
Aus der Klinik für Anaesthesiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

***Assoziationen der Wahrnehmung thermischer
Grillsensationen
(Thermogrillillusion, TGI) mit dem
quantitativ sensorischen Profil (QST)
bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom***

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

vorgelegt von
Anna Brenske
aus München
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. rer. nat. Beate Averbeck
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Stefan Karrasch
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Florian Hoffmann Dr. biol. hum. Petra Bäuml
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Einleitung	9
1 Hintergrund	9
1.1 Fibromyalgiesyndrom (FMS)	9
1.1.1 Symptome	9
1.1.2 Epidemiologie und Gesundheitskosten	9
1.1.3 Diagnose.....	10
1.1.4 Therapie	11
1.1.5 Biopsychosoziales Krankheitsmodell.....	12
1.1.6 Pathologie des zentralen Nervensystems.....	13
1.1.6.1 Spinale Mechanismen der zentralen Sensibilisierung.....	13
1.1.6.2 Zerebrale Mechanismen und Veränderungen.....	15
1.1.7 Pathologie des peripheren Nervensystems.....	16
1.1.7.1 Periphere Entzündung.....	16
1.1.7.2 Morphologische Veränderungen	17
1.1.8 Klinische Sensorische Zeichen.....	18
1.2 Quantitativ sensorische Testung (QST)	20
1.2.1 Das sensorische Profil.....	20
1.2.2 Charakterisierung des FMS mittels QST	21
1.3 Thermische Grillillusion (TGI)	22
1.3.1 Erklärungen des Phänomens	22
1.3.2 Beteiligte Nervenfasern.....	24
1.3.3 Charakteristika der TGI Empfindung	24
1.3.4 Untersuchungen an Patientenpopulationen	24
2 Fragestellung und Zielsetzung	26
3 Material und Methoden	27
3.1 Studiendesign	27
3.2 Studienzeitraum	28
3.3 Studienort	28

3.4	Patientenpopulation	28
3.4.1	Einschlusskriterien	28
3.4.2	Ausschlusskriterien	29
3.5	Patientenrekrutierung	29
3.6	Randomisierung.....	29
3.7	Zielgrößen	30
3.7.1	Testbatterie der QST	30
3.7.1.1	Thermische Detektions- und Schmerzschwellen (CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, PHS)	30
3.7.1.2	Taktile Detektionsschwelle (MDT)	32
3.7.1.3	Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	33
3.7.1.4	Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und dynamisch-mechanischen Allodynie (DMA)	34
3.7.1.5	Wind-Up Ratio (WUR)	35
3.7.1.6	Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)	35
3.7.1.7	Druckschmerzschwelle (PPT).....	36
3.7.2	Empfindungen bei Kontakt mit der kalten (20°C), warmen (40°C) bzw. TGI (20°C/40°) Platte.....	37
3.8	Kovariaten.....	39
3.8.1	Soziodemographische und schmerzdiagnostische Daten.....	39
3.8.2	DASS.....	39
3.8.3	Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen	40
3.9	Biometrie	40
3.10	Ethik	41
3.11	Datenschutz	42
4	Ergebnisse.....	43
4.1	Patientencharakteristika.....	43
4.2	Assoziation der QST-Parameter mit der TGI	47
4.2.1	Studienhypothese 1: Assoziation der Zeichen der zentralen Sensibilisierung mit der TGI.....	47
4.2.1.1	Konsistente Assoziation der WUR mit den TGI-Empfindungen	47
4.2.1.2	Geringe Assoziation der MDT mit den TGI-Empfindungen	49
4.2.1.3	Keine Assoziation der MPT, MPS, PPT und DMA mit den TGI-Empfindungen	50
4.2.1.4	Geringe Assoziation der VDT mit den TGI-Empfindungen	50
4.2.2	Studienhypothese 2: Assoziation einer Einschränkung in der thermischen Detektionsfähigkeit mit einer Reduktion der TGI-Empfindungen.....	51
4.2.2.1	Geringe Assoziation der WDT und CPT mit den TGI-Empfindungen	52

4.2.2.2	Keine Assoziation der CDT, TSL und HPT mit den TGI-Empfindungen.....	53
4.3	Assoziation der Warm- und Kalt-Empfindungen mit der TGI	53
4.3.1	Studienhypothese 3: Assoziation einer gesteigerten Empfindung für Kälte mit den TGI-Empfindungen.....	53
4.3.1.1	Konsistente Assoziation der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte und den TGI-Empfindungen.....	54
4.3.1.2	Geringe Assoziation der Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte und den TGI-Empfindungen.....	59
4.4	Assoziation der TGI –Empfindungen untereinander	62
5	Diskussion.....	64
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	65
5.1.1	Zentrale Sensibilisierungsprozesse des nozizeptiven Systems als Einflussfaktoren auf die TGI ...	65
5.1.2	Kein Hinweis auf eine Einschränkung der thermischen Detektionsfähigkeit in der Studienpopulation	66
5.1.3	Verarbeitung von Kältereizen als wesentlicher Einflussfaktor auf die TGI	67
5.1.4	Verarbeitung von Wärmereizen als geringer Einflussfaktor auf die TGI	70
5.1.5	Starker Zusammenhang der TGI-Empfindungen untereinander.....	71
5.1.6	Verstärkte TGI bei Patientinnen mit FMS im Vergleich zu gesunden Probanden aus vorangegangenen Studien	72
5.2	Diskussion der Methoden, (Limitationen).....	73
5.2.1	Studiendesign und Untersuchereffekt	73
5.2.2	Methodik der QST Untersuchung	74
5.2.3	Methodik zur Untersuchung der TGI-Empfindungen.....	74
5.2.4	Einfluss von Depression auf die Schmerzempfindung.....	75
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	76
6	Zusammenfassung.....	79
7	Literaturverzeichnis	81
8	Danksagung	89
9	Anhang	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Faserqualitäten der QST [71, 73]	21
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Patientencharakteristika	44
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der quantitativ sensorischen Testung (QST)	45
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C- bzw. der 40°C- Platte sowie der TGI-Empfindungen	46
Tabelle 5: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit der WUR erhoben mittels QST	48
Tabelle 6: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen MDT, MPT, MPS, PPT und DMA erhoben mittels QST	50
Tabelle 7: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen VDT erhoben mittels QST	51
Tabelle 8: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen WDT und CPT erhoben mittels QST	52
Tabelle 9: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen CDT, TSL und HPT erhoben mittels QST	53
Tabelle 10: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte	56
Tabelle 11: Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit den thermischen Schwellen CDT und CPT	58
Tabelle 12: Voneinander unabhängige Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte und der WUR (QST) mit den TGI-Empfindungen	59
Tabelle 13: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte	60
Tabelle 14: Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte mit den thermischen Schwellen WDT und HPT	62
Tabelle 15: Assoziationen der TGI-Empfindungen untereinander	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign.....	28
Abbildung 2: Thermische quantitativ sensorische Testung (QST).....	32
Abbildung 3: Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT).....	33
Abbildung 4: Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT).....	34
Abbildung 5: Stimulatoren für leichte Berührungen zur Bestimmung der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA)	35
Abbildung 6: Bestimmung der Vibrationsdetektionsschwelle nach der Limits Methode (VDT _{Limit})	36
Abbildung 7: Bestimmung der Druckschmerzschwelle (PPT)	37
Abbildung 8: Foto der Platte zur Testung der Empfindungen bei Handauflage	39
Abbildung 9: Schematische Darstellung des Studienablaufs	43
Abbildung 10: Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C- bzw. 40°C-Platte sowie TGI-Empfindungen.....	47
Abbildung 11: Assoziation der TGI-Empfindungen mit der WUR.....	49
Abbildung 12: Assoziation der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte.....	57
Abbildung 13: Assoziation der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte.....	61
Abbildung 14: Vergleich der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-, 40°C- und TGI (20°C/40°C)-Platte bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom mit gesunden Freiwilligen ...	73

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaft beziehungsweise
bzw.	
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CDT	Kälteerkennungsschwelle
CGRP	<i>Calcitonin-gene-related peptide</i>
cm	Centimeter
CPM	<i>Conditioned pain modulation</i>
CPPS	<i>Chronic pelvic pain syndrome</i>
CPT	Kälteschmerzschwelle
CRE	<i>cAMP responsive element</i>
CREB	<i>cAMP responsive element-binding protein</i> , Transkriptionsfaktor
CSP	<i>Cutaneous silent period</i>
CSS	<i>Central sensitivity syndrom</i>
DASS	Depressions-Angst-Stress-Skala
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DGSS	Deutsche Schmerzgesellschaft
DMA	Dynamisch mechanische Allodynie
DNIC	<i>Diffuse noxious inhibitory control</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FMS	Fibromyalgiesyndrom
FR	Formatio reticularis
GLM	Generalisierte lineare Modelle
HPC-Neurone	<i>Heat-pinch-cold-Neurone</i>
HPT	Hitzeschmerzschwelle
Hz	Hertz
IASP	<i>International association for the study of pain</i>
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IL 6, IL 8	Interleukin 6,8

IQR	Interquartilsabstand
kPa	Kilopascal
LTP	Langzeitpotenzierung
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Max	Maximalwert
MDT	Taktile Detektionsschwelle
Min	Minimalwert
MIP	<i>Mood induction procedure</i>
mm	Millimeter
mN	Millinewton
MPS	Mechanische Schmerzsensitivität
MPSS	Mainzer Schmerz Stadienmodell
MPT	Mechanische Schmerzschwelle
MRS	Magnetresonanztomographie
n	Absolute Häufigkeit
NAA	N-acetyl-aspartat
NFR	<i>Spinal nociceptive flexion reflex</i>
NGF	Neurotrophine wie z.B. NGF
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
p	p-Wert, Signifikanzwert
PAG	Periäqueduktales Grau
PET	Positronenemissionstomographie
PHS	Paradoxe Hitzeempfindung
PPT	Druckschmerzschwelle
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
QST	Quantitativ sensorische Testung
RVM	Rostroventrale medulla
s	Sekunde
SNRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
SSS	Symptomschwerescore
TGI	Thermo-Grillillusion, <i>thermal grill illusion</i>

TMD	Temporomandibuläre Dysfunktion
TRPM8 Rezeptor	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8</i>
TRPV1 Rezeptor	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i>
TS	<i>Temporal summation</i> , Schmerzsummation
TSL	Thermische Unterschiedsschwelle
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VDT, VDT _{Limit} , VDT _{Level}	Vibrationsdetektionsschwelle, Bestimmung nach der Limits-Methode bzw. nach der Levels-Methode
WDT	Wärmedetektionsschwelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPI	Widespread pain index
WUR	Wind-Up Ratio
z.B.	Zum Beispiel

Einleitung

1 Hintergrund

1.1 Fibromyalgiesyndrom (FMS)

1.1.1 Symptome

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist ein multilokuläres Schmerzsyndrom mit typischen schmerzhaften Druckpunkten (Tender Points) in Kombination mit einer vegetativen Symptomatik und funktionellen Beschwerden [1]. Die Kernsymptome sind, neben den chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (*chronic widespread pain*), Schlafstörungen bzw. nicht-erholsamer Schlaf, Müdigkeit, sowie Erschöpfungsneigung (körperlich und/oder geistig) und depressive Episoden [2]. Weiterhin klagen Betroffene häufig über Reizdarmsymptome, Miktionsbeschwerden, Morgensteifigkeit des Bewegungsapparats, Kopfschmerz, Restless-Legs-Symptome und sensorische Missempfindungen.

1904 wurde die Symptomatik erstmals durch den britischen Neurologen Sir William Gowers unter dem Begriff „Fibrositis“ beschrieben [3]. Gowers führte die Symptomatik dabei auf eine Entzündungsreaktion des fibrösen Gewebes und der Muskulatur zurück. In den nachfolgenden Jahrzehnten wurde der ätiologische Begriff „Fibrositis“ durch Symptom orientierte Begriffe wie 1970 zunächst „generalisierte Tendomyopathie“ und schließlich 1976 „Fibromyalgiesyndrom“ ersetzt [4].

1.1.2 Epidemiologie und Gesundheitskosten

Die Prävalenz des FMS in Deutschland liegt bei 2,1%, wobei sich das Verhältnis von betroffenen Frauen zu betroffenen Männern bei 9:1 einordnet. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr [1, 5]. Der hohe Leidensdruck der Patienten ergibt sich aus den Symptomen wie nichterholsamer Schlaf, Tagesmüdigkeit sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen. Betroffene büßen an Lebensqualität ein und nehmen im Laufe der Erkrankung immer weniger am beruflichen und gesellschaftlichen Leben teil. Typische Krankheitsfolgen sind häufige Arbeitsunfähigkeiten, Frühberentungen und letztlich soziale Isolation. Allein aus der Prävalenz ergibt sich eine beachtliche sozioökonomische Relevanz der Erkrankung. Zudem stellt die Dauer der Patientenkarriere einen erheblichen Kostenfaktor dar, da die Zeit bis zur Diagnosestellung im Mittel sieben Jahre beträgt [6]. Dennoch ist die Datenlage zu den im Gesundheitssystem anfallenden Kosten bisher gering. Eine Schätzung der

jährlich verursachten Kosten für ein Land wie Deutschland mit etwa 80 Millionen Einwohnern beläuft sich auf bis zu 12 Billionen Euro [7].

1.1.3 Diagnose

Zur klinischen Diagnosestellung werden international die Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) angewendet [8]. Allerdings existiert kein Goldstandard zur Diagnostik des FMS. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die pathologische Ursache der Krankheit unklar ist. Es existieren weder spezifische Laborparameter noch radiologische Korrelate. Die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), herausgegeben von der Deutschen Schmerzgesellschaft (DGSS), lässt die Diagnosestellung sowohl nach den ACR 1990, als auch nach den vorläufig modifizierten ACR 2010 Kriterien zu [9]. Die erste Fassung der ACR Kriterien von 1990 beinhaltet als Kardinalsymptom chronische Schmerzen in allen Körperregionen und mindestens 11 von 18 positive Tender Points. Alle Körperregionen beziehen sich dabei auf beide Körperhälften (rechts und links), sowie ober- und unterhalb der Gürtellinie. Die zur Diagnosestellung erforderliche Schmerzdauer beträgt einen Zeitraum von mindestens drei Monaten. Ein positiver Tender Point ist definiert als ein vom Patient bei digitaler Palpation mit einer Kraft von 4 kg/cm² als schmerzhaft empfundener Punkt [10].

Die Einführung der ACR 1990 Kriterien führten zu größerer Akzeptanz und Anerkennung des Krankheitsbildes und ebneten den Weg für dessen Aufnahme in die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Als Kritikpunkt der ACR 1990 Kriterien gilt jedoch die Tatsache, dass die Diagnose sich lediglich auf die positiven Tender Points stützt und viele weitere Schlüsselsymptome des Syndroms außer Acht gelassen werden [11]. Die vorläufig modifizierten ACR 2010 Kriterien ersetzen die physische Untersuchung der Tender Points durch die Einführung eines regionalen Schmerzindexes (*widespread pain index, WPI*). Erforderte es vorher einen geübten Untersucher zur Testung der Tender Points, kann der Schmerzindex nun mit deutlich weniger Aufwand und auch ohne physikalmedizinische Fähigkeit relativ einfach im Anamnesegespräch erhoben werden [12]. Mindestens 7 von 19 möglichen Schmerzarten sind Voraussetzung für die Diagnosestellung. Zusätzlich fließen die Symptome Müdigkeit, nicht-erholsamer Schlaf, kognitive Probleme (jeweils 0 = nicht vorhanden bis 3 = extrem ausgeprägt) sowie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Depression (jeweils 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden) in den

Symptomschwerescore (*symptom severity score, SSS*) mit ein [1, 11]. Ergibt sich ein SSS von mindestens 5 Punkten, kann die Diagnose FMS gestellt werden.

1.1.4 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten des FMS bieten den Betroffenen lediglich eine Linderung der Symptomatik. Eine kausale Therapie ist derzeit nicht möglich. Es besteht keine erhöhte Mortalität unter den Erkrankten [13]. Leitlinienbasiert sollte mit der Diagnosestellung eine ausführliche Aufklärung des Patienten über die Erkrankung verbunden sein. Wichtig für die Erkrankten sind hier Informationen über das Fehlen organischer Ursachen, über die Ungefährlichkeit der Erkrankung sowie über die Notwendigkeit der eigenen Aktivität zur Linderung der Beschwerden [9]. Die Diagnosestellung selbst ist bereits ein wichtiger Schritt in der Behandlung des FMS. Es wurde gezeigt, dass sich der Zufriedenheitsgrad bezüglich des eigenen Gesundheitszustandes nach der Diagnosestellung signifikant besserte [14]. Die Therapie des FMS richtet sich nach dem Schweregrad des Patienten. Dabei weist ein multimodaler Ansatz die beste Evidenz auf [15]. Dieser stellt eine Kombination von mindestens einem körperlich aktivierenden Verfahren mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren dar. Es kommen Funktions-, Kraft-, und Ausdauertraining sowie Psycho- und kognitive Verhaltenstherapie zum Einsatz. Der höchste Evidenzgrad kommt dabei der Wassergymnastik zu. Eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik wird besonders durch eine konsequente Durchführung der multimodalen Therapie erreicht. Insbesondere bei schweren Verläufen findet eine medikamentöse Therapie Anwendung, allerdings indikationsadaptiert an begleitende Symptome, da in Deutschland die Diagnose FMS allein keine gültige Indikation für eine Pharmakotherapie darstellt. Am häufigsten eingesetzt wird das trizyklische Antidepressivum (TZA) Amitriptylin. In niedriger Dosierung, z.B. 10 mg Amitriptylin, ist es zur Behandlung chronischer Schmerzen indiziert [9]. Die Einnahme wenige Stunden vor dem Schlafengehen soll sich positiv auf die Schlafqualität der Patienten auswirken. Bei komorbidem Vorliegen einer Major Depression und/oder einer generalisierten Angststörung werden Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie Duloxetin und Milnacipran eingesetzt. Eine zusätzlich vorliegende generalisierte Angststörung lässt außerdem die Indikation des Antikonvulsivums Pregabalin zu. Eine ausdrücklich negative Empfehlung, aufgrund mangelnden Wirknachweises bei hohem Abhängigkeitspotential gilt für starke und mittelstarke Opiate. Eine mögliche Erklärung für die mangelnde analgetische Wirkung von Opioiden bei FMS Patienten liefern Untersuchungen

mittels Positronenemissionstomographie (PET). Hier zeigte sich eine verminderte Verfügbarkeit von μ -Opioidrezeptoren in Hirnregionen der Schmerzverarbeitung wie der Amygdala, dem Nucleus accumbens und dorsalen Teilen des anterioren cingulären Kortex (ACC) [16].

1.1.5 Biopsychosoziales Krankheitsmodell

Die aktuelle Studienlage lässt keine eindeutigen Aussagen zur Ätiopathogenese des FMS zu [9]. Die frühere Annahme einer sich auf eine Entzündungsreaktion des Bindegewebes stützenden Pathogenese wurde inzwischen wiederlegt [4]. Heute wird die Pathogenese des FMS als Biopsychosoziales Modell verstanden. Biologische, psychische und soziale Einflussfaktoren sind dabei untrennbar mit der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung verknüpft. Beobachtungen familiärer Häufungen [17] lassen eine mögliche genetische Disposition vermuten. Neben Genpolymorphismen des 5HT₂-Rezeptors zählen Rauchen, Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität zu Faktoren, die mit einem höheren Risiko der Entstehung des FMS assoziiert sind. Chronischer Vitamin D Mangel steht ebenfalls im Zusammenhang mit dem Auftreten des FMS und sollte im Rahmen der Diagnostik obligat abgeklärt werden [18]. Pathognomonisch laborchemische Korrelate des FMS existieren bisher nicht. Ein Ungleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen gilt als potentieller Faktor in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerz [19]. Es gibt eine Reihe von Studien zur Untersuchung der Rolle von Zytokinen in der Pathophysiologie des FMS. Dabei wurden Hinweise auf erhöhte IL-6 und IL-8 Spiegel im Blutserum sowie im Blutplasma gefunden [20]. Die genannten Zytokine zählen zu den Entzündungsmediatoren, welche beispielsweise von aktivierten Makrophagen freigesetzt werden sowie zu den Mediatoren der Akute-Phase-Reaktion. Ob bestimmte Zytokinspiegel mit dem Auftreten von FMS typischen Symptomen korrelieren, ist Gegenstand der Forschung.

Psychosoziale Faktoren, wie körperliche Misshandlung oder sexueller Missbrauch im Kindesalter bzw. körperliche Gewalt im Erwachsenenalter sind ebenfalls positiv mit dem Auftreten des FMS verknüpft. Ebenso zeigt sich diese Assoziation bezüglich der Diagnose einer depressiven Störung oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Psychosozialer Stress erhöht ebenfalls die Vulnerabilität für ein FMS. So zeigte eine prospektive Kohortenstudie, dass beispielsweise durch Stress belastete Arbeitsbedingungen das Auftreten eines FMS begünstigen [21]. Daneben zeigen FMS Patienten häufig bestimmte

Persönlichkeitsmerkmale, wie die Tendenz zur Selbstüberforderung und die krankheitsbewältigende Strategie (*coping*) des sogenannten Katastrophisierens [22].

Grundsätzlich ist derzeit unklar, inwiefern die genannten assoziierten Faktoren kausal relevant sind, oder eher Epiphänomene der ätiologischen Mechanismen darstellen. Die Differenzierung zwischen kausalem Zusammenhang und komorbidem Auftreten stellt eine der größten Herausforderungen in der Exploration der Pathophysiologie des FMS dar.

1.1.6 Pathologie des zentralen Nervensystems

Veränderungen im zentralen Nervensystem spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des FMS. Dabei gilt das Phänomen der zentralen Sensibilisierung als wichtiger Faktor. Aufgrund des zentral sensibilisierten Nervensystems lässt sich das FMS als zentrales Hypersensitivitätssyndrom (*central sensitivity syndrom, CSS*) klassifizieren [9],[23],[24]. Als Hauptsymptom beinhaltet das CSS chronische Schmerzen. Weiterhin sind Schlafprobleme, kognitive Beeinträchtigung, Depression, Angst sowie gesteigerte Reizbarkeit typische Symptome. Das CSS umfasst neben dem FMS weitere bekannte Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom, chronische Kopfschmerzen, chronischer Beckenbodenschmerz (*chronic pelvic pain syndrome, CPPS*), Temporomandibuläre Dysfunktion (TMD) und Vulvodynie [25]. Die zentrale Sensibilisierung ist eine Veränderung des Nervensystems aufgrund andauernder repetitiver Reizung. Die Anpassungsfähigkeit des Nervensystems wird als neuronale Plastizität bezeichnet [26]. Kommt es zur Potenzierung der synaptischen Übertragung an nozizeptiven Nervenzellen, trägt die zentrale Sensibilisierung zur Entwicklung des chronischen Schmerzes bei. Die Folge ist, dass die Schmerzsymptomatik ohne erkennbaren adäquaten Schmerzreiz bestehen bleibt. Der chronische Schmerz stellt somit eine eigenständige Erkrankung ohne klaren Auslöser dar.

1.1.6.1 Spinale Mechanismen der zentralen Sensibilisierung

Nach der *International Association for the Study of Pain* (IASP) ist die zentrale Sensibilisierung definiert als gesteigerte Erregbarkeit nozizeptiver Neurone im zentralen Nervensystem gegenüber normalen oder unterschwelligen afferenten Reizen [27]. Der Prozess spielt sich dabei in spinalen und supraspinalen Strukturen ab [28]. Der Begriff geht auf Woolf und Kollegen zurück und basiert auf elektrophysiologischen Untersuchungen am Tiermodell, welche eine Übererregbarkeit sowie Ausbreitung des rezeptiven Feldes spinaler Neurone durch peripher induzierte Gewebeverletzungen zeigten [29].

Bei der zentralen Sensibilisierung kommt es zu prä- und postsynaptischen Veränderungen. Dabei spielen Glutamatrezeptoren an den postsynaptischen Neuronen eine entscheidende Rolle, insbesondere N-methyl-D-aspartate (NMDA) und alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) Rezeptoren. Die Bindung von Glutamat an AMPA Rezeptoren führt zum Einstrom von Natriumionen und somit zur Depolarisation der postsynaptischen Membran. Diese bewirkt am NMDA-Rezeptor die Abdissoziation des Mg^{2+} -Ions, welches den Rezeptorkanal im Ruhezustand blockiert. Bindet nun Glutamat an einen deblockierten Rezeptor, kommt es zur Öffnung des Rezeptorkanals und somit zum Einstrom von Natrium und Ca^{2+} -Ionen. Der Ca^{2+} -Einstrom wiederum setzt Ca^{2+} -abhängige intrazelluläre Signalkaskaden in Gang und in einer frühen Phase werden Proteinkinasen aktiviert wie die Proteinkinase A (PKA) und C (PKC) sowie die Calcium-Calmodulin-Kinase (CaMK), welche eine Phosphorylierung der Glutamatrezeptoren (AMPA und NMDA) bewirken. Dies geht mit einer Potenzierung der postsynaptischen Antwort einher, da sowohl die Erregungsschwelle herabgesetzt wird als auch der Einbau von Rezeptoren in die postsynaptische Membran gesteigert wird. Darüber hinaus forcieren retrograde Signale wie z.B. die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandinen eine gesteigerte Transmitterfreisetzung an der Präsynapse.

In einer späten Phase werden durch Neuropeptide Signalkaskaden auf Transkriptionsebene in Gang gesetzt, die für eine länger anhaltende zentrale Sensibilisierung sorgen. Die *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) und die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) phosphorylieren den Transkriptionsfaktor *cAMP responsive element-binding protein* (CREB). Im phosphorylierten Zustand bindet dieser an einen Promotor, *cAMP responsive element* (CRE) und steigert die Expression von Neurotransmittern, Neuropeptiden und den zugehörigen Rezeptoren. Ferner werden sogenannte ruhende Synapsen rekrutiert und verstärken die synaptische Übertragung noch weiter [26, 30].

Die beschriebenen aktivitätsabhängigen, anhaltenden Veränderungen der synaptischen Übertragung werden unter dem Begriff Langzeitpotenzierung (LTP) zusammengefasst. Weiterhin wurde beobachtet, dass beispielsweise nach einer peripheren Verletzung Aß Fasern mit nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks so verschaltet werden, dass niederschwellige mechanische Reize zu schmerzhaften bzw. unangenehmen

Empfindungen führen. Dieses Phänomen, dass nicht-noxische mechanische Reize als schmerzhaft empfunden werden, wird als mechanische Allodynie bezeichnet [31].

Die zentrale Sensibilisierung kann durch Mechanismen der körpereigenen intrinsischen Schmerzhemmung moduliert werden. Die deszendierende Hemmung erweist sich als eine der effektivsten physiologischen Maßnahmen der Analgesie. Aktiviert wird das System vom Sensorischen Kortex, limbischen System und dem Hypothalamus über das periaquäduktale Grau (PAG) [32]. Absteigende Bahnsysteme projizieren noradrenerg über den Locus coeruleus der Formatio reticularis (FR) und serotonerg über die Raphé Kerne der Rostroventralen medulla (RVM) auf Neurone des spinalen Trigeminskerns und des Hinterhorns im Rückenmark, wo die Hemmung der aufsteigenden nozizeptiven Neurone direkt oder über hemmende Interneurone erfolgt [33]. Zentrale Sensibilisierungsprozesse führen auf spinaler Ebene zum Verlust inhibitorischer Neurone und beeinträchtigen somit die Wirkung der absteigenden Schmerzhemmung. Auch eine Abnahme der Serotonin Transmitter in Neuronen der RVM wurde beobachtet [24, 31]. Eine Fehlfunktion der endogenen Schmerzhemmung gilt als wichtiger Faktor in der Pathophysiologie des FMS [34].

1.1.6.2 Zerebrale Mechanismen und Veränderungen

Supraspinale Strukturen unterliegen ebenfalls Sensibilisierungsprozessen. Bildgebende Studien zeigen bei chronischen Schmerzpatienten ein abweichendes Aktivierungsmuster der Hirnareale, welche für die Schmerzverarbeitung zuständig sind. Gegenüber gesunden Kontrollen wurde eine verstärkte Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize beobachtet. Aus dem Aktivierungsmuster der beteiligten Hirnareale leitete man die Hypothese einer eingeschränkten sensorischen Komponente und einer übersteigerten affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung ab [35]. Auch bei FMS Patienten wird die Theorie der zentralen Ätiopathogenese durch Ergebnisse zahlreicher Studien funktioneller ZNS-Bildgebung unterstrichen. SPECT (*single photon emission computed tomography*) Untersuchungen zeigten Abweichungen der regionalen Hirndurchblutung in Bereichen der Schmerzverarbeitung von FMS Patienten mit Hyperalgesie, im Sinne einer übermäßigen Schmerzempfindung auf einen üblicherweise nicht in dem Maße schmerzhaften Reiz hin im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Sichtbar waren eine Hyperperfusion des somatosensorischen Kortex und eine Hypoperfusion des medialen frontalen und parahippocampalen Gyrus sowie des Kleinhirns [36]. Weiterhin deuten Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) auf Abweichungen in der

kortikalen und subkortikalen Schmerzverarbeitung von FMS Patienten. So wurden in Bereichen des primären und sekundären somatosensorischen Kortex, in der Insel und im vorderen Cingulum eine verstärkte Hirnaktivität bei Applikation der identischen Druckintensität im Vergleich zur schmerzfreien Kontrollgruppe beobachtet [37]. Ähnlich gesteigerte Aktivitätsmuster wurden nach Applikation noxischer und nicht-noxischer Hitzereize gezeigt [38]. Weitere Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) an FMS Patienten zeigen eine erhöhte neuronale Aktivität in Schmerz-assoziierten Hirnregionen, wie dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex, der Insel und dem anterioren Kortex cinguli (ACC), was ebenfalls auf eine Augmentation der zentralen Schmerzverarbeitung hindeutet [37].

