfüllten 30% der Patienten die Kriterien für eine posttraumatische Belastungsstörung. Eine Mehrheit wies Komorbiditäten wie Schlafstörungen, Depression und Angststörungen auf (12). Die Konstellation mit hohem Stressload, hohem Schmerzleidendruck und sich ausweitendem unilateralem Schmerzsyndrom mit NDS ist typisch.

Zentrale Sensibilisierung und NDS

Im Falle der NDS weist die erniedrigte Druckschmerzschwelle auf das Vorliegen einer zentralen Sensibilisierung hin. Bei der zentralen Sensibilisierung liegt eine erhöhte Reizantwort zentraler nozizeptiver Neurone auf normale Reize vor bzw. tritt bereits eine Reizantwort auf unterschwellige Reize auf. Das kann durch eine Verminderung der Reizschwelle, durch das Auftreten von Spontanaktivität bzw. durch eine Dysfunktion des endogenen Schmerzkontrollsystems verursacht sein (15). Infolge dieser Veränderungen ist der Schmerz nicht mehr, wie beim akuten Schmerz, an das Vorhandensein eines schmerzhaften Reizes gebunden (16). Weitere klinische Zeichen für das Vorliegen einer zentralen Sensibilisierung können Allodynie, Nadelstich-Hyperalgesie sowie die temporale Summation (wind-up Phänomen) sein (17). Nicht nur bei Schmerzstörungen mit NDS liegt das Phänomen der zentralen Sensibilisierung vor, bei vielen weiteren Krankheitsbildern konnte eine zentrale Sensibilisierung nachgewiesen werden, wie z.B. rheumatoide Arthritis, Kiefergelenksmyoarthropathie, Fibromyalgie, muskuloskeletale Schmerzsyndrome, Kopfschmerzerkrankungen, das komplexe regionale Schmerzsyndrom, chronische postoperative Schmerzen und viszerale Schmerzsyndrome (17).

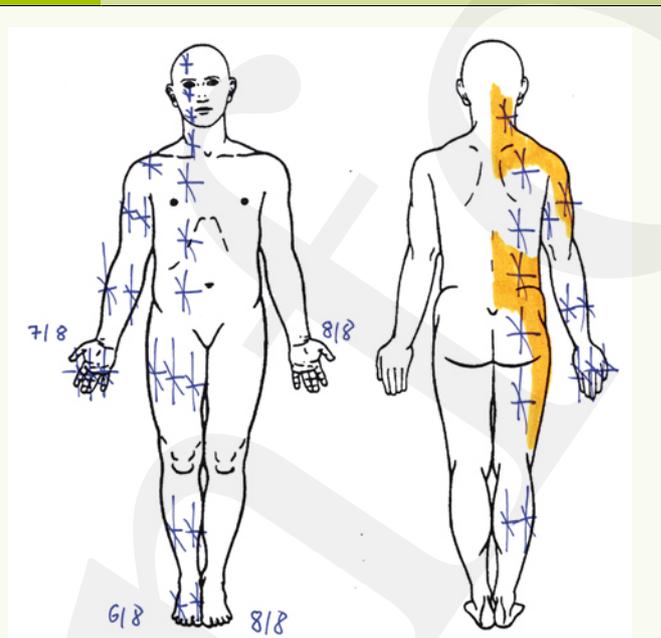
Einflussfaktoren auf die zentrale Sensibilisierung

In einer grossen epidemiologischen Studie bei Patienten mit chronischen generalisierten Schmerzen wurden eine Reihe von Komorbiditäten wie chronisches Müdigkeitssyndrom, Gelenkschmerzen, depressive Symptome und Reizdarmsyndrom gefunden. Dies führte zu der Annahme, dass möglicherweise genetische Faktoren diesen Komorbiditäten zugrunde liegen (18). Brisant ist auch die wachsende Evidenz, dass langanhaltender Stress zu einer Schmerzsensibilisierung beiträgt (19,20). Diverse Untersuchungen am Tiermodell belegen den Vorgang der stressinduzierten Hyperalgesie (21,22). Die regelhaft sehr stressbelasteten biographischen Hintergründe von vielen Patienten mit schmerzassoziierten NDS im Halbseitenverteilungsmuster legen diesen Zusammenhang als pathogenetischer Faktor nahe (16).

Zentrale Sensibilisierung und funktionelle Bildgebung

Eine Reihe von bildgebenden Studien konnte eine Veränderung der Menge der grauen Substanz im Rahmen von zentraler Sen-

ABB. 1 Schmerzzeichnung



Darstellung einer typischen Schmerzzeichnung aus dem klinischen Alltag mit Vorhandensein eines chronischen nozizeptiven Schulter-Nacken-Schmerzes rechts mit Ausstrahlung zum Arm und eines chronischen nozizeptiven lumbalen Rückenschmerzes rechts mit Ausstrahlung zum Bein. Die verschiedenen Schraffierungen sind ein Beispiel für die Dokumentation der hemisensorischen, nichtdermatomal zuordenbaren Störung, die typischerweise über die Schmerzgebiete hinausgeht. Die einzelnen Schraffurareale beinhalten ein Screening relevanter Dermatome und Nervenversorgungsgebiete. III Hypästhesie (untersucht mit Pinsel), \\\ Thermhypästhesie (untersucht mit kaltem Roller), = Hypalgesie (untersucht mit Nadelstichreiz). x/8... Pallästhesie (untersucht mit 64Hz Rydel-Seiffers Stimmgabel).

sibilisierung nachweisen, wie zum Beispiel eine Vermehrung grauer Substanz im Hirnstamm bei Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz, welche sich nach erfolgreichem Medikamentenentzug wieder normalisierte, dies als ein Hinweis auf eine gestörte körpereigene Schmerzhemmung während des Übergebrauches von Schmerzmedikamenten (23). Bei Patienten mit Spannungskopfschmerz wurde eine signifikante Reduktion grauer Substanz in Regionen der Schmerzverarbeitung gefunden sowie bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz eine vermehrte graue Substanz im Bereich des Hypothalamus (24). Währenddessen wurde bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz eine signifikante Reduktion grauer Substanz im Hirnstamm und im somatosensorischen Kortex sowie Veränderungen in anderen Hirnregionen gefunden, welche mit kortikaler und subkortikaler Reorganisation auf struktureller Ebene interpretiert wurden (25). Bei chronischen Schmerzpatienten mit NDS konnte gezeigt werden, dass eine dysfunktionelle sensorische Verarbeitung mit komplexen Veränderungen im Volumen der grauen Substanz des somatosensorischen Systems und temporalen Regionen einhergeht (13).

Klinische Relevanz und therapeutischer Ausblick

NDS sind eine Begleiterscheinung einer gestörten Schmerzverarbeitung und können Hinweise auf eine ausgeprägte Chronifizierung geben. Patienten mit NDS bedürfen in jedem Falle einer multimodalen Therapie.