Ferner wurden Veränderungen in spezifischen Regionen der grauen Substanz, eine Verminderung der funktionellen Konnektivität der deszendierenden Schmerzhemmenden Bahnen und eine gesteigerte Aktivität der sogenannten Schmerzmatrix bei FMS Patienten beobachtet [39]. Auch Veränderungen zentralnervöser Neurotransmitter tragen zur Pathophysiologie des FMS bei. Protonen Magnetresonanztomographische (MRS) Studien zeigten reduzierte Konzentrationen des exzitatorischen Neurotransmitters NAA (n-acetyl-aspartat) im Bereich des Hippocampus bei FMS Patienten. Daraus leitet sich die Hypothese ab, dass stressinduzierte Veränderungen im Transmittersystem pathophysiologisch einen Einfluss auf Kognition, Gedächtnis und Schmerzwahrnehmung der FMS Patienten nehmen [40].

Die Erkenntnis, dass zentrale Sensibilisierungsprozesse eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des FMS spielen, ist klinisch sehr relevant, da sich hier die Möglichkeit einer gezielten Therapie bietet.

1.1.7 Pathologie des peripheren Nervensystems

1.1.7.1 Periphere Entzündung

Bei FMS Patienten wird häufig eine Hitzehyperalgesie festgestellt sie gilt als Zeichen einer peripheren Sensibilisierung, das heißt der Sensibilisierung von primären afferenten nozizeptiven Neuronen. Hier ist die verstärkte Schmerzempfindlichkeit auf den Ort der Schädigung begrenzt (primäre Hyperalgesie). Durch zentrale Sensibilisierungsprozesse kann die sich auf das angrenzende, nicht entzündete Gewebe ausbreiten (sekundäre Hyperalgesie). Im Zuge einer peripheren Sensibilisierung werden zahlreiche Entzündungsmediatoren in den

extrazellulären Raum ausgeschüttet und führen zu einer vermehrten Nozizeptoraktivierung. Geschädigte Zellen und Immunzellen wie Mastzellen, Makrophagen, Dendritische Zellen und T-Zellen setzen unter anderem Protonen, Arachidonsäure, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandine, Leukotriene und Zytokine frei [41, 42]. Die dadurch sensibilisierten Nervenendigungen sezernieren daraufhin Substanz P und *calcitonin-gene-related peptide* (CGRP). Durch Interaktion der Mediatoren mit spezifischen Rezeptoren in den nozizeptiven Nervenendigungen, wie z.B. dem TRPV1 Rezeptor, werden Ionenkanäle phosphoryliert und es kommt zu einer herabgesetzten Erregungsschwelle und erhöhten Frequenz von Aktionspotentialen [43]. Auch eine Spontanaktivität der sensibilisierten Nozizeptoren (besonders an A δ - und C-Fasern) ist zu beobachten [44]. Weiterhin erfolgt eine Rekrutierung stummer Nozizeptoren [41]. Stumme Nozizeptoren sind unter Normalbedingungen nicht aktivierbar, erst Sensibilisierungsprozesse senken ihre Erregungsschwelle und machen sie für den entsprechenden Reiz empfindlich. Jede Nozizeptorerregung führt zur Ausschüttung der Neuropeptide Substanz P und CGRP aus den nozizeptiven Nervenendigungen, was im peripheren Gewebe eine neurogene Entzündung mit einhergehender rubor (Rötung), calor (Wärme) tumor (Schwellung) und dolor (Schmerz) des betroffenen Gewebes auslöst [45]. Neben der kurzfristig gesteigerten Erregbarkeit der Nozizeptoren bewirkt eine Modulation auf Transkriptionsebene langfristige Effekte. Besonders Neurotrophine wie z.B. NGF aktivieren zahlreiche Enzyme an den nozizeptiven sensorischen Endigungen, die einerseits durch Phosphorylierung, andererseits durch Steigerung der Expression von TRPV1 und spannungsabhängigen Natriumkanälen, zu einer Absenkung der Erregbarkeitsschwelle der Nozizeptoren führen [46, 47]. Zusammengenommen führen die genannten Effekte zu einer Hitzehyperalgesie bei der nicht-noxische Temperaturen (<43°C) eine Schmerzempfindung auslösen.

1.1.7.2 Morphologische Veränderungen

Vor allem neuere Studien widmen sich morphologischen Veränderungen im peripheren Nervensystem von FMS Patienten. Üceyler und Kollegen beobachteten in Hautbiopsien bei FMS Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen und zu Patientinnen mit unipolarer Depression eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte von A δ und C-Fasern, den sogenannten „small-fibres“ [48]. Diese Kleinfaserpathologie deutet eine neuropathische Komponente der Ätiologie an und stellt erstmals eine objektivierbare morphologische Veränderung dar [48]. Giannoccaro beobachtete ebenfalls eine Kleinfaserneuropathie im

Sinne einer reduzierten intraepidermalen Nervenfaserdichte. Jedoch war diese nicht bei allen untersuchten FMS Patienten, die auch neuropathische Symptome wie Parästhesien, Brennschmerz, Kribbeln oder Stechen angaben zu finden [49]. Weitere Untersuchungen von Biopsien im Bereich der Extremitäten ergaben einen verminderten Hautnervenfaserdurchmesser bei FMS Patienten [50]. Zusätzlich wiesen einige FMS Patienten eine Kleinfaserpathologie in der Kornea auf, welche mittels korneal konfokaler Mikroskopie (CCM) objektivierbar war [51].

1.1.8 Klinische Sensorische Zeichen

Klinisch lassen sich zentral sensibilisierte Patienten anhand einiger sensorischer Zeichen identifizieren, die im Folgenden dargestellt werden sollen. Sie dienen der Aufklärung zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen und vor allem der Erstellung potentieller Therapieansätze [28]. Sensibilisierte Patienten lassen sich klinisch durch Veränderungen ihres sensorischen Profils charakterisieren, welches durch die quantitativ sensorische Testung (QST) untersucht wird. Folgende Befunde einer QST liefern Rückschlüsse auf eine Sensibilisierung des zentralen Nervensystems.

Eine Hyperalgesie gegenüber mechanischem Druck und Hitzereizen zeigte sich in frühen Nervenblock Untersuchungen (in diesem Fall wurde die Nervenblockade durch mechanische Kompression des Nervs bewirkt) an Patienten mit chronischer Neuralgie [52] sowie an Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) [53]. Die Ergebnisse deuten auf zentrale Sensibilisierungsprozesse hin, die eine zentrale Hyperalgesie zur Folge haben [54, 55]. Studien unter Einsatz von Ketamin, das als NMDA-Rezeptorantagonist die Langzeitpotenzierung (LTP, *long term potentiation*) und damit die zentrale Hyperalgesie hemmt, führten zu der Hypothese, dass die Tender points bei Patienten mit FMS Areale sekundärer Hyperalgesie darstellen [56].

Allodynie bezeichnet eine Schmerzempfindung, die durch nicht-noxische Reize ausgelöst wird. In der QST lässt sie sich durch dynamisch mechanische Berührungsreize auslösen, die taktile Aß Fasern aktivieren. Es wurde gezeigt, dass auch dieses Phänomen in erster Linie durch zentrale Prozesse zustande kommt [57]. Eine Allodynie bei FMS Patienten wurde gegenüber Wärme- und Kältereizen sowie Druck beschrieben [58-60].

Das Wind-Up Phänomen (Wind-Up Ratio, WUR) beschreibt die über die Zeit ansteigende Schmerzempfindung auf einen repetitiven noxischen Reiz von gleichbleibender Intensität. Die Stimuli aktivieren afferente C-Fasern und in Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks findet

eine zeitliche Summation der Erregung statt. Das Phänomen wird daher auch als temporal summation (TS) bezeichnet. Das Wind-Up Phänomen spiegelt Änderungen auf Translations- und Transkriptionsebene der spinalen nozizeptiven Neurone im Rahmen zentraler Sensibilisierungsprozesse wieder [61]. Es dient der Charakterisierung chronischer Schmerzsyndrome bei denen vielfach eine gesteigerte WUR beobachtet wurde [62]. So wird eine gesteigerte WUR in Untersuchungen an Patienten mit FMS ebenfalls als Zeichen zentraler Sensibilisierung gedeutet [63].

Über die QST hinaus, existieren weitere Messparameter als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung. Hierzu zählt die konditionierte Schmerzmodulation (*conditioned pain modulation, CPM*) oder *diffuse noxious inhibitory control* (DNIC). Sie basiert auf dem Grundsatz „Schmerz hemmt Schmerz“ und bezeichnet den Einsatz eines noxischen Reizes, der als konditionierter Reiz dient, um die Schmerzempfindung eines anderen Reizes zu vermindern [64]. CPM Studien an Patienten mit FMS zeigten eine verminderte Fähigkeit der Schmerzhemmung im Vergleich zu Kontrollen [65], welche bei komorbider Depression noch weiter abnahm [66]. Eine andere Studie impliziert eine Verknüpfung der CPM mit Strukturen des zentralen Nervensystems und zeigt eine Assoziation zwischen der Wirksamkeit der CPM und einem Gen Polymorphismus im Dopamin Rezeptor 3 auf [67].

Weiterhin werden zentrale Sensibilisierungsprozesse anhand des *spinal nociceptive flexion reflex (NFR)* untersucht. Dieser wird durch direkte elektrische Reizung eines rein sensiblen Nerven, des Nervus suralis ausgelöst [68]. Untersuchungen von Desmeules an FMS Patientinnen ergaben eine signifikante Absenkung der Erregungsschwelle zur Auslösung des *NFR* [69]. Diese Beobachtungen werden als gestörte Reizverarbeitung des zentralen nozizeptiven Systems und somit als indirekter Beweis einer zentralen Sensibilisierung bei Patienten mit FMS gedeutet.

Die *cutaneous silent period (CSP)* entsteht durch die transiente Hemmung willkürlich erzeugter Muskelaktivität aufgrund der Aktivierung von nozizeptiven A δ Fasern durch eine starke Reizung eines Hautnervs. Die CSP ist bei zentralen Sensibilisierungsprozessen verändert und wird vermutlich durch absteigende Bahnen des motorischen Kortex und des Rückenmarks beeinflusst. Bei FMS Patienten wurde eine verlängerte CSP gefunden [70].

1.2 Quantitativ sensorische Testung (QST)

1.2.1 Das sensorische Profil

Die QST stellt eine nicht-invasive, gut reproduzierbare Methode zur Untersuchung des sensorischen Profils dar. Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) hat eine standardisierte und validierte QST-Testbatterie bestehend aus 13 Parametern erstellt, welches die Erstellung des kompletten sensorischen Profils innerhalb einer Stunde ermöglicht [71]. Ein Vergleich der QST Ergebnisse mit den DFNS Referenzdaten von gesunden Probanden ermöglicht Aussagen über Funktionsverlust oder Funktionszugewinn (*loss or gain*) der Sensorik. Die QST liefert Detektionsschwellen verschiedener Reize (Temperatur, Berührung, Schmerz, Druck und Vibration), welche sich wiederum bestimmten neuroanatomischen Bahnen und Faserqualitäten zuordnen lassen [72]. Als Erweiterung der klinisch-neurologischen Untersuchung, liefert die QST Aufschluss über die somatosensorische Funktion sämtlicher primärer Afferenzen. Die Zuordnung der Nervenfasertypen zu den entsprechenden QST Parametern ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Faserqualitäten der QST [71, 73]

QST Parameter	Nervenfasertyp	Rezeptor
<u>Thermische Schwellen:</u>		
Kälteerkennungsschwelle (CDT)	A δ -Fasern	Thermorezeptoren
Wärmedetektionsschwelle (WDT)	C-Fasern	
Thermische Unterschiedsschwelle (TSL)		
Paradoxe Hitzeempfindung (PHS)	C- und A δ -Fasern	Thermorezeptoren
Kälteschmerzschwelle (CPT)	C- und A δ -Fasern	und
Hitzeschmerzschwelle (HPT)	C-Fasern	Nozizeptoren
<u>Mechanische Schwellen:</u>		
Taktile Detektionsschwelle (MDT)	A β -Fasern	Meißnerkörperchen Merkelendigungen
Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	A δ -Fasern	Nozizeptoren
S/R-Funktion:	A β - und A δ -Fasern	Mechanorezeptoren,
Mechanische Schmerzsensitivität (MPS)		Nozizeptoren
Dynamisch mechanische Allodynie (DMA)		
Wind-Up Ratio (WUR)	C- und A δ -Fasern	Nozizeptoren
Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)	A β -Fasern	Pacinikörperchen
Druckschmerzschwelle (PPT)	C- und A δ -Fasern	Mechanorezeptoren Nozizeptoren

1.2.2 Charakterisierung des FMS mittels QST

Das sensorische Profil von FMS Patienten wurde bereits in einer Vielzahl von QST basierten Studien charakterisiert. Dabei zeigten sich Abweichungen der thermischen und mechanischen Schmerz- und Detektionsschwellen gegenüber gesunden Kontrollen. Im vorangegangenen Kapitel 1.1.8 wurden bereits die Ergebnisse der QST Untersuchungen an Patienten mit FMS, die auf ein zentral sensibilisiertes Nervensystem schließen lassen dargestellt. Erkenntnisse aus Studien der übrigen Parameter der QST Batterie werden im Folgenden geschildert.

Hurtig et al. stellten in QST Untersuchungen an Patientinnen mit FMS herabgesetzte Kälte- und Hitzeschmerzschwellen bei unveränderten Detektionsschwellen fest. Weiterhin ergab sich ein Zusammenhang zwischen der herabgesetzten Kälteschmerzschwelle und FMS charakteristischen, klinischen Symptomen wie der Schmerzintensität, der Anzahl der Tender points und der Schlafqualität [74]. Eine spätere Studie zeigte herabgesetzte thermische und

mechanische Schmerzschwellen am Rücken von FMS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, sowie eine erhöhte mechanische Schmerzsensitivität am Handrücken im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, sowie zu Patienten mit chronischem Rückenschmerz. Analog zu Hurting et al. wurde auch hier eine herabgesetzte Kälteschmerzschwelle bei FMS Patienten festgestellt [75]. QST Untersuchungen von Desmeules et al. an 85 Fibromyalgie Patientinnen ergaben signifikant abweichende Kälte- und Hitzeschmerzschwellen, sowie eine deutlich verminderte Toleranz gegenüber Kälteschmerz [69]. Das sensorische Profil untersuchter FMS Patienten durch Pfau et al. wies keine relevanten Unterschiede thermischer Schwellen im Bereich des Handrückens auf. Jedoch ergab dieses Untersuchungsareal eine gesteigerte Druckempfindlichkeit. Ebenfalls zeigte sich diese im Bereich des musculus trapezius. Dort wiesen FMS Patienten auch eine Kältehyperalgesie im Sinne einer herabgesetzten Kälteschmerzschwelle (CPT), sowie eine Hyperalgesie gegenüber Pinprick Reizung und eine erhöhte Detektionsschwelle mechanischer Reize (MDT) auf [76]. Im Rahmen einer Studie zur Veränderung der Schmerzwahrnehmung bei bestehender Depression, untersuchten Klauenberg et al. FMS Patienten mittels QST an der Handinnenfläche. Dabei ergab sich eine verminderte Sensibilität gegenüber der Wahrnehmung von aufeinanderfolgenden Temperaturveränderungen im Sinne eines erhöhten thermisch sensorischen Limens (TSL). Während alle weiteren thermischen QST Parameter gegenüber gesunden Kontrollen unverändert waren, ergab sich jedoch auch hier eine gesteigerte Druckempfindlichkeit. Auch die WUR der FMS Patienten war signifikant erhöht [77]. Abweichungen der Detektionsschwellen ergaben sich aus QST Studien an FMS Patienten der Arbeitsgruppe um Da Silva. Neben den thermischen Detektionsschwellen (CDT, WDT) waren auch die mechanische (MDT) und die Vibrationsdetektionsschwelle erhöht (VDT) [78]. Trotz teils entgegenstehender Ergebnisse, deutet die Studienlage eindeutig auf ein von gesunden Kontrollpopulationen abweichendes sensorisches Profil der FMS Patienten hin.

1.3 Thermische Grillillusion (TGI)

1.3.1 Erklärungen des Phänomens

Das Phänomen der Thermogrillillusion (*thermal grill illusion*, TGI) beschreibt eine starke, aber nicht zwangsläufig schmerzhafte Hitzeempfindung bei Applikation von nicht-noxischen Kältereizen alternierend im Verbund mit nicht-noxischen Wärmereizen. Zusätzlich können kalte Bereiche, meist an den Rändern der Extremität empfunden werden [79]. Häufig wird

zusätzlich ein Brenngefühl verspürt [80]. 1896 beschrieb Thunberg erstmals die TGI [81]. Seither wurden einige Theorien und Hypothesen zur Erklärung des Phänomens aufgestellt, welches unter anderem auch als Thunbergs Phänomen oder *synthetic heat* [82] bezeichnet wird. Kurze Zeit nach der Beschreibung durch Thunberg, führte Altrutz die Empfindung der TGI auf die Aktivierung von Wärmerezeptoren und die gleichzeitig paradoxe Aktivierung von Kälterezeptoren durch einen warmen Stimulus zurück [79]. In den darauffolgenden Jahren herrschte Unklarheit darüber, ob die Empfindung Hitze spezifisch ist, oder aber eine Mischempfindung aus kalten und warmen Reizen und ob es eine schmerzhaft empfundene Mischung ist [82-84]. 1994 fachten Craig und Bushnell mit ihrer Publikation in der Zeitschrift *Nature* das Interesse an diesem Forschungsgebiet erneut an. Craig und Bushnell zeigten, dass bei Auslösung des TGI Phänomens nahezu alle Probanden (zehn von elf) die Kombination von Temperaturreizen, welche einzeln appliziert warme bzw. kalte Empfindungen auslösten, als schmerzhaft empfanden [85]. Die neurophysiologischen Untersuchungen von Craig und Bushnell am Hinterhorn des Rückenmarks anästhesierter Katzen lieferten eine Theorie zum Phänomen der TGI, die von einer Desinhibition von nozizeptiven polymodalen spinothalamischen Neuronen durch Kälte vermittelnde Lamina-I-Neurone ausgeht. Die polymodalen spinothalamischen Neurone werden als HPC (*heat, pinch, cold*) Neurone bezeichnet, da sie auf noxische Hitzereize, stechende Reize und Kältereize antworten. Die Kälte vermittelnden spinothalamischen Lamina-I-Neurone werden als COLD-Neurone bezeichnet. Während die gemessene elektrische Aktivität sowohl der HPC- als auch der COLD-Neurone auf einen reinen Kältereiz hin stark ausgeprägt ist, unterscheidet sie sich deutlich von der Aktivität, die durch Stimulation mit dem Thermogrill hervorgerufen wird. Nach Craig und Bushnells Theorie führt ein durch alternierend warme und kalte Stäben vermittelter Thermogrillreiz zur Verschiebung des gemessenen elektrischen Aktivitätsprofils zu Gunsten der HPC-Neurone, die dann die charakteristischen, teils schmerzhaften Empfindungen vermitteln. Diese Theorie ist allerdings umstritten, denn sie kann die vor allem in neueren Studien gefundenen nicht-schmerzhaften Empfindungen der TGI nicht erklären [86, 87]. Zum derzeitigen Zeitpunkt wird der Mechanismus der TGI kontrovers diskutiert. Die uneinheitliche Methodik der publizierten Studien, beispielsweise bezüglich der gewählten Temperaturkombinationen oder des gewählten Untersuchungsareals, erschweren die Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse. Zusammenfassend lassen sie jedoch die Aussage zu, dass das komplexe Phänomen der TGI durch neuronale Verschaltungen auf zentraler

Ebene entsteht und eine wechselwirkungsähnliche Beziehung zwischen dem thermorezeptiven und nozizeptiven System aufzeigt [88-92].

1.3.2 Beteiligte Nervenfasern

Mehrere Nervenfaserklassen sind an der Entstehung der TGI beteiligt. Während die dünn myelinisierten A δ Fasern die Empfindung von nicht noxischen Kältereizen und frühem Schmerz vermitteln, dienen die unmyelinisierten C-Fasern als Afferenzen für die Empfindungen sowohl von Wärme, als auch von Hitze- und Kälteschmerz [93]. Fruhstorfer zeigte, dass nach ischämischer A-Faser-Nervenblockade die Empfindung der TGI unverändert blieb und lediglich die Komponente der Kälteempfindung verschwand. Daraus ergab sich die Hypothese, dass unmyelinisierte C-Fasern die Empfindung der TGI vermitteln [87]. Entgegen der Theorie von Craig und Bushnell postulierten sie keine Abhängigkeit der TGI Empfindung von der Aktivität Kälte-spezifischer A δ Afferenzen [87]. Campero identifizierte und charakterisierte in einer Mikroneurografie-Studie eine spezifische Population humaner C-Fasern, die sogenannten Typ 2-C-Fasern, die sowohl auf Abkühlung als auch auf Erwärmung reagieren [94]. Diesen bimodalen Typ 2-C-Fasern wird eine mögliche Rolle für die Empfindung der TGI zugesprochen [88, 95].

1.3.3 Charakteristika der TGI Empfindung

Seit der ersten Beschreibung der TGI haben zahlreiche Studien zur Charakterisierung des Phänomens beigetragen. So zeigte Leung, dass die Empfindung von Schmerz stärker war, wenn die Temperaturdifferenz zwischen den warmen und kalten Stäben vergrößert wurde [80]. Zudem zeigte sich eine dynamische Veränderung der Empfindungen über die Zeitdauer der Handauflage auf die Thermogrill-Platte. Demonstriert wurden einerseits eine Dynamik der Schmerzempfindung mit deren Eintritt erst 3s nach bzw. deren Abnahme 10s nach Kontakt [80]. Andererseits zeigte sich eine Dynamik der Kälteempfindung, denn diese nahm bei steigender Reizdauer über die Zeit ab [89].

1.3.4 Untersuchungen an Patientenpopulationen

Die TGI wurde bisher an einigen Patientenpopulationen untersucht. So wiesen Patienten mit Major Depression [96, 97] und Borderline Persönlichkeitsstörung [98] neben einer verringerten Kälte- und Hitzeempfindlichkeit auch eine verringerte Schmerzempfindung und ein vermindertes Gefühl von Unannehmlichkeit während der TGI auf. Im Fall der Major Depression stützt sich diese Beobachtung auf die Annahme, die Patienten befinden sich im

Zustand einer sogenannten Pseudohypoalgesie [97]. Eine Studie untersuchte den Einfluss trauriger Stimmung auf die Schmerzempfindung während der TGI [99]. Trotz teilweise widersprüchlicher Beobachtungen geben beide Studien den Hinweis auf eine Beteiligung von zentralen affektiven bzw. kognitiven Strukturen der Schmerzverarbeitung am Phänomen der TGI. In Untersuchungen an chronischen Schmerzpatienten waren Kälte- und Hitzeschmerzschwellen gegenüber gesunden Kontrollen unverändert, die Schmerz- und Hitzeempfindung und Unannehmlichkeit während der TGI waren vermindert [100]. Die Population der chronischen Schmerzpatienten setzt sich hierbei allerdings aus heterogenen Schmerzerkrankungen zusammen und beinhaltet auch Patienten unter langjähriger Opioidtherapie. Es sind bisher keine Ergebnisse von Untersuchungen der TGI an Patienten mit FMS dokumentiert.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der Studie war es, Assoziationen zwischen den Empfindungen von Kälte, Wärme, Unannehmlichkeit, Schmerz und Brenngefühl bei Kontakt mit der Thermogrillplatte (TGI-Platte, 20°C/40°C), mit der kalten 20°C-Platte bzw. der warmen 40°C-Platte und dem sensorischen Profil, erhoben mittels quantitativ sensorischer Testung (QST) bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) zu untersuchen.

Die Thermogrillillusion (TGI) beschreibt eine starke, nicht zwangsläufig schmerzhaftes Hitzeempfindung bei Kontakt mit einer, aus abwechselnd nicht-noxisch kalt (20°C) und nicht-noxisch warm (40°C) temperierten Stäben bestehenden Platte. Die Mechanismen der TGI sind bislang nicht vollständig geklärt. Aus vorangehenden Studien geht hervor, dass Veränderungen des sensorischen Profils im Sinne einer beeinträchtigten Temperatur- und Schmerzempfindung mit Veränderungen der TGI-Empfindungen einhergehen. Die QST stellt eine etablierte Methode zur Objektivierung des sensorischen Profils dar. Hierbei werden thermische sowie mechanische Detektions- und Schmerzschwellen in standardisierter Form bestimmt.

Bei Patienten mit FMS zeigten sich in vorangegangenen QST Untersuchungen sensorische Veränderungen, die nach derzeitigem Wissensstand zentrale und periphere Sensibilisierungsprozesse widerspiegeln. Auch pathologische Veränderungen von peripheren Afferenzen, insbesondere C-Fasern wurden beobachtet. Da sich die sensorischen Auffälligkeiten nicht bei allen, aber jeweils bei einem relevanten Anteil der FMS Patienten finden lassen, stellen FMS Patienten eine ideale Patientenpopulation dar, um Assoziationen zwischen der TGI und dem mittels QST erhobenen sensorischen Profil zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen zur Erforschung der neurophysiologischen Mechanismen der TGI beitragen sowie die mögliche Rolle der TGI in der Charakterisierung des FMS beleuchten.

Auf Basis der bestehenden Daten zur TGI wurden folgende Studienhypothesen aufgestellt:

- 1) Zeichen für eine zentrale Sensibilisierung (gesteigerte Wind-Up Ratio (WUR) und mechanische Hyperalgesie) sind positiv mit der TGI assoziiert.
- 2) Einschränkungen in den thermischen Detektionsschwellen (CDT, WDT) gehen mit reduzierten Empfindungen bei der TGI einher.
- 3) Eine gesteigerte Empfindung von Kälte ist positiv mit der TGI assoziiert.

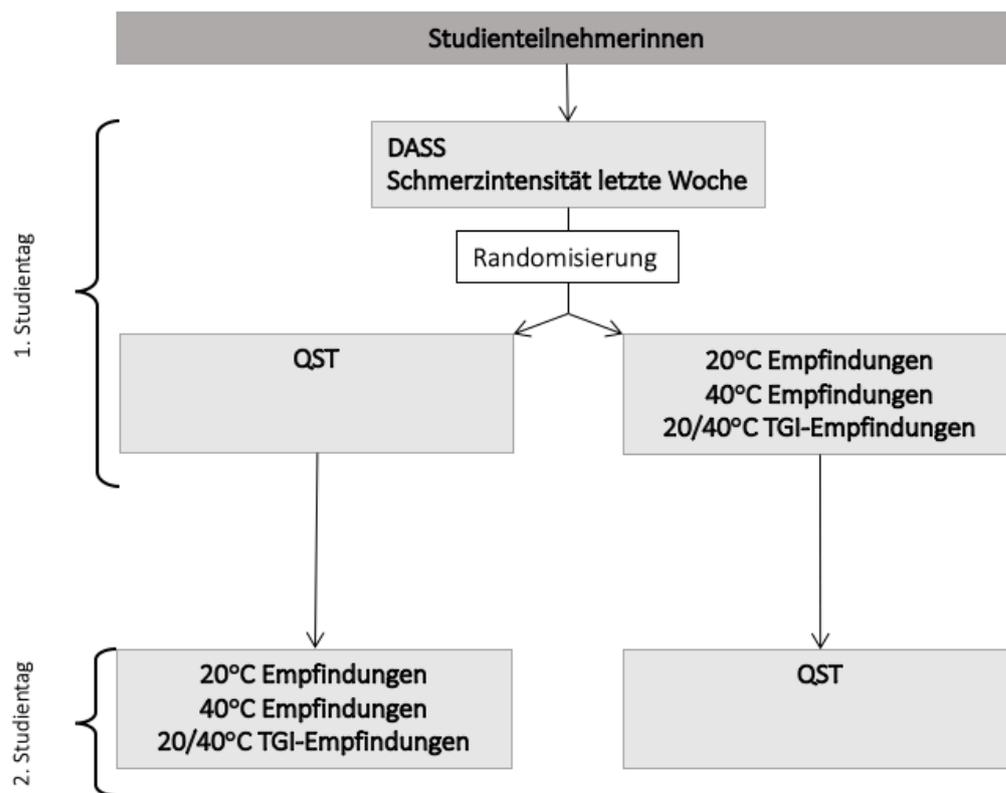
Um diesen Fragestellungen nachzugehen, wurden 40 Patientinnen mit FMS an der Handinnenfläche der dominanten Hand auf ihre Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-, 40°C- bzw. TGI-Platte sowie auf ihr sensorisches Profil, erhoben mittels QST untersucht. Zwischen den Untersuchungen lagen jeweils mindestens zwei bis maximal vier Tage, um sequentiell bedingte Effekte zu verhindern. Die Empfindungen von Kälte, Wärme, Unannehmlichkeit, Schmerz und Brenngefühl wurden anhand von Bewertungen auf der numerischen Rating Skala (NRS) erhoben. Die standardisierte QST Testbatterie beinhaltetete 13 Parameter zur Erhebung thermischer und mechanischer Detektions- und Schmerzschwellen. Als Kovariaten wurden Alter, Schmerzdauer, aktuelle Medikation und durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche vor Studienbeginn erhoben. Weitere Kovariaten waren der Grad von Depression, Angst und Stress auf der Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS) sowie der Grad der Schmerzchronifizierung nach Gerbershagen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

An 40 Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) wurden Empfindungen bei Kontakt der dominanten Handinnenfläche mit der Thermogrillplatte (TGI-Platte, 20/40°C), Empfindungen bei Kontakt mit einer 20°C-Platte und Empfindungen bei Kontakt mit einer 40°C-Platte sowie das sensorische Profil mittels quantitativ sensorischer Testung (QST) im Bereich des Thenars der dominanten Hand erhoben und die Assoziationen dieser Empfindungen untersucht. Zwischen der Erhebung der TGI-Empfindungen und der QST lagen mindestens zwei bis maximal vier Tage, um sequentiell bedingte Effekte zu vermeiden. Die Reihenfolge der Untersuchungen wurde randomisiert, sodass bei gleich vielen Patientinnen jeweils am ersten Studientag die TGI-Testung und am zweiten Studientag die QST beziehungsweise in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt wurde.