Bei chronischen nicht-neuropathischen Schmerzsyndromen werden zur medikamentösen Therapie Koanalgetika (Antidepressiva, Antiepileptika) empfohlen, deren Wirkung bei einzelnen Schmerzsyndromen zwar belegt, aber in den Grundlagen noch nicht vollständig verstanden ist. Antidepressiva mit Wirkung auf deszendierende schmerzhemmende Bahnen (Trizyklika, Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer) können daher einer Sensibilisierung entgegenwirken (26). Eigene klinische Erfahrungen zeigen, dass das klassische WHO-Schema zur Schmerzbehandlung bei chronischen Schmerzen mit zentraler Sensibilisierung und NDSB in aller Regel nicht zielführend ist und Opiate keinen gewinnbringenden Effekt zeigen. Ergänzend dazu ist für die Fibromyalgie die Unwirksamkeit von Opioiden belegt, zusätzlich ist der Therapieerfolg unter Opioidgabe verschlechtert (27). Daten zur opioidinduzierten Hyperalgesie belegen die Nichteignung dieser Medikamente für eine Langzeittherapie (28). Aktuelle Therapieempfehlungen stehen einer Langzeittherapie mit Opioiden bei chronischen Nichttumorschmerzen bzw. bei begleitender psychiatrischer Komorbidität zurückhaltend gegenüber (29). Wie bei anderen komplexen Schmerzkrankungen ist eine individualisierte multimodale Schmerzbehandlung unter Einbezug von Physiotherapie und Verhaltenstherapie der beste Lösungsansatz (30). Die Thematisierung der gesteigerten Schmerzsensibilität im Rahmen von Stresseinwirkung erhöht die Bereitschaft für ein detailliertes psychologisches Assessment hinsichtlich aktueller und stattgehabter Stressoren und schafft auch die logische Voraussetzung für stressreduzierende Therapien (wie z.B. Muskelrelaxation nach Jacobson, Biofeedbackverfahren und lösungsorientierte Psychotherapieverfahren). Im Rahmen der multimodalen Schmerztherapie kommen stets körperorientierte Aktivierungstherapien hinzu. Physiotherapien im Bad sind oftmals ein geeigneter Einstieg bei zentral bedingter Hyperalgesie. Voraussetzung für ein erfolgreiches Aktivierungsverfahren ist, dass das physikalische Training entsprechend der individuellen Belastbarkeit angepasst, sorgfältig dosiert und gesteigert wird und auch lustvoll bleibt.

Dr. med. Gunther Landmann, MSc

Leiter Neurologie, Zentrum für Schmerzmedizin
Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Guido-A.-Zäch-Strasse 1, 6207 Nottwil
gunther.landmann@paraplegie.ch

Dr. med. Niklaus Egloff ²

PD Dr. med. Andreas R. Gantenbein, Prof. Dr. med. Peter S. Sándor^{3,4}
PD Dr. med. Franz Riederer^{4,5}

² Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Kompetenzbereich für Psychosomatische Medizin, Inselspital Bern

³ Neurologie, RehaClinic,

⁴ Universität Zürich

⁵ Karl-Landsteiner-Institut Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie am Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien, Österreich

+ **Interessenkonflikt:** GL erhielt Vortragshonorare der Firmen Astellas, Eli Lilly, Grünenthal, Mundipharma und Pfizer. Zudem ist er Mitglied im Advisory Board Pregabalin der Fa. Pfizer.

Take-Home Message

- ◆ Chronische Schmerzkrankungen weisen biologische, psychische und soziale Faktoren auf und gehen mit einer Störung der Schmerzverarbeitung inklusive einer Schmerzsensibilisierung einher
- ◆ Merkmale einer dysregulierten Schmerzverarbeitung sind Schmerzaufrechterhaltung, Schmerzverstärkung und Schmerzausweitung
- ◆ Nichtdermatomale sensorische Defizite (NDSB) bei Patienten mit chronischen Schmerzen sind ein Hinweis auf eine besonders ausgeprägte Störung der Schmerzverarbeitung
- ◆ Multimodale Therapiestrategien zielen auf eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Schmerzkrankungen ab und sind bei NDSB indiziert