Abbildung 1: Studiendesign



DASS: Depressions-Angst-Stress-Skala; QST: quantitativ sensorische Testung; TGI: Thermogrillillusion.

3.2 Studienzeitraum

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum von Oktober 2018 bis Oktober 2019. Die letzte Untersuchung fand am 22.03.2019 statt.

3.3 Studienort

Alle Untersuchungen wurden im selben Raum der Interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) in der Pettenkoferstraße 8a in 80336 München durchgeführt.

3.4 Patientenpopulation

In die Studie wurden 40 Patientinnen mit FMS eingeschlossen. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt.

3.4.1 Einschlusskriterien

- FMS Diagnose gemäß Kriterien der aktuellen AWMF-Leitlinie
- Weibliches Geschlecht

-
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
 - Gute Deutschkenntnisse
 - Schriftliche Einwilligung

3.4.2 Ausschlusskriterien

- Maligne, rheumatoide oder chronisch entzündliche Erkrankungen
- Schwere oder mittelgradige Depression bzw. ein Wert < 13 in der Subskala „Depression“ der Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS)
- Andere schwere psychische Erkrankungen
- Akutes Krankheitsgeschehen
- Bestehende Schwangerschaft
- Neuropathie oder Polyneuropathie anderer Genese
- Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten
- Allergie gegen Nickel oder Kupfer

3.5 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte über Aushänge sowie bei Informationsveranstaltungen in der interdisziplinären Schmerzambulanz bzw. der Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation am Campus Innenstadt des Klinikums der Universität München (LMU). Zudem über telefonische Kontaktaufnahme mit Patientinnen der Tagesklinik für Fibromyalgie der Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation am Campus Innenstadt des Klinikums der Universität München (LMU). Zusätzlich wurde ein Aufruf per E-Mail über den LMU Infodienst versendet. Zur Klärung einer möglichen Studienteilnahme wurde mit jeder Patientin ein ausführliches Anamnesegespräch geführt. Hierbei wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt.

3.6 Randomisierung

Für die randomisierte Zuordnung der Patientinnen zu Patientenidentifikationsnummer (Patienten-ID) und Untersuchungsreihenfolge wurde ein frei zugängliches Softwareprogramm (<http://www.randomizer.org>) genutzt. Die verdeckte Zuteilung der Untersuchungsreihenfolge erfolgte unter Einsatz von blickdichten, versiegelten Umschlägen, welche mit der fortlaufenden Patienten-ID beschriftet waren und die Information der Untersuchungsreihenfolge enthielten. Die Vorbereitung und Aufbewahrung dieser Umschläge

erfolgte durch ein unabhängiges Forschungsmitglied. Unmittelbar vor dem ersten Untersuchungstermin wurde der entsprechende, mit der fortlaufenden Patienten-ID beschriftete Umschlag vom Untersucher geöffnet und die darin genannte Untersuchung durchgeführt.

3.7 Zielgrößen

3.7.1 Testbatterie der QST

Die QST dient der Untersuchung der Hautsensibilität und Erstellung eines sensorischen Profils mittels Bestimmung thermischer und mechanischer Detektions- und Schmerzschwellen. Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) stellt ein standardisiertes Protokoll mit genauen Handlungsanweisungen für den Untersucher zur Verfügung [101], welches in der vorliegende Studie eingesetzt wurde. Durch das Einhalten des Wortlauts der Handlungsanweisungen wird eine standardisierte Erklärung des Ablaufs für alle Patienten sichergestellt. Für alle Messungen wurde die Handinnenfläche der dominanten Hand im Bereich des Thenars gewählt.

3.7.1.1 Thermische Detektions- und Schmerzschwellen (CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, PHS)

Die Bestimmung der thermischen Schwellen erfolgte mit dem Computer gesteuerten Thermotester *Thermal Sensory Analyzer II* (TSA II, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel). Eine Peltier-Thermode mit 3x3 cm Kontaktfläche wurde auf das Untersuchungsareal platziert. Der TSA II generiert die thermischen Reize wie Wärme, Kälte, Hitze- und Kälteschmerz und erfasst quantitativ die Funktion von dünn myelinisierten A-Fasern und unmyelinisierten C-Fasern. Ermittelt wurden die Kälte- und Wärmedetektionsschwelle (CDT, WDT), die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle (CPT, HPT) sowie die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) und die Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS). Die Ausgangstemperatur der Thermode liegt bei 32°C. Minimal- und Maximaltemperatur liegen im nicht-noxischen Bereich bei 0°C bzw. 50°C.

Vor jeder Testung erfolgte zunächst eine ausführliche Erklärung des Testablaufs und Demonstration der Thermode. Dem Patienten war es bei keiner der Untersuchungen möglich, den Bildschirm und somit die tatsächliche Temperatur der Thermode einzusehen.

Begonnen wurde jeweils mit der Ermittlung der Kälte-detektionsschwelle (CDT). Hierbei startete die Thermode bei einer Ausgangstemperatur von 32°C und kühlte mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s die Haut des Patienten ab. Der Patient erhielt die Anweisung

„sofort Bescheid zu geben, sobald er eine Abkühlung spürt“ [101] und der Untersucher betätigte die Stopp-Taste. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt.

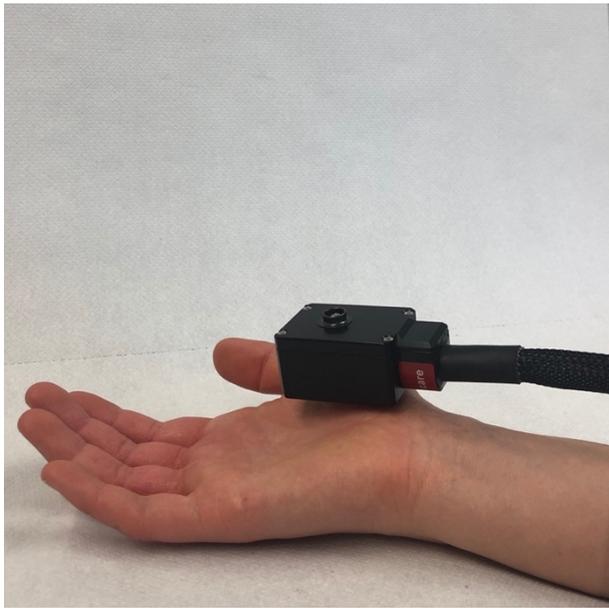
Anschließend folgte die Ermittlung der Wärmedetektionsschwelle (WDT). Hierbei startete die Thermode bei einer Ausgangstemperatur von 32°C und erwärmte mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s die Haut des Patienten. Der Patient erhielt die Anweisung *„sofort Bescheid zu geben, sobald er eine Erwärmung spürt“* [101] und der Untersucher betätigte die Stopp-Taste. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt.

Daraufhin erfolgte die Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL). Hierbei startete die Thermode bei einer Ausgangstemperatur von 32°C und bot dem Patienten dann aufeinanderfolgende, alternierende kalte und warme Temperaturreize. Der Patient wurde vorher nicht über die Richtung der Temperaturveränderung informiert und erhielt die Anweisung *„sofort Bescheid zu geben, sobald er eine Temperaturveränderung wahrnimmt und dazu zu sagen, ob er die Veränderung in Richtung warm oder kalt empfindet“* [101]. Zwischen den Temperaturänderungen kehrte die Thermode hierbei nicht zur Ausgangstemperatur zurück. Eine paradoxe Hitzeempfindung (PHS) wurde dokumentiert, falls der Patient bei einer Veränderung des Temperaturreizes in Richtung kalt die Empfindung *„warm“* äußerte.

Im Anschluss erfolgte die Bestimmung des Schwellenwerts für Kälteschmerz (CPT). Hierbei startete die Thermode bei einer Ausgangstemperatur von 32°C und kühlte mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s die Haut des Patienten ab. Der Patient erhielt die Anweisung *„sofort Bescheid zu geben, sobald er zusätzlich zur Empfindung von Kälte, eine brennende, stechende, bohrende oder ziehende Empfindung spürt“* [101] und der Untersucher betätigte die Stopp-Taste. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt.

Als letzte thermische Testung erfolgte die Bestimmung des Schwellenwerts für Hitzeschmerz (HPT). Hierbei startete die Thermode bei einer Ausgangstemperatur von 32°C und erwärmte mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s die Haut des Patienten. Der Patient erhielt die Anweisung *„sofort Bescheid zu geben, sobald er zusätzlich zur Empfindung von Hitze, eine brennende, stechende, bohrende oder ziehende Empfindung spürt“* [101] und der Untersucher betätigte die Stopp-Taste. Auch dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt. Die thermischen Schwellen ergaben sich jeweils aus dem Mittelwert der drei entsprechenden dokumentierten Schwellenwerte.

Abbildung 2: Thermische quantitativ sensorische Testung (QST)



Bestimmung der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen: Die 3x3 cm große Kontaktfläche der Thermode wird im Untersuchungsareal im Bereich des Thenars der dominanten Handinnenfläche platziert.

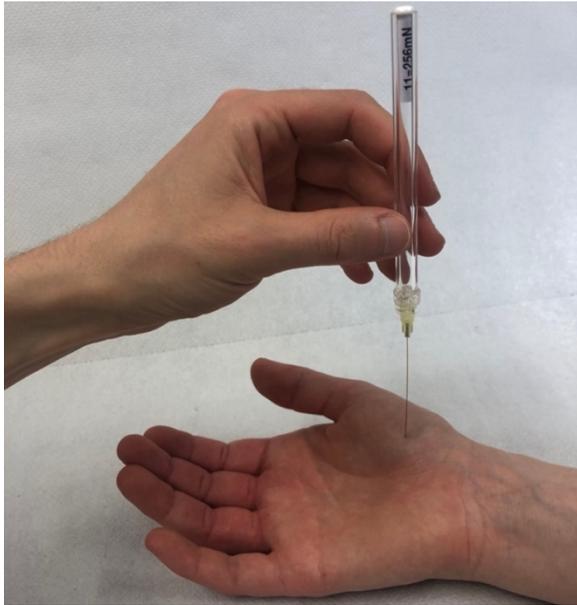
3.7.1.2 Taktile Detektionsschwelle (MDT)

Die taktile Detektionsschwelle (MDT) wird mittels von Frey-Filamenten (MARSTOCKnervtest, Marburg, Deutschland) ermittelt. Die Glasfaserfilamente besitzen unterschiedliche Durchmesser und wirken somit mit unterschiedlichen Intensitäten (0,25 mN, 0,5 mN, 1 mN, 2 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64mN, 128mN, 256 mN) auf die Hautoberfläche ein [101]. Die Kontaktfläche beläuft sich bei allen Filamenten auf die Größe von 1mm². Die abgerundete Spitze verhindert die Aktivierung von Nozizeptoren. Die Anwendung erfolgt durch senkrecht aufbringen auf die Haut des Patienten.

Begonnen wurde jeweils mit der Kraft von 16mN. In absteigender Reihenfolge wurden die Filamente auf die Haut aufgebracht, bis der Patient den Berührungsreiz zum ersten Mal nicht mehr spürte. Dieser Wert wurde als erster unterschwelliger Reiz dokumentiert. Anschließend wurde die Untersuchung mit Filamenten aufsteigender Intensität fortgesetzt, bis der Patient den Berührungsreiz zum ersten Mal wieder spürte. Dieser Wert wurde als erster überschwelliger Reiz dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde fortgesetzt bis insgesamt fünf unterschwellige und fünf überschwellige Werte bestimmt wurden.

Die Anweisung an den Patienten lautete „*bitte sehen sie zu keinem Zeitpunkt des Tests auf das untersuchte Hautgebiet. Bitte sagen Sie Ja, sobald Sie eine Berührung wahrnehmen*“ [101].

Abbildung 3: Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT)



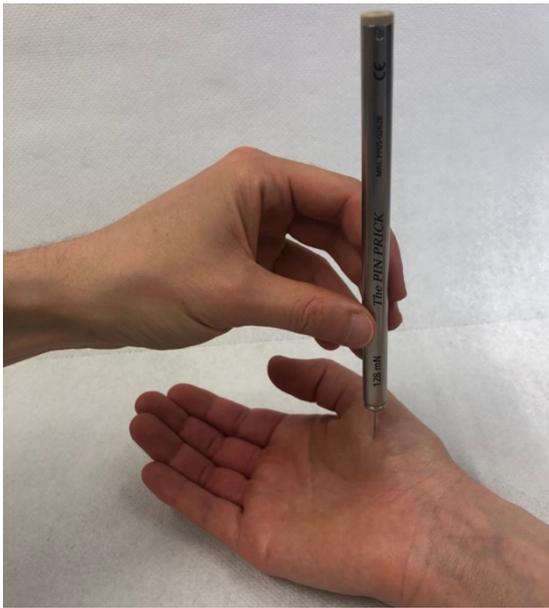
Bestimmung der MDT durch Aufbringen der von Frey-Filamente (hier beispielhaft 256 mN) im Untersuchungsareal im Bereich des Thenars der Handinnenfläche der dominanten Hand.

3.7.1.3 Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Die mechanische Schmerzschwelle (MPT) wurde mittels Pinprick-Stimulatoren (Department of Physiology, Mainz, Deutschland) ermittelt. Es handelt sich um Nadelreizstimulatoren mit unterschiedlichen Intensitäten (8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN, 512 mN) sowie einer flachen Kontaktfläche von 0,25 mm Durchmesser. Die Anwendung erfolgte durch senkrecht aufbringen auf der Haut des Patienten mit einer Kontaktzeit von einer Sekunde. Begonnen wurde jeweils mit der Kraft von 8 mN. In aufsteigender Reihenfolge wurden die Pinprick-Stimulatoren auf die Haut aufgesetzt, bis der Patient erstmals eine spitze Empfindung äußerte. Dieser Wert wurde als erster überschwelliger Reiz dokumentiert. Anschließend wurde die Untersuchung mit Pinprick-Stimulatoren absteigender Intensität fortgesetzt, bis der Patient zum ersten Mal eine stumpfe Empfindung äußerte. Dieser Wert wurde als erster unterschwelliger Reiz dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde fortgesetzt bis insgesamt fünf unterschwellige und fünf überschwellige Werte bestimmt wurden.

Der Patient wurde angewiesen „sagen Sie bitte spitz, wenn Sie nicht nur eine Berührung, sondern zusätzlich eine spitze, pieksende oder stechende Empfindung wahrnehmen. Sagen Sie stumpf, wenn Sie nur eine Berührung wahrnehmen“ [101].

Abbildung 4: Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT)



Bestimmung der MPT durch Aufbringen der Pinprick-Stimulatoren (hier beispielhaft 128 mN) im Untersuchungsareal im Bereich des Thenars der Handinnenfläche der dominanten Hand.

3.7.1.4 Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und dynamisch-mechanischen Allodynie (DMA)

Die Bestimmung der MPS wurde mit denselben Pinprick Stimulatoren mit einer Kraft von 8 mN bis 512 mN durchgeführt. Jeder Pinprick wurde je fünf Mal nach einem vorgegebenen, für den Patienten nicht durchschaubaren Schema in einer balancierten Reihenfolge auf die Haut aufgebracht. Zur Bestimmung der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA) wurde ein Set aus drei Stimulatoren für leichte Berührungen eingesetzt. Ein Wattebausch mit einer Kraft von annähernd 3 mN, einem an einer elastischen Plastikhalterung befestigten Wattestäbchen mit einer Kraft von annähernd 100 mN und einem standardisierten Pinsel (Marke) mit einer Kraft von 200-400 mN. Die drei Stimulatoren für leichte Berührungen wurden mit einer einzelnen, streichenden Bewegung über eine Länge von ungefähr 1-2 cm auf der Haut appliziert. Insgesamt setzte sich das Schema also aus einer Serie fünf Mal zehn, in balancierter Reihenfolge applizierter Reize durch Pinprick Stimulatoren bzw. durch Stimulatoren für leichte Berührungen zusammen. Der Patient wurde gebeten die Schmerzintensität der einzelnen Reize auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) mit einer Zahl zwischen 0 und 100 zu bewerten. Dabei wurde jede spitze, piksende, stechende oder brennende Empfindung als eine schmerzhaft empfundene Empfindung definiert, die mit einem Wert größer als 0 bezeichnet werden sollte. Dabei bedeutete 0 kein Schmerz und 100 der für den Patienten maximal vorstellbare

Schmerz. Der Patient wurde angewiesen, zu keinem Zeitpunkt des Tests auf das untersuchte Hautareal zu sehen [101].

Abbildung 5: Stimulatoren für leichte Berührungen zur Bestimmung der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA)



Ein Wattestäbchen an einer elastischen Plastikhalterung, ein Wattebausch und ein Pinsel als Stimulatoren für leichte Berührungen zur Bestimmung der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA).

3.7.1.5 Wind-Up Ratio (WUR)

Die Wind-Up Ratio (WUR) ergibt sich aus dem Quotienten der angegebenen Schmerzintensität eines einzelnen Nadelreizes und der Schmerzintensität zehn aufeinanderfolgender Nadelreize. Für die Testung wurde ein Pinprick Stimulator mit der Kraft von 256 mN eingesetzt. Die Reizserie wurde mit einer Frequenz von 1 Hz innerhalb eines Hautareals von 1 cm² appliziert. Der Patient wurde aufgefordert die Schmerzintensität des Einzelreizes, sowie der Reizserie auf einer NRS mit einer Zahl zwischen 0 und 100 zu bewerten. Dabei bedeutete 0 kein Schmerz und 100 der für den Patienten maximal vorstellbare Schmerz. Die Testung wurde drei Mal im Abstand von mindestens 10 s wiederholt. Die Berechnung der WUR setzte sich zusammen aus dem Quotienten des Mittelwertes der zehn aufeinanderfolgenden Nadelreize und des Mittelwertes der einzelnen Nadelreize.

3.7.1.6 Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)

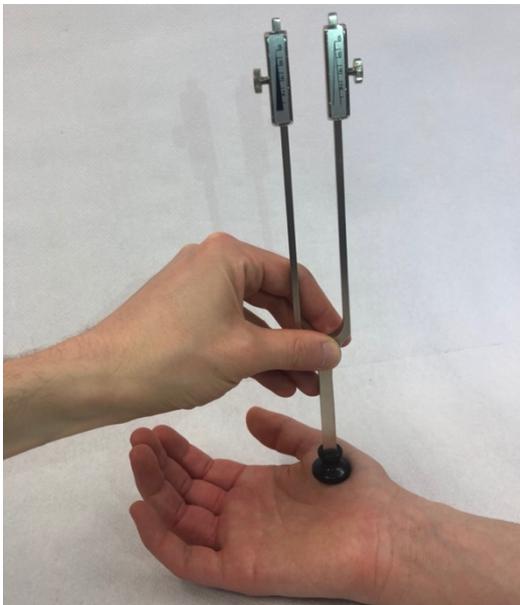
Die Bestimmung der VDT erfolgte nach zwei unterschiedlichen Methoden.

Zunächst wurde die Detektionsschwelle für Vibration (VDT_{Limit}) nach der sogenannten Limits Methode mittels einer Rydel-Seiffer Stimmgabel ermittelt. Diese wurde auf die Handinnenfläche im Bereich des Thenar des Patienten aufgebracht und vibrierte mit einer

Frequenz von 64 Hz. Der Patient wurde aufgefordert, sofort Bescheid zu geben, sobald er die Vibration nicht mehr wahrnehme. Die Vibrationsstärke wurde von der geeichten Messskala zwischen 0 und 8 abgelesen. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert gebildet und in Achteln $[x/8]$ dokumentiert.

Anschließend erfolgte die Bestimmung der Detektionsschwelle für Vibration (VDT_{Level}) nach der sogenannten Levels Methode anhand eines Computer-gesteuerten Vibratometers (VSA-3000, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel). Der Patient platzierte seine dominante Hand im Bereich des Thenar auf dem Vibrationspin. Dieser umfasste eine Stimulationsfläche von $1,22 \text{ cm}^2$ und vibrierte mit einer Frequenz von 100 Hz im Bereich von 0-100 microns. Nach der Levels Methode wurde solange ein ansteigender Vibrationsreiz appliziert, bis der Patient angab diesen wahrzunehmen. Anschließend wurde der Vibrationsreiz um die Hälfte seiner Intensität gesenkt, bis der Patient diesen nicht mehr wahrnahm. Der dokumentierte Messwert ergab sich aus dem Mittelwert der Vibrationsintensitäten mit dem geringsten Abstand die eine ja bzw. eine nein Antwort auslösten.

Abbildung 6: Bestimmung der Vibrationsdetektionsschwelle nach der Limits Methode (VDT_{Limit})



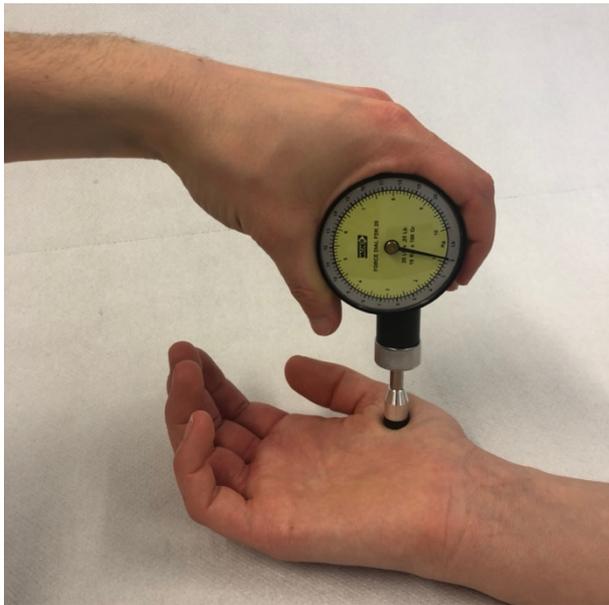
Bestimmung der VDT_{Limit} durch Aufsetzen der Rydel-Seiffer Stimmgabel im Untersuchungsareal im Bereich des Thenars der Handinnenfläche der dominanten Hand.

3.7.1.7 Druckschmerzschwelle (PPT)

Die letzte Untersuchung der QST Testbatterie stellt die Bestimmung der Druckschmerzschwelle dar. Diese erfolgt mit einem Druckalgometer (FDN200, Wagner Instruments, USA), einem stumpfen mechanischen Stimulator mit einer Kontaktfläche von 1

cm² und applizierbarer Kraft bis zu 10 kg bzw. 1000 kPa. Das Druckalgometer wurde über der Thenarmuskulatur aufgesetzt und mit kontinuierlich aufsteigender Intensität (0,5 kg/s entsprechend 50 kPa/s) wurde Druck ausgeübt, bis der Patient angab zusätzlich zur Empfindung von Druck eine brennende, stechende, bohrende oder ziehende Empfindung wahrzunehmen. Die Messung wurde dreimal wiederholt und aus den abgelesenen Druckwerten wurde der Mittelwert gebildet.

Abbildung 7: Bestimmung der Druckschmerzschwelle (PPT)



Bestimmung der Druckschmerzschwelle (PPT) durch Aufbringen des Druckalgometers im Untersuchungsareal im Bereich des Thenars der Handinnenfläche der dominanten Hand.

3.7.2 Empfindungen bei Kontakt mit der kalten (20°C), warmen (40°C) bzw. TGI (20°C/40°) Platte

Das Phänomen der Thermischen Grillillusion (TGI) beschreibt eine Empfindung von starker Hitze. Teilweise, aber nicht zwingendermaßen wird diese als schmerzhaft wahrgenommen und häufig geht eine vorübergehende Empfindung von Kälte voraus [79]. Die TGI wird durch eine Kombination von nicht-noxischen, warmen und kalten Temperaturreizen ausgelöst. Die Testung der TGI erfolgte nach einem aus vorangegangenen Studien bewährten Vorgehen [88, 95]. Die Testung erfolgte durch einen Untersucher. Zunächst wurden die Patienten über die Bewertung Ihrer Empfindungen mittels numerischen Rating-Skalen (NRS) und über die Ungefährlichkeit der Untersuchung informiert. Die Verwendung des Ausdrucks „Thermogrill“ wurde dabei stets vermieden, um eine mögliche Beeinflussung der Empfindungen zu vermeiden. Die Patienten wurden gebeten die Innenfläche ihrer dominanten Hand auf die

jeweils vom Untersucher vorgegebene Platte aufzulegen und anschließend ihre Empfindungen mittels der NRS des verwendeten Fragebogens zu bewerten. Für die Testung der Empfindungen bei Handauflage wurden unterschiedliche Temperatureinstellungen der Platten verwendet. Diese bestehen aus 15 quer zueinander angeordneten 1 cm breiten und 14 cm langen Metallstreben, die mit Wasser durchströmt werden, wodurch sich ihre Temperatur regulieren lässt (Abbildung 8). Der Untersuchungsablauf bestand aus drei identischen Durchgängen, die jeweils drei unterschiedliche Einstellungen der Platten beinhalteten. Dafür nahmen entweder alle Stäbe der Platte dieselbe Temperatur an (20°C bei Test der Kälteempfindungen, 40°C bei Test der Warmempfindungen) oder die Stäbe waren abwechselnd 20°C bzw. 40°C temperiert um die Empfindungen während der TGI zu erheben. Für jede Einstellung wurde dem Patienten der gleiche Fragebogen vorgelegt und die Angaben des Patienten wurden vom Untersucher eingetragen, während die Hand des Patienten auf der Platte lag. Der Untersucher fragte anhand des Fragebogens die Empfindung von Kälte, Wärme/Hitze (NRS 0-100, 0 = neutral und 100 = stärkste vorstellbare Kälte bzw. Hitze), Unannehmlichkeit (NRS 0-100, 0 = nicht und 100 = äußerst unangenehm), Schmerzhaftigkeit (NRS 0-100, 0 = nicht und 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz) und das Brenngefühl (dichotom ja/nein) ab. Einstellung 1 fragte die Empfindungen bei Auflage der Hand auf eine 20°C temperierte Platte ab. Einstellung 2 bei Auflage der Hand auf eine 40°C temperierte Platte und Einstellung 3 bei Auflage der Hand auf eine abwechselnd, teils auf 20°C, teils auf 40°C temperierte TGI-Platte. Jeder Temperaturreiz wurde für 20 s mit einer Pause von mindestens fünf Minuten präsentiert. Vor jeder dieser Einstellungen wurde der Patient angewiesen seine Hand ebenfalls für 20 s auf einer Kontroll-Platte von 32°C zu legen, um sie auf immer dieselbe Ausgangstemperatur zu bringen. Einstellung 2 (40°C) und 3 (20/40°C) wurden dabei auf derselben Platte präsentiert, während Einstellung 1 (20°C) sowie die Kontrolleinstellung (32°C) jeweils eigenen Platten zugewiesen waren. Die Patienten wurden vor der Testung weder über die Reihenfolge der applizierten Temperaturreize, noch über das Phänomen der TGI informiert.

Abbildung 8: Foto der Platte zur Testung der Empfindungen bei Handauflage



15 quer zueinander angeordnete, je 1cm breite und 14cm lange Metallstäbe bilden eine Platte als Kontaktfläche zur Handauflage. Durchsichtige Schläuche speisen 20°C-kalt bzw. 40°C-warm oder 32°C-neutral temperiertes Wasser in die Stäbe ein. Ein Thermostat (oberhalb der Platte anliegend) ist über Drähte mit einzelnen Stäben verbunden und dient der Temperaturanzeige.

3.8 Kovariaten

3.8.1 Soziodemographische und schmerzdiagnostische Daten

Das Alter, die Schmerzdauer, die aktuelle Medikation und die Schmerzintensität in der letzten Woche wurden aus den Patientenakten extrahiert und am ersten Untersuchungstag mit den Angaben des Patienten abgeglichen. Am ersten Untersuchungstag wurde anhand der numerischen Ratingskala (NRS, 0 = kein Schmerz; 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) die durchschnittliche Schmerzintensität in der letzten Woche erfasst.

3.8.2 DASS

Der Grad der Depressions-, der Angst- und der Stress-assoziierten Symptomatik wurde am ersten Untersuchungstag mittels der Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS) erfasst. Diese objektiviert die drei Subskalen „Depression“, „Angst“ und „Stress“ mit jeweils sieben Fragen. Die DASS ist Teil des Deutschen Schmerzfragebogens, welcher von der Deutschen Schmerzgesellschaft (DGSS) zur Anamnese chronischer Schmerzpatienten herausgegeben wird und steht lizenzfrei zur Verfügung. Die Skala stellt eine Screening Methode zur Depressionsdiagnostik dar und ermöglicht anhand der ermittelten Werte eine Einteilung nach Schweregrad [102].

3.8.3 Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen

Der Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen wurde aus den Patientenakten entnommen. Dieser wird auch als Mainzer Schmerz Stadienmodell (MPSS) bezeichnet und unterscheidet drei Stufen der Schmerzchronifizierung (I = geringer, II = mittlerer, III = hoher Chronifizierungsgrad). Von der Deutschen Schmerzgesellschaft (DGSS) wird er zur Kategorisierung chronischer Schmerzkrankheiten empfohlen [103]. Der Chronifizierungsgrad ergibt sich aus einer Schmerzanamnese, bestehend aus zehn Fragen. Berücksichtigt werden die zeitlichen und räumlichen Aspekte des Schmerzes auf einen vierwöchigen Zeitraum bezogen. Außerdem fließen das Medikamenteneinnahmeverhalten und die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems auf die gesamte Lebenszeit bezogen mit ein [104].

3.9 Biometrie

Fallzahlschätzung:

Die Fallzahl wurde so gewählt, um einen Unterschied von einer Standardabweichung der untersuchten Zielgrößen bei einem Subgruppenverhältnis von 33% zu 66% auf einem Signifikanzniveau von 5% bei einer Power von 80% nachzuweisen. Gruppenunterschiede von unter einer Standardabweichung werden als klinisch nicht relevant erachtet. Die Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics 25.0).

Datenanalyse:

Die Zielgrößen wurde anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Entsprechend dem QST-Analyseprotokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) wurden alle QST Zielgrößen (ausgenommen der CPT, HPT, PHS und VDT_{Limit}) zur Annäherung an die Normalverteilung logarithmisch transformiert. Die Verteilungen zahlreicher kontinuierlicher Variablen ergaben auch nach logarithmischer Transformation Abweichungen von der Normalverteilung. Entsprechend werden die Daten in der deskriptiven Statistik anhand von Median und Interquartilsabstand beschrieben. Kategoriale Zielgrößen werden anhand ihrer absoluten und relativen Häufigkeit beschrieben. Es erfolgte eine explorative Analyse der Assoziationen zwischen den TGI-Empfindungen und den Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C- bzw. 40°C-Platte sowie mit den QST-Parametern. Weiterhin erfolgte eine Assoziationsanalyse zwischen den TGI-Empfindungen untereinander. Die Assoziationsanalysen wurden mittels generalisierter linearer Modelle (GLM) durchgeführt. Die TGI-Empfindungen wurden als abhängige Variable analysiert. Die Assoziationsanalysen wurden im Fall metrischer abhängiger Variablen mit einer Identitäts-

Linkfunktion und im Fall dichotomer abhängiger Variablen mit einer Logit-Linkfunktion durchgeführt. Die Assoziationsmaße (Regressionskoeffizienten (β) für metrische und Odds-Ratios (OR) für dichotome Regressanden) wurden mit und ohne Adjustierung für die Kovariaten Alter, Subskala „Depression“ der DASS, Subskala „Angst“ der DASS, Subskala „Stress“ der DASS und Schmerzintensität der letzten Woche berechnet. Bei sich gegenseitig ausschließenden Kategorien einer dichotomen abhängigen und einer dichotomen unabhängigen Variable wurde der Fisher-Test verwendet und keine adjustierte Analyse vorgenommen, da in derartigen Fällen keine Berechnung mittels GLM möglich ist. Eine Adjustierung für Schmerzdauer und Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen wurde nicht vorgenommen, um eine Überadjustierung für direkte Ursachen der sensorischen Veränderungen zu vermeiden [105]. Dies stützt sich auf die Annahme, dass sich neuroplastische Veränderungen, welche sich in der sensorischen Wahrnehmung niederschlagen im Verlauf der Fibromyalgieerkrankung manifestieren. Aufgrund des explorativen Studiendesigns, werden p-Werte ohne Adjustierung für multiples Testen angegeben. Eine Paradoxe Hitzeempfindung (PHS), die Warmempfindung bei Kontakt mit der 20°C-Platte und die Kalt- sowie Schmerzempfindung bei Kontakt mit der 40°C-Platte traten zu selten auf, um deren Zusammenhang mit den TGI-Empfindungen zu untersuchen. Eine dynamisch mechanische Allodynie (DMA) zeigte sich in sehr geringer Ausprägung (< 2 auf der numerischen Ratingskala (NRS) von 0 – 100) bei neun Patientinnen. Daher konnte nur der Einfluss des Vorhandenseins dieser geringen DMA, nicht aber deren Ausprägung auf die TGI-Empfindungen untersucht werden. Die WUR wurde zunächst als kontinuierliche Variable analysiert und anschließend als dichotome Variable unter Verwendung des Cut-off-Werts bei einer WUR $> / \leq 2,5$. Dieser Cut-off-Wert hat sich bereits in vorangehenden Studien an chronischen Schmerzpatienten bewährt [106] und entspricht dem Erwartungswert der WUR bei gesunden Frauen [71, 107].

3.10 Ethik

Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (aktualisierte Version, Seoul 2008) [61]. Ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München (Projektnummer 18-853) liegt vor. Die Patientinnen wurden in schriftlicher und mündlicher Form über Studiendesign und Studienmethodik aufgeklärt. Sowohl Die Untersuchung der TGI als auch die Erhebung des sensorischen Profils mittels QST stellen nicht invasive Methoden dar. Daher waren keine

Risiken, Nachteile für die Gesundheit oder Nebenwirkungen zu erwarten. Alle Patientinnen nahmen freiwillig an der Studie teil und willigten vor Studienbeginn schriftlich ein. Den Patientinnen stand es zu jedem Zeitpunkt frei, ihre Teilnahme ohne die Angabe von Gründen zu beenden. Nach Teilnahme an beiden Untersuchungsterminen erhielten die Teilnehmerinnen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 80 Euro. Geldgeber war die Friedrich-Baur-Stiftung der Medizinischen Fakultät der LMU.

3.11 Datenschutz

Personenbezogene Daten der Patientinnen wurden in verschlüsselter Form verwahrt. Den Verschlüsselungscode bildete eine fortlaufende Patienten-Identifikationsnummer (Patienten-ID). Um eine Verknüpfung der Fragebogendaten mit Informationen aus der Patientenakte zu ermöglichen, wurden die Daten unter strikter Einhaltung aller entsprechenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen pseudonymisiert. Die Identifikationsdatei der Teilnehmerinnen und die Informationsdateien wurden getrennt voneinander aufbewahrt. Zugang zur Identifikationsdatei hatten ausschließlich der Studienleiter und von ihm beauftragte Vertreter. Eine Entschlüsselung ist gegebenenfalls hinsichtlich versicherungsrelevanter Sachverhalte zu gewährleisten.

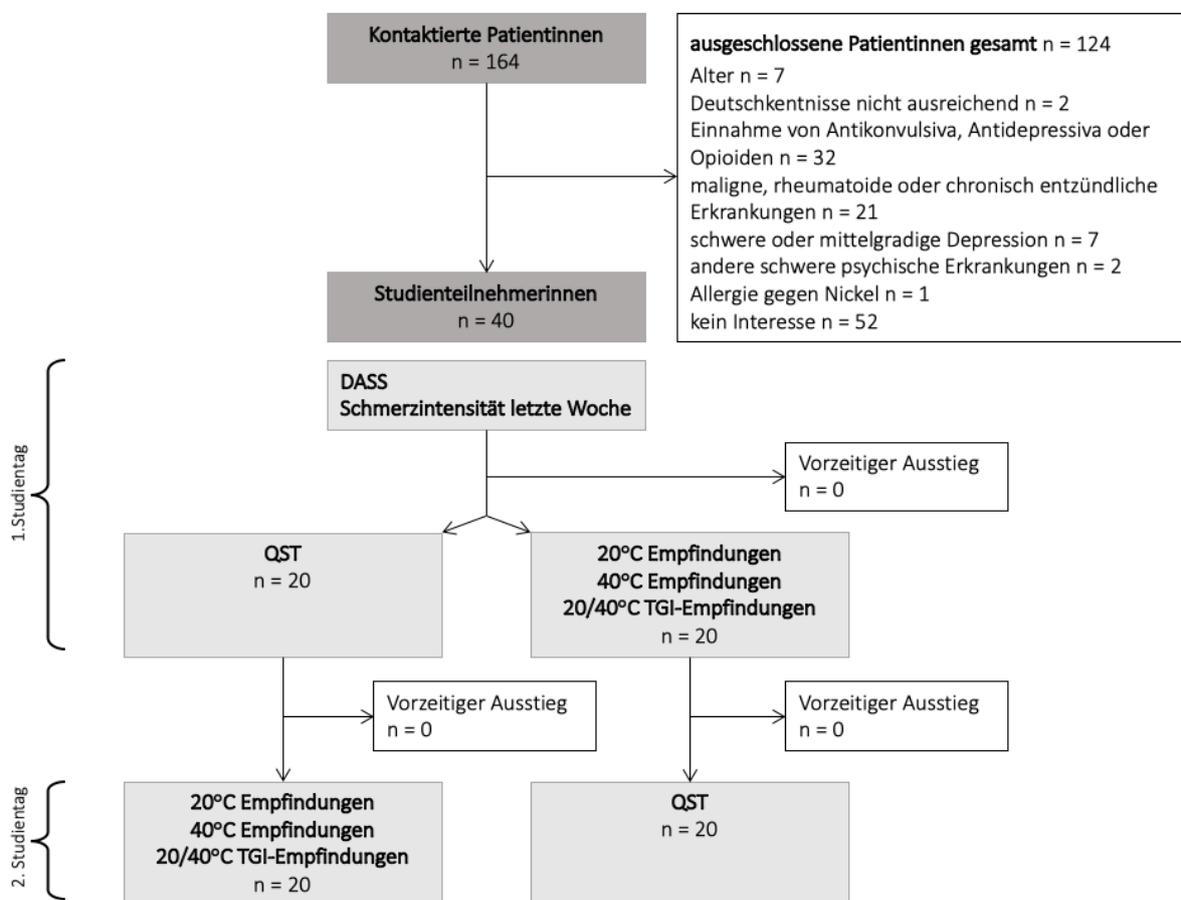
Die sichere Aufbewahrung der Studiendokumente erfolgte für den Zeitraum der Studie, sowie für den gesetzlich vorgesehenen Zeitraum nach Studienende. Aufbewahrungsort der Studienunterlagen war die Schmerzambulanz der LMU in der Schillerstr. 45-47, 80336 München. Nur die verantwortlichen Forschungsmitarbeiter und autorisierte Personen der Gesundheitsbehörden hatten im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben Zugang zu den erhobenen Daten. Diese Personen unterlagen der Schweigepflicht und waren zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Bearbeitung der Daten erfolgte ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken, deren Weitergabe ausschließlich zu statistischen Zwecken. Die Studienteilnehmerinnen wurden darin ausnahmslos nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten der klinischen Untersuchungen wurden die Studienteilnehmerinnen nicht namentlich genannt. Sowohl in elektronischer Form als auch in Papierform werden diese Daten für 10 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und anschließend gelöscht. Der Datenschutz bleibt in jedem Fall gewahrt. Im Fall eines Widerrufs der Einwilligung zur Studienteilnahme wurden alle bislang erhobenen Daten in irreversibel anonymisierter Form weiterverwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden von 164 kontaktierten Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) über einen Zeitraum von zwölf Monaten 40 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Keine der eingeschlossenen Patientinnen schied vorzeitig aus der Studie aus. Eine schematische Darstellung des Studienablaufs ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Schematische Darstellung des Studienablaufs



n: absolute Häufigkeit; DASS: Depressions-Angst-Stress-Skala; QST: quantitativ sensorische Testung; TGI: Thermogrillillusion.

Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen lag bei 51,5 Jahren. Die jüngste Patientin war 21, die älteste 60 Jahre alt. Die mediane Schmerzdauer lag bei 141,0 Monaten (Minimum 13 und Maximum 613 Monate). 80 % (n = 32) der Patientinnen fielen in die höchste Kategorie der Schmerzchronifizierung (Chronifizierungsgrad III) nach Gerbershagen. Der Median der Subskala „Depression“ der Depressions-Angst-Stress-Skala lag bei 5,0, der Maximalwert (gemäß der Einschlusskriterien) lag bei 12, der Minimalwert bei 0. Der Median der Subskala

„Angst“ lag bei 5,5, der Minimalwert bei 0 und der Maximalwert bei 13. Der Median der Subskala „Stress“ lag bei 8,5, der Minimalwert bei 2 und der Maximalwert bei 18. Lediglich drei Patientinnen nahmen Analgetika (Metamizol oder nichtsteroidale Antirheumatika) ein. Rund ein Drittel (n = 13) der Patienten substituierte Thyroxin. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Patientencharakteristika

Patientencharakteristika			
		Median (IQR)	Min - Max
Alter in Jahren		51,5 [45,3; 55,0]	21-60
Schmerzdauer in Monaten		141,0 [52,0; 250,8]	13 – 613
durchschnittliche Schmerzintensität in der letzten Woche, NRS (0-10)		6,0 [4,3; 7,0]	3 – 10
DASS	Depression (0-21)	5,0 [2,0; 6,0]	0 - 12
	Angst (0-21)	5,5 [2,0; 8,0]	0 - 13
	Stress (0-21)	8,5 [5,0; 12,8]	2 - 18
		n	(%)
Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen	I	1	2,5
	II	7	17,5
	III	32	80
Medikamente im Untersuchungszeitraum	NSAR, Metamizol	3	7,5
	Thyroxin	13	32,5

IQR: Interquartilsabstand; NRS: numerische Rating-Skala; Min: Minimalwert; Max: Maximalwert; n: absolute Häufigkeit bezogen auf 40 Patienten; DASS: Depressions-Angst-Stress Skala; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika.

Die deskriptive Statistik der mittels quantitativ sensorischer Testung (QST) erhobenen sensorischen Wahrnehmungsschwellen sowie der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C -, der 40°C - und der TGI-Platte sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt. Eine Paradoxe Hitzeempfindung (PHS, nur bei einer Patientin), eine Warmempfindung bei Kontakt mit der 20°C-Platte sowie eine Kaltempfindung und Schmerzempfindung bei Kontakt mit der 40°C-Platte traten zu selten auf, um deren Zusammenhang mit den Empfindungen während der Thermogrillillusion (TGI) beurteilen zu können. Eine dynamisch mechanische Allodynie (DMA) zeigte sich in sehr geringer Ausprägung bei neun Patientinnen. Daher konnte nur eine Assoziation des Vorhandenseins dieser geringen DMA, nicht jedoch ihrer Ausprägung mit den TGI-Empfindungen untersucht werden.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der quantitativ sensorischen Testung (QST)

quantitativ sensorische Testung (QST)			
		Median [IQR]	Min - Max
CDT	Δ °C von 32°C	-1,7 [-2,4; -1,4]	-4,43 - -0,67
WDT	Δ °C von 32°C	1,9 [1,6; 2,7]	1,23 – 5,90
TSL	Δ °C CDT/WDT	3,0 [2,3; 4,3]	0,96 – 6,41
CPT	°C	17,3 [9,9; 22,7]	0,00 – 29,23
HPT	°C	40,8 [38,6; 45,0]	33,90 – 49,80
MDT	mN	0,6 [0,3; 0,8]	0,13 – 4,59
MPT	mN	45,3 [32,6; 77,5]	8,00 – 147,03
MPS	NRS (0 - 100)	1,7 [0,7; 4,0]	0,09 – 36,24
WUR	(WUR)	3,1 [1,9; 4,2]	1,00 – 14,00
VDT_{Limits}	(x / 8)	7,9 [7,2; 8,0]	6,80 – 8,00
VDT_{Levels}	microns	1,0 [0,6; 1,6]	0,10 – 6,54
PPT	kPa	295,9 [238,7; 389,1]	160,23 – 689,97
		n (%)	Min - Max
PHS	-	1 (2,5)	-
DMA	NRS (0-100) > 0 & < 2	9 (22,5)	0,00 – 1,91

CDT: Kälteerkennungsschwelle (*cold detection threshold*); WDT: Wärmedetektionsschwelle (*warm detektion threshold*); TSL: Thermische Unterschiedsschwelle (*thermal sensory limen*); CPT: Kälteschmerzschwelle (*cold pain threshold*); HPT: Hitzeschmerzschwelle (*heat pain threshold*); MDT: mechanische Detektionsschwelle (*mechanical detection threshold*); MPT: Mechanische Schmerzschwelle (Spitz-Stumpf-Diskriminationsschwelle; *mechanical pain threshold*); MPS: Mechanische Schmerzsensitivität (*mechanical pain sensitivity*); WUR: Wind-Up Ratio; VDT_{lim}: Vibrationsdetektionsschwelle (*vibration detection threshold*) Limits-Methode; VDT_{Lev}: Detektionsschwelle für Vibration Level-Methode; PPT: Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*); PHS: paradoxe Hitzeempfindung; DMA: Dynamisch-mechanische Allodynie; IQR: Interquartilsabstand; NRS: numerische Rating Skala, Min: Minimalwert; Max: Maximalwert.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C- bzw. der 40°C-Platte sowie der TGI-Empfindungen

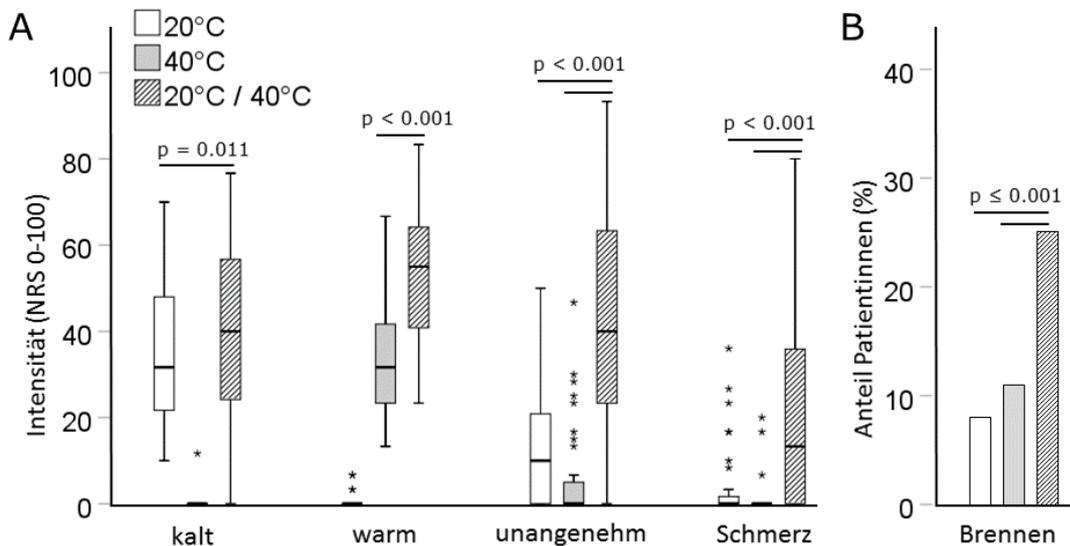
Empfindungen bei Kontakt mit der warmen, der kalten und der TGI-Platte						
		Anzahl der Patientinnen, welche die Empfindung äußerten	Empfindungsstärke aller Patientinnen		Empfindungsstärke der Untergruppe mit der Empfindung	
			Median [IQR]	Min - Max	Median [IQR]	Min - Max
Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte	kalt	40 (100)	31,7 [20,8; 48,7]	10,0 - 70,0		
	warm	4 (10)		0 - 6,7		
	unangenehm	26 (65)	10,0 [0; 21,3]	0 - 50,0	16,7 [10,0; 30,8]	3,3 - 50,0
	Schmerz	10 (25)	0 [0; 2,5]	0 - 36,0	13,3 [3,3; 24,2]	3,3 - 36,0
	Brennen	8 (20)				
Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte	kalt	1 (3)		0 - 11,7		
	warm	40 (100)	31,7 [23,3; 42,5]	13,3 - 66,7		
	unangenehm	12 (30)	0 [0; 5,0]	0 - 46,7	15,8 [5,4; 27,5]	3,3 - 46,7
	Schmerz	3 (8)		0,0 - 20,0		
	Brennen	11 (28)				
TGI - Empfindungen (20°C / 40°C Platte)	kalt	39 (98)	40,0 [23,8; 56,7]	0,0 - 76,7		
	warm	40 (100)	55,0 [40,4; 64,6]	23,3 - 83,3		
	unangenehm	38 (95)	40,0 [23,3; 65,0]	0,0 - 93,3		
	Schmerz	25 (63)	13,3 [0,0; 37,1]	0,0 - 80,0	26,7 [15,8; 45,8]	1,7 - 80,0
	Brennen	25 (63)				

n = absolute Häufigkeit; (%) = relative Häufigkeit; IQR: Interquartilsabstand; Min: Minimalwert; Max: Maximalwert.

Ein Vergleich der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C -, der 40°C – und der TGI-Platte (20°C/40°C) ist in Abbildung 10 dargestellt. Hier zeigt sich eine höhere Intensität der Warm- und Kaltempfindung, der Unannehmlichkeit und der Schmerzempfindung sowie eine vermehrte Häufigkeit des Brenngefühls bei Kontakt mit der TGI Platte, wenn man die

Empfindungen mit der Intensität und Häufigkeit derselben Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C - bzw. der 40°C Platte vergleicht ($p \leq 0,01$).

Abbildung 10: Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C- bzw. 40°C-Platte sowie TGI-Empfindungen



weiße Kästchen/Balken: kalte (20°C) Platte; graue Kästchen/Balken: warme (40°C) Platte; gestreifte Kästchen/Balken: TGI (20°C/40°C) Platte. A: Box-and-Whiskers-Plots mit Darstellung von Median, Interquartilsabstand (IQR), Minimalwert, Maximalwert sowie Ausreißern ($>1,5$ IQR) der Intensitäten der Empfindungen kalt, warm, Unannehmlichkeit und Schmerz; NRS: numerische Rating Skala; statistischer Vergleich mittels Wilcoxon Rangsummentest.

B: Anteil der Patientinnen mit Brenngefühl; statistischer Vergleich mittels McNemar Test.

4.2 Assoziation der QST-Parameter mit der TGI

4.2.1 Studienhypothese 1: Assoziation der Zeichen der zentralen Sensibilisierung mit der TGI

Die Studienhypothese, dass eine gesteigerte Wind-Up Ratio (WUR) als Zeichen der zentralen Sensibilisierung positiv mit den TGI-Empfindungen assoziiert sind wurde bestätigt.

Es zeigten sich keine Assoziationen weiterer Zeichen der zentralen Sensibilisierung (im Sinne einer mechanischen Hyperalgesie oder Allodynie) mit den TGI-Empfindungen.

4.2.1.1 Konsistente Assoziation der WUR mit den TGI-Empfindungen

Die WUR zeigte eine positive Assoziation mit der Intensität der Warmempfindung (β [95%-KI] für $WUR_{log} = 20,78$ [1,57; 39,99], $p = 0,034$) und der Empfindung von Unannehmlichkeit (β [95%-KI] für $WUR_{log} = 29,42$ [0,12; 58,72], $p = 0,049$), sowie mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Schmerzempfindung (β [95%-KI] für $WUR_{log} = 57,31$ [1,86; 1764,41], $p = 0,021$) bei Kontakt mit der TGI-Platte. Noch deutlicher traten die genannten Zusammenhänge bei Analyse der WUR als dichotome Variable hervor. Dabei wurden die Patientinnen in eine

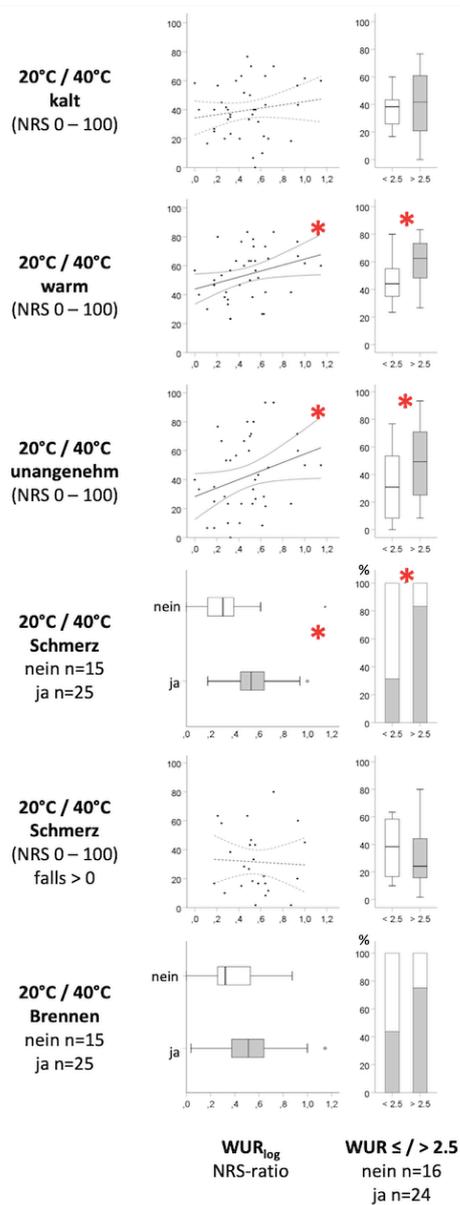
Gruppe mit WUR > 2,5 und eine Gruppe mit WUR ≤ 2,5 eingeteilt. Abbildung 11 stellt die Assoziationen der WUR mit den TGI-Empfindungen dar. Patientinnen der Gruppe mit WUR > 2,5 gaben, im Vergleich zur Gruppe mit WUR ≤ 2,5 bei Kontakt mit der TGI-Platte signifikant höhere Intensitäten der Warmempfindung (durchschnittlich 14,51 [4,74; 24,28] höher) sowie der Empfindung von Unannehmlichkeit (durchschnittlich 16,84 [1,41; 32,27] höher) an. Annähernd drei Mal so häufig berichteten die Patientinnen der Gruppe mit WUR > 2,5 im Vergleich zur Gruppe mit WUR ≤ 2,5 (20 von 24 vs. 5 von 16; OR [95% KI] 11.0 [2,44; 49,64] p = 0,002) über eine Schmerzempfindung bei Kontakt mit der TGI-Platte. Diese Assoziationen waren auch nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, durchschnittliche Schmerzintensität während der letzten Woche vor Studienbeginn sowie den drei Subskalen der DASS signifikant. Unter den Patienten mit WUR > 2,5 gaben rund drei Viertel (18 von 24) ein Brenngefühl an, während dies unter den Patienten mit WUR ≤ 2,5 lediglich etwas weniger als die Hälfte (7 von 16) waren. Diese Tendenz einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Brenngefühl bei Patienten mit hoher WUR war jedoch knapp nicht signifikant (β [95%-KI] für WUR > 2.5 = 3,86 [1,00; 14,92], p = 0,050). Es zeigte sich keine Assoziation der WUR mit der Intensität der Kalt- und Schmerzempfindung (Tabelle 5).

Tabelle 5: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit der WUR erhoben mittels QST

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)												
	kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=15 nein n=25		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 nein n=25	
	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR
WUR_{log}	11,34 [-10,45; 33,13] p = 0,308	12,78 [-6,51; 32,07] p = 0,194	20,78 [1,57; 39,99] p = 0,034	18,43 [0,24; 36,61] p = 0,047	29,42 [0,12; 58,72] p = 0,049	30,25 [2,69; 57,80] p = 0,031	57,31 [1,86; 1764,41] p = 0,021	54,43 [1,42; 2085,68] p = 0,032	-4,69 [-42,64; 33,25] p = 0,808	-8,67 [-44,07; 26,72] p = 0,631	17,52 [0,86; 355,95] p = 0,062	25,89 [0,83; 805,81] p = 0,064
WUR > 2.5 n=24	3,78 [-7,87; 15,44] p = 0,525	3,05 [-7,61; 13,71] p = 0,575	14,51 [4,74; 24,28] p = 0,004	15,23 [6,01; 24,45] p = 0,001	16,84 [1,41; 32,27] p = 0,032	17,57 [2,71; 32,42] p = 0,020	11,00 [2,44; 49,63] p = 0,002	15,70 [2,55; 96,88] p = 0,003	-7,25 [-27,79; 13,29] p = 0,489	-10,87 [-31,57; 9,84] p = 0,304	3,86 [1,00; 14,92] p = 0,050	4,73 [0,92; 24,18] p = 0,062
WUR ≤ 2.5 n=16												

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; WUR: Wind-Up Ratio; log: logarithmierter Wert; Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM.

Abbildung 11: Assoziation der TGI-Empfindungen mit der WUR



NRS: numerische Ratingskala; n = absolute Häufigkeit; WUR: Wind-Up Ratio; log: logarithmierter Wert; signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind mit rotem Sternchen markiert.

4.2.1.2 Geringe Assoziation der MDT mit den TGI-Empfindungen

Die MDT zeigte lediglich nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, Schmerzintensität während der letzten Woche vor Studienbeginn sowie den drei Subskalen der DASS eine signifikante Assoziation mit der TGI-Warmempfindung (β [95%-KI] für $MDT_{log} = -14,98 [-29,69; -0,29]$, $p = 0,046$) (Tabelle 6).