Literatur:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. Epub 2007/11/16.
2. Mailis A, Papagapiou M, Umana M, Cohodarevic T, Nowak J, Nicholson K. Unexplainable nondermatomal somatosensory deficits in patients with chronic non-malignant pain in the context of litigation/compensation: a role for involvement of central factors? *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(6):1385-93.
3. Mailis-Gagnon A, Nicholson K. On the Nature of Nordermatomal Somatosensory Deficits. *The Clinical journal of pain*. 2011;27(1):76-84.
4. Fishbain DA, Goldberg M, Rosomoff RS, Rosomoff H. Chronic pain patients and the nonorganic physical sign of nondermatomal sensory abnormalities (NDSA). *Psychosomatics*. 1991;32(3):294-303.
5. Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, et al. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 1999;80(1-2):95-101. Epub 1999/04/16.
6. Rommel O, Malin J-P, Zenz M, Jänig W. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*. 2001;93(3):279-93.
7. Kaziyama HHS, Texeira MJ, Lin TY, al. e. Fibromyalgia and hemisensitive syndromes (Abstract). *IASP 9th World Congress in Pain, Vienna, Austria, 5501999*.
8. Pette H. Das Problem der wechselseitigen Beziehung zwischen Sympathikus und Sensibilität. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1927;100:143-8.
9. Egloff N, Maecker F, Stauber S, Sabbioni ME, Tunklova L, von Känel R. Nordermatomal somatosensory deficits in chronic pain patients: Are they really hysterical? *Pain*. 2012;153(9):1847-51.
10. Landmann G, Riederer F, Gantenbein A, Stockinger L, Egloff N, Sprott H, et al. Bilateral sensory changes in chronic pain patients with unilateral nondermatomal somatosensory deficits (NDSs). *Pain, Mind and Movement IV, An official Satellite Symposium of the XIV World Congress on Pain, 24.-25.08.2012; Nottwil, Switzerland 2012*.
11. Mailis-Gagnon A, Giannoylis I, Downar J, Kwan CL, Mikulis DJ, Crawley AP, et al. Altered central somatosensory processing in chronic pain patients with "hysterical" anesthesia. *Neurology*. 2003;60(9):1501-7.
12. Egloff N, Sabbioni ME, Salathé C, Wiest R, Juengling FD. Nordermatomal somatosensory deficits in patients with chronic pain disorder: Clinical findings and hypometabolic pattern in FDG-PET. *Pain*. 2009;145(1-2):252-8.
13. Riederer F, Landmann G, Gantenbein AR, Stockinger L, Egloff N, Sprott H, et al. Nordermatomal somatosensory deficits in chronic pain are associated with cerebral grey matter changes. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2015;22:1-12. Epub 2015/10/23.
14. Egloff N, Maecker F, Landmann G, Känel R. Nichtdermatomgebundene somatosensorische Defizite bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz*. 2011;25(6):632-42.
15. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7. Epub 2008/06/28.
16. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.
17. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15. Epub 2010/10/22.
18. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2006;166(15):1649-54. Epub 2006/08/16.
19. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 2014;121:1-18. Epub 2014/07/11.
20. Ahmad AH, Zakaria R. Pain in Times of Stress. *Malays J Med Sci*. 2015;22(Spec Issue):52-61. Epub 2016/03/24.
21. Green PG, Chen X, Alvarez P, Ferrari LF, Levine JD. Early-life stress produces muscle hyperalgesia and nociceptor sensitization in the adult rat. *Pain*. 2011;152(11):2549-56. Epub 2011/08/26.
22. Alvarez P, Green PG, Levine JD. Stress in the adult rat exacerbates muscle pain induced by early-life stress. *Biol Psychiatry*. 2013;74(9):688-95. Epub 2013/05/28.
23. Riederer F, Marti M, Luechinger R, Lanzenberger R, von Meyenburg J, Gantenbein AR, et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2012;13(7):517-25. Epub 2012/07/04.
24. May A. A review of diagnostic and functional imaging in headache. *The journal of headache and pain*. 2006;7(4):174-84. Epub 2006/08/10.
25. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmepfen J, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006;125(1-2):89-97. Epub 2006/06/06.
26. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(11):1153-69. Epub 2006/10/14.
27. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid Use in Fibromyalgia: A Cautionary Tale. *Mayo Clin Proc*. 2016;11(16):00102-6.
28. Bannister K. Opioid-induced hyperalgesia: where are we now? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(2):116-21.
29. Hauser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Huppe M, Lindena G, et al. [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz*. 2015;29(1):109-30. Epub 2015/01/27. Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie LONTS. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen.
30. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Diezemann A, Gralow I, Irnich D, et al. [Multimodal pain therapy for treatment of chronic pain syndrome. Consensus paper of the ad hoc commission on multimodal interdisciplinary pain management of the German Pain Society on treatment contents]. *Schmerz*. 2014;28(5):459-72. Epub 2014/09/14. Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. Ein Konsensuspapier der Ad-hoc-Kommission Multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie der Deutschen Schmerzgesellschaft zu den Behandlungsinhalten.