4.2.1.3 Keine Assoziation der MPT, MPS, PPT und DMA mit den TGI-Empfindungen

Es zeigte sich keine Assoziation der mechanischen sensorischen Schwellen MPT, MPS, PPT und DMA mit den TGI-Empfindungen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen MDT, MPT, MPS, PPT und DMA erhoben mittels QST

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)													
	kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=15 / nein n=25		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25		
	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	
MDT log mN	-6,54 [-24,10; 11,01] p = 0,465	-7,23 [-23,00; 8,53] p = 0,369	-9,00 [-24,98; 6,98] p = 0,269	-14,98 [-29,67; - 0,29] p = 0,046	-7,30 [-31,77; 17,16] p = 0,558	-12,00 [-35,24; 11,23] p = 0,311	0,47 [0,06; 3,47] p = 0,460	0,27 [0,03; 2,71] p = 0,268	14,50 [-12,93; 41,93] p = 0,300	13,69 [-12,25; 39,63] p = 0,301	1,38 [0,19; 10,07] p = 0,754	1,46 [0,15; 14,77] p = 0,746	
MPT log mN	-10,39 [-30,62; 9,83] p = 0,314	-12,79 [-30,18; 4,60] p = 0,149	-11,26 [-29,73; 7,22] p = 0,232	-10,55 [-27,50; 6,39] p = 0,222	-15,39 [-43,46; 12,68] p = 0,283	-15,87 [-41,77; 10,03] p = 0,230	0,13 [0,01; 1,79] p = 0,127	0,13 [0,01; 1,96] p = 0,139	-11,45 [-39,65; 16,75] p = 0,426	-15,61 [-40,80; 9,57] p = 0,224	1,09 [0,11; 10,61] p = 0,944	1,12 [0,10; 13,08] p = 0,929	
MPS log NRS 0-100	0,14 [-9,96; 10,24] p = 0,978	1,34 [-7,71; 10,38] p = 0,772	2,95 [-6,28; 12,18] p = 0,531	2,80 [-5,92; 11,51] p = 0,529	4,90 [-9,06; 18,86] p = 0,492	6,32 [-6,91; 19,55] p = 0,349	2,29 [0,67; 7,79] p = 0,184	2,83 [0,70; 11,46] p = 0,146	4,80 [-10,23; 19,83] p = 0,532	4,79 [-8,67; 18,25] p = 0,486	0,85 [0,27; 2,62] p = 0,775	1,12 [0,28; 4,56] p = 0,869	
PPT log kPa	-38,49 [-78,08; 1,10] p = 0,057	-34,50 [-77,62; 8,62] p = 0,117	4,31 [-33,63; 42,24] p = 0,824	11,32 [-31,53; 54,16] p = 0,605	-23,54 [-80,56; 33,48] p = 0,418	-40,83 [-105,25; 23,59] p = 0,214	0,18 [0,00; 18,70] p = 0,465	0,02 [0,00; 9,26] p = 0,212	-6,23 [-65,80; 53,34] p = 0,838	0,33 [-63,38; 64,04] p = 0,992	0,09 [0,00; 10,25] p = 0,318	0,19 [0,00; 97,51] p = 0,601	
DMA ja n=9; nein n= 31	1,15 [-12,59; 14,89] p = 0,870	-0,27 [-12,58; 12,05] p = 0,966	0,71 [-11,91; 13,33] p = 0,912	-1,80 [-13,70; 10,11] p = 0,767	6,36 [-12,65; 25,37] p = 0,512	4,50 [-13,65; 22,64] p = 0,627	2,53 [0,45; 14,20] p = 0,292	2,94 [0,45; 19,29] p = 0,261	-1,47 [-19,93; 17,00] p = 0,876	-3,92 [-21,24; 13,41] p = 0,658	1,26 [0,26; 6,03] p = 0,770	1,28 [0,22; 7,50] p = 0,787	

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM;

MDT: mechanische Detektionsschwelle (*mechanical detection threshold*); MPT: Mechanische Schmerzschwelle (Spitz-Stumpf-Diskriminationsschwelle; *mechanical pain threshold*); MPS: Mechanische Schmerzsensitivität (*mechanical pain sensitivity*); PPT: Druckschmerzschwelle *pressure pain threshold*); DMA: Dynamisch-mechanische Allodynie. Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Subskalen der Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS); Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM.

4.2.1.4 Geringe Assoziation der VDT mit den TGI-Empfindungen

Es zeigte sich eine negative Assoziation der Vibrationsdetektionsfähigkeit, gemessen mit der Limits Methode mit der TGI-Warmempfindung. Patientinnen mit Verlust der Vibrationsdetektionsfähigkeit VDT_{Limit} gaben eine höhere Intensität der TGI-Warmempfindung an (β [95%-KI] für $VDT_{Limit} = -17,25 [-28,81; -5,68]$, $p = 0,003$). Die Assoziation bestand auch nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, Schmerzintensität während der letzten Woche vor Studienbeginn sowie den drei Subskalen der DASS (β [95%-KI] für $VDT_{Limit} = -13,85 [-25,47; -$

2,23], $p = 0,019$). Weiterhin zeigte sich eine Assoziation der Vibrationsdetektionsfähigkeit, gemessen mit der Levels Methode mit der TGI-Schmerzempfindung. Patientinnen mit einem Verlust der Vibrationsdetektionsfähigkeit gaben eine höhere Intensität der TGI-Schmerzempfindung an (β [95%-KI] für $VDT_{Levellog} = 18,48$ [0,11; 36,85], $p = 0,049$). Die Assoziation blieb jedoch nach Adjustierung für die Kovariaten nicht bestehen (β [95%-KI] für $VDT_{Levellog} = 8,88$ [12,04; 29,80], $p = 0,405$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen VDT erhoben mittels QST

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)												
	kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=15 / nein n=25		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25	
	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR
VDT Limit x / 8	-1,40 [-15,27; 12,47] $p = 0,843$	-1,84 [-14,63; 10,94] $p = 0,778$	-17,25 [-28,81; -5,68] $p = 0,003$	-13,85 [-25,47; -2,23] $p = 0,019$	-6,69 [-25,87; 12,49] $p = 0,494$	-2,55 [-21,45; 16,35] $p = 0,791$	0,80 [0,17; 3,83] $p = 0,780$	1,40 [0,24; 8,17] $p = 0,706$	-14,16 [-34,31; 5,99] $p = 0,168$	-10,02 [-28,74; 8,69] $p = 0,294$	0,49 [0,10; 2,51] $p = 0,394$	0,68 [0,10; 4,46] $p = 0,684$
VDT Level log microns	7,85 [-8,07; 23,76] $p = 0,334$	4,29 [-11,41; 19,99] $p = 0,592$	13,29 [-0,90; 27,49] $p = 0,067$	6,53 [-8,59; 21,64] $p = 0,397$	15,85 [-5,99; 37,70] $p = 0,155$	6,20 [-17,01; 29,41] $p = 0,600$	1,79 [0,29; 11,05] $p = 0,532$	1,20 [0,14; 10,00] $p = 0,868$	18,48 [0,11; 36,85] $p = 0,049$	8,88 [-12,04; 29,80] $p = 0,405$	2,76 [0,42; 18,21] $p = 0,291$	2,14 [0,25; 18,20] $p = 0,487$

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; VDT_{Lim} : Vibrationsdetektionsschwelle (*vibration detection threshold*) Limits-Methode; VDT_{Lev} : Detektionsschwelle für Vibration Level-Methode; Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind fettgedruckt; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM.

4.2.2 Studienhypothese 2: Assoziation einer Einschränkung in der thermischen Detektionsfähigkeit mit einer Reduktion der TGI–Empfindungen

Die Studienhypothese, dass Einschränkungen in der thermischen Detektionsfähigkeit mit reduzierten TGI–Empfindungen einhergehen, konnte nicht bestätigt werden. Lediglich die WDT zeigte eine positive Assoziation mit der Intensität der TGI-Schmerzempfindung. Entgegen der Studienhypothese nahm die Intensität der TGI-Schmerzempfindung mit der Stärke des Verlusts der Wärmedetektionsfähigkeit zu und nicht ab. Es zeigten sich keine weiteren Assoziationen der thermischen Detektionsschwellen mit den TGI-Empfindungen. Unter den thermischen Schmerzschwellen zeigte einzig die CPT eine positive Assoziation mit der TGI-Kaltempfindung (Tabelle 8).

4.2.2.1 Geringe Assoziation der WDT und CPT mit den TGI-Empfindungen

Es erwies sich eine Assoziation eines Verlusts der WDT mit höheren Intensitäten der TGI-Schmerzempfindung (β [95%-KI] für $WDT_{\log} = 55,75$ [6,70; 104,79], $p = 0,026$). Nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, Schmerzintensität während der letzten Woche vor Studienbeginn sowie den drei Subskalen der DASS zeigte sich eine ähnlich starke, jedoch statistisch nicht mehr signifikante Assoziation (β [95%-KI] für $WDT_{\log} = 50,53$ [-0,63; 101,68], $p = 0,053$). Es fanden sich keine Assoziationen weiterer TGI-Empfindungen mit der WDT.

Unter den thermischen Schmerzschwellen zeigte sich eine Assoziation der CPT mit der Intensität der TGI-Kältempfindung (β [95%-KI] für CPT = 0,81 [0,14; 1,47], $p = 0,017$). Auch nach Adjustierung für die Kovariaten bestand weiterhin eine signifikante Assoziation (β [95%-KI] für CPT = 0,67 [0,02; 1,32], $p = 0,044$). Weiterhin zeigte sich eine tendenziell, jedoch knapp nicht signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der TGI-Schmerzempfindung bei Patientinnen mit einer CPT bei höher liegenden Temperaturen (OR [95%-KI] 1,08 [0,99; 1,17], $p = 0,073$). Weitere TGI-Empfindungen wiesen keine Assoziation mit der CPT auf (Tabelle 8).

Tabelle 8: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen WDT und CPT erhoben mittels QST

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)													
		kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=15 / nein n=25		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25	
		roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR
WDT		12,32	5,53	24,18	10,70	22,68	14,79	2,93	1,70	55,75	50,53	0,67	0,32
log		[-25,91;	[-30,71;	[-10,29;	[-24,24;	[-30,29;	[-38,62;	[0,04;	[0,01;	[6,70;	[-0,63;	[0,01;	[0,00;
Δ °C		50,56]	41,76]	58,65]	45,65]	75,64]	68,20]	239,54]	237,58]	104,79]	101,68]	47,98]	69,81]
von		$p = 0,528$	$p = 0,765$	$p = 0,169$	$p = 0,548$	$p = 0,401$	$p = 0,587$	$p = 0,632$	$p = 0,834$	$p = 0,026$	$p = 0,053$	$p = 0,856$	$p = 0,681$
32°C													
CPT		0,81	0,67	0,50	0,30	0,54	0,32	1,08	1,10	-0,04	-0,13	1,03	1,00
°C		[0,14;	[0,02;	[-0,13;	[-0,36;	[-0,43;	[-0,69;	[0,99;	[1,00;	[-1,11;	[-1,20;	[0,95;	[0,91;
		1,47]	1,32]	1,13]	0,95]	1,51]	1,32]	1,17]	1,21]	1,03]	0,95]	1,12]	1,10]
		$p = 0,017$	$p = 0,044$	$p = 0,121$	$p = 0,376$	$p = 0,278$	$p = 0,535$	$p = 0,073$	$p = 0,061$	$p = 0,945$	$p = 0,819$	$p = 0,447$	$p = 1,000$

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; WDT: Wärmedetektionsschwelle (*warm detektion threshold*); CPT: Kälteschmerzschwelle (*cold pain threshold*); NRS: Numerische Rating Skala; Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM.

4.2.2.2 Keine Assoziation der CDT, TSL und HPT mit den TGI-Empfindungen

Es zeigten sich keinerlei Assoziationen der CDT, TSL und der HPT mit TGI-Empfindungen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den sensorischen Wahrnehmungsschwellen CDT, TSL und HPT erhoben mittels QST

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)												
	kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=15 / nein n=25		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25	
	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR
CDT _{log} Δ °C von 32°C	10,77 [-21,54; 43,09] p = 0,514	25,41 [-6,75; 57,58] p = 0,121	8,49 [-21,22; 38,19] p = 0,575	-1,21 [-33,25; 30,83] p = 0,941	26,97 [-17,41; 71,36] p = 0,234	22,65 [-25,78; 71,08] p = 0,359	1,07 [0,03; 40,24] p = 0,970	0,54 [0,01; 44,79] p = 0,784	29,09 [-11,55; 69,72] p = 0,161	37,34 [-9,20; 83,87] p = 0,116	0,11 [0,00; 4,81] p = 0,255	0,02 [0,00; 2,59] p = 0,113
TSL _{log} Δ °C CDT / WDT	26,79 [-3,50; 57,09] p = 0,083	22,32 [-6,24; 50,88] p = 0,126	5,43 [-23,36; 34,21] p = 0,712	-0,10 [-28,53; 28,33] p = 0,995	27,28 [-15,56; 70,13] p = 0,212	31,54 [-10,77; 73,85] p = 0,144	10,41 [0,27; 396,60] p = 0,207	38,39 [0,37; 3944,57] p = 0,123	12,09 [-34,17; 58,34] p = 0,609	13,57 [-29,44; 56,57] p = 0,536	0,79 [0,02; 26,56] p = 0,895	0,57 [0,01; 38,01] p = 0,794
HPT °C	-0,33 [-1,80; 1,13] p = 0,657	-0,44 [-1,75; 0,87] p = 0,509	0,54 [-0,80; 1,87] p = 0,432	0,57 [-0,70; 1,83] p = 0,380	-0,46 [-2,50; 1,57] p = 0,656	-0,34 [-2,28; 1,61] p = 0,733	0,98 [0,83; 1,15] p = 0,787	0,98 [0,82; 1,17] p = 0,847	0,06 [-1,92; 2,04] p = 0,952	0,11 [-1,85; 2,07] p = 0,913	0,95 [0,81; 1,12] p = 0,562	0,99 [0,81; 1,20] p = 0,902

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM;

CDT: Kälteerkennungsschwelle (*cold detection threshold*); WDT: Wärmedetektionsschwelle (*warm detektion threshold*); TSL: Thermische Unterschiedsschwelle (*thermal sensory limen*); HPT: Hitzeschmerzschwelle (*heat pain threshold*); Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind fettgedruckt; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM.

4.3 Assoziation der Warm- und Kalt-Empfindungen mit der TGI

4.3.1 Studienhypothese 3: Assoziation einer gesteigerten Empfindung für Kälte mit den TGI-Empfindungen

Die Studienhypothese, dass eine gesteigerte Empfindung für Kälte mit den TGI-Empfindungen assoziiert ist, konnte bestätigt werden. Es zeigten sich konsistente positive Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit den TGI-Empfindungen. Im Gegensatz dazu zeigte sich nur eine geringe Assoziation der Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte und den TGI-Empfindungen.

4.3.1.1 Konsistente Assoziation der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte und den TGI-Empfindungen

Es zeigte sich eine Assoziation der Kaltempfindung bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit den Intensitäten der TGI-Empfindungen kalt (β [95%-KI] = 0,88 [0,62; 1,15], $p < 0,001$), warm (β [95%-KI] = 0,65 [0,36; 0,93], $p < 0,001$) unangenehm (β [95%-KI] = 1,11 [0,71; 1,51], $p < 0,001$) und schmerzhaft (β [95%-KI] = 0,75 [0,25; 1,24], $p = 0,003$). Diese Assoziationen waren auch nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, Schmerzintensität während der letzten Woche vor Studienbeginn sowie den drei Subskalen der DASS weiterhin signifikant. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Empfindungen Schmerz und Brennen bei der TGI zeigte hingegen keine Assoziation mit der Kaltempfindung bei Kontakt mit der 20°C-Platte. Zudem gaben Patientinnen mit der Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte, verglichen mit den Patientinnen ohne diese Empfindung, höhere Intensitäten bei der TGI-Kaltempfindung (Median [IQR] kalt 44,17 [36,67; 60,00] vs. 21,67 [17,92; 36,25] β [95%-KI] = 19,45 [9,03; 29,87], $p < 0,001$) der TGI-Warmempfindung (Median [IQR] warm 58,33 [45,42; 68,33] vs. 44,17 [29,17; 63,75] β [95%-KI] = 11,93 [1,52; 22,34], $p = 0,025$) und der TGI-Unannehmlichkeit (Median [IQR] unangenehm 51,67 [27,92; 67,50] vs. 16,67 [6,67; 38,33] β [95%-KI] = 25,32 [10,54; 40,10], $p = 0,001$) an. Darüber hinaus war die Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der TGI-Schmerzempfindung (β [95%-KI] = 6,00 [1,44; 24,92], $p = 0,014$) und des TGI-Brennengefühls (β [95%-KI] = 10,50 [2,31; 47,78], $p = 0,002$) assoziiert. Alle Assoziationen, außer der Assoziation der Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit der TGI-Warmempfindung, waren auch nach Adjustierung für die Kovariaten weiterhin signifikant. Die Intensität der Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte war assoziiert mit dem TGI-Brennengefühl (β [95%-KI] = 0,89 [0,98; 0,80], $p = 0,020$). Lediglich 5 der 26 Patientinnen mit der Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte wiesen ein TGI-Brennengefühl auf (Tabelle 10, Diagramm 12).

Alle Patientinnen mit der Empfindung von Schmerz bei Kontakt mit der 20°C-Platte ($n = 10$) berichteten auch über eine TGI-Schmerzempfindung, während dies nur die Hälfte der Patientinnen ohne Schmerzempfindung bei Kontakt mit der 20°C-Platte (15 von 30, $p = 0,006$) tat. Analog dazu gaben alle Patientinnen mit Brennengefühl bei Kontakt mit der 20°C-Platte ($n = 8$) auch ein TGI-Brennengefühl an, während dies nur 53% der Patientinnen ohne Brennengefühl bei Kontakt mit der 20°C-Platte (15 von 32, $p = 0,016$) taten. Zudem zeigten Patientinnen mit

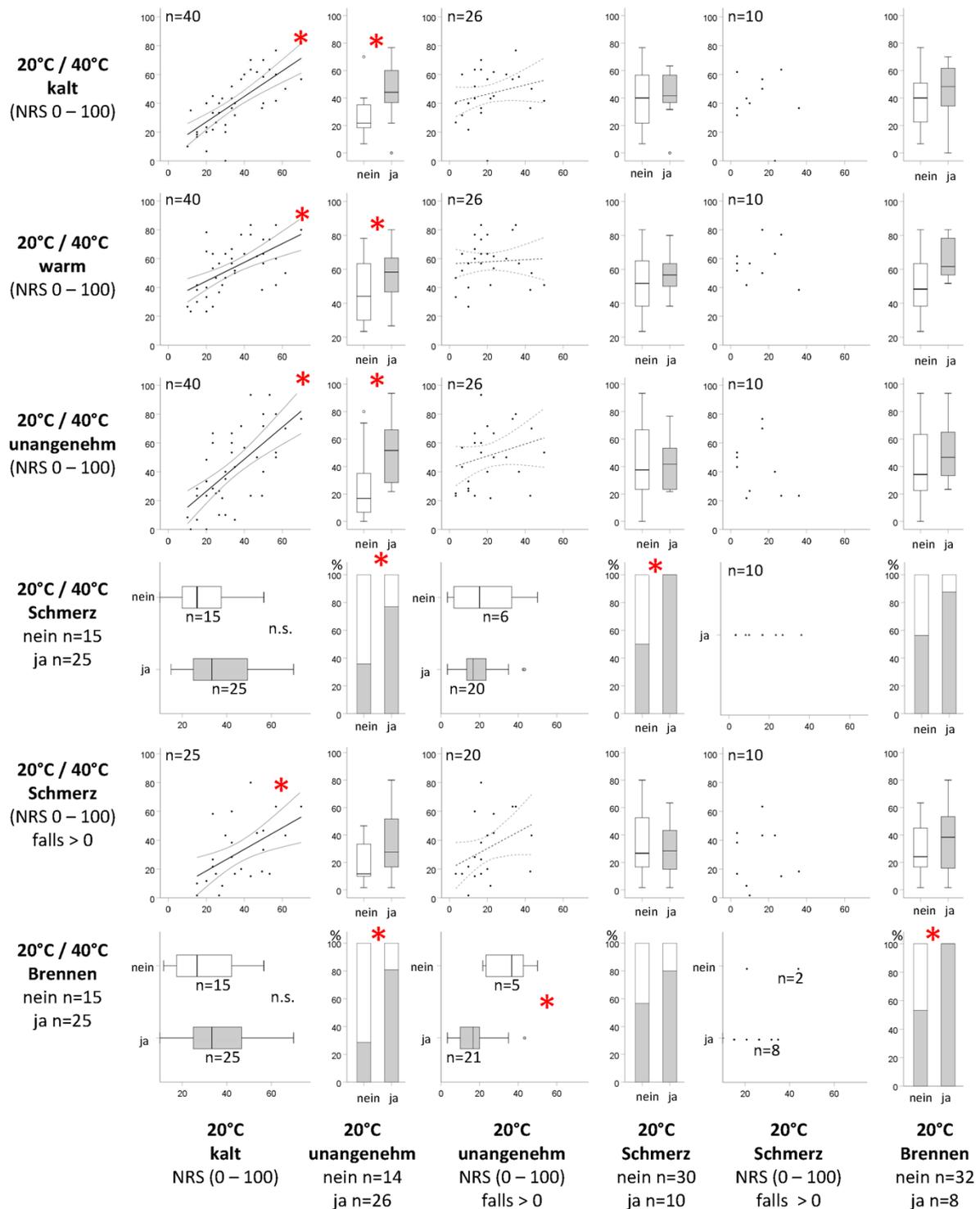
Brenngefühl bei Kontakt mit der 20°C-Platte eine höhere Intensität der TGI-Warmempfindung (β [95%-KI] = 15,42 [3,14; 27,69], $p = 0,014$). Nach Adjustierung für die Kovariaten war diese Assoziation nicht mehr signifikant. Weitere Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit TGI-Empfindungen wurden nicht gefunden.

Tabelle 10: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)												
kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=25 / nein n=15		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25		
roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	
Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C Platte												
Kalt NRS (0-100) n=40	0,88 [0,62; 1,15] p<0,001	0,77 [0,49; 1,05] p<0,001	0,65 [0,36; 0,93] p<0,001	0,68 [0,39; 0,96] p<0,001	1,11 [0,71; 1,51] p<0,001	1,21 [0,82; 1,60] p<0,001	1,04 [0,99; 1,09] p=0,130	1,05 [0,99; 1,11] p=0,084	0,75 [0,25; 1,24] p=0,003	0,77 [0,27; 1,26] p=0,002	1,03 [0,99; 1,08] p=0,153	1,02 [0,97; 1,08] p=0,374
unange- nehm, ja n=26 nein n=14	19,45 [9,03; 29,87] p<0,001	13,09 [0,40; 25,77] p=0,043	11,93 [1,52; 22,34] p=0,025	11,80 [-0,55; 24,16] p=0,061	25,32 [10,54; 40,10] p=0,001	27,97 [10,29; 45,64] p=0,002	6,00 [1,44; 24,92] p=0,014	188,28 [6,04; 5870,41] p=0,003	13,58 [-6,46; 33,62] p=0,184	4,83 [-19,57; 29,23] p=0,698	10,50 [2,31; 47,78] p=0,002	20,00 [1,81; 221,38] p=0,015
unange- nehm, falls > 0 n=26 NRS(0-100)	0,32 [-0,16; 0,80] p=0,193	-	0,07 [-0,39; 0,53] p=0,762	-	0,42 [-0,22; 1,06] p=0,198	-	0,98 [1,05; 0,92] p=0,634	-	0,71 [-0,10; 1,52] p=0,086	-	0,89 [0,98; 0,80] p=0,020	-
Schmerz ja n=10 nein n=30	3,11 [-10,11; 16,33] p=0,645	-1,24 [-13,87; 11,38] p=0,847	5,28 [-6,78; 17,34] p=0,391	2,35 [-9,85; 14,55] p=0,706	0,72 [-17,71; 19,15] p=0,939	0,36 [-18,30; 19,03] p=0,970	Fisher- Test p=0,006	Alle mit 20°C Schmerz zeigten auch TGI Schmerz	-3,67 [-20,54; 13,20] p=0,670	-6,63 [-24,39; 11,13] p=0,465	3,06 [0,55; 16,90] p=0,200	2,13 [0,32; 14,30] p=0,436
Schmerz, falls > 0 n=10 NRS(0-100)	-0,20 [-1,21; 0,82] p=0,705	-	0,03 [-0,72; 0,78] p=0,937	-	-0,49 [-1,54; 0,57] p=0,365	-			-0,06 [-1,16; 1,05] p=0,921	-	-0,92 [0,79; 1,08] p=0,304	-
Brennen ja n=8 nein n=32	6,41 [-7,81; 20,62] p=0,377	2,96 [-13,30; 19,22] p=0,721	15,42 [3,14; 27,69] p=0,014	13,35 [-1,86; 28,56] p=0,085	10,68 [-9,00; 30,35] p=0,287	11,40 [-12,41; 35,21] p=0,348	5,44 [0,60; 49,56] p=0,133	7,60 [0,39; 146,72] p=0,179	7,46 [-10,78; 25,70] p=0,423	4,04 [-18,19; 26,27] p=0,722	Fisher- Test p=0,016	Alle mit 20°C Brennen zeigten auch TGI Brennen

β: Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; Signifikante Assoziationen (α-Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM; NRS: Numerische Rating Skala.

Abbildung 12: Assoziation der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte



NRS: numerische Rating Skala; n = absolute Häufigkeit; signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind mit rotem Sternchen markiert.

Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation zwischen der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Empfindung von Unannehmlichkeit

Bezüglich der Assoziationen bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit den thermischen Schwellen CDT und CPT zeigte sich nur eine Assoziation zwischen der Wahrscheinlichkeit für das

Auftreten der Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte und höheren Werten der CPT (OR [95%-KI] = 1,10 [1,01; 1,21], $p = 0,030$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit den thermischen Schwellen CDT und CPT

Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte					
	kalt NRS (0 - 100)	unangenehm ja / nein	unangenehm, falls > 0 NRS (0 - 100)	Schmerz ja /nein	Brennen ja / nein
	β	OR	β	OR	OR
CDT_{log} Δ °C	16,25 [-9,74; 42,25] $p = 0,220$	0,07 [0,00; 3,39] $p = 0,180$	21,09 [-8,09; 50,26] $p = 0,157$	7,88 [0,11; 584,28] $p = 0,347$	11,73 [0,10; 1356,91] $p = 0,310$
CPT °C	0,44 [-0,12; 1,00] $p = 0,120$	1,10 [1,01; 1,21] $p = 0,030$	-0,11 [-0,77; 0,55] $p = 0,744$	0,91 [0,81; 1,02] $p = 0,100$	0,98 [0,88; 1,08] $p = 0,651$

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; CDT: Kälteerkennungsschwelle (cold detection threshold); CPT: Kälteschmerzschwelle (cold pain threshold); Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen; NRS: Numerische Rating Skala.

Eine kombinierte Regressionsanalyse ergab, dass die Assoziation der Kaltempfindung und der Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte mit den TGI-Empfindungen statistisch unabhängig von deren Assoziationen mit der WUR waren (Tabelle 12).

Tabelle 12: Voneinander unabhängige Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte und der WUR (QST) mit den TGI-Empfindungen

TGI-Empfindungen (20°C /40°C)												
	kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=15 / nein n=25		Schmerz, falls > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25	
	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR
20°C-Platte kalt NRS (0 - 100)	0,89 [0,62; 1,16]	0,78 [0,49; 1,06]	0,58 [0,31; 0,85]	0,60 [0,34; 0,86]	1,05 [0,65; 1,44]	1,14 [0,76; 1,52]	1,03 [0,98; 1,08]	1,05 [0,98; 1,12]	0,79 [0,30; 1,27]	0,78 [0,30; 1,25]	1,03 [0,98; 1,08]	1,01 [0,96; 1,07]
	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,284	p = 0,180	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,258	p = 0,621
WUR > 2.5 n=24	-1,41 [-9,70; 6,88]	-1,23 [-9,52; 7,05]	11,13 [2,86; 19,39]	11,92 [4,26; 19,58]	10,73 [-1,40; 22,87]	11,29 [0,20; 22,39]	10,14 [2,19; 46,93]	15,69 [2,21; 111,36]	-10,95 [-28,41; 6,50]	-12,04 [-29,47; 5,39]	3,43 [0,86; 13,70]	4,33 [0,82; 22,74]
WUR ≤ 2.5 n=16	p = 0,739	p = 0,771	p = 0,008	p = 0,002	p = 0,083	p = 0,046	p = 0,003	p = 0,006	p = 0,219	p = 0,176	p = 0,081	p = 0,084
20°C-Platte unangenehm ja n=26 nein n=14	19,30 [8,77; 29,83]	12,82 [-0,08; 25,73]	9,92 [0,25; 19,59]	8,55 [-2,82; 19,93]	23,25 [8,93; 37,57]	24,74 [7,56; 41,92]	7,85 [1,31; 47,18]	74,69 [2,81; 1988,16]	13,58 [-6,26; 33,42]	2,53 [-21,87; 26,92]	10,79 [2,15; 54,05]	17,76 [1,69; 186,70]
	p < 0,001	p = 0,052	p = 0,044	p = 0,141	p = 0,001	p = 0,005	p = 0,024	p = 0,010	p = 0,180	p = 0,839	p = 0,004	p = 0,017
WUR > 2.5 n=24	0,97 [-9,28; 11,22]	1,12 [-9,25; 11,50]	13,07 [3,65; 22,48]	13,95 [4,80; 23,09]	13,45 [-0,49; 27,39]	13,84 [0,03; 27,65]	13,61 [2,34; 79,10]	19,05 [1,66; 218,87]	-7,25 [-27,09; 12,59]	-10,45 [-31,52; 10,62]	4,02 [0,82; 19,74]	5,10 [0,71; 36,63]
WUR ≤ 2.5 n=16	p = 0,853	p = 0,832	p = 0,007	p = 0,003	p = 0,059	p = 0,049	p = 0,004	p = 0,018	p = 0,474	p = 0,331	p = 0,086	p = 0,106

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte und WUR als unabhängige Variablen, Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM; Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; WUR: Wind-Up Ratio; NRS: Numerische Rating Skala.

4.3.1.2 Geringe Assoziation der Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte und den TGI-Empfindungen

Es zeigte sich eine Assoziation der Intensität der Warmempfindung bei Kontakt mit der 40°C-Platte mit der Intensität der TGI-Kaltempfindung (β [95%-KI] = 0,68 [0,26; 1,10], p = 0,002). Diese Assoziation bestand auch weiterhin nach Adjustierung für die Kovariaten Alter, Schmerzintensität während der letzten Woche vor Studienbeginn sowie den drei Subskalen der DASS. Weiterhin zeigten die Patientinnen mit der Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 40°C-Platte eine höhere Intensität der TGI-Kaltempfindung (β [95%-KI] = 0,73 [0,01; 1,44], p = 0,047), TGI-Empfindung von Unannehmlichkeit (β [95%-KI] = 1,29 [0,48; 2,10], p = 0,002) und der TGI-Schmerzempfindung (β [95%-KI] = 1,19 [0,57; 1,81], p < 0,001). Zudem gaben fast alle (91%, 10 von 11) Patientinnen mit Brenngefühl bei Kontakt mit der 40°C-Platte auch ein TGI-Brenngefühl an, während von den Patientinnen ohne Brenngefühl bei Kontakt mit der 40°C-Platte nur 52% (15 von 29) auch über ein TGI-Brenngefühl berichteten (OR [95%-

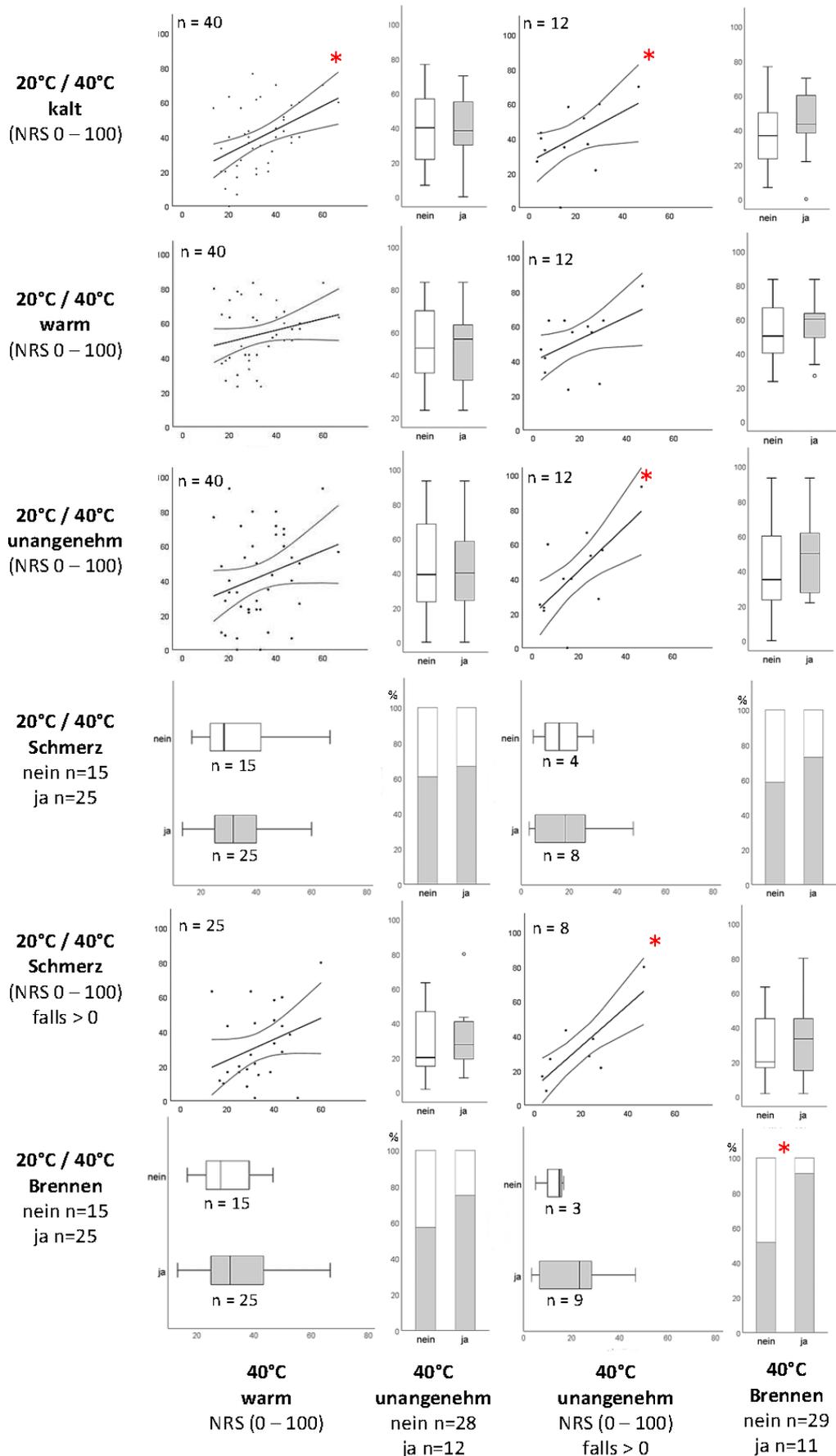
KI] = 9,33 [1,05; 82,64], p = 0,045). Diese Assoziation bestand nach der Adjustierung für die Kovariaten nicht mehr (Tabelle 13, Abbildung 13).

Tabelle 13: Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte

TGI-Empfindungen (20°C /40°C Platte)												
	kalt NRS (0 - 100) n=40		warm NRS (0 - 100) n=40		unangenehm NRS (0 - 100) n=40		Schmerz ja n=25 / nein n=15		Schmerzintensität, falls Schmerz > 0 NRS (0 - 100) n=25		Brennen ja n=15 / nein n=25	
	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR	roh β	adjustiert β	roh OR	adjustiert OR
Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C Platte												
warm NRS(0-100) n=40	0,68 [0,26; 1,10] p=0,002	0,68 [0,31; 1,05] p < 0,001	0,34 [-0,08; 0,76] p=0,118	0,27 [-0,13; 0,68] p=0,186	0,56 [-0,07; 1,19] p=0,083	0,36 [-0,26; 0,98] p=0,253	1,00 [0,95; 1,05] p=0,996	1,00 [0,94; 1,06] p=0,895	0,61 [-0,10; 1,31] p=0,091	0,55 [-0,12; 1,22] p=0,107	1,03 [0,97; 1,08] p=0,373	1,02 [0,96; 1,08] p=0,585
unange nehm ja n=12 nein n=28	0,08 [-12,45; 12,61] p=0,990	-3,53 [-16,36; 9,31] p=0,590	-3,12 [-14,57; 8,34] p=0,594	-7,98 [-20,20; 4,24] p=0,201	0,10 [-17,32; 17,51] p=0,991	-10,53 [-29,29; 8,23] p=0,271	1,29 [0,31; 5,35] p=0,722	1,88 [0,30; 11,89] p=0,504	2,03 [-15,73; 19,80] p=0,822	-9,28 [-27,94; 9,39] p=0,330	2,25 [0,50; 10,14] p=0,291	3,32 [0,48; 22,91] p=0,223
unange nehm, falls > 0 n=12 NRS(0-100)	0,73 [0,01; 1,44] p=0,047	-	0,65 [-0,03; 1,32] p=0,061	-	1,29 [0,48; 2,10] p=0,002	-	1,02 [0,92; 1,12] p=0,765	-	1,19 [0,57; 1,81] p < 0,001	-	1,07 [0,93; 1,22] p=0,359	-
Brennen ja n=11 nein n=29	7,15 [-5,52; 19,81] p=0,269	5,11 [-6,60; 16,81] p=0,393	2,20 [-9,58; 13,98] p=0,714	-2,93 [-14,32; 8,47] p=0,615	8,33 [-9,35; 26,02] p=0,356	1,34 [-16,11; 18,79] p=0,880	1,88 [0,41; 8,60] p=0,414	1,46 [0,28; 7,60] p=0,654	2,95 [-14,79; 20,70] p=0,744	-4,05 [-21,26; 13,16] p=0,645	9,33 [1,05; 82,64] p=0,045	7,82 [0,77; 79,80] p=0,083

β: Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; Adjustierung für Alter, Schmerz in der letzten Woche und die drei Depressions-Angst-Stress-Skalen; Signifikante Assoziationen (α-Niveau 5%) sind rot markiert Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM; NRS: Numerische Rating Skala.

Abbildung 13: Assoziation der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte



NRS: numerische Rating Skala; n = absolute Häufigkeit; signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind mit rotem Sternchen markiert.

Hinsichtlich der Assoziationen der TGI-Empfindungen mit den Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte zeigte sich eine Assoziation zwischen der Intensität der Warmempfindung bei Kontakt mit der 40°C-Platte und niedrigeren Hitzeschmerzschnellen (HPT, β [95%-KI] = -1,11 [-2,01; -0,21], $p = 0,016$). Weitere Assoziationen mit den Warmedetektions- und Hitzeschwellen (WDT und HPT) wurden nicht gefunden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Assoziationen der Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte mit den thermischen Schwellen WDT und HPT

Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte					
	warm NRS (0 – 100)	unangenehm ja / nein	unangenehm, falls > 0 NRS (0 - 100)	Schmerz ja /nein	Brennen ja / nein
	β	OR	β	OR	OR
WDT_{log} Δ °C	-9,04 [-34,12; 16,03] $p = 0,480$	8,24 [0,06; 1138,18] $p = 0,402$	13,62 [-40,68; 67,91] $p = 0,623$	0,01 [0,00; 7,14] $p = 0,157$	1,12 [0,01; 118,37] $p = 0,962$
HPT °C	-1,11 [-2,01; -0,21] $p = 0,016$	1,03 [0,87; 1,23] $p = 0,734$	-0,91 [-2,44; 0,61] $p = 0,241$	0,92 [0,68; 1,23] $p = 0,567$	1,11 [0,92; 1,35] $p = 0,268$

β : Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; WDT: Warmedetektionsschwelle (warm detection threshold); HPT: Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold); Signifikante Assoziationen (α -Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable; NRS: Numerische Rating Skala.

4.4 Assoziation der TGI –Empfindungen untereinander

Es zeigten sich durchgehend positive Assoziationen der Intensitäten der TGI-Kalt- und Warmempfindung, der TGI-Empfindung von Unannehmlichkeit und der TGI-Schmerzempfindung miteinander. Patientinnen mit TGI-Schmerzempfindung ($n = 25$) zeigten höhere Intensitäten der TGI-Warmempfindung (β [95%-KI] = 15,89 [6,18; 25,60], $p = 0,001$) und TGI-Empfindung von Unannehmlichkeit (β [95%-KI] = 28,56 [14,65; 42,64], $p < 0,001$) sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des TGI-Brennengefühls (OR [95%-KI] = 4,75 [1,19; 18,92], $p = 0,027$), als Patientinnen ohne TGI-Schmerzempfinden ($n = 15$). Zudem zeigten Patientinnen mit TGI-Brennengefühl ($n = 15$) höhere Intensitäten der TGI-Kaltempfindung (β [95%-KI] = 12,44 [1,23; 23,66], $p = 0,030$), der TGI-Warmempfindung (β [95%-KI] = 14,11 [4,14; 24,08], $p = 0,006$), der TGI-Empfindung von Unannehmlichkeit (β [95%-KI] = 24,64 [10,04; 39,25], $p = 0,001$) sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der TGI-Schmerzempfindung (OR [95%-KI] = 4,75 [1,19; 18,92], $p = 0,027$), als Patientinnen ohne TGI-Brennengefühl ($n = 25$). Eine adjustierte Analyse der Assoziationen der TGI-

Empfindungen untereinander wurde in diesem Fall nicht durchgeführt, da sich hieraus keine relevante Aussage ergeben würde (Tabelle 15).

Tabelle 15: Assoziationen der TGI-Empfindungen untereinander

TGI-Empfindungen als abhängige Variable						
TGI-Empfindungen als unabhängige Variable	kalt NRS (0-100) n=40	warm NRS (0-100) n=40	unangenehm NRS (0-100) n=40	Schmerz ja n=25 nein n=15	Schmerz, falls > 0 NRS (0 - 100) n=25	Brennen ja n=15 nein n=25
	β	β	β	OR	β	OR
kalt NRS (0-100) n=40		0,49 [0,25; 0,73] p < 0,001	0,87 [0,53; 1,21] p < 0,001	1,03 [0,99; 1,07] p = 0,143	0,54 [0,15; 0,93] p = 0,006	1,04 [1,00; 1,08] p = 0,050
warm NRS (0-100) n=40	0,58 [0,30; 0,87] p < 0,001		1,16 [0,86; 1,46] p < 0,001	1,07 [1,02; 1,12] p = 0,009	0,75 [0,28; 1,21] p = 0,002	1,06 [1,01; 1,11] p = 0,018
unangenehm NRS (0-100) n=40	0,45 [0,28; 0,62] p < 0,001	0,51 [0,38; 0,64] p < 0,001		1,06 [1,02; 1,10] p = 0,003	0,62 [0,36; 0,89] p = 0,000	1,05 [1,01; 1,08] p = 0,008
Schmerz ja n=25 nein n=15	9,07 [2,45; 20,59] p = 0,123	15,89 [6,18; 25,60] p = 0,001	28,56 [14,65; 42,46] p < 0,001			4,75 [1,19; 18,92] p = 0,027
Schmerz, falls > 0 NRS (0-100) n=25	0,43 [0,12; 0,73] p = 0,006	0,38 [0,14; 0,61] p = 0,002	0,74 [0,43; 1,05] p < 0,001			1,04 [0,98; 1,09] p = 0,210
Brennen ja n=15 nein n=25	12,44 [1,23; 23,66] p = 0,030	14,11 [4,14; 24,08] p = 0,006	24,64 [10,04; 39,25] p = 0,001	4,75 [1,19; 18,92] p = 0,027	12,98 [-5,76; 31,73] p = 0,175	

β: Regressionskoeffizient berechnet anhand GLM; OR: Odds Ratio berechnet anhand GLM; Signifikante Assoziationen (α-Niveau 5%) sind rot markiert; Fisher-Test im Fall von sich ausschließenden Kategorien der abhängigen und unabhängigen Variable – folglich keine adjustierte Analyse mittels GLM; NRS: Numerische Rating Skala.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals den Zusammenhang der Empfindungen der Thermogrillillusion (TGI) mit dem sensorischen Profil bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS). Dies ist die erste Studie, die in dieser Patientenpopulation die TGI-Empfindungen anhand der quantitativ sensorischen Testung (QST) nach standardisiertem Protokoll charakterisiert. Somit leistet die Studie einen wichtigen Beitrag zur weiteren Untersuchung der der TGI zugrundeliegenden Mechanismen bei FMS Patienten. Zudem ermöglicht die erstmalige Kombination der TGI-Testung mit dem standardisierten QST Untersuchungsprotokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) an dieser Patientenpopulation eine Gegenüberstellung der Ergebnisse mit zahlreichen anderen Untersuchungen, welche diesem standardisierten Vorgehen folgen.

Die erste Studienhypothese dieser Arbeit, dass eine gesteigerte Wind-Up Ratio (WUR) als Zeichen der zentralen Sensibilisierung positiv mit der TGI assoziiert ist, wurde bestätigt. Am deutlichsten zeigten sich hierunter Assoziationen der Schmerzempfindung und der Empfindung von Unannehmlichkeit bei der TGI mit einer hohen WUR. Die zweite Studienhypothese, dass Einschränkungen in der thermischen Detektionsfähigkeit mit reduzierten TGI-Empfindungen einhergehen, bestätigte sich nicht. Die dritte formulierte Studienhypothese, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der Kaltempfindung und den TGI-Empfindungen besteht, bestätigte sich wiederum. Die dargestellten Ergebnisse ermöglichen somit die zu großen Teilen noch unerforschten Mechanismen der TGI genauer zu beleuchten. Zudem lassen sie Schlussfolgerungen auf Einflüsse von zentralen Sensibilisierungsprozessen und peripheren Nervenfaserschädigungen auf die TGI in der Population von Patienten mit FMS zu. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes sowie hinsichtlich der angewandten Methodik diskutiert werden.

Kurze Zusammenfassung der Hauptergebnisse:

Mit der Studie wurde erstmals die Assoziation der Wahrnehmung thermischer Grillsensationen, erhoben anhand Untersuchungen der TGI mit dem quantitativ sensorischen Profil, erhoben mittels der QST bei Patientinnen mit FMS untersucht. Erhoben wurden insgesamt 13 QST Parameter und Empfindungen während der TGI (20/40°C), sowie bei Kälte (20°C) und Wärme (40°C) im Untersuchungsbereich der Handinnenfläche von 40 Patientinnen

mit FMS im Alter von 21 bis 60 Jahren vor. Es zeigten sich starke Assoziationen der TGI-Empfindungen von Schmerz und Unannehmlichkeit mit einer hohen WUR. Weiterhin zeigten sich deutliche Assoziationen der Empfindungen bei Kälte (20°C) mit den TGI-Empfindungen. Assoziationen der Empfindungen bei Kälte (20°C) mit thermischen Detektions- oder Schmerzschwellen waren gering.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Zentrale Sensibilisierungsprozesse des nozizeptiven Systems als Einflussfaktoren auf die TGI

Studienhypothese 1: „Zeichen der zentralen Sensibilisierung (hohe WUR) sind mit der TGI assoziiert“.

Der in der vorliegenden Studie gezeigte, deutliche Zusammenhang zwischen der Intensität der TGI-Empfindungen von Wärme und Unannehmlichkeit sowie der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schmerz mit einer hohen WUR, legt nahe, dass eine Aktivierung des nozizeptiven Systems eine relevante mechanistische Rolle bei der TGI spielt [89, 98]. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen sowohl aus den frühen neurophysiologischen Studien von Craig und Bushnell an anästhesierten Katzen [85] als auch aus neueren bildgebenden Studien [108] [109] zu den zugrundeliegenden supraspinalen Mechanismen der TGI, welche die Desinhibitionstheorie stützen (Kapitel 1.3.1). Die Pin Prick induzierte WUR spiegelt zentrale Sensibilisierungsprozesse des nozizeptiven Systems wider, welche besonders auf spinaler Ebene stattfinden [61]. Man geht davon aus, dass der mechanische Reiz mittels Pin-Prick Stimulation über periphere Nozizeptoren und C-Faserafferenzen zur Erregung von Rückenmarksneuronen führt. In vorangegangenen Studien wurde eine erhöhte WUR bei Patienten mit FMS beschrieben [110]. Die in dieser Studie gezeigte Assoziation der WUR mit den TGI-Empfindungen lässt daher die Vermutung zu, dass eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems auf spinaler Ebene im Rahmen der Schmerzchronifizierung auch zu Veränderungen der TGI-Empfindungen von Wärme bzw. Hitze, Unannehmlichkeit und Schmerz beiträgt. Der Zusammenhang der TGI-Empfindungen mit der WUR deutet somit auf eine Schmerzbahnung auf Rückenmarksebene bei der TGI hin, wenngleich auch höherliegende zerebrale Strukturen des nozizeptiven Systems beteiligt sein können.

Da die hier gezeigten Zusammenhänge zwischen der WUR und den TGI-Empfindungen statistisch unabhängig von den Zusammenhängen zwischen den Empfindungen von Kälte und Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte und den TGI-Empfindungen auftraten, scheinen Sensibilisierungsprozesse des nozizeptiven Systems auf der einen Seite und Veränderungen in der Wechselwirkung zwischen dem thermozeptiven und nozizeptiven System auf der anderen Seite, voneinander getrennte Mechanismen zu sein, welche beide zu einer Veränderung der TGI-Empfindungen beitragen.

5.1.2 Kein Hinweis auf eine Einschränkung der thermischen Detektionsfähigkeit in der Studienpopulation

Studienhypothese 2: „Einschränkungen in den thermischen Detektionsschwellen (CDT, WDT) gehen mit reduzierten Empfindungen bei der TGI einher.“

Die untersuchte Population von Patientinnen mit FMS zeigte im Vergleich zu gesunden, freiwilligen Probandinnen (n = 13), einer vorangegangenen Studie [88] nur eine leichtgradig verminderte thermische Detektionsfähigkeit. So lag die Kälteerkennungsschwelle (CDT) bei einer im Vergleich zu den Gesunden niedrigeren Temperatur (CDT Median [IQR] -1,7 [-2,4; -1,4] °C vs. -1,1 [-1,5; -0,9] °C) und die Wärmedetektionsschwelle (WDT) bei einer im Vergleich zu den Gesunden höheren Temperatur (WDT Median [IQR] 1,9 [1,6; 2,7] °C vs. 1,7 [1,3; 2,4] °C). Dies deutet auf eine intakte Funktion der dünnen A δ und C-Fasern (*small fibres*) in der untersuchten Population hin. Analoge Beobachtungen machten auch Berglund und Kollegen anhand von QST-Untersuchungen und Hautbiopsien bei Patienten mit FMS, welche ebenfalls aus dem Untersuchungsareal im Bereich des Thenars stammten [111]. Untersuchungen zu einer möglichen *small-fibre*-Neuropathie bei Patienten mit FMS mittels Laser-evozierten Potentialen (LEP), eine Untersuchungsmethode die sich zur Objektivierung eines Funktionsverlustes von A δ -Fasern eignet, zeigten keine charakteristischen Zeichen einer Beeinträchtigung der Thermo- und Nozizeption im Sinne einer *small-fibre*-Neuropathie [112]. Diese Beobachtungen stammen ebenfalls aus Untersuchungen an der Hand, allerdings im Bereich des Handrückens. Demnach scheint nur eine Subpopulation von Patienten mit FMS eine *small-fibre*-Neuropathie aufzuweisen. Rückschlüsse auf einen möglichen Einfluss einer *small-fibre*-Neuropathie bei Patienten mit FMS, wie sie in weiteren Studien anhand von QST-Untersuchungen und Hautbiopsien anderer Untersuchungsareale an einer Subpopulation von

FMS Patienten beobachtet wurden [48, 51] auf die TGI sind anhand der vorliegende Studie also nicht möglich. *Large-fibres* sind mechanosensitive A β -Fasern mit einem größeren Durchmesser und einer damit einhergehenden höheren Leitungsgeschwindigkeit als die *small-fibres*. *Large-fibres* reagieren unter anderem auf Vibrationsreize. Ein Verlust der Vibrationsdetektionsfähigkeit (VDT) bei Patienten mit FMS wurde als *large-fibre*-Pathologie beschrieben [113]. In einer Studie von Oudejans und Kollegen wurde bei zwei Drittel der untersuchten FMS Patienten in der QST ein Verlust der Vibrationsdetektionsfähigkeit (VDT) beobachtet [51, 113]. Der in der vorliegenden Studie gezeigte Zusammenhang zwischen einer verminderten VDT (gemessen anhand der Limits-Methode, VDT_{Limit}) mit der Warmempfindung bei der TGI bei Patientinnen mit FMS, könnte auf eine Veränderung der TGI-Empfindungen unter Patientinnen mit einer beginnenden oder subklinischen peripheren Nervenschädigung im Bereich der *large-fibres* hinweisen.

Alternativ dazu besteht die Möglichkeit, dass der Verlust der Wärme- und Vibrationsdetektionsfähigkeit ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium des FMS anzeigt. Dabei wäre der Verlust der mechanischen Detektionsfähigkeit nicht notwendigerweise auf eine Pathologie der A β -Fasern zurückzuführen. Stattdessen bieten an dieser Stelle Erkenntnisse aus experimentellen Studien zur Rückenmarksstimulation eine mögliche Erklärung. Diese legen nahe, dass ein andauernder nozizeptiver Reiz über C-Faserafferenzen zu einer präsynaptischen Hemmung im Hinterhorn des Rückenmarks führt, was sich auf die Verarbeitung mechanischer Reize auswirkt und folglich eine Verschiebung der mechanischen Detektionsschwellen bedingt [114].

5.1.3 Verarbeitung von Kältereizen als wesentlicher Einflussfaktor auf die TGI

Studienhypothese 3: „Eine gesteigerte Empfindung von Kälte ist positiv mit der TGI assoziiert.“

Die vorliegende Studie zeigt deutliche Assoziationen der Empfindungen bei Kälte (20°C) mit den TGI-Empfindungen. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden vorangegangener Studien, welche zeigen, dass die Verarbeitung von Kältereizen eine wesentliche Rolle beim Phänomen der TGI spielt. Untersuchungen der TGI-Empfindungen an gesunden Freiwilligen beinhalteten den Einsatz topischer Substanzen, welche mit den thermosensitiven TRP Kanälen interagieren und somit Einfluss auf Kälte- und Hitzeempfindlichkeit nehmen [95, 115]. Averbek und Kollegen beobachteten hierbei unter

Einsatz von Menthol, welches die Kälteempfindlichkeit steigert, eine Zunahme der TGI-Empfindung von Hitze. Eine weitere Untersuchung an gesunden Probanden zeigte, dass die Kälteschmerzschwelle (CPT) positiv mit der TGI-Empfindung von Hitze assoziiert ist und dass bei Frauen eine stärkere Kälteempfindung mit einer geringeren TGI-Empfindung von Kälte einhergeht [88]. Es scheint also ein enger Zusammenhang der Kaltempfindung mit den TGI-Empfindungen zu bestehen.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Population von Patientinnen mit FMS wies eine geringe Assoziation der Kälteschmerzschwelle (CPT) mit der TGI-Empfindung von Unannehmlichkeit auf. Eine Reihe von Untersuchungen an gesunden Probanden beobachtete verstärkte TGI-Empfindungen einhergehend mit einer CPT bei höherliegenden Temperaturen [88, 108, 115]. Eine gesteigerte Kälteschmerzempfindlichkeit, also eine Verschiebung des Schwellenwertes der CPT in den Bereich höherer Temperaturen scheint folglich mit verstärkten TGI-Empfindungen einherzugehen. Diese Beobachtungen unterstützen wiederum die Desinhibitionstheorie von Craig und Bushnell. Diese erklärt das Zustandekommen der charakteristischen TGI-Empfindungen durch über Kältereize aktivierte C2-Faser-Afferenzen, welche ihrerseits einen enthemmenden Einfluss auf spinothalamische Neurone nehmen [85, 116]. Da sich der Zusammenhang zwischen CPT und TGI-Empfindungen bei Patientinnen mit FMS weniger deutlich als bei Gesunden darstellt, scheint es neben der Enthemmung noch weitere relevante Mechanismen bei der Verarbeitung von Kältereizen zu geben.

Hurting und Kollegen beobachteten in einer Studie, dass FMS Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe deutliche Veränderungen der thermischen Schmerzschwellen, jedoch nicht der thermischen Detektionsschwellen aufwiesen [74]. Passend dazu zeigten sich in der vorliegenden Population von Patientinnen mit FMS geringe Assoziationen der thermischen Schmerzschwellen, jedoch nicht der thermischen Detektionsschwellen mit den TGI-Empfindungen. Da der Wahrnehmung der CDT A δ -Faser-Afferenzen zugeordnet werden scheint es unwahrscheinlich, dass stärkere TGI-Empfindungen durch einen krankheitsbedingten Funktionsverlust von A δ -Fasern (im Sinne einer verminderten Hemmung) verursacht werden.

Patientinnen, die die Empfindung von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte zeigten, empfanden bei der TGI mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Schmerz bzw. Brenngefühl und gaben höhere Intensitäten der Empfindung von Unannehmlichkeit an. Zudem gaben alle Patientinnen, die bei Kontakt mit der 20°C-Platte die Empfindung von

Schmerz bzw. Brenngefühl hatten diese Empfindungen auch bei der TGI an. Die vorliegende Studie zeigt demnach deutlich, dass besonders die affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung, angezeigt durch die Bewertung der Kältereize als unangenehm bzw. brennend bedeutend für die Schmerzwahrnehmung während der TGI ist. Dies passt zu den Erkenntnissen aus funktionell bildgebenden Untersuchungen von Gracely und Kollegen, die den Einfluss der affektiven Schmerzbewertung, insbesondere des Katastrophisierens als emotional bewertende Komponente, auf die Wahrnehmung von Schmerzen bei FMS Patienten zeigten [117]. Ebenso kommt der affektiven Schmerzkomponente eine entscheidende Rolle bei der Wahrnehmung der charakteristischen TGI-Empfindungen zu. So untersuchten Scheuren und Kollegen in einer Studie an gesunden Freiwilligen, welche kognitiven und emotionalen Persönlichkeitsmerkmale besonders die Empfindung von Schmerz und Unannehmlichkeit bei der TGI verstärken. Dabei stellten sie fest, dass eine vermehrte Neigung zum Grübeln, zur interozeptiven Körperwahrnehmung sowie zur Suggestierbarkeit prädisponierend für das Auftreten von Schmerzen bei der TGI zu sein scheint [118, 119]. Diesen psychologischen Einflussfaktoren kommt bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei chronischen Schmerzpatienten zu, darunter auch Patienten mit FMS [120, 121]. So beobachteten Ellingson und Kollegen an weiblichen FMS Patienten mit starker Katastrophisierungstendenz, dass die Patientinnen Schmerzreize als deutlich unangenehmer bewerteten als eine gesunde Kontrollgruppe. Die bildgebende Studie zeigte den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Katastrophisierens und einer gesteigerten Hirnaktivität im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex, eine Region die an der affektiven und kognitiven Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die kognitive Neigung zum Katastrophisieren sich auf die Mechanismen der Schmerzmodulation des zentralen Nervensystems auswirkt [122].

Die hier untersuchten Patientinnen mit FMS, die eine Kälteschmerzschwelle (CPT) bei höheren Temperaturen aufwiesen, also eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit gegenüber Kältereizen hatten, berichteten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Unannehmlichkeit bei der TGI. Die aversive Interpretation des 20°C Kältereizes als eine unangenehme Empfindung scheint mit der Kälteschmerzempfindlichkeit in Zusammenhang zu stehen. Eine negative Konditionierung gegenüber thermischen Reizen könnte demnach zu einer Beeinträchtigung der endogenen Schmerzmodulation, wie beispielsweise durch absteigende hemmende Bahnen aus dem Periaquäduktalen Grau (PAG) beitragen. Tatsächlich

beobachteten Harper und Kollegen dass die endogene Schmerzmodulation, gemessen anhand des Analysetools der konditionierten Schmerzmodulation (CPM, *conditioned pain modulation*) die schmerzhaften und unangenehmen Empfindungen der TGI vermindert [123]. Zudem deutet Vieles auf eine Beeinträchtigung der Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation bei FMS Patienten hin [124]. Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen den negativen Einfluss einer katastrophisierenden Einstellung auf die endogene Schmerzmodulation [125, 126]. Weitere Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen der konditionierten Schmerzmodulation und den Empfindungen während der TGI bei FMS Patienten sind sicher von Interesse für künftige Studien.

5.1.4 Verarbeitung von Wärmereizen als geringer Einflussfaktor auf die TGI

Im Gegensatz zu der WUR und den Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-Platte zeigten die Empfindungen bei Kontakt mit der 40°C-Platte einen geringeren Zusammenhang mit den TGI-Empfindungen. Patientinnen, die eine höhere Intensität der Warmempfindung bei Kontakt mit der 40°C-Platte angaben, berichteten von einer höheren Intensität der Kaltempfindung bei der TGI. Eine höhere Intensität der Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 40°C-Platte ging mit einer höheren Intensität der TGI-Kaltempfindung, der TGI-Unannehmlichkeit und der TGI-Schmerzempfindung einher. Ebenfalls zeigten Patientinnen mit Brenngefühl bei der 40°C-Platte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auch ein Brenngefühl bei der TGI. Diese Beobachtungen passen zu der Überlegung im vorangehenden Abschnitt, dass eine aversive Bewertung von thermischen Reizen zu einer Aktivierung des nozizeptiven Systems während der TGI beiträgt. In der Studie zeigte sich kein positiver Zusammenhang zwischen der Wärmedetektionsschwelle (WDT) bzw. der Hitzeschmerzschwelle (HPT) und den TGI-Empfindungen. Folglich scheint die Funktion von Wärmerezeptoren bzw. Hitze-Nozizeptoren zumindest keine hier ersichtliche Rolle bei der TGI zu spielen. Allerdings bestand ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Hitzeschmerzempfindlichkeit (im Sinne einer HPT bei niedrigeren Temperaturen) und einer intensiveren Warmempfindung bei Kontakt mit der 40°C-Platte. Analog dazu sind Beobachtungen aus vorangegangenen Studien an gesunden Probanden, wo kein Zusammenhang zwischen der HPT und den TGI-Empfindungen auftrat [88, 95]. In der Zusammenschau scheinen durch warme Reize aktivierte Afferenzen demnach keinen vorrangigen Einfluss auf die Intensität der TGI-Empfindungen zu haben, wenngleich ihre Beteiligung entscheidend zu sein scheint, um die TGI-Empfindungen überhaupt zustande kommen zu lassen [127]. Die Desinhibitionstheorie bietet keine Erklärung für die intensive,

aber nicht notwendigerweise schmerzhaft Warmempfindung bei der TGI. Neuere Erkenntnisse aus Untersuchungen an Mäusen weisen darauf hin, dass die Warmempfindung neben der Aktivierung von Warmrezeptoren (an den freien Nervenendigungen polymodaler C-Fasern) auch von einer Inaktivierung von TRPM-8 Ionenkanälen (ebenfalls an den freien Nervenendigungen polymodaler C-Fasern) abhängt. Diese TRPM-8 Ionenkanäle reagieren auf eine Temperaturänderung der Haut und kommen vorwiegend an Kälte-sensitiven C-Fasern vor. Mäusen ohne TRPM-8 Ionenkanälen fehlt die Fähigkeit der Warmempfindung gänzlich, was deutlich macht, dass kältesensitive Afferenzen für die Warmempfindung notwendig zu sein scheinen [128]. Folglich könnten die abwechselnd warm und kalt temperierten Stäbe des Thermogrills eine ähnliche Temperaturänderung der Haut erzeugen, welche als Reiz für das Zustandekommen der intensiven Warmempfindung beim Phänomen der TGI dient. Eine integrative Verarbeitung von thermischen Reizen, über verschiedenartige Ionenkanäle scheint wahrscheinlich. Dies passt zu einem Erklärungsansatz hinter der TGI, der sogenannten Populationskodierenden Theorie der TGI [129]. Diese erklärt die paradoxen Empfindungen der TGI (gemeint sind Hitze- und Schmerzempfindung durch nicht-noxische Temperaturreize) durch das Zusammenspiel von mehreren Populationen von Neuronen. Diese Neuronen bilden ein Netzwerk, das sich räumlich über mehrere Ebenen des Nervensystems erstreckt (Hinterhorn ganglien, spinal, supraspinal) und welches sowohl thermo- als auch nozizeptive Reize verarbeitet [129].

5.1.5 Starker Zusammenhang der TGI-Empfindungen untereinander

An der untersuchten Patientenpopulation zeigten sich durchgängige Zusammenhänge der TGI-Empfindungen untereinander. Die Intensitäten der Kalt-, Warm- und Schmerzempfindung waren jeweils positiv miteinander assoziiert. Zudem berichteten Patientinnen, die bei Kontakt mit der TGI-Platte ein Brenngefühl äußerten, während der TGI auch stärkere Kalt-, Warm- und Schmerzempfindungen, sowie ein größeres Ausmaß von Unannehmlichkeit als dies Patienten ohne Brenngefühl taten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu den bisherigen Erkenntnissen, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem nozizeptiven und dem thermozeptiven System besteht und dass ein Zusammenspiel maßgeblich für das Zustandekommen der TGI-Empfindungen verantwortlich ist [90]. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie explizit nach dem Auftreten von Brenngefühl bei Kontakt mit der 20°C-, der 40°C- bzw. der TGI-Platte (20°C/40°C) gefragt wurde, ermöglicht weitere Überlegungen. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Empfindung von Brennen und den

TGI-Empfindungen von Kälte, Wärme und Schmerz. In neurophysiologischer Hinsicht wird das Brenngefühl zu den sogenannten Missempfindungen gezählt und unter anderem als Ausdruck von Neuropathischem Schmerz verstanden [47]. Unter Patienten mit FMS stellt ein Brenngefühl ein nicht seltenes Symptom dar. Häufig wird es als unspezifisch, wechselnd und als nicht eindeutig einem Organ oder System zuordenbar beschrieben [130]. Das Identifizieren von Patienten mit vorhandenem Brenngefühl während der TGI, könnte einen möglichen Ausgangspunkt für eine pharmakologische Behandlung mit Antikonvulsiva oder ähnlichen bei neuropathischen Schmerzen eingesetzten Medikamenten darstellen und sollte Beachtung in künftigen Studien finden.

5.1.6 Verstärkte TGI bei Patientinnen mit FMS im Vergleich zu gesunden Probanden aus vorangegangenen Studien

Die hier untersuchten Patientinnen mit FMS zeigen im Vergleich zu gesunden Probanden aus vorangegangenen Studien (n = 93) [88, 95] Veränderungen der Intensität der Kaltempfindung, der Unannehmlichkeit und der Schmerzempfindung sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Brenngefühl während der TGI. Darüber hinaus berichtete rund ein Viertel der Patientinnen mit FMS von einem Brenngefühl bei Kontakt mit der 20°C- bzw. der 40°C-Platte, während dies in vorangegangenen Studien an gesunden Probandinnen keine tat. Zudem berichteten die Patientinnen mit FMS häufiger von Unannehmlichkeit bei Kontakt mit der 20°C-Platte, als gesunde Probandinnen. Der Vergleich der Empfindungen von Patientinnen mit FMS und gesunden Probandinnen bei Kontakt mit der 20°C-, 40°C- und TGI-Platte ist in Abbildung 14 dargestellt. Die parallele Verteilung der TGI-Empfindungen, der Kaltempfindung, sowie der aversiven Bewertung von thermischen Reizen (Empfindung von Unannehmlichkeit) von Gesunden und FMS Patientinnen unterstützen die Schlussfolgerungen aus den Assoziationen innerhalb der Stichprobe der Patientinnen mit FMS, dass kalte Reize und deren aversive Bewertung eine vorrangige Rolle bei der TGI spielen.

an der WUR waren positiv mit der TGI assoziiert und es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Kaltempfindung und den TGI-Empfindungen.

5.2.2 Methodik der QST Untersuchung

Die Untersuchung des sensorischen Profils der Patientinnen erfolgte nach dem standardisierten und validierten Protokoll der DFNS von einer darin geschulten Untersucherin. Trotz der Standardisierung sind Einflussfaktoren auf die Messung zu beachten. Die Untersuchung der thermischen Schmerz- und Detektionsschwellen erfolgte, indem der Untersucher auf die Äußerung der Probandin hin durch das Betätigen einer Stop-Taste den Schwellenwert ermittelte. Die Reaktionsgeschwindigkeit des Untersuchers wirkt sich also auf die Schwellenwerte aus. Diese liegen gegebenenfalls höherschwelliger, als es bei Betätigung der Taste durch die Patientin selbst der Fall wäre. Da jedoch alle Untersuchungen von derselben Untersucherin durchgeführt wurden, relativiert sich dieser Einflussfaktor.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Bestimmung der WUR gemäß DFNS Protokoll mittels Pin-Prick Stimulation. Neben dieser mechanischen Induktion der WUR ist auch eine Bestimmung durch Hitzereize oder elektrische Reize möglich. Da mechanische Reize und Hitzereize über unterschiedliche Nervenfasern vermittelt werden (A δ vs. C-Fasern) ergibt sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien. Ebenso wirkt sich das gewählte Untersuchungsareal auf die Vergleichbarkeit mit anderen Studien aus. So sind Tast- und Temperatursinn aufgrund unterschiedlicher Rezeptordichte je nach Körperareal unterschiedlich. Die Ergebnisse einiger, hier zum Vergleich herangezogener Studien, stammen aus QST-Untersuchungen um Bereich des Handrückens. In der vorliegenden Studie wird durch die analoge Wahl des Untersuchungsareals im Bereich des Thenars der dominanten Hand bei der Erhebung der QST Parameter, sowie bei Ermittlung der TGI-, Warm- und Kaltempfindungen eine Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten gewährleistet.

5.2.3 Methodik zur Untersuchung der TGI-Empfindungen

Obgleich die Untersuchung der TGI bereits an einigen Patientenpopulationen vorgenommen wurde, kommt sie außerhalb experimenteller Untersuchungen bislang nicht im klinischen Rahmen zum Einsatz. Es existiert kein standardisierter Aufbau der Thermogrill-Platte und der Aufbau der aus abwechselnd warm und kalt temperierten Stäben bestehenden Kontaktfläche unterscheidet sich zu einem gewissen Grad in den publizierten Studien. In der vorliegenden

Studie erfolgte die Testung der TGI-Empfindungen auf einer TGI-Platte, deren Kontaktfläche aus 15 quer zueinander angeordneten, 1 cm breiten, abwechselnd warm (40°C) und kalt (20°C) temperierten Stäben bestand. Dieser Aufbau hatte sich in vorangegangenen Studien an gesunden Freiwilligen bewährt [88, 95], welche gleichzeitig als Vergleichspopulation zu den hier untersuchten Patientinnen mit FMS herangezogen wurde (Kapitel 5.1.4). Frühere Untersuchungen zur Charakterisierung der TGI zeigten, dass eine höhere Differenz der applizierten warmen und kalten Temperaturen bei der Untersuchung der TGI zu einer höheren Intensität der Schmerzempfindung führt [80]. Auch die Abstände zwischen den abwechselnd kalt und warm temperierten Stäben der TGI-Platte spielen eine Rolle. Es wurde gezeigt, dass die charakteristischen TGI-Empfindungen sowohl durch Reizung innerhalb eines Dermatoms als auch über zwei benachbarte Dermatome hinweg auslösbar waren [86]. Weiterhin zeigten aktuelle Untersuchungen geschlechtsspezifische Unterschiede in der TGI [88]. Um diesen Effekt auszuschalten, wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich weibliche Patientinnen mit FMS eingeschlossen. Die Stimulationsparameter waren stets nicht-noxische Temperaturpaarungen (20°C und 40°C), die Untersuchung für die Studienteilnehmerinnen vollkommen gefahrlos war. Zwischen den Untersuchungen der Empfindungen bei Kontakt mit der 20°C-, 40°C- bzw. TGI-Platte ergaben sich jeweils Pausen von mindestens fünf Minuten, in welchen sich die von Wasser durchströmten Kontaktplatten auf die jeweilige zu testende Temperatur einpendelten. Eine soziale Interaktion zwischen Untersucher und Patientin in diesen Pausen muss als mögliche Störgröße der Untersuchung in Betracht gezogen werden.

5.2.4 Einfluss von Depression auf die Schmerzempfindung

Das FMS geht häufig mit depressiven Episoden einher [130]. Zahlreiche experimentelle Studien zeigen den Einfluss von Depression auf die Schmerzempfindung [131]. Studien an Patienten mit Major Depression zeigen bei dieser Patientenpopulation gegenüber Gesunden Veränderungen der TGI-Schmerzempfindung und der TGI-Empfindungen von Unannehmlichkeit [97]. Passend dazu zeigen Untersuchungen eine verstärkte TGI-Schmerzempfindung an Patienten, die unter Einsatz eines *mood induction procedure* (MIP) in eine traurige Stimmung versetzt wurden [99]. Darüber hinaus wurden bei Patienten mit einer Depressiven Störung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe Veränderungen des sensorischen Profils beobachtet. Dies spiegelte sich in den QST-Untersuchungen vornehmlich in einer Verminderung der Kälteschmerzschwellen (CPT) und einer Erhöhung der WUR wieder [77]. Der Einfluss von Depression auf das Schmerz- und Temperaturempfinden erscheint

demnach plausibel. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer möglicherweise mit dem FMS einhergehenden Depression vermieden, indem depressive Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Dazu erfolgte am ersten Studientag die Bestimmung des Grads der Depression mittels des Fragebogens der Depressions-Angst-Stresskala (DASS). Ein Wert von > 13 gilt hier als manifeste Depression und stellte demnach ein Ausschlusskriterium dar. Darüber hinaus ermöglichte eine Adjustierung für die Subskala „Depression“ der DASS in der Datenanalyse ein Herausrechnen dieses Einflussfaktors. Dennoch ist ein gewisser Grad an Depressivität und eine daraus folgende Beeinflussung von Temperatur- und Schmerzempfinden bei den hier untersuchten Patientinnen mit FMS nicht gänzlich auszuschließen. Zudem ergibt sich aus diesem Vorgehen eine Einschränkung in der externen Validität der Studie.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorgestellten Ergebnisse ermöglichen es die Mechanismen der TGI genauer zu beleuchten. Es zeigte sich, dass die TGI-Empfindungen insbesondere mit einer starken Kaltempfindung von kalten Reizen (20°C) im Zusammenhang stehen. Kältereize sind folglich ein Haupteinflussfaktor der TGI. Dabei scheinen in erster Linie zentrale Aspekte der Verarbeitung von Kältereizen, wie deren aversive Bewertung eine Rolle zu spielen. Periphere Mechanismen, wie die Funktion von Kaltnozizeptoren und Aspekte der Warmempfindung sind hingegen weniger von Bedeutung. Darüber hinaus scheinen zentrale Sensibilisierungsprozesse der Schmerzchronifizierung, welche durch eine gesteigerte zeitliche Schmerzsummation (gemessen anhand der WUR) angezeigt werden, eine wichtige Rolle für die Empfindungen während der TGI zu spielen. Eine gesteigerte Empfindlichkeit für Kälte, welche sich in der aversiven Bewertung von Kältereizen zeigt, bedingt vermutlich eine verminderte endogene Schmerzhemmung und beeinflusst somit die TGI-Empfindungen. Die vorliegende Studie zeigt, dass dieser Einfluss von Kältereizen auf die TGI unabhängig von dem Einfluss der zentralen Sensibilisierungsprozesse auf die TGI ist.

Sowohl eine verminderte endogene Schmerzhemmung, als auch zentrale Sensibilisierungsprozesse gelten als wichtige pathophysiologische Aspekte des FMS [124]. Die multimodale Therapie, bestehend aus einer Kombination mehrerer nicht-medikamentöser Verfahren wie beispielsweise dem Ausdauer- und Funktionstraining, der kognitiven Verhaltenstherapie und der meditativen Bewegungstherapie, zielt genau auf diese beiden Mechanismen ab und stellt daher die bevorzugte Behandlungsstrategie des FMS dar [130].

Die vorgestellten Ergebnisse liefern somit relevante Informationen hinsichtlich weiterer möglicher Therapieverfahren des FMS. So könnte eine Dekonditionierung gegenüber Kältereizen einen ergänzenden Ansatz in der multimodalen Therapie darstellen. Die Kältetherapie hat bisher vornehmlich aufgrund mangelnder Datenlage noch keinen Eingang in die Therapieempfehlungen des FMS gefunden. Es existieren jedoch einige erfolgsversprechende Untersuchungen beispielsweise zum Einsatz von Kältekammer- bzw. Kryotherapie in der Behandlung des FMS [132-134]. Künftige Untersuchungen könnten hier weiteren Aufschluss geben.

Die vorliegenden Ergebnisse aus den Untersuchungen an 40 Patientinnen mit FMS geben keinen Hinweis auf eine Verminderung der thermischen Detektionsschwellen (CDT, WDT) in der Patientenpopulation. Es zeigte sich zwar ein Zusammenhang zwischen einer Wärmedetektionsschwelle bei höheren Temperaturen, also Patientinnen mit verminderter Wärmedetektionsfähigkeit (WDT) und der Intensität der Schmerzempfindung bei Kontakt mit der TGI-Platte. Rückschlüsse auf eine mögliche *small-fibre* Pathologie im Patientenkollektiv erscheinen jedoch unzulässig. Im letzten Jahrzehnt fand die an FMS Patienten beobachtete *small-fibre* Neuropathie im Sinne einer Schädigung der schmerzleitenden Nervenfasern mit einhergehenden Einschränkungen in der thermischen Detektionsfähigkeit große Beachtung [48]. Obgleich die hier untersuchten Patientinnen keinen direkten Hinweis auf eine solche Pathologie geben, könnten künftige Untersuchungen der TGI an FMS Patienten mit bekannter Pathologie der kleinkalibrigen Schmerzfasern weitere Erkenntnisse erbringen. Rückschlüsse sowohl zu den Mechanismen der TGI, als auch zu der bisher einzig morphologisch ersichtlichen Pathologie des FMS, der *small-fibre* Neuropathie, wären denkbar.

Darüber hinaus zeigte sich, dass hier untersuchten Patientinnen mit FMS im Vergleich zu gesunden Freiwilligen aus vorangegangenen Studien verstärkte TGI-Empfindungen aufwiesen. Die Durchführung der Testung an einer gesunden könnte hier einen genaueren Aufschluss geben. Die TGI eignet sich insbesondere aufgrund der Applikation nicht-noxischer Reize als diagnostisches Hilfsmittel für Untersuchungen an FMS Patienten bzw. chronischen Schmerzpatienten im Allgemeinen. Zudem könnte die Untersuchung der TGI für die Konzipierung neuer sogenannter Mechanismen-basierter Therapieansätze hilfreich sein. Dabei gilt es Patienten mit bestimmten sensorischen Symptomen zu identifizieren, um auf die zugrundeliegenden Mechanismen zurückzuschließen und diese im nächsten Schritt gezielt pharmakologisch zu behandeln [135]. Dies würde eine spezifischere Therapie der Patienten

mit den entsprechenden Symptomen ermöglichen und erscheint insbesondere bei dem heterogenen Symptomkomplex des FMS hilfreich.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Studienziele

Das Phänomen der Thermogrillillusion (TGI) beschreibt eine starke, nicht zwangsläufig schmerzhaft empfundene Hitzeempfindung bei Applikation von nicht-noxischen Kältereizen alternierend im Verbund mit nicht-noxischen Wärmereizen. Die Mechanismen der TGI sind bislang weitgehend ungeklärt. Aus vorangegangenen Studien geht hervor, dass Veränderungen des sensorischen Profils im Sinne einer beeinträchtigten Temperatur- und Schmerzempfindung mit Veränderungen der Empfindungen während der TGI einhergehen. Zur Objektivierung des sensorischen Profils dient die quantitativ sensorische Testung (QST). Bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) zeigten sich in vorangegangenen QST Untersuchungen sensorische Veränderungen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es Zusammenhänge zwischen dem sensorischen Profil von Patientinnen mit FMS und deren Empfindungen bei Kälte, Wärme und der TGI zu untersuchen. So können Mechanismen der TGI und deren mögliche Rolle bei der Charakterisierung des FMS näher beleuchtet werden.

Material und Methoden

40 Patientinnen mit FMS wurden an der Handinnenfläche der dominanten Hand auf ihre Empfindungen bei Kontakt mit zunächst einer kalten (20°C), dann einer warmen (40°C) und später einer Thermogrill (TGI) -Platte (abwechselnd 20°C/40°C) untersucht. Die QST erfolgte im Bereich des Thenars an der Handinnenfläche der dominanten Hand. Die Testung folgte dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes für Neuropathischen Schmerz (DFNS) und umfasste 13 thermische sowie mechanische Detektions- und Schmerzschwellen. Patientinnen mit FMS zwischen 18 und 60 Jahren ohne schwere oder mittelgradige Depression wurden in die Studie eingeschlossen und in randomisierter Reihenfolge untersucht. Assoziationen zwischen den Zielgrößen der Untersuchungen wurden mittels generalisierter linearer Modelle (GLM) evaluiert. Eine adjustierte Analyse erfolgte für die erhobenen Kovariaten Alter, Schmerzintensität während der letzten Woche vor der Untersuchung sowie für die drei Subskalen der Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS).

Ergebnisse

In der Assoziationsanalyse zeigte eine hohe Wind-Up Ratio (WUR; als Maß der zeitlichen Schmerzsummation, *temporal summation*, TS) einen positiven Zusammenhang mit den TGI-Empfindungen. Patientinnen mit einer hohen WUR gaben bei Kontakt mit der TGI-Platte intensivere Empfindungen von Wärme (β [95%-KI] für $WUR_{\log} = 20,78$ [1,57; 39,99], $p = 0,034$)

und von Unannehmlichkeit (β [95%-KI] für $WUR_{log} = 29,42$ [0,12; 58,72], $p = 0,049$) an, zudem wurde mit einer höheren Wahrscheinlichkeit das Auftreten von Schmerz (OR [95%-KI] für $WUR_{log} = 57,31$ [1,86; 1764,41], $p = 0,021$) angegeben. Unabhängig von diesem Zusammenhang waren die TGI-Empfindungen deutlich positiv mit den Empfindungen bei Kontakt mit der kalten (20°C) Platte assoziiert. So empfanden Patientinnen mit stärkerem Kältegefühl bei Kontakt mit der 20°C-Platte bei Kontakt mit der TGI-Platte ebenfalls ein stärkeres Kältegefühl (β [95%-KI] = 0,88 [0,62; 1,15], $p < 0,001$), sowie ein stärkeres Wärmegefühl (β [95%-KI] = 0,65 [0,36; 0,93], $p < 0,001$) und Unannehmlichkeitsgefühl (β [95%-KI] = 1,11 [0,71; 1,51], $p < 0,001$) und eine intensivere Schmerzempfindung (β [95%-KI] = 0,75 [0,25; 1,24], $p = 0,003$). Patientinnen, die den Kontakt mit der 20°C-Platte als unangenehm empfanden, gaben im Vergleich zu Patientinnen ohne Unannehmlichkeitsgefühl bei Kontakt mit der 20°C-Platte intensivere TGI-Empfindungen von Kälte (Median [IQR] 44,17 [36,67; 60,00] vs. 21,67 [17,92; 36,25], β [95%-KI] = 19,45 [9,03; 29,87], $p < 0,001$), Wärme (Median [IQR] 58,33 [45,42; 68,33] vs. 44,17 [29,17; 36,75], β [95%-KI] = 11,93 [1,52; 22,34], $p = 0,025$) und Unannehmlichkeit (Median [IQR] 51,67 [27,92; 67,50] vs. 16,67 [6,67; 38,33], β [95%-KI] = 25,32 [10,54; 40,10], $p = 0,001$), sowie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit das Auftreten von Schmerz (77% vs. 36%, OR [95%-KI] = 6,00 [1,44; 24,92], $p = 0,014$) und Brenngefühl (81% vs. 29%, OR [95%-KI] = 10,50 [2,31; 47,78], $p = 0,002$) an. Die TGI-Empfindungen untereinander waren deutlich positiv miteinander assoziiert.

Diskussion und Ausblick

Die vorliegende Studie unterstützt die bestehende Hypothese, dass das Phänomen der TGI vornehmlich mit einer starken Kaltempfindung im Zusammenhang steht. Insbesondere zentrale Aspekte einer gesteigerten Wahrnehmung von Kältereizen und deren aversive Bewertung scheinen von Bedeutung zu sein. Zudem scheinen zentrale Sensibilisierungsmechanismen im Rahmen der Schmerzchronifizierung bei FMS Patientinnen, angezeigt durch eine hohe WUR maßgeblich Einfluss auf die TGI-Empfindungen zu nehmen. Hinsichtlich des multimodalen Therapiekonzepts des FMS deuten die Ergebnisse auf den potentiellen Nutzen einer Kältekammer- oder Kryotherapie hin. Zudem könnten eine Dekonditionierung gegenüber Kälte sowie Therapieverfahren, welche einer Sensibilisierung entgegenwirken hilfreiche Therapiekonzepte beim FMS sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Herold, G., ed. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2015, Herold: Köln. 1002 S.
2. Eich, W., et al., *Definition, Klassifikation und Diagnose des Fibromyalgiesyndroms*. 2008. 22(3): p. 255.
3. Gowers, W.R., *A lecture on lumbago: its lessons and analogues: delivered at the national hospital for the paralysed and epileptic*. British medical journal, 1904. 1(2246): p. 117-121.
4. Inanici, F.F. and M.B. Yunus, *History of fibromyalgia: Past to present*. Current Pain Headache Reports, 2004. 8(5): p. 369-378.
5. Wolfe, F., et al., *Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population*. Arthritis care & research, 2013. 65(5): p. 777-785.
6. Conrad, I., *Diagnose und Klinik der Fibromyalgie*. Der Schmerz, 2003. 17(6): p. 464-474.
7. Spaeth, M., *Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia*. Arthritis Research & Therapy, 2009. 11(3): p. 117.
8. Goldenberg, D.L., *Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia*. The American Journal of Medicine, 2009. 122(12, Supplement): p. S14-S21.
9. Häuser, W., *Langfassung der Leitlinie "Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms"*. 2017, Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
10. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee*. J Arthritis Rheum, 1990. 33.
11. Wolfe, F. and W. Häuser, *Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria*. Annals of Medicine, 2011. 43(7): p. 495-502.
12. Wolfe, F., et al., *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2016. 46(3): p. 319-329.
13. Eich, W., et al., *Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose des Fibromyalgiesyndroms*. Der Schmerz, 2017. 31(3): p. 231-238.
14. White, K.P., et al., *Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain*. Arthritis Care & Research, 2002. 47(3): p. 260-265.
15. Arnold, B., et al., *Multimodale Therapie des Fibromyalgiesyndroms*. Der Schmerz, 2012. 26(3): p. 287-290.
16. Harris, R.E., et al., *Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia*. The Journal of Neuroscience, 2007. 27(37): p. 10000.
17. Buskila, D., et al., *Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1996. 26(3): p. 605-611.

-
18. Hsiao, M.Y., et al., *Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies*. Pain Physician, 2015. 18(5): p. E877-87.
 19. Üçeyler, N. and C. Sommer, *Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases*. Neurosci Lett, 2008. 437(3): p. 194-8.
 20. Üçeyler, N., W. Häuser, and C. Sommer, *Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2011. 12(1): p. 245.
 21. Kivimäki, M., et al., *Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: Prospective cohort study*. Journal of Psychosomatic Research, 2004. 57(5): p. 417-422.
 22. Hassett, A.L., et al., *The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome*. Arthritis & Rheumatism, 2000. 43(11): p. 2493-2500.
 23. Clauw, D.J., *Fibromyalgia: a clinical review*. JAMA, 2014. 311(15): p. 1547-1555.
 24. Yunus, M.B., *Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2007. 36(6): p. 339-356.
 25. Yunus, M., *Editorial review (Thematic issue: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology)*. Current Rheumatology Reviews, 2015. 11(2): p. 70-85.
 26. Woolf, C.J. and M.W. Salter, *Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain*. Science, 2000. 288(5472): p. 1765-1768.
 27. International Association for the Study of Pain (IASP). *Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Centralsensitization>; zuletzt aufgerufen am 12.06.2021*
 28. Woolf, C.J., *Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain*. Pain, 2011. 152(3, Supplement): p. S2-S15.
 29. Woolf, C.J., *Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity*. Nature, 1983. 306(5944): p. 686-688.
 30. Sandkühler, J. and D. Gruber-Schoffnegger, *Hyperalgesia by synaptic long-term potentiation (LTP): an update*. Current Opinion in Pharmacology, 2012. 12(1): p. 18-27.
 31. Kuner, R., *Central mechanisms of pathological pain*. Nature Medicine, 2010. 16: p. 1258.
 32. Cazzola, M., et al., *X-linked chronic granulomatous disease in an adult woman. Evidence for a cell selection favoring neutrophils expressing the mutant allele*. Haematologica, 1985. 70(4): p. 291-5.
 33. Millan, M.J., *Descending control of pain*. Progress in Neurobiology, 2002. 66(6): p. 355-474.
 34. Julien, N., et al., *Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition*. Pain, 2005. 114(1): p. 295-302.
 35. Apkarian, A.V., J.A. Hashmi, and M.N. Baliki, *Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain*. Pain, 2011. 152(3 Suppl): p. S49-S64.

-
36. Guedj, E., et al., *99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2007. 34(1): p. 130-134.
 37. Gracely, R.H., et al., *Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia*. Arthritis & Rheumatism, 2002. 46(5): p. 1333-1343.
 38. Cook, D.B., et al., *Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia*. J Rheumatol, 2004. 31: p. 364– 78.
 39. Robinson, M.E., et al., *Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome*. J Pain, 2011. 12(4): p. 436-43.
 40. Aoki, Y., R. Inokuchi, and H. Suwa, *Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: A meta-analysis*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2013. 213(3): p. 242-248.
 41. Julius, D. and A.I. Basbaum, *Molecular mechanisms of nociception*. Nature, 2001. 413(6852): p. 203-210.
 42. Schaible, H.-G. and B.D. Grubb, *Afferent and spinal mechanisms of joint pain*. Pain, 1993. 55(1): p. 5-54.
 43. Schaible, H.-G. and F. Richter, *Pathophysiology of pain*. Langenbeck's Archives of Surgery, 2004. 389(4): p. 237-243.
 44. Neugebauer, V. and H.-G. Schaible, *Peripheral and spinal components of the sensitization of spinal neurons during an acute experimental arthritis*. Agents and Actions, 1988. 25(3): p. 234-236.
 45. Xanthos, D.N. and J. Sandkühler, *Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity*. Nature Reviews Neuroscience, 2013. 15: p. 43.
 46. Gangadharan, V. and R. Kuner, *Pain hypersensitivity mechanisms at a glance*. Disease Models & Mechanisms, 2013. 6(4): p. 889.
 47. Baron, R., *Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective*. Nature Clinical Practice Neurology, 2006. 2: p. 95.
 48. Üçeyler, N., et al., *Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome*. Brain, 2013. 136(Pt 6): p. 1857-67.
 49. Giannoccaro, M.P., et al., *Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia*. Muscle & Nerve, 2014. 49(5): p. 757-759.
 50. Doppler, K., et al., *Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia*. Pain, 2015. 156(11): p. 2319-25.
 51. Oudejans, L., et al., *Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia*. Scientific Reports, 2016. 6: p. 23573.
 52. Koltzenburg, M., H.E. Torebjörk, and L.K. Wahren, *Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain*. Brain, 1994. 117(3): p. 579-591.
 53. Vaneker, M., et al., *Patients initially diagnosed as 'warm' or 'cold' CRPS 1 show differences in central sensory processing some eight years after diagnosis: a quantitative sensory testing study*. Pain, 2005. 115(1): p. 204-211.

-
54. Treede, R.D. and W. Magerl, *Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia*. Progress in Brain Research, 2000. 129: p. 331-41.
 55. Millan, M.J., *The induction of pain: an integrative review*. Progress in Neurobiology, 1999. 57(1): p. 1-164.
 56. Sörensen, J., et al., *Pain analysis in patients with fibromyalgia: Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1995. 24(6): p. 360-365.
 57. Sivilotti, L. and C.J. Woolf, *The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord*. Journal of Neurophysiology, 1994. 72(1): p. 169-179.
 58. Kosek, E., J. Ekholm, and P. Hansson, *Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms*. Pain, 1996. 68(2): p. 375-383.
 59. Geisser, M.E., et al., *Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing*. Pain, 2003. 102(3): p. 243-250.
 60. Lautenbacher, S., G.B. Rollman, and G.A. McCain, *Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia*. Pain, 1994. 59(1): p. 45-53.
 61. Herrero, J.F., J.M.A. Laird, and J.A. Lopez-Garcia, *Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something?* Progress in Neurobiology, 2000. 61(2): p. 169-203.
 62. Staud, R., et al., *Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients*. PLoS One, 2014. 9(2): p. e89086.
 63. Staud, R., et al., *Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome*. Pain, 2001. 91(1-2): p. 165-75.
 64. Yarnitsky, D., *Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states*. Current Opinion in Anesthesiology, 2010. 23(5): p. 611-615.
 65. Lautenbacher, S. and G.B. Rollman, *Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia*. The Clinical Journal of Pain, 1997. 13(3): p. 189-196.
 66. de Souza, J.B., et al., *The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms*. The Clinical Journal of Pain, 2009. 25(2): p. 123-127.
 67. Potvin, S., et al., *Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization*. Journal of Psychiatric Research, 2008. 42(12): p. 1010-1016.
 68. Skljarevski, V. and N.M. Ramadan, *The nociceptive flexion reflex in humans – review article*. Pain, 2002. 96(1): p. 3-8.
 69. Desmeules, J.A., et al., *Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia*. Arthritis & Rheumatism, 2003. 48(5): p. 1420-1429.
 70. Baek, S.H., et al., *Lengthened cutaneous silent period in fibromyalgia suggesting central sensitization as a pathogenesis*. PLoS ONE 2016. 11(2): p. e0149248.

-
71. Rolke1, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. 123(3): p. 231-43.
 72. Shy, M.E., et al., *Quantitative sensory testing*. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2003. 60(6): p. 898-904.
 73. Stefan Silbernagl, R.K., Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, *Physiologie*. Vol. 6. 1994: Thieme Verlag.
 74. Hurtig, I.M., et al., *Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups*. Clin J Pain, 2001. 17(4): p. 316-22.
 75. Blumenstiel, K., et al., *Quantitative sensory testing profiles in chronic back pain are distinct from those in fibromyalgia*. Clin J Pain, 2011. 27(8): p. 682-90.
 76. Pfau, D.B., et al., *Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome*. Pain, 2009. 147(1): p. 72-83.
 77. Klauenberg, S., et al., *Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism*. Pain, 2008. 140(2): p. 332-43.
 78. da Silva, L.A., et al., *Quantitative sensory testing in fibromyalgia and hemisensory syndrome: comparison with controls*. Rheumatology International, 2013. 33(8): p. 2009-2017.
 79. Altrutz, S., *On the temperature senses: II. The sensation ,hot'*. Mind, 1898. 7(25): p. 141-144.
 80. Leung, A.Y., et al., *Qualitative and quantitative characterization of the thermal grill*. Pain, 2005. 116(1-2): p. 26-32.
 81. Thunberg, T., *Förnimmelserne vid till samma ställe lokaliserad, samtidigt pågående köld-och värmeretning*. Uppsala Läkfören Förh, 1896. 1: p. 489-95.
 82. Ferrall, S.C. and K.M. Dallenbach, *The analysis and synthesis of burning heat*. The American Journal of Psychology, 1930. 42(1): p. 72-82.
 83. Alston, J.H., *The spatial condition of the fusion of warmth and cold in heat*. The American Journal of Psychology, 1920. 31(3): p. 303-312.
 84. Burnett, N.C. and K.M. Dallenbach, *The experience of heat*. The American Journal of Psychology, 1927. 38(3): p. 418-431.
 85. Craig, A.D. and M.C. Bushnell, *The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain*. Science, 1994. 265(5169): p. 252-5.
 86. Defrin, R., et al., *The spatial characteristics of the painful thermal grill illusion*. PAIN, 2008. 138(3): p. 577-586.
 87. Fruhstorfer, H., E.-L. Harju, and U.F. Lindblom, *The significance of A- δ and C fibres for the perception of synthetic heat*. European Journal of Pain, 2003. 7(1): p. 63-71.
 88. Averbeck, B., et al., *Sex differences in thermal detection and thermal pain threshold and the thermal grill illusion: a psychophysical study in young volunteers*. Biology of sex differences, 2017. 8(1): p. 29.
 89. Bach, P., et al., *The thermal grill illusion and what is painful about it*. Neurosci Lett, 2011. 505(1): p. 31-5.

-
90. Adam, F., et al., *Relationships between the paradoxical painful and nonpainful sensations induced by a thermal grill*. Pain, 2014. 155(12): p. 2612-2617.
91. Harper, D.E. and M. Hollins, *Coolness both underlies and protects against the painfulness of the thermal grill illusion*. Pain, 2014. 155(4): p. 801-807.
92. Ferre, E.R., et al., *Ineffectiveness of tactile gating shows cortical basis of nociceptive signaling in the thermal grill illusion*. Sci Rep, 2018. 8(1): p. 6584.
93. Yarnitsky, D. and J.L. Ochoa, *Warm and cold specific somatosensory systems: psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities*. Brain, 1991. 114(4): p. 1819-1826.
94. Campero, M., et al., *Human cutaneous C fibres activated by cooling, heating and menthol*. The Journal of Physiology, 2009. 587(23): p. 5633-5652.
95. Averbeck, B., et al., *Thermal grill-evoked sensations of heat correlate with cold pain threshold and are enhanced by menthol and cinnamaldehyde*. European Journal of Pain, 2013. 17(5): p. 724-34.
96. Boettger, M.K., D. Grossmann, and K.J. Bar, *Increased cold and heat pain thresholds influence the thermal grill illusion in schizophrenia*. Eur J Pain, 2013. 17(2): p. 200-9.
97. Boettger, M.K., D. Grossmann, and K.-J. Bär, *Thresholds and perception of cold pain, heat pain, and the thermal grill Illusion in patients with major depressive disorder*. Psychosomatic Medicine, 2013. 75(3): p. 281-287.
98. Bekrater-Bodmann, R., et al., *Deficits in pain perception in borderline personality disorder: results from the thermal grill illusion*. Pain, 2015. 156(10): p. 2084-2092.
99. Boettger, M.K., C. Schwier, and K.J. Bar, *Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: implications for central pain processing*. Pain, 2011. 152(1): p. 123-30.
100. Sumracki, N.M., et al., *Reduced response to the thermal grill illusion in chronic pain patients*. Pain Medicine, 2014. 15(4): p. 647-660.
101. Rolke, R., et al., *Handlungsanweisung fuer Untersucher: Eine standardisierte Testbatterie fuer die sensorische Testung*. J Pain, 2002.
102. *Depression Anxiety Stress Scales (DASS)*; Australia, P.F.o.; 2018: <http://www2.psy.unsw.edu.au/dass/>; zuletzt aufgerufen am 12.06.2021
103. *Deutscher Schmerz-Fragebogen Handbuch*. 2015: https://www.schmerzgesellschaft.de/fileadmin/pdf/DSF_Handbuch_2020.pdf; zuletzt aufgerufen am 12.06.2021
104. Frettlöh, J., et al., *Validität des Mainzer Stadienmodells der Schmerzchronifizierung bei unterschiedlichen Schmerzdiagnosen*. Der Schmerz, 2003. 17(4): p. 240-251.
105. Schisterman, E.F., S.R. Cole, and R.W. Platt, *Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies*. Epidemiology, 2009. 20(4): p. 488-95.
106. Baumler, P.I., P. Conzen, and D. Irnich, *High temporal summation of pain predicts immediate analgesic effect of acupuncture in chronic pain patients - a prospective cohort study*. Front Neurosci, 2019. 13: p. 498.

-
107. Pfau, D.B., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia*. *Pain*, 2014. 155(5): p. 1002-1015.
 108. Lindstedt, F., et al., *Evidence for Thalamic Involvement in the Thermal Grill Illusion: An fMRI Study*. *PLOS ONE*, 2011. 6(11): p. e27075.
 109. Craig, A.D., et al., *Functional imaging of an illusion of pain*. *Nature*, 1996. 384(6606): p. 258-60.
 110. Staud, R., *Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009. 35(2): p. 263-74.
 111. Berglund, B., et al., *Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysesthesia and hyperalgesia in fibromyalgia*. *Pain*, 2002. 96(1): p. 177-187.
 112. Van Assche, D.C.F., et al., *Fibromyalgia syndrome-A laser-evoked potentials study unsupportive of small nerve fibre involvement*. *Eur J Pain*, 2020. 24(2): p. 448-456.
 113. Gezginaslan, Ö., R. Sürmeli, and S. Gümüş Atalay, *Large fibre neuropathy: Part of fibromyalgia or coexisting entity?* *Aktuelle Rheumatologie*, 2020. 45(06): p. 568-573.
 114. Jänig, W. and M. Zimmermann, *Presynaptic depolarization of myelinated afferent fibres evoked by stimulation of cutaneous C fibres*. *The Journal of Physiology*, 1971. 214(1): p. 29-50.
 115. Schaldemose, E.L., et al., *Altered thermal grill response and paradoxical heat sensations after topical capsaicin application*. *Pain*, 2015. 156(6): p. 1101-11.
 116. Craig, A.D., *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002. 3: p. 655.
 117. Gracely, R.H., et al., *Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia*. *Brain*, 2004. 127(Pt 4): p. 835-43.
 118. Bräscher, A.-K., et al., *Somatic Symptom Perception From a Predictive Processing Perspective: An Empirical Test Using the Thermal Grill Illusion*. *Psychosomatic Medicine*, 2020. 82(7): p. 708-714.
 119. Scheuren, R., S. Sutterlin, and F. Anton, *Rumination and interoceptive accuracy predict the occurrence of the thermal grill illusion of pain*. *BMC Psychol*, 2014. 2(1): p. 22.
 120. Lami, M.J., et al., *Catastrophizing, acceptance, and coping as mediators between pain and emotional distress and disability in fibromyalgia*. *J Clin Psychol Med Settings*, 2018. 25(1): p. 80-92.
 121. Adams, L.M. and D.C. Turk, *Psychosocial factors and central sensitivity syndromes*. *Current Rheumatology Reviews*, 2015. 11(2): p. 96-108.
 122. Ellingson, L.D., et al., *Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia*. *Pain Med*, 2018. 19(12): p. 2408-2422.
 123. Harper, D.E. and M. Hollins, *Conditioned pain modulation dampens the thermal grill illusion*. *Eur J Pain*, 2017. 21(9): p. 1591-1601.
 124. O'Brien, A.T., et al., *Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: A meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms*. *J Pain*, 2018. 19(8): p. 819-836.

-
125. Nahman-Averbuch, H., et al., *Psychological factors and conditioned pain modulation: A meta-analysis*. Clin J Pain, 2016. 32(6): p. 541-54.
126. Traxler, J., et al., *General versus pain-specific cognitions: Pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation*. Eur J Pain, 2019. 23(1): p. 150-159.
127. Bouhassira, D., et al., *Investigation of the paradoxical painful sensation ('illusion of pain') produced by a thermal grill*. Pain, 2005. 114(1-2): p. 160-7.
128. Paricio-Montesinos, R., et al., *The Sensory Coding of Warm Perception*. Neuron, 2020. 106(5): p. 830-841.e3.
129. Fardo, F., et al., *Beyond labeled lines: A population coding account of the thermal grill illusion*. Neurosci Biobehav Rev, 2020. 108: p. 472-479.
130. Leitlinien, A.d.W.M.F.A.-S.K., *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 1. Auflage. 2012.
131. Dickens, C., L. McGowan, and S. Dale, *Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis*. Psychosom Med, 2003. 65(3): p. 369-75.
132. Bettoni, L., et al., *Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients*. Clin Rheumatol, 2013. 32(9): p. 1337-45.
133. Rivera, J., et al., *The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin*. Rheumatol Int, 2018. 38(12): p. 2243-2250.
134. Vitenet, M., et al., *Effect of whole body cryotherapy interventions on health-related quality of life in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial*. Complement Ther Med, 2018. 36: p. 6-8.
135. Woolf, C.J., P. American College of, and S. American Physiological, *Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management*. Ann Intern Med, 2004. 140(6): p. 441-51.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir die Möglichkeit zur Promotion gegeben haben und mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Ich bin überaus dankbar für all die wertvollen Erfahrungen, zahlreichen Begegnungen und vielfältigen Lehren aus dieser Zeit.

Zunächst gilt mein herzlicher Dank meiner sehr geschätzten Doktormutter Frau PD Dr. rer. nat. Beate Aeverbeck für die vertrauensvolle Überlassung des Themas dieses Forschungsprojekts, für die vielzähligen wertvollen Ratschläge und für die stetige Unterstützung in den wissenschaftlichen und nicht zuletzt auch technischen Herausforderungen dieser Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich auf das herzlichste bei Frau Dr. biol. hum. Petra Bäumler für die hervorragende Betreuung. Von ihr habe ich das wissenschaftliche Arbeiten gelernt und unsere Zusammenarbeit hat mir während der ganzen Zeit stets große Freude bereitet. Ihre inspirierende und ansteckende Begeisterungsfähigkeit für die Wissenschaft hat mich geprägt und wird mir auch weiterhin als Vorbild dienen.

Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei dem Leiter der interdisziplinären Schmerzambulanz am Campus Innenstadt Herrn Prof. Dr. med. Dominik Irnich für das Ermöglichen dieses Forschungsprojekts, sowie bei der gesamten Abteilung für die herzliche Aufnahme in das Team und die Arbeitsgruppe. Frau Erika Weber und Frau Christina Deisenrieder danke ich insbesondere für ihre Hilfe bei der Organisation der Patientenuntersuchungen.

Zudem danke ich dem Leiter der Tagesklinik für Fibromyalgie Herrn Dr. med. Andreas Winkelmann für seine große Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Mein besonderer Dank gilt allen Frauen, die sich die Zeit genommen haben als Probandinnen an dieser Studie teilzunehmen und diese Arbeit somit überhaupt erst ermöglicht haben. Mit großer Wertschätzung habe ich den persönlichen Austausch mit jeder Patientin erlebt.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern von ganzem Herzen danken für ihre emotionale Unterstützung, ihren unermüdlichen Zuspruch und den Rückhalt in der Zeit meines Studiums und darüber hinaus. Ebenso danke ich meinen Geschwistern Maximilian, Maria und Alexander, meinen lieben Freunden und meiner Mitdotorandin Margherita Schäfer, die mir ebenfalls immer eine große und wichtige Unterstützung waren.

DANKE.

9 Anhang

I) Lebenslauf.....	91
II) Dokumentationsbogen zur Erhebung der Patientencharakteristika.....	92
III) Dokumentationsbogen der TGI Untersuchung.....	93
IV) Dokumentationsbogen der QST Untersuchung.....	93
V) Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	95
VI) Ethikvotum.....	100
VII) Eidesstattliche Versicherung.....	101

III) Dokumentationsbogen der TGI Untersuchung (beispielhaft Einstellung 1)

Fragebogen: 1. Durchgang

Datum:

Patienten-ID:

Untersuchungstag: 1 2

Welche Empfindungen haben Sie bei Einstellung 1?

Bitte kreuzen Sie die passenden Empfindungen an und

geben ihre Stärke auf der jeweiligen Skala an (Kreuz an die passende Stelle auf der Skala machen)

Einstellung 1

kalt	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
warm/heiß	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
unangenehm	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
schmerzhaft	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
brennend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

TgiQSTFibro – Fragebogen zu Empfindungen bei großflächigen Temperaturreizen
Seite 1

IV) Dokumentationsbogen der QST Untersuchung

Quantitativ Sensorische Testung (QST)

Untersuchungstag
1 2

Datum:

Patienten-ID:

Testseite:
(dominante Hand) rechts links

1. Schwellen der Temperaturwahrnehmung:

Kälte-detektions-schwelle (CDT) °C	Wärme-detektions-schwelle (WDT) °C	Thermische Unterschieds-schwelle (TSL) °C	Kälteschmerzschwelle (CPT) °C	Hitzeschmerzschwelle (HPT) °C
		warm		
		kalt		
		warm		
		kalt		
		warm		
		kalt		

Pradoxe Hitzeempfindungen (PHS) /3

TgiQSTFibro – Dokumentation Quantitativ Sensorische Testung (QST)

Seite 1

V) Patienteninformation und Einverständniserklärung



Klinikum der LMU München · Interdisziplinäre Schmerzzambulanz
Innenstadt · Pettenkoferstr. 8a · 80336 München

Patienteninformation zur Studie-TgiQSTFibro

Assoziationen sensorischer Wahrnehmungen bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom

(Studienkürzel: TgiQstFibro)

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

Interdisziplinäre Schmerzzambulanz Innenstadt

PD Dr. med. Dominik Irnich

Telefon +49 (0)89 / 4400 - 57508
Telefax +49 (0)89 / 4400 - 57507

Internet:
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München



München, 2018

Sehr geehrte Patientin,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie „Assoziationen sensorischer Wahrnehmungen bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom“.

In dieser Studie untersuchen wir, ob bei Fibromyalgiepatienten die Art und Stärke sensorischer Empfindung, sprich die Schmerzempfindlichkeit sowie die Fähigkeit nicht-schmerzhaft Temperatur und Berührungsreize wahrzunehmen, in Zusammenhang stehen.

Uns interessiert beispielsweise, wie gut Sie Temperaturveränderungen, Vibration und feine Berührungen wahrnehmen, wie Sie großflächige aufgebrachte Wärme und Kühle empfinden, und ab wann Sie Hitze, Kälte, Nadelreize und Druck als schmerzhaft erachten. Die Messungen der Schmerzschwellen sind so angelegt, dass sofort abgebrochen werden, sobald sich das erste Gefühl von Schmerzhaftigkeit einstellt. Für die standardisierten Untersuchungen werden bewährte, auch zur klinischen Diagnostik verwendete Messinstrumente verwendet, die im Folgenden noch genauer beschrieben werden.

Alle Messungen werden an der Hand durchgeführt; bei Rechtshändern an der rechten und bei Linkshändern an der linken Hand.

Die Studienteilnahme wird mit 80,-Euro vergütet.

Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch.

In einem persönlichen Gespräch klären wir gerne alle offenen Fragen.

Zeitlicher Aufwand

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Version 2.1 – 08.10.13

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:
Leiter der Schmerzzambulanz Innenstadt:
Direktor der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin u. Rehabilitation:
Leiter der Schmerzzambulanz Innenstadt:

Prof. Dr. med. B. Zwißler
PD Dr. med. D. Irnich
Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson
Dr. med. A. Winkelmann

öffentlicher Verkehr:

U1, U2, U3, U6, U7 bis Haltestelle Sendlinger Tor

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie werden an zwei Terminen durchgeführt. Die Messungen dauern jeweils ungefähr 45 Minuten.

Ablauf der Studie

Sofern Sie sich mit Ihrer Unterschrift am Ende dieses Dokuments mit der Teilnahme an unserer Studie bereit erklärt haben, werden zwei Untersuchungstermine im Abstand von mindestens zwei und maximal vier Tagen vereinbart. An den beiden Terminen erfolgen zwei unterschiedliche Untersuchungen: die sogenannte Quantitativ sensorische Testung (QST) und die Untersuchung der Empfindungen bei großflächigen Temperaturreizen.

Beide Untersuchungen werden an der Handinnenfläche durchgeführt, mit der Sie schreiben, und dauern ungefähr 45 Minuten. Welche der beiden Untersuchungen am ersten und welche am zweiten Tag stattfindet wird ausgelost und Ihnen bei der Terminvereinbarung mitgeteilt.

Im Folgenden sind die beiden Untersuchungsmethoden detailliert beschrieben.

Untersuchung der Empfindungen bei großflächigen Temperaturreizen

Hierfür wird eine Thermoplatte verwendet, die aus 15 quer zueinander angeordneten 1 cm breiten und 14 cm langen Metallrohren besteht. Die Metallrohre werden mit verschieden temperiertem Wasser durchströmt. Sobald die gewünschte Temperatur erreicht ist, werden Sie gebeten die Handinnenfläche auf die Platte zu legen und diese 20 Sekunden dort zu belassen. Das Studienpersonal wird Ihnen dann einen Fragebogen zeigen, anhand dessen Ihre Empfindungen dokumentiert werden.

Die Untersuchung erfolgt in drei Schritten mit jeweils fünf Minuten Pause.

Im ersten Schritt werden die Metallrohre mit kaltem Wasser durchströmt und im zweiten Schritt mit warmem. Während des dritten Schritts der Untersuchung werden die Metallrohre abwechselnd warm und kalt temperiert. Die Temperaturen der Thermoplatte liegen stets im ungefährlichen Warm-Kalt-Bereich.

Vor jedem Untersuchungsschritt werden Sie gebeten Ihre Hand für 20 Sekunden auf eine Kontrollplatte zu legen, die sich vergleichbar warm wie ihre Hauttemperatur anfühlt.

Quantitativ Sensorische Testung (QST)

Die QST ist ein neurologisches Routinemessverfahren, welches nicht schmerzhaft ist. In einem ersten Teil wird getestet, wie gut Sie Veränderungen der Temperatur spüren. Im Folgenden wird mit geeichten Härchen getestet, wie gut Sie feine Berührungen spüren. Mit stumpfen Nadeln, die Sie aber nicht verletzen können, wird ihre Schmerzempfindung untersucht. Wie gut Sie Vibrationen spüren, untersuchen wir sowohl mit einer Stimmgabel als auch mit einem Computer gesteuerten Vibrationsmessgerät. Ab wann ein Druck für Sie unangenehm ist, testen wir mit einem Druckmessgerät. Die QST-Messung dauert ca. 45 Minuten in der wir mit einer vorgegebenen Messreihe bei Ihnen obig genannte Gefühlsqualitäten messen. Sie werden dabei nicht verletzt und haben keine unerwünschten Wirkungen zu befürchten, da dieses Verfahren nicht-invasiv d.h. ohne Hautverletzung arbeitet.

Risiken und Nebenwirkungen

Während der Untersuchungen können für einige Sekunden schmerzhafte und unangenehme Empfindungen auftreten. Eine Gefahr für die Haut besteht nicht. Zusätzliche körperliche Belastung sowie Risiken oder Nachteile für die Gesundheit sind nicht bekannt.

Patientenvergütung

Wir möchten Sie für den zeitlichen und organisatorischen Aufwand, der durch die Studienteilnahme entsteht, gerne entschädigen. Daher erhalten Sie eine einmalige Zahlung von 80,-Euro, sofern beide Untersuchungen abgeschlossen wurden. Hierzu ist die Angabe Ihrer Kontodaten notwendig.

Bin ich geeignet für die Studie?

Unser Team wird gemeinsam mit Ihnen prüfen, ob Sie die Teilnahmebedingungen erfüllen:

- Bei Ihnen wurde Fibromyalgie diagnostiziert.
- Sie sind weiblich.
- Sie sind zwischen 18 und 60 Jahre alt.
- Sie besitzen gute Sprachkenntnisse in Deutsch.
- Sie leiden nicht in ausgeprägter Weise unter Depressionen oder anderen psychischen Erkrankungen.
- Sie leiden aktuell nicht unter erst kürzlich aufgetretenen Beschwerden z.B. durch eine Erkältung oder eine Verletzung.
- Sie leiden nicht unter Rheuma, einer Autoimmunerkrankung oder einer Nervenkrankheit.
- Sie sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht schwanger, verhüten in angemessener Weise und planen keine Schwangerschaft.
- Bitte nennen Sie dem Studienpersonal alle Medikamente, die Sie einnehmen, denn einige Wirkstoffe könnten die Messergebnisse beeinflussen.

Information zur Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (maximale Deckungssumme 500.000 € pro Patient), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können. Die Versicherung wurde für Sie abgeschlossen bei:

ECCLESIA mildenberger HOSPITAL GmbH
Klingenbergstr. 4
32758 Detmold
Tel.: +49 (0) 05231 6030

Im Schadensfall müssen Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen; ausgenommen davon sind Notfälle. Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten. Auch müssen Sie eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem behandelnden Prüfarzt und der oben genannten Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

Verantwortliche der Studie

Verantwortlicher Prüfarzt ist PD Dr. Dominik Irnich, Interdisziplinäre Schmerzambulanz am Campus Innenstadt, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der LMU München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München.

Prüfer sind Frau PD Dr. Beate Averbeck, Biomedizinisches Centrum München (BMC), Lehrstuhl Zelluläre Physiologie, Ludwig-Maximilians-Universität und die wissenschaftliche Mitarbeiterin Frau Dr. Petra Bäuml, Interdisziplinäre Schmerzambulanz am Campus Innenstadt, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der LMU München.

Die Untersuchungen werden von der medizinischen Doktorandin Anna Brenske durchgeführt, die entsprechend in die Untersuchungsmethoden eingewiesen ist.

Ort der Studiendurchführung

Interdisziplinäre Schmerzambulanz,
Klinik für Anaesthesiologi, Klinikum der LMU München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Kontakt

Sie erreichen uns unter der Telefonnummer 089/4400-57508 oder über die Pforte der Poliklinik, Pettenkoferstr. 8a, 089-4400-53511.

Datenschutz

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Ihre Zustimmung zu dieser Studie eine freie Willensentscheidung darstellt. Eine Ablehnung hat keinerlei nachteilige Folgen für Sie. Sie können darüber hinaus zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen Ihre Zustimmung widerrufen.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

PD Dr. med. Dominik Irnich (Hauptverantwortlicher Prüfer) sowie seine Stellvertreter. Die Unterlagen werden in der Interdisziplinären Schmerzambulanz des Klinikums der LMU, Schillerstr. 45-47, 80336 München bis zum März 2029 aufbewahrt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.“

„Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden“.

Name der Patientin in Druckbuchstaben

Datum, Ort

Unterschrift der Patientin

Datum, Ort

Unterschrift des aufklärenden Prüfers

VI) Ethikvotum



Klinikum der Universität München · Klinik für Anaesthesiologie
Marchioninstr. 15 · D-81377 München

Ethikkommission
der Med. Fakultät der LMU München
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Klinik für Anaesthesiologie
Prof. Dr. Bernhard Zwißler

Telefon +49 (0)89 / 4400 - 74550
Telefax +49 (0)89 / 4400 - 78885

Internet:
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninstr. 15
D-81377 München



Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 22.05.2018

Einverständniserklärung

Hiermit genehmige ich die Durchführung der klinischen Studie:

Assoziationen der Wahrnehmung thermischer Grillsensationen (Thermo-Grillillusion, TGI) mit dem quantitativ-sensorischen Profil (QST) bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom.

Hauptverantwortlicher Prüfer der Studie ist Herr PD Dr. med. Dominik Irnich.

Geplant und durchgeführt wird die Studie durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin Frau Dr. Petra Bäuml und Frau PD Dr. Beate Averbeck vom Biomedizinisches Centrum München (BMC) des Lehrstuhls Zelluläre Physiologie der Ludwig-Maximilians-Universität.

Prof. Dr. med. B. Zwißler
Direktor der Klinik für Anaesthesiologie

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

öffentl. Verkehr:

Campus Grosshadern - U6, S6, 266, 269 oder N41 bis Haltestelle Klinikum Großhadern
Campus Innenstadt - U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16, 17, 18, 27, 31 o. S6 bis Haltestelle Sendlinger Tor



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Brenske, Anna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Assoziationen der Wahrnehmung thermischer Grillsensationen (Thermogrillillusion, TGI) mit dem quantitativ sensorischen Profil (QST) bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom

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

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

München, 13.06.2021

Ort, Datum

Anna Brenske

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand