

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

Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation) - eine prospektive Kohortenstudie

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

vorgelegt von
Margherita Schäfer
aus
Baltimore
Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dominik Irnich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Florian Hoffmann
Prof. Dr. Frank Padberg

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Petra Bäuml

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
2 Hintergrund	2
2.1 Schmerz und Nozizeption	2
2.2 Epidemiologie chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen	2
2.3 Ätiologie chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen	4
2.3.1 Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung	4
2.4 Neurophysiologische Grundlagen der Schmerzchronifizierung	4
2.4.1 Periphere Sensibilisierung	5
2.4.2 Zentrale Sensibilisierung	6
2.4.2.1 Spinale Sensibilisierungsmechanismen	6
2.4.2.2 Supraspinale Sensibilisierungsmechanismen	8
2.4.2.3 Sensorische Zeichen der zentralen Sensibilisierung	10
2.5 Therapie chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen	12
2.5.1 Medikamentöse Therapie	13
2.5.2 Nicht-medikamentöse Therapie.....	13
2.5.3 TS und CPM als Prädiktoren der Schmerztherapie.....	14
2.6 Akupunktur	15
2.6.1 Klinische Evidenz	15
2.6.2 Opioid vermittelte Akupunkturanalgesie	16
2.6.3 Nicht Opioid vermittelte Akupunkturanalgesie	17
2.6.4 Wirkungen auf die kortikale Umstrukturierung	18
2.6.5 Wirkungen auf das autonome Nervensystem.....	19
2.6.6 Prädiktoren für die Wirkung der Akupunktur	19
2.7 Fragestellung und Zielsetzung	20
3 Material und Methoden	22
3.1 Studiendesign	22

3.2	Ort der Studiendurchführung.....	23
3.3	Studienzeitraum.....	23
3.4	Patientenpopulation	23
3.4.1	Einschlusskriterien.....	24
3.4.2	Ausschlusskriterien.....	24
3.4.3	Eingangsuntersuchung	24
3.5	Intervention	25
3.6	Zielparameter und Prädiktoren.....	25
3.6.1	Reduktion der Schmerzintensität.....	25
3.6.2	Steigerung der Druckschmerzschwelle	26
3.6.3	Verbesserung der Funktionskapazität.....	26
3.6.4	Prädiktoren.....	27
3.6.5	Potenzielle Confounder.....	27
3.7	Erhebung der Zielparameter und der Prädiktoren	27
3.7.1	Bestimmung der Schmerzintensität	27
3.7.2	Bestimmung der Druckschmerzschwelle	28
3.7.3	Fragebogen zur Einschätzung der Funktionskapazität bei Alltagstätigkeiten	28
3.7.4	Bestimmung der Wind-Up-Ratio	28
3.8	Patientenrekrutierung.....	29
3.9	Biometrie.....	29
3.10	Ethik	30
3.11	Datenschutz	30
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Patientencharakteristika	32
4.1.1	Anzahl der eingeschlossenen Patienten.....	32
4.1.2	Soziodemographische und schmerzdiagnostische Patientencharakteristika	34
4.1.3	Korrelation zwischen der Wind-Up-Ratio im Kontrollareal und Schmerzareal	36
4.2	Schmerzintensität, Druckschmerzschwelle und Funktionskapazität als Zielparameter für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie	36
4.2.1	Änderung der Zielparameter im Studienverlauf	36
4.2.2	Vergleich der Zielparameter zwischen Akupunktur-Respondern und Non-Respondern	38
4.3	Wind-Up-Ratio als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie	40

4.3.1	Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio	40
4.3.2	Assoziation der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität	42
4.3.3	Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio	45
4.3.4	Assoziation der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle	47
4.3.5	Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio	49
4.3.6	Assoziation der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität.....	51
4.4	Analyse von Patientencharakteristika zur Identifikation möglicher Confounder	53
4.4.1	Zusammenhang der Patientencharakteristika mit der Wind-Up-Ratio.....	53
4.4.2	Zusammenhang der Patientencharakteristika mit dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie ..	54
5	Diskussion.....	55
5.1	Wind-Up-Ratio als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie	55
5.1.1	Gründe für die Beobachtung einer negativen Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie	55
5.1.1.1	Eine zu intensive Akupunkturtherapie für stark sensibilisierte Patienten.....	55
5.1.1.2	Subakute Kreuzschmerzpatienten mit einer fluktuierenden Fazilitation	56
5.1.1.3	Einfluss nicht erhobener Parameter	57
5.1.2	Vergleich zur Vorstudie	58
5.2	Änderung der Schmerzintensität, Druckschmerzschwelle und Funktionskapazität im Studienverlauf.....	59
5.3	Zusammenhang möglicher Confounder mit der Höhe der Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie	60
5.4	Diskussion der Methodik	62
5.4.1	Bestimmung der Wind-Up-Ratio	62
5.4.2	Akupunkturschema	62
5.5	Limitationen.....	63
5.6	Ausblick	64
6	Zusammenfassung	65
7	Referenzen.....	67
	Danksagung.....	78
	Appendix.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign.....	23
Abbildung 2: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung.....	32
Abbildung 3: Korrelation zwischen der WUR im Kontrollareal und Schmerzareal	36
Abbildung 4: Änderung der Funktionskapazität im Studienverlauf	37
Abbildung 5: Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Kontrollareal.....	41
Abbildung 6: Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Schmerzareal.....	41
Abbildung 7: Assoziation der WUR im Kontrollareal und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität.....	44
Abbildung 8: Assoziation der WUR im Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität.....	44
Abbildung 9: Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Kontrollareal.....	46
Abbildung 10: Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Schmerzareal.....	46
Abbildung 11: Assoziation der WUR im Kontrollareal und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle	48
Abbildung 12: Assoziation der WUR im Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle	48
Abbildung 13: Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Kontrollareal.....	50
Abbildung 14: Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Schmerzareal.....	50
Abbildung 15: Assoziation der WUR im Kontrollareal und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität	52
Abbildung 16: Assoziation der WUR im Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Akupunkturschema.....	25
Tabelle 2: Screening per E-Mail / Telefon	33
Tabelle 3: Ausschluss aus dem zweiten Studienteil	34
Tabelle 4: Patientencharakteristika.....	35
Tabelle 5: WUR Gruppen.....	35
Tabelle 6: Änderung der Zielparameter im Studienverlauf.....	37
Tabelle 7: Vergleich der Zielparameter zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern	39
Tabelle 8: Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR	40
Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR hinsichtlich der Ausprägung Akupunktur-Responder-30 oder -50	42
Tabelle 10: Vergleich der WUR zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern	42
Tabelle 11: Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR.....	43
Tabelle 12: Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR.....	45
Tabelle 13: Vergleich der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR	47
Tabelle 14: Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR.....	49
Tabelle 15: Vergleich der prozentualen Änderung der Funktionskapazität zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR	51
Tabelle 16: Korrelation der WUR mit dem Alter und der Schmerzdauer	53
Tabelle 17: Zusammenhang der WUR mit dem Geschlecht und der Analgetika-Einnahme.....	53
Tabelle 18: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern	54

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
ACP	<i>American College of Physicians</i>
Aku	Akupunktur
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
ART	<i>Acupuncture Randomized Trial</i>
ASIC	<i>acid sensing ion channel</i>
ATP	Adenosintriphosphat
B2	Bradykinin 2
BDNF	<i>brain derived neurotrophic factor</i>
BL	Blase (<i>bladder</i>)
BWS	Brustwirbelsäule
CCK-8	<i>cholecystokinin octapeptide</i>
CGRP	<i>calcitonin gene related peptide</i>
cm	Zentimeter
COX2	Cyclooxygenase-2
CPM	<i>conditioned pain modulation</i>
DÄGfA	Deutsche Ärztesellschaft für Akupunktur
DALYs	<i>disability-adjusted life years</i>
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DU	Lenkergefäß (<i>governing vessel</i>)
ERK1/2	<i>extracellular signal-regulated kinases</i>
ESA	Elektro-Stimulations-Akupunktur
EX	Extrapunkt (<i>extra point</i>)
F	Fisher-Test
FFbHR	Funktionsfragebogen Hannover-Rücken
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i>
GB	Gallenblase (<i>gall bladder</i>)
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>
H ⁺	Protonen
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Hpc	Hippocampus
5-HT-Rez.	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
Hz	Hertz
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IQA	Interquartilabstand
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>

i.v.	intravenös
KA	Kontrollareal
KCC2	Kalium-Chlorid-Kotransporter
kg	Kilogramm
KID	Niere (<i>kidney</i>)
L	Lendenwirbel
LIV	Leber (<i>liver</i>)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
m	Monate
M	Männlich
MA	manuelle Akupunktur
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
Max	Maximum
MFC	medialer frontaler Kortex
Min	Minimum
mm	Millimeter
mN	Millinewton
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
M-W	Mann-Whitney-U-Test
n	Anzahl
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NK1	Neurokinin 1
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
ORL1	<i>orphan opioid receptor-like-1</i>
OX-42	<i>anti-integrin alphaM</i>
p	p-Wert, Signifikanzwert
Δp	prozentuale Änderung
PAG	periaquäduktales Grau
PI3K	<i>phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PKC	Proteinkinase C
PP	Per-Protokoll
PPT	<i>pressure pain threshold</i>
P2X	Purinozeptoren
QST	Quantitative Sensorische Testung

r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
R ²	Bestimmtheitsmaß
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	<i>receiver-operating-characteristic</i>
RVM	rostroventrale Medulla
s	Sekunden
SA	Schmerzareal
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>
SI	Dünndarm (<i>small intestine</i>)
SMS	Societas Medicinae Sinensis
t ₀	Zeitpunkt vor der ersten Akupunktur
t ₂	Zeitpunkt eine Woche nach der zehnten Akupunktur
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
TrkB	Tropomyosinkinase B
TRPV1	<i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i>
TS	<i>temporal summation</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VAS $\bar{\phi}$	durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche
VDT	<i>vibration detection threshold</i>
W	weiblich
WDR	<i>Wide Dynamic Range</i>
WUR	Wind-Up-Ratio
YLD	<i>years lived with disability</i>
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
*	statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5%
%	relative Häufigkeit in Prozent

1 Einleitung

Kreuzschmerzen führen weltweit zu einer enormen Krankheitslast und stellen die häufigste Ursache für Lebensjahre mit Behinderung dar (YLD = *years lived with disability*) [1]. In einer wachsenden und älter werdenden Weltbevölkerung steigt die Anzahl an Kreuzschmerzpatienten [1, 2] und damit der Bedarf an geeigneter Prävention, Diagnostik und Therapie. Die Akupunktur bildet für chronische Kreuzschmerzpatienten eine evidenzbasierte [3, 4], nebenwirkungsarme [5] und kosteneffektive [6] Therapiemöglichkeit. Allerdings profitieren nicht alle Patienten in gleichem Maße von der Akupunktur. Die frühzeitige Auswahl einer effektiven Schmerztherapie vermeidet eine weitere Chronifizierung der Patienten sowie unnötige Gesundheitskosten. Folglich ist die Identifikation eines Prädiktors für die Akupunkturwirkung erstrebenswert.

Aus neurophysiologischer Sicht trägt die zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems maßgeblich zur Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen bei [7]. Sensorische Parameter, wie die zeitliche Schmerzsummation (TS = *temporal summation*) nach repetitiven Schmerzreizen, ermöglichen eine klinische Einschätzung der zentralen Sensibilisierung von Patienten. Dabei spricht eine erhöhte zeitliche Schmerzsummation für eine spinale Fazilitation beziehungsweise eine gesteigerte Transmission noxischer Reize [8]. In mehreren Studien konnte eine erhöhte zeitliche Schmerzsummation die Effektivität von Schmerzmedikamenten vorhersagen, die den zentralen Sensibilisierungsmechanismen entgegenwirken [9, 10]. Da die Akupunktur ebenfalls als desensibilisierende Therapie verstanden wird [11-13], ist zu vermuten, dass Patienten mit einer gesteigerten zeitlichen Schmerzsummation besser auf Akupunktur ansprechen. In einer Vorstudie der vorliegenden Arbeit war in einer gemischten Population chronischer Schmerzpatienten eine gesteigerte zeitliche Schmerzsummation mit dem analgetischen Soforteffekt einer Akupunkturbehandlung assoziiert [14].

In Erweiterung dieser Vorstudie wird in der vorliegenden Studie bei einer bestimmten Population chronischer Schmerzpatienten (chronische nicht-spezifische Kreuzschmerzpatienten zwischen 18 und 50 Jahren) die Assoziation zwischen einer hohen zeitlichen Schmerzsummation und der Akupunkturwirkung näher untersucht. Zusätzlich zum Soforteffekt einer Akupunkturbehandlung (erster Studienteil) wird der Therapieeffekt einer Akupunkturserie analysiert (zweiter Studienteil). Der zweite Studienteil ist Gegenstand dieser Arbeit. Da in der klinischen Praxis eine Akupunkturtherapie meistens mehrere Behandlungen umfasst, wäre ein Prädiktor für den Effekt einer Akupunkturserie von großer klinischer Relevanz. Die Identifikation eines Prädiktors würde einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung einer Mechanismen-basierten, individualisierten Schmerztherapie leisten.

2 Hintergrund

2.1 Schmerz und Nozizeption

Die *International Association for the Study of Pain (IASP)* definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ [15]. Diese Definition verdeutlicht, dass es sich beim Schmerz um ein subjektives Phänomen handelt. Der Begriff „Sinneserlebnis“ hebt zum Beispiel die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes hervor, also die Wahrnehmung von Qualität, Lokalisation, Stärke und Dauer des Schmerzes durch den Patienten. Mit „Gefühlserlebnis“ wird die affektive, emotionale Komponente des Schmerzes betont [16].

Im Gegensatz zum subjektiven Erlebnis des Schmerzes beschreibt die Nozizeption die objektiven, peripheren und zentralen neuronalen Vorgänge. Nach früherer Auffassung würden sehr starke Erregungen von Thermo- oder Mechanorezeptoren zur Nozizeption führen (Intensitätstheorie). Heute ist bekannt, dass Schmerz eine eigene Sinnesmodalität darstellt, bei der spezifische Rezeptoren, Leitungsbahnen und zentrale Strukturen an der Entstehung und Verarbeitung beteiligt sind (Spezifitätstheorie) [17].

Schmerz wird in akuten und chronischen Schmerz unterteilt. Beim akuten Schmerz liegt normalerweise eine Gewebsverletzung oder eine drohende Schädigung vor. Es folgen reflexhafte Reaktionen mit dem Ziel, diese Verletzung zu vermeiden. Der akute Schmerz besitzt daher eine Schutzfunktion. Chronischer Schmerz persistiert meistens nach Abheilung des ursprünglichen Gewebeschadens oder kann unabhängig davon auftreten und verliert somit seine Schutzfunktion. Je nach Definition spricht man ab einer Mindestdauer von drei oder sechs Monaten von chronischen Schmerzen. Heutzutage gilt der chronische Schmerz als eigenständige Krankheit, bei der das sogenannte bio-psycho-soziale Modell eine große Rolle spielt. Das Modell verdeutlicht, dass verschiedene Aspekte die Schmerzchronifizierung beeinflussen (siehe Kapitel 2.3.1). Die in dieser Studie untersuchten Patienten leiden unter chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen. Diese Schmerzform wird in den folgenden Kapiteln erläutert (zusammengefasst in [17, 18]).

2.2 Epidemiologie chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen

Der Begriff *Kreuzschmerz* bezieht sich auf Schmerzen im unteren Rücken, unterhalb des Rippenbogens und oberhalb der Gesäßfalte [19]. Aktuelle Studien zur Prävalenz, sozioökonomischen Bedeutung und zu Gesundheitskosten unterscheiden in den meisten Fällen nicht zwischen Rücken- und Kreuzschmerzen. Aus diesem Grund wird im Folgenden auf Rückenschmerzen im Allgemeinen eingegangen.

Bis zu 85% der Menschen in Deutschland leiden mindestens einmal im Leben unter Rückenschmerzen [20]. In den meisten Fällen (85%) handelt es sich um sogenannte nicht-spezifische Rückenschmerzen, die auf einer funktionellen Ursache beruhen und kein spezifisches strukturelles Korrelat aufweisen [21, 22]. Außerdem treten Schmerzen des unteren Rückens etwa doppelt so häufig auf wie Schmerzen des

oberen Rückens [23]. Bei vielen Betroffenen entwickeln sich Rückenschmerzen zu einem chronischen Problem. Laut einer telefonischen Querschnittstudie des Robert Koch-Instituts (Krankheitslast-Studie BURDEN 2020) lag die Zwölf-Monats-Prävalenz chronischer Rückenschmerzen in Deutschland zwischen 2019 und 2020 bei 15,5%. Bei Frauen war die Prävalenz mit 18,5% signifikant höher als bei Männern mit 12,4%. Die Schmerzen galten als chronisch, wenn sie über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten fast täglich vorkamen. Zudem verdeutlicht die Umfrage die Zunahme der Häufigkeit chronischer Rückenschmerzen mit dem Alter. Während 4,5% der unter 30-Jährigen die Beschwerden angaben, waren es bei den über 70-Jährigen 23,4% [23]. Des Weiteren betonen die Diagnosen in deutschen Arztpraxen die Verbreitung des Leidens, da Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes die häufigste Diagnosegruppe bilden [24].

Obwohl die Prävalenz chronischer Rückenschmerzen mit dem Alter zunimmt, betrifft die Erkrankung oft schon jüngere Menschen und kann dadurch Arbeitsausfälle und Frühberentungen bedingen. Muskel-Skelett-Erkrankungen, insbesondere Rückenschmerzen, führen in Deutschland zu den meisten Arbeitsunfähigkeitstagen und verursachen lange Ausfallzeiten. Im Jahr 2013 wurden 21,8 % der Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund von dieser Krankheitsgruppe gemeldet, obwohl sie nur 16,0 % der Arbeitsunfähigkeitsfälle bestimmte. Zudem stellen Muskel-Skelett-Erkrankungen nach psychischen Störungen den zweithäufigsten Grund für eine Frühberentung dar [25].

Durch die Arbeitseinschränkungen führen Rückenschmerzen zu hohen volkswirtschaftlichen Kosten. Grundsätzlich wird zwischen direkten und indirekten Gesundheitskosten unterschieden. Die direkten Kosten beinhalten medizinische Heilbehandlungen, Präventions-, Rehabilitations- oder Pflegemaßnahmen und die Verwaltungskosten der Leistungserbringer. Im Gegensatz dazu beziehen sich die indirekten Kosten hauptsächlich auf volkswirtschaftliche Verluste, die aufgrund von Arbeitsunfähigkeit oder frühzeitigem Tod von erwerbstätigen Menschen entstehen. Im Jahr 2015 trugen Rückenschmerzen mit 10.930 Millionen Euro (3,2%) maßgeblich zu den Gesundheitskosten Deutschlands bei. Davon wurden 4.524 Millionen Euro von Männern und 6.407 Millionen Euro von Frauen in Anspruch genommen [26]. Der Geschlechtsunterschied lässt sich zum einen anhand der geschlechtsspezifischen Prävalenz von Rückenschmerzen, zum anderen durch die längere Lebenserwartung der Frauen und den damit verbundenen Mehrkosten im Alter erklären [25].

Bei der Darstellung der Krankheitslast und der eingeschränkten Lebensqualität wurde speziell auf Kreuzschmerzen eingegangen. DALYs (*disability-adjusted life years*), definiert als die Summe der verlorenen gesunden Lebensjahre durch Krankheit oder frühzeitigen Tod [27], stellen ein gutes Maß für die Quantifizierung der Krankheitslast dar. Im Jahr 2010 verursachten Kreuzschmerzen bei Frauen in Deutschland die meisten DALYs (1.043.240). Bei Männern erreichten Kreuzschmerzen mit 1.104.620 DALYs den zweiten Rang. Im Vergleich zu fünfzehn anderen EU-Ländern führte das Krankheitsbild in Deutschland zu den meisten DALYs [28].

2.3 Ätiologie chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen

Der menschliche Rücken besteht aus vielen verschiedenen Strukturen, die in drei Systeme aufgeteilt werden können: ein passives System aus Knochen, Bandscheiben, Gelenken, Bändern und Faszien, ein aktives System aus Muskeln und Sehnen, sowie ein Kontrollsystem aus neurologischen Strukturen. Zusammen müssen die Systeme sehr unterschiedliche Anforderungen erfüllen: Stabilität und Beweglichkeit. Infolge dieser verschiedenen Funktionen sind Kompromisse unvermeidlich [29]. Bei einer Beeinträchtigung des komplexen Zusammenspiels, zum Beispiel infolge von Über- oder Fehlbelastungen, kann sich eine schmerzhaft funktionelle Störung entwickeln, gegebenenfalls unter Ausbildung von Tendomyosen oder myofaszialen Triggerpunkten [21, 30]. Es handelt sich um nicht-spezifische Kreuzschmerzen, die keine spezifische somatische Ursache aufweisen und 85% der Kreuzschmerzdiagnosen ausmachen. Die anderen 15% fallen in die Gruppe der spezifischen Kreuzschmerzen und lassen sich durch einen spezifischen, strukturellen Befund erklären [21, 22]. Die sogenannten *red flags* umfassen Warnhinweise für spezifische Ursachen, wie eine Fraktur, eine Infektion, einen Tumor, eine Radikulopathie oder eine axiale Spondylarthritis, und sollten im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung berücksichtigt werden [19].

2.3.1 Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung

Zusätzlich zur funktionellen, biologischen Ursache des nicht-spezifischen Kreuzschmerzes tragen auch psychologische und soziale Faktoren zur Schmerzentstehung, -chronifizierung und -aufrechterhaltung bei. Die verschiedenen Aspekte werden im bio-psycho-sozialen Modell der Schmerzchronifizierung zusammengefasst [16]. Psychosoziale Risikofaktoren werden als *yellow flags* bezeichnet, zu denen Depressivität, eine katastrophisierende Einstellung, Hoffnungslosigkeit und ein ausgeprägtes Schon- oder Angst-Vermeidungsverhalten gehören. Einen weiteren wichtigen sozialen Aspekt des Modells bilden die arbeitsplatzbezogenen Risikofaktoren, die in *black* und *blue flags* unterteilt werden. Die *black flags* beschreiben die objektiv messbaren Arbeitsplatz-Faktoren wie körperliche Schwerarbeit, monotone Körperhaltung und Vibrationsexposition. Währenddessen umfassen die *blue flags* die subjektiven Belastungen am Arbeitsplatz wie berufliche Unzufriedenheit, geringer Einfluss auf die Arbeitsgestaltung und geringe soziale Unterstützung. Zudem kann das Verhalten von Ärzten und Therapeuten zu sogenannten iatrogenen Faktoren führen. Der übertriebene Einsatz diagnostischer Maßnahmen, eine Überbewertung somatischer, diagnostischer Befunde oder eine zu lange Krankschreibung können zu einer Schmerzchronifizierung beitragen (zusammengefasst in [19]).

2.4 Neurophysiologische Grundlagen der Schmerzchronifizierung

Aus neurophysiologischer Sicht ist die sogenannte neuronale Plastizität für den Übergang zwischen akutem und chronischem Schmerz entscheidend. Diese führt auf verschiedenen Ebenen der Schmerzbahn (peripher, spinal, supraspinal) zu molekularen und strukturellen Veränderungen und letztendlich zur Sensibilisierung des nozizeptiven Systems [31].

2.4.1 Periphere Sensibilisierung

In der Peripherie reagieren die freien Nervenendigungen der A δ - und C-Fasern auf noxische Reize und werden somit als Nozizeptoren bezeichnet. Die dünnen myelinisierten A δ -Fasern werden primär durch mechanische Reize oder Kälte aktiviert und lösen einen schnellen, scharfen, gut lokalisierbaren Schmerz aus (erster Schmerz). Währenddessen führt die Aktivierung unmyelinisierter C-Fasern zu einem langsam an Intensität zunehmenden, dumpfen, diffusen Schmerz (zweiter Schmerz). C-Fasern sind hauptsächlich polymodal, also durch Hitze, sowie mechanische und chemische Reize erregbar. Einige der A δ - und C-Fasern werden als *silent nociceptors* (schlafende Nozizeptoren) beschrieben, da sie im gesunden Gewebe nicht zu aktivieren sind und erst bei Entzündungen eine Rolle spielen (zusammengefasst in [17, 32]).

Wenn eine Noxe A δ - oder C-Fasern aktiviert, breitet sich die Erregung orthodrom und durch den sogenannten Axonreflex auch antidrom in andere Äste der Nervenendigungen aus. Die erregten Nervenendigungen schütten Neuropeptide wie Substanz P, *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) und Neuropeptid Y aus und initiieren dadurch den Mechanismus der neurogenen Inflammation. Es folgt eine Vasodilatation, Plasmaextravasation und Aktivierung von Zellen der ersten Immunantwort, zum Beispiel Mastzellen, die wiederum neuromodulatorische Stoffe wie Histamin, Bradykinin, Serotonin, Prostaglandine, *nerve growth factor* (NGF), Adenosintriphosphat (ATP), Protonen (H⁺) und weitere Zytokine ausschütten. Diese neurogene Inflammation stellt eine entscheidende Voraussetzung für die periphere Sensibilisierung dar (zusammengefasst in [17, 33, 34]).

Die genannten neuromodulatorischen Substanzen verursachen eine Herabsetzung der Erregungsschwelle der Nervenfasern, die eine gesteigerte Erregbarkeit bedingt. Dies geschieht durch Veränderungen der Merkmale, Membranintegration und Expression von Ionenkanälen, sowie durch Verschiebungen des Membranpotentials. Transduktionskanäle, die nach Aktivierung durch eine Noxe ein Rezeptorpotential auslösen, werden im Rahmen der neurogenen Inflammation sensibilisiert. Dazu gehören beispielsweise TRPV1-Kanäle (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), die auf noxische Hitze, Azidose und Capsaicin reagieren, Purinozeptoren (P2X-Rezeptoren), die auf ATP ansprechen, und säuresensitive ASICs (*acid sensing ion channels*). Die spannungsabhängigen Natrium- und Calcium-Kanäle, die für die Transformation von Rezeptorpotenzialen in Aktionspotentiale verantwortlich sind, werden ebenfalls sensibilisiert [35]. Zum Beispiel aktivieren Bradykinin und Prostaglandin E₂ über intrazelluläre Signalkaskaden die Proteinkinasen C beziehungsweise A, die Transduktionskanäle und spannungsabhängige Kationenkanäle phosphorylieren und dadurch ihre Öffnungswahrscheinlichkeit steigern [17, 33]. Zudem führen manche Mediatoren wie NGF zu einer gesteigerten Membranintegration und Expression der genannten Kanäle [34]. Währenddessen kommt es durch eine verringerte Expression von Kalium-Kanälen, die normalerweise für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials entscheidend sind, zur Verschiebung des Membranpotentials in Richtung einer Depolarisation [35, 36]. Die beschriebene periphere Sensibilisierung führt somit zu einer Reduktion der Erregungsschwelle und einer Steigerung der Aktionspotentialfrequenz der nozizeptiven A δ - und C-Fasern [37]. Diese Veränderungen tragen entscheidend zum klinischen Symptom der Hyperalgesie bei [38].

2.4.2 Zentrale Sensibilisierung

Zur Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen spielt die zentrale Sensibilisierung eine große Rolle [7]. Die IASP definiert zentrale Sensibilisierung als „eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit nozizeptiver Neurone im zentralen Nervensystem auf einen normalen oder unterschwelligen afferenten Input“ [15]. Anhaltende noxische Reize können sowohl auf spinaler als auch auf supraspinaler Ebene zu einer Fazilitation oder Disinhibition der nozizeptiven Übertragung führen. Beide Mechanismen bedingen eine zentrale Sensibilisierung [39].

2.4.2.1 Spinale Sensibilisierungsmechanismen

Im Hinterhorn des Rückenmarks bilden die nozizeptiven C- und A δ -Fasern in den oberflächlichen Laminae I und II Synapsen mit spinalen Projektionsneuronen. Die A β -Fasern, die nicht-noxische, taktile Reize weiterleiten, formen synaptische Verbindungen in der tieferen Lamina III [40]. Neben den hochschwelligen nozizeptiven Projektionsneuronen existieren *Wide Dynamic Range* (WDR) Neurone, die auf noxische und nicht-schmerzhaft Reize reagieren. Glutamat bildet den hauptsächlichsten Neurotransmitter zwischen den primären Afferenzen und der Projektionsneurone [41].

2.4.2.1.1 Fazilitation

In Reaktion auf anhaltende noxische Reize tritt zusätzlich zur spinalen Glutamatausschüttung eine Freisetzung von neuromodulatorischen Substanzen oder Kotransmittern wie Substanz P, CGRP, BDNF und Bradykinin auf. Prä- und postsynaptische Veränderungen bewirken eine Verstärkung der synaptischen Übertragung durch ein Absenken der Erregungsschwelle der Projektionsneurone und eine Steigerung der Antworten auf überschwellige Reize. Außerdem nimmt die neuronale Spontanaktivität zu. Die Mechanismen der synaptischen Fazilitation können in zwei Phasen eingeteilt werden: eine frühere phosphorylierungsabhängige und eine spätere transkriptionsabhängige Phase [42].

Die erste Phase ist durch Modifikationen der Erregbarkeit und des Membraneinbaus von Glutamatrezeptoren an der postsynaptischen Nervenfasern gekennzeichnet. Anfänglich führt Glutamat infolge von der Bindung an AMPA-Rezeptoren (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) zu einem Calcium-Einstrom in die Projektionsneurone. Nach vermehrter Freisetzung von Neurotransmittern und Kotransmittern kann eine hinreichend starke Depolarisation eine Öffnung der NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) bewirken, die bei einem negativem Membranpotenzial durch ein Magnesium-Ion blockiert sind [17]. Daraus folgt ein massiver Calcium-Einstrom, der für die Induktion der zentralen Sensibilisierung essenziell ist. Zusätzlich zum einströmenden Calcium aktivieren Substanz P über den NK1-Rezeptor (Neurokinin 1), CGRP über den CGRP1 Rezeptor, BDNF über den TrkB-Rezeptor (Tropomyosin-Rezeptor-Kinase B) und Bradykinin über den B2-Rezeptor (Bradykinin 2) intrazelluläre Signalkaskaden. Es handelt sich hauptsächlich um Signalkaskaden mit Beteiligung der Proteinkinasen A, C, PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*), MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) sowie ERK1 und ERK2 (*extracellular signal-regulated kinases*). Die Proteinkinasen phosphorylieren die AMPA- und NMDA-Rezeptoren und steigern damit ihre Erregbarkeit und den Transport beziehungsweise den Einbau in die postsynaptische Membran. Eine Phosphorylierung von

Kaliumkanälen ruft eine Hemmung des Kalium-Ausstroms und folglich eine Verschiebung des Membranpotenzials in Richtung einer Depolarisation hervor. Zudem verstärkt Calcium die Bildung von Prostaglandin E₂ und NO (Stickstoffmonoxid), die als retrograde Messenger dienen und in der präsynaptischen Nervenfasern die Neurotransmitterausschüttung verstärken. Über einen Calciumanstieg in der präsynaptischen Nervenfasern bewirken Kinasen die Rekrutierung von Neurotransmittervesikeln aus den intrazellulären Speichern (zusammengefasst in [31, 34, 42, 43]).

Die zweite transkriptionsabhängige Phase führt über intrazelluläre Signalkaskaden zu einer gesteigerten Expression von Proteinen, die zu Sensibilisierungsprozessen beitragen. Die Effekte auf Expressions-Ebene können längerfristige Veränderungen der synaptischen Übertragung bedingen [42]. Die anhaltende Verstärkung der synaptischen Übertragung ähnelt den neuronalen Prozessen des Lernens und wird ebenfalls als Langzeitpotenzierung (LTP) bezeichnet [17].

Die vorgeführten Mechanismen beschreiben eine homosynaptische Fazilitation. Dahingegen ist zu betonen, dass sich die Veränderungen auf andere Synapsen und Rückenmarkssegmente ausbreiten und eine spinale heterosynaptische Fazilitation verursachen. Es wird davon ausgegangen, dass nozizeptive Neuropeptide wie Substanz P und CGRP durch Volumentransmission in ausgedehnte Bereiche des Rückenmarks gelangen und dort ebenfalls zu Sensibilisierungsprozessen beitragen [44, 45]. Zwei Studien an einem Myositis- beziehungsweise Monoarthritis-Modell in Ratten verdeutlichen diese Ausdehnung [46, 47].

2.4.2.1.2 *Disinhibition*

Auf spinaler Ebene tragen inhibitorische Interneurone über GABAerge, glycinerge oder opioiderge Synapsen maßgeblich zur endogenen Schmerzhemmung bei [17]. Im Rahmen der zentralen Sensibilisierung kommt es zu einem Funktionsverlust dieser Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks und schließlich zu einer Disinhibition und gesteigerten Depolarisation der nozizeptiven Projektionsneurone [34]. Der Funktionsverlust wird unter anderem durch eine verringerte Neurotransmittersynthese der Interneurone, einen reduzierten vesikulären Transport zur Präsynapse und einer herabgesetzten Wahrscheinlichkeit der Neurotransmitterausschüttung ausgelöst. Zudem sinkt der exzitatorische Antrieb der Interneurone durch vorgeschaltete Interneurone und die Anzahl der inhibitorischen Synapsen mit nozizeptiven Nervenfasern [41, 48]. Zusätzlich verändern sich die Rezeptormerkmale der postsynaptischen Nervenfasern. Dort wird die Expression des Kalium-Chlorid-Kotransporters (KCC2) gedrosselt, was eine Verschiebung des Chlorid-Gradienten hervorruft. Infolgedessen verursacht die Bindung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA an seinen Rezeptor einen Chlorid-Ausstrom anstatt -Einstrom und somit eine Depolarisation anstatt einer Hyperpolarisation des Projektionsneurons. Des Weiteren führen die im Rahmen der Sensibilisierung angeregten intrazellulären Signalkaskaden, zum Beispiel durch Prostaglandin E₂, zu einer Phosphorylierung der postsynaptischen GABA- und Glycin-Rezeptoren. Dadurch verlieren sie ihre Erregbarkeit infolge einer Bindung der inhibitorischen Neurotransmitter [34, 41]. Latremoliere und Woolf erwähnen auch die Apoptose der inhibitorischen Interneurone als Hypothese der Disinhibition, wobei diese kontrovers diskutiert wird [42].

2.4.2.1.3 Neurogene Neuroinflammation

Gliazellen, wie Mikroglia und Astrozyten, stellen 70% der Zellpopulation im Gehirn und im Rückenmark dar [41]. Zusammen mit Mastzellen bilden sie die Immunzellen des zentralen Nervensystems (ZNS), die unter anderem zur Stabilisierung der zentralen Sensibilisierung beitragen. Im Gegensatz zu anderen Immunzellen außerhalb des ZNS besitzen aktivierte T-Zellen die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, und unterstützen ebenfalls Sensibilisierungsprozesse. Die Bezeichnung „neurogene Neuroinflammation“ beschreibt die inflammatorischen Immunprozesse dieser Zellen im ZNS, die durch eine gesteigerte neuronale Aktivität ausgelöst werden. Im Rückenmark bewirken Substanz P, CGRP, NGF oder BDNF aus den primären Afferenzen oder spinalen Neuronen eine Aktivierung von Mastzellen und T-Zellen, die daraufhin Zytokine freisetzen (zusammengefasst in [49]). Weitere neuromodulatorische Substanzen wie ATP, TNF α , Fraktalkin und NO erregen die Mikroglia und Astrozyten. Infolgedessen schütten auch die Gliazellen Zytokine (u.a. TNF α , Interleukin-1 β , Interleukin-6, Cathepsin S) und BDNF aus. Dadurch werden die spinale Fazilitation und Disinhibition unterstützt. Zum Beispiel führt BDNF über eine Expressionsminderung des Kalium-Chlorid-Kotransporters (KCC2) zu einer gesteigerten Depolarisation der Projektionsneurone (zusammengefasst in [31, 34, 42]).

2.4.2.2 Supraspinale Sensibilisierungsmechanismen

Auf supraspinaler Ebene sind zahlreiche Bereiche von hoher Wichtigkeit für die Schmerzverarbeitung. Im Hirnstamm sind zum Beispiel der Locus coeruleus in der Formatio reticularis, der Nucleus Raphe Magnus in der rostroventralen Medulla (RVM) und das periaquäduktale Grau (PAG) im Mesencephalon beteiligt. Zudem tragen der Thalamus, der Hypothalamus, der somatosensorische und präfrontale Kortex, sowie das limbische System zur Entstehung und Modulation des Schmerzes bei. Im Rahmen der zentralen Sensibilisierung kommt es in diesen Bereichen, ähnlich wie auf spinaler Ebene, zu einer Fazilitation und Disinhibition der nozizeptiven Übertragung [40].

2.4.2.2.1 Strukturelle und funktionelle zerebrale Veränderungen

Analog zur spinalen Sensibilisierung wurde eine LTP und eine Aktivierung von Gliazellen in Hirnregionen der Schmerzverarbeitung beschrieben [34, 40]. Zudem wurden Modifikationen der kortikalen Organisation, der grauen Hirnmasse, der Gehirnaktivität, sowie der funktionellen Konnektivität festgestellt [40].

In chronischen Schmerzzuständen wurde eine kortikale Reorganisation und eine Ausdehnung der Repräsentationsbereiche in somatosensorischen, motorischen und limbischen Arealen beobachtet. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß dieser Veränderungen und der Schmerzintensität beziehungsweise -chronifizierung [50]. Bei Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen verschob sich die Repräsentation des Rückens im primären somatosensorischen Kortex nach medial im Vergleich zu gesunden Kontrollen [51].

Darüber hinaus wird bei chronischen Schmerzpatienten eine Reduktion der Dichte und des Volumens der grauen Hirnmasse vermutet [40]. Der zugrundeliegende Mechanismus wird in der Literatur

diskutiert. Ein Abbau von Synapsen, Zellatrophie oder eine Reduzierung der Zellgröße und des Blutvolumens werden postuliert. Da die Veränderungen der grauen Hirnmasse nach einer erfolgreichen Schmerztherapie aufgehoben werden können, ist eine irreversible Atrophie oder Schädigung des Gehirns unwahrscheinlich [52]. Zum Beispiel wird vermutet, dass synaptische Dornen (*synaptic spines*) oder Gliazellen die beschriebenen Veränderungen verursachen, da sie einen dynamischen Charakter und eine bessere Regenerationsfähigkeit als neuronale Somata aufweisen [40]. Anhand von fMRT-Untersuchungen (funktionelle Magnetresonanztomographie) konnte bei Kreuzschmerzpatienten eine Verringerung der grauen Hirnmasse im somatosensorischen, motorischen und präfrontalen Kortex, im Thalamus, im Nucleus accumbens und in der Insel ermittelt werden. Auch diese Modifikationen wiesen Zusammenhänge mit der Schmerzintensität und -dauer auf [53, 54].

Bei der Betrachtung der Gehirnaktivität wurde beispielsweise eine reduzierte Aktivierung des Thalamus und eine erhöhte Aktivierung der limbischen Strukturen festgestellt. Die Ergebnisse verdeutlichen eine Einschränkung der sensorischen und eine Steigerung der affektiven Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten. Zusätzlich wird angenommen, dass eine verminderte Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex mit einer eingeschränkten deszendierenden Schmerzhemmung zusammenhängt (zusammengefasst in [55, 56]).

Schließlich bestehen Hinweise auf eine veränderte funktionelle Konnektivität zwischen Hirnarealen im Rahmen von Schmerzen. Ein Kopfschmerzmodell an Ratten zeigte mittels fMRT eine veränderte Konnektivität zwischen dem anterioren cingulären Kortex und anderen Hirnarealen [57]. Bei chronischen Kreuzschmerzpatienten wurde ebenfalls mittels fMRT eine veränderte Konnektivität zwischen dem periaquäduktalen Grau und Hirnarealen wie dem anterioren cingulären Kortex oder dem präfrontalen Kortex beobachtet [58].

2.4.2.2.2 Veränderte deszendierende Schmerzmodulation

Die veränderte zerebrale Aktivierung und Konnektivität führen zu einer modifizierten Projektion auf die untergeordneten Hirnareale und auf das Rückenmark. Daraus folgt eine Verstärkung der deszendierenden Fazilitation, eine Reduktion der deszendierenden Schmerzhemmung und letztendlich eine gesteigerte Sensibilisierung der Patienten [40].

In der rostroventralen Medulla existieren sogenannte ON-Zellen, die eine deszendierende Fazilitation der Nozizeption bedingen, und OFF-Zellen, die zur deszendierenden Schmerzhemmung beitragen. Das physiologische Gleichgewicht zwischen den Zellen wird durch Sensibilisierungsprozesse verändert. Eine gesteigerte Aktivierung der ON-Zellen verursacht unter anderem eine Erregung von Gliazellen und spinalen Serotoninrezeptoren [41].

Die endogene deszendierende Schmerzhemmung entspringt ähnlichen Hirnarealen wie die Fazilitation, doch die Bahnen verlaufen getrennt und bedingen gegenteilige Effekte [41]. Zusätzlich zu den OFF-Zellen in der RVM tragen die serotonergen Neurone im Nucleus Raphe Magnus und im periaquäduktalen Grau, die adrenergen Neurone im Locus coeruleus und zahlreiche Opioid-sezernierende Neurone entscheidend zur deszendierenden Schmerzhemmung bei [17]. Diese

Hirnareale erfahren im Rahmen der zentralen Sensibilisierung eine verringerte Aktivierung durch übergeordnete Strukturen wie den präfrontalen Kortex und das limbische System [55, 57]. Außerdem vermitteln die absteigenden Bahnen ihre antinozizeptive Wirkung über die Aktivierung spinaler inhibitorischer Interneurone. Im Verlauf der zentralen Sensibilisierung wird die Aktivität dieser Interneurone reduziert und somit verliert die endogene deszendierende Schmerzhemmung ihre Wirkung ([7, 40]; siehe Kapitel 2.4.2.1.2).

2.4.2.3 Sensorische Zeichen der zentralen Sensibilisierung

2.4.2.3.1 *Hyperalgesie und Allodynie*

Die spinale heterosynaptische Fazilitation kann zu klinischen Symptomen wie Hyperalgesie und Allodynie führen [42].

Die IASP definiert Hyperalgesie als „eine gesteigerte Schmerzempfindung durch einen Stimulus, der normalerweise Schmerzen auslöst“. Dies bedeutet, dass eine gesteigerte Entladung der spinalen Projektionsneurone durch überschwellige Reize herbeigeführt wird [15]. Die primäre Hyperalgesie beschränkt sich auf den Ort des noxischen Reizes, während sich die sekundäre in weitere Bereiche ausdehnt. Für die Entwicklung der sekundären Hyperalgesie ist die Vergrößerung des rezeptiven Feldes der spinalen Projektionsneurone maßgeblich. Zudem wird vermutet, dass eine Überexpression von NGF ein *sprouting* von nozizeptiven C-Fasern verursachen kann [40, 41].

Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff Allodynie „eine Schmerzempfindung durch einen Stimulus, der normalerweise keine Schmerzen auslöst“ [15]. Es existieren zahlreiche Hypothesen zur Entstehung der Allodynie. Alle definieren eine Beteiligung der myelinisierten, nicht-nozizeptiven A β -Fasern, die Signale des Tastsinns weiterleiten [59]. Eine Möglichkeit stellt das *sprouting* der A β -Fasern von Lamina III in Lamina II und die Bildung neuer Synapsen mit den nozizeptiven Projektionsneuronen dar [41, 42]. Hingegen wird vermutet, dass im Normalzustand inaktive Synapsen zwischen A β -Fasern und den nozizeptiven Projektionsneuronen bestehen, die einer ständigen inhibitorischen Kontrolle unterliegen. Im Rahmen der zentralen Sensibilisierung wird diese Kontrolle reduziert [40]. Wie bereits beschrieben bewirkt die Ausschüttung von BDNF aus Mikroglia eine Expressionsminderung des Kalium-Chlorid-Kotransporters (KCC2). Infolgedessen verliert der Neurotransmitter GABA seinen inhibitorischen Effekt, sodass inhibitorische Interneurone exzitatorisch wirken [60, 61]. Zudem wird eine Phänotypänderung der A β -Fasern durch Sensibilisierungsprozesse diskutiert. Daraufhin beginnen diese Nervenfasern, nozizeptive Substanzen wie Substanz P und CGRP zu synthetisieren [40, 41, 62]. Die aufgezeigten spinalen Veränderungen erzeugen eine Konversion von nozizeptiven Projektionsneuronen in WDR-Neurone, die nun zusätzlich Signale von nicht-nozizeptiven Fasern erhalten [42].

2.4.2.3.2 *Hypästhesie*

Bei Schmerzpatienten oder in Studien mit induzierten Schmerzmodellen wurde parallel zu einer Hyperalgesie eine reduzierte mechanische Detektionsfähigkeit (Hypästhesie) von nicht-schmerzhaften Reizen im beziehungsweise um das Schmerzareal festgestellt. Die mechanische Hypästhesie wurde

zum Beispiel mittels von Frey Haaren bestimmt. Es wird angenommen, dass aktivierte nozizeptive C-Fasern zu einer präsynaptischen Hemmung der nicht-nozizeptiven, taktilen A β -Fasern führen. Alternativ wird eine LTP von inhibitorischen Interneuronen vermutet, die ebenfalls die A β -Fasern hemmen. Daraus folgt eine Unterdrückung des lemniskalen Systems, welches für die Vermittlung des Tastsinns verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu wird die synaptische Übertragung zwischen A β -Fasern und Projektionsneuronen bei der Ausbildung der Allodynie verstärkt. Dabei handelt es sich allerdings um nozizeptive Projektionsneurone und eine Fazilitation sowie Disinhibition des nozizeptiven Tractus spinothalamicus (zusammengefasst in [59, 63-65]). Die beschriebenen Mechanismen der Hypästhesie sind abzugrenzen von der Deafferenzierung bei neuropathischen Schmerzen [66].

2.4.2.3.3 Konditionierte Schmerzmodulation (CPM)

Die sogenannte konditionierte Schmerzmodulation (CPM = *conditioned pain modulation*) dient als klinisches Maß für das körpereigene Schmerzhemmsystem. Nach dem Prinzip „*pain inhibits pain*“ reduziert sich die Schmerzempfindung eines standardisierten Reizes nach der Applikation eines zweiten, konditionierenden Schmerzreizes. Sensibilisierte, chronische Schmerzpatienten weisen typischerweise eine verminderte konditionierte Schmerzmodulation auf. Dies wurde zum Beispiel bei Patienten mit Fibromyalgie, Migräne, Spannungskopfschmerz, Osteoarthritis und muskulären Schmerzen beobachtet [67].

2.4.2.3.4 Zeitliche Schmerzsummation (TS)

Die zeitliche Schmerzsummation (TS = *temporal summation*) stellt ein physiologisches Phänomen dar, welches bei chronischen Schmerzpatienten pathologisch gesteigert sein kann und die spinale Fazilitation im Rahmen der zentralen Sensibilisierung widerspiegelt [39]. Durch eine repetitive niederfrequente (0,5-5 Hz) Aktivierung von C-Fasern mit einer konstanten Intensität kommt es bei nachgeschalteten Projektionsneuronen zu einer zunehmenden Entladung von Aktionspotentialen. Nach mehreren Reizen ergibt sich ein Plateau der Entladungszahl und nach Entfernung des Reizes klingt die TS im Normalfall innerhalb von Sekunden ab (zusammengefasst in [8, 41, 42]).

Obwohl die TS und die zentrale Sensibilisierung ähnliche Mechanismen aufweisen, handelt es sich um zwei getrennte Phänomene. Die TS basiert auf einer homosynaptischen Fazilitation und löst eine kurzfristige Steigerung der synaptischen Übertragung aus. Im Gegensatz dazu sind eine heterosynaptische Fazilitation und langfristige synaptische Veränderungen charakteristisch für die zentrale Sensibilisierung. Jedoch spielen bei beiden Phänomenen die NMDA-Glutamatrezeptoren eine große Rolle, was durch die Dämpfung der jeweiligen Phänomene nach Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten verdeutlicht wird [68, 69]. Für den kurzfristigen Effekt der TS ist die Diffusion des Magnesium-Ions vom NMDA-Rezeptor ausschlaggebend (siehe Kapitel 2.4.2.1.1). Es folgen ein schlagartig gesteigerter Calcium-Einstrom und eine verstärkte Depolarisation des Projektionsneurons. Substanz P führt über den NK1-Rezeptor zusammen mit dem einströmenden Calcium zu einer Aktivierung der Proteinkinase C (PKC). Die PKC erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit der NMDA-Rezeptoren durch Phosphorylierung und verursacht ebenfalls eine Konformationsänderung der

Rezeptoren. Beide Veränderungen erleichtern die Magnesium-Diffusion vom Rezeptor und tragen zur Ausbildung der TS bei (zusammengefasst in [8, 70]).

Bei chronischen Schmerzpatienten verdeutlicht der Nachweis einer erhöhten TS eine vorangegangene zentrale Sensibilisierung und wird aus diesem Grund in der behandelten Studie als Zeichen dafür angewendet. Die zentralen Sensibilisierungsprozesse senken die Frequenzschwelle für die Induktion der TS und lösen eine verstärkte Entladung der Projektionsneurone aus [41]. Einschränkungen der deszendierenden Schmerzhemmung scheinen ebenfalls eine Steigerung der TS zu bewirken [8].

Die TS wird anhand der sogenannten Wind-Up-Ratio (WUR) bewertet, die sich aus der Division der Schmerzintensität nach einer Reizserie und der Schmerzintensität nach einem Einzelreiz ergibt. Mehrere Studien identifizierten eine erhöhte Wind-Up-Ratio bei Patienten mit chronischen Schmerzen wie Fibromyalgie und nicht-spezifische Kreuzschmerzen [71-73]. Aus einer Studie von Vaegter et al. ging hervor, dass eine erhöhte Wind-Up-Ratio zusammen mit einer verminderten konditionierten Schmerzmodulation (CPM) mit der Anzahl der Schmerzareale assoziiert war. Dies weist auf eine Beziehung zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und einer Generalisierung von Schmerzen hin [72].

2.5 Therapie chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen

Für eine erfolgreiche Therapie chronischer Schmerzen ist die Beachtung des bio-psycho-sozialen Modells von essenzieller Bedeutung. Die sogenannte multimodale Schmerztherapie berücksichtigt die verschiedenen Ebenen des Modells und dient der Wiederherstellung der objektiven und subjektiven Funktionsfähigkeit. Die verschiedenen Verfahren beinhalten intensive edukative, somatische, psychologische, soziale und berufsbezogene Therapien. Charakteristisch für die multimodale Therapie ist ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Pflegekräften, Physio-, Ergo- und Psychotherapeuten (zusammengefasst in [19]). Sie erweist sich auch langfristig als effizient [74] und ist anderen Behandlungsformen überlegen [75]. In einer Metaanalyse mit 6.858 chronischen Kreuzschmerzpatienten zeigte sich eine multidisziplinäre, bio-psycho-soziale Therapie effektiver, in Bezug auf Verbesserung der Schmerzintensität und Funktionsfähigkeit, als herkömmliche oder rein physikalische Therapien [75]. Dementsprechend gilt die multimodale Schmerztherapie als Goldstandard für die Behandlung chronischer Schmerzen [76].

Im Folgenden werden von der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) empfohlene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien geschildert, die Komponenten einer multimodalen Schmerztherapie bilden können. Die NVL für nicht-spezifische Kreuzschmerzen betont die Aktivierung der Patienten und rät von Bettruhe ab [19]. Das Beibehalten der Aktivitäten im täglichen Leben, sofern möglich, führt zu einer Schmerzreduktion und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit [77]. Die medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien werden als Unterstützung der aktivierenden Maßnahmen empfohlen [19].

2.5.1 Medikamentöse Therapie

Laut den Leitlinien besteht eine Indikation für eine medikamentöse Schmerztherapie, wenn diese die Umsetzung der aktivierenden Maßnahmen ermöglicht oder, wenn trotz körperlicher Aktivität die Patienten schmerzbedingt in ihrer Funktionsfähigkeit beeinträchtigt sind [19]. Für die Behandlung chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen besteht in der NVL nur für eine Medikamentengruppe eine „Soll“-Empfehlung: orale nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen sollten in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurz wie möglich eingenommen werden. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen NSARs bilden Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX2-Hemmer) oder Metamizol weitere Möglichkeiten. Orale Opioide, zum Beispiel Tilidin oder Morphin, bilden eine weitere Alternative. Aufgrund der schlechten Steuerbarkeit wird von transdermalen Opioiden abgeraten. Des Weiteren können bei einer komorbiden Depression oder Schlafstörung trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Clomipramin angewendet werden. Bei allen Medikamenten sollten in regelmäßigen Abständen die klinische Wirksamkeit und die Nebenwirkungen überprüft werden [19]. Da viele Medikamente bei Langzeiteinnahme ihre Wirksamkeit verlieren, ist die alleinige medikamentöse Therapie bei chronischen Kreuzschmerzen nicht zu empfehlen [78]. Häufige Nebenwirkungen, die insbesondere bei der Langzeiteinnahme Probleme bereiten, sind gastrointestinale oder renale Beschwerden bei NSARs und Obstipation oder Abhängigkeit bei Opioiden [19].

Im internationalen Vergleich empfehlen die meisten Länder ähnliche Medikamente. Dennoch besteht eine Diskrepanz in der Anwendung von Muskelrelaxanzien und Paracetamol. In Deutschland wird von diesen Medikamenten bei der Behandlung chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen abgeraten, während beispielsweise Leitlinien aus Kanada, Mexiko, den Philippinen und Spanien den Einsatz von Muskelrelaxanzien und Paracetamol befürworten [79].

2.5.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Neben einer ausführlichen Aufklärung über eine gesunde Lebensführung und die Wichtigkeit der körperlichen Aktivität existieren viele andere nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten. In der NVL besteht für Bewegungstherapien, Entspannungsverfahren und kognitive Verhaltenstherapien eine „Soll“-Empfehlung. Es gibt mehrere Formen der Bewegungstherapie, zum Beispiel Yoga, Pilates, Tai Chi und die McKenzie-Methode, die eine Muskelkräftigung und Stabilisierung fördern. Unter den Entspannungsverfahren stellt die „Progressive Muskelrelaxation“ eine effektive Methode dar. Im Rahmen von Bewegungsprogrammen oder einer multimodalen Schmerztherapie soll eine kognitive Verhaltenstherapie angewendet werden. Diese hilft nicht nur bei der Schmerzlinderung und Zunahme der Funktionsfähigkeit, sondern kann auch den Chronifizierungsprozessen entgegenwirken.

Als „Kann“-Empfehlungen werden in der NVL weitere Möglichkeiten genannt, zum Beispiel Rückenschulen mit biopsychosozialem Ansatz. Diese können sich je nach Ort stark unterscheiden, aber oftmals fördern sie eine gesundheitsorientierte körperliche Aktivität, einen besseren Umgang mit physischen und psychosozialen Gesundheitsressourcen und eine Verminderung von Risikofaktoren für Kreuzschmerzen. Für die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, die bei chronischen nicht-

spezifischen Kreuzschmerzen oft eingeschränkt ist, bildet die Ergotherapie einen wichtigen Therapieansatz. Weitere „Kann“-Empfehlungen der NVL sind eine Wärmetherapie mit Wärmepflastern oder Körnerkissen, eine manuelle Therapie, eine Massage oder eine Akupunkturbehandlung. Die im Kapitel 2.6.1 dargestellte Evidenzlage zur Akupunktur betont die Wirksamkeit dieser Therapie bei chronischen Schmerzen.

In internationalen Leitlinien wird ebenfalls die Wichtigkeit von Bewegungstherapien und psychosozialen Interventionen betont [79]. Die *American College of Physicians (ACP)* entwickelte eine Leitlinie für die Therapie chronischer Kreuzschmerzen, die eine nicht-medikamentöse Therapie, unter anderem die Akupunktur, als Mittel der ersten Wahl angibt. Die medikamentöse Therapie soll nur bei fehlendem Ansprechen auf nicht-medikamentöse Optionen angewendet werden [80]. Die Leitlinie der ACP steht im Gegensatz zur deutschen NVL, die für chronische nicht-spezifische Kreuzschmerzen die Anwendung von NSARs als „Soll“-Empfehlung angibt und einige nicht-medikamentöse Therapien, wie die Akupunktur, als „Kann“-Empfehlungen bezeichnet [19].

2.5.3 TS und CPM als Prädiktoren der Schmerztherapie

Es existieren neue Ansätze für eine Mechanismen-basierte Schmerztherapie, vor allem in Bezug auf Medikamente. Die Quantitative Sensorische Testung (QST) beinhaltet verschiedene sensorische Untersuchungen und dient der Quantifizierung der Funktionen des somatosensorischen Nervensystems [81]. Einige QST Parameter erlauben Rückschlüsse auf die der Schmerzchronifizierung zugrundeliegenden Mechanismen und bilden vielversprechende Prädiktoren für die Medikamentenwirksamkeit. Dafür eignen sich die dynamischen QST Parameter wie die zeitliche Schmerzsummation (TS) und die konditionierte Schmerzmodulation (CPM), welche die Reaktion auf eine Reizserie darstellen [82]. Während die TS als klinisches Maß für die Schmerzfacilitation gilt, spiegelt die CPM die endogene Schmerzhemmung wider [83]. Angesichts dieser Kenntnisse untersuchten mehrere Studien den prädiktiven Wert der TS und CPM für die Effektivität bestimmter Schmerzmedikamente. Zum Beispiel wurde bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine Assoziation zwischen einer gesteigerten TS und der Effektivität von Ketamin beobachtet. Als NMDA-Rezeptor-Antagonist unterdrückt Ketamin die Facilitationsmechanismen im ZNS [9]. Zudem hemmt Pregabalin die spinale synaptische Übertragung durch eine Reduzierung des neuronalen Calcium-Einstroms und der Transmitterausschüttung. Folglich sprachen chronische Pankreatitis-Patienten, die eine erhöhte TS aufwiesen, besser auf Pregabalin an [10]. Dahingegen verdeutlicht eine eingeschränkte CPM eine mangelhafte endogene Schmerzhemmung und ermöglichte eine Prädiktion der Effektivität von Duloxetin bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie. Über eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin verstärkt Duloxetin die endogene Schmerzhemmung und kann eine eingeschränkte CPM revidieren [84]. Tapentadol, ein μ -Opioidrezeptor-Agonist und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, verursachte ebenfalls eine Verbesserung der CPM [85]. Die Identifikation eines Prädiktors für die nicht-medikamentöse Schmerztherapie, wie die Akupunktur, ist erstrebenswert.

2.6 Akupunktur

2.6.1 Klinische Evidenz

Seit über 2.000 Jahren, mit Ursprung in China, wird die Akupunktur zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt. Im Rahmen der Entwicklung der Nadeltherapie in der westlichen Welt im 17. Jahrhundert entstand aus dem Lateinischen die Bezeichnung Akupunktur (*acus* = Nadel; *pungere* = stechen). Trotz des Beginns der wissenschaftlichen Forschung zur Akupunktur im 20. Jahrhundert und Evidenz zur klinischen Wirksamkeit, existieren äußerst kontroverse Meinungen zur Wirksamkeit der Akupunktur [86].

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurden in Deutschland mit Unterstützung der Krankenkassen die bisher weltweit größten Akupunkturstudien, „Modellvorhaben Akupunktur“, durchgeführt. Diese Studien stellen die Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Schmerzen wie Migräne, Spannungskopfschmerz, Kreuzschmerz und Kniegelenksarthrose dar. Im Vergleich zu einer Warteliste oder der Standardtherapie führte die Akupunktur häufiger zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei der Diagnose Kniegelenksarthrose war die Akupunktur ebenfalls einer Sham-Akupunktur überlegen [3]. Seit den Modellvorhaben übernehmen die Krankenkassen die Kosten für eine Akupunkturbehandlung bei den Diagnosen Kniegelenksarthrose und Kreuzschmerz [87]. Darüber hinaus existiert eine ausführliche Metaanalyse individueller Patientendaten zu den Indikationen Rücken-, Nacken-, Schulter- und Kopfschmerzen, sowie Osteoarthritis. Mit einer Patientenanzahl von 20.827 betont diese Metaanalyse von Vickers et al. die Effektivität der Akupunktur bei chronischen Schmerzen. Die Akupunktur war für alle Krankheitsbilder einer Sham-Akupunktur oder keiner Akupunktur überlegen und zeigte auch nach einem Jahr stabile, klinisch relevante Effekte [4]. In einer Sekundäranalyse dieser Daten verdeutlichten MacPherson und Kollegen die langfristige Akupunkturwirkung. Rund 90% des positiven Nutzens der Akupunktur im Vergleich zu keiner Behandlung blieb nach zwölf Monaten erhalten [88]. Für die Diagnose chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerz zeigte eine aktuelle Cochrane Metaanalyse, dass die Akupunktur verglichen zu keiner Therapie zu einer stärkeren Schmerzreduktion und besseren körperlichen Funktion führte. Dies wurde auch beim Vergleich der Akupunktur mit der Standardtherapie beobachtet, doch hier war der Unterschied der Schmerzreduktion nicht klinisch relevant. Im Gegensatz zur Metaanalyse von Vickers et al. [4] zeigte die Verum-Akupunktur im Vergleich zur Sham-Akupunktur keine relevante Überlegenheit [89]. Zu betonen ist, dass sich die Sham-Akupunktur-Verfahren oft stark unterscheiden (Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten, oberflächliche Nadelung, nicht-penetrierende Nadelattrappen [4]) und zum Teil analgetische Wirkungen entfalten [90]. Qualitativ hochwertige Studien zeigen ebenfalls Hinweise für die klinische Wirksamkeit der Akupunktur bei akuten Kreuzschmerzen [91], post-operativen Schmerzen [92, 93], post-operativer Übelkeit und Erbrechen [94], neuropathischen Schmerzen [95], allergischer Rhinitis [96] und Depression [97].

Außerdem gilt die Akupunktur als nebenwirkungsarmes Verfahren mit einer hohen Kostenwirksamkeit. In einer Observationsstudie mit 454.920 chronischen Schmerzpatienten berichteten nur 7,9% von leichten Nebenwirkungen wie Nadelschmerzen, Hämatome oder kleine Blutungen an der Einstichstelle. Nur bei 0,003% der Patienten wurden ernstere Nebenwirkungen wie

ein Pneumothorax oder eine akute hyper- oder hypotensive Krise beschrieben, die sich durch geeignete Gegenmaßnahmen revidieren ließen [5]. Im Gegensatz dazu führt die Langzeiteinnahme von NSARs deutlich häufiger zu Nebenwirkungen [98]. Zum Beispiel wurden in einer Studie bei 70% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet [99]. Die hohe Kostenwirksamkeit der Akupunktur im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten wurde für mehrere chronische Schmerzerkrankungen, unter anderem Kreuzschmerzen, beschrieben [6]. Somit stellt die Akupunktur eine evidenzbasierte, nebenwirkungsarme, kosteneffektive Therapiemöglichkeit für chronische Schmerzen dar. Zahlreiche neurophysiologische Untersuchungen weisen kurz- und langfristige Akupunkturmechanismen nach.

2.6.2 Opioid vermittelte Akupunkturanalgesie

Endogene Opioide sind bei der körpereigenen Schmerzhemmung und der Vermittlung der Akupunkturanalgesie von hoher Bedeutung [100, 101]. Die Wichtigkeit der Opioide bei der Akupunktur wurde erstmals durch die Auswirkungen eines Opioidantagonisten, Naloxon, dargestellt [102, 103]. In einem Zahnschmerzmodell von Mayer et al. stieg bei gesunden Probanden nach einer manuellen Akupunktur (MA) die Schmerzschwelle um durchschnittlich 27% an. Dieser schmerzlindernde Effekt konnte mit Naloxon i.v. (0,8 mg) antagonisiert werden [103]. Zwei weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse am Zahnschmerzmodell für die Elektro-Stimulations-Akupunktur (ESA) [104, 105]. Dennoch existieren teilweise kontroverse Ergebnisse [106, 107], die auf weitere Mechanismen der Akupunkturanalgesie hindeuten [101] (siehe Kapitel 2.6.3).

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem direkten Nachweis von endogenen Opioiden nach einer Akupunkturbehandlung. Bei Tieren wurde eine Erhöhung der Opioidkonzentration in mehreren Hirnrealen der Schmerzverarbeitung beobachtet: im periaquäduktalen Grau [108], im präoptischen Areal [109], im Nucleus caudatus [110], im limbischen System [111] und in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns [112]. Bei Tieren [113] und bei Menschen mit chronischen Schmerzen oder Clusterkopfschmerz konnte ein Anstieg der Opioidkonzentration im Liquor festgestellt werden [114, 115]. Infolge dieser Konzentrationserhöhungen verstärkt die Akupunktur die körpereigene Schmerzhemmung und wirkt den zentralen Sensibilisierungsmechanismen entgegen (zusammengefasst in [11, 101]). Bei der ESA wurde eine Frequenzabhängigkeit der Opioidseznierung festgestellt. β -Endorphin, Enkephalin und Endomorphin werden bei niedrigen Frequenzen (2 Hz) ausgeschüttet und vermitteln über die μ - und δ -Opioid-Rezeptoren ihre Wirkung. Dahingegen tragen Dynorphin über den κ -Opioid-Rezeptor und Orphanin Q über den ORL1 Rezeptor (*orphan opioid receptor-like-1*) zum Effekt der hochfrequenten ESA (100 Hz) bei [101, 116, 117].

In einer Studie zum μ -Opioidrezeptor konnte bei Fibromyalgiepatienten nach Akupunktur ein erhöhtes Bindungspotenzial in verschiedenen Arealen der Schmerzverarbeitung gezeigt werden (Gyrus cinguli, Insel, Nucleus caudatus, Thalamus, Amygdala). Eine Sham-Akupunktur an Nicht-Akupunkturpunkten und ohne Hautpenetration verursachte keine Steigerung des Bindungspotentials. Nach acht Akupunkturbehandlungen konnte ebenfalls eine langfristige Erhöhung des Bindungspotentials beobachtet werden, die mit einer Schmerzreduktion assoziiert war. Es wird postuliert, dass die kurzfristigen Effekte mit einem gesteigerten Transport und Einbau der Opioidrezeptoren in die

Membran zusammenhängen, während die langfristigen Effekte auf eine Expressionssteigerung der Rezeptoren beruhen [118].

Zusätzlich zu den zentralen Wirkmechanismen der endogenen Opiode existieren auch periphere Phänomene der Opioid vermittelten Akupunkturwirkung. In der Peripherie werden Opiode unter anderem von Immunzellen wie Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten oder Plasmazellen sezerniert [119] und binden an Opioidrezeptoren an den peripheren Enden von Nervenfasern [120]. Zhang et al. untersuchten die periphere Wirkung anhand eines Rattenmodells der inflammatorischen Hyperalgesie. Die intraplantare Injektion von Naloxon-Methiodid, ein peripherer, nicht liquorgängiger Opioidrezeptorantagonist, und von einem Antikörper gegen β -Endorphin konnte die erhöhte Schmerzschwelle nach ESA wieder signifikant reduzieren [121]. Außerdem hemmen Opiode die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus peripheren Leukozyten und beeinträchtigen damit die peripheren Sensibilisierungsprozesse (zusammengefasst in [12]).

2.6.3 Nicht Opioid vermittelte Akupunkturanalgesie

Neben den Opioid vermittelten Effekten wurden mehrere andere zentrale und periphere Regulationsmechanismen der Akupunkturwirkung identifiziert. Dazu gehören die Aktivierung weiterer Komponenten der deszendierenden und segmentalen Schmerzhemmung, sowie die Effekte auf spinale Rezeptoren, Gliazellen und periphere, neuromodulatorische Substanzen.

Im zentralen Nervensystem tragen die serotonergen Neurone im periaquäduktalen Grau und im Nucleus Raphe Magnus sowie die adrenergen Neurone im Locus coeruleus maßgeblich zur Aktivierung der endogenen deszendierenden Schmerzhemmung bei [101]. In mehreren Tierexperimenten konnte der Einfluss der Monoamine Serotonin und Noradrenalin auf die Akupunkturwirkung dargelegt werden. Bei Mäusen führte die intraventrikuläre Injektion von Serotonin zu einer ähnlichen analgetischen Wirkung wie eine ESA, während die Hemmung der Serotoninsynthese durch P-Chlorophenylalanin und die Blockade von 5-HT-Serotoninrezeptoren (5-Hydroxytryptamin) eine Reduktion der Akupunkturanalgesie auslösten [122]. Auf peripherer und spinaler Ebene entfaltet Serotonin teilweise einen gegenteiligen Effekt und trägt zur Nozizeption und zu Sensibilisierungsmechanismen bei [123]. In einer Studie von Tsai et al. konnte die schmerzinduzierte spinale Serotoninausschüttung durch Met-Enkephalin, Baclofen und ESA blockiert werden [124]. Die Beteiligung von Noradrenalin an der deszendierenden Schmerzhemmung wurde mehrmals durch die Blockade von α_2 -Adrenozeptoren nachgewiesen. Nach intrathekaler Injektion der α_2 -Antagonisten wurden die analgetischen Akupunkturreffekte vermindert [125-127]. Durch die Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung wirkt die Akupunktur den zentralen Sensibilisierungsprozessen entgegen.

Einen weiteren wichtigen Mechanismus der Akupunkturanalgesie auf spinaler Ebene bildet die segmentale Hemmung. Durch die Akupunktur werden A-Fasern gereizt, die eine Weiterleitung von noxischen Reizen der C- oder A δ -Fasern im gleichen Segment reduzieren. Die A β -Fasern üben diese schmerzstillende Wirkung über GABAerge inhibitorische Interneurone in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks aus [128, 129]. Im Gegensatz dazu kann eine niederfrequente Stimulation von primären

afferenten A δ -Fasern durch einen moderaten Anstieg der Calciumkonzentration im postsynaptischen Neuron zu einer Langzeitdepression (LTD) führen. Dies ruft eine längerfristige Reduzierung der synaptischen Übertragung hervor [130, 131]. Der Mechanismus der segmentalen Hemmung konnte an gesunden Probanden nachgewiesen werden. Eine ESA verursachte eine signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle im selben Segment wie die Nadelung [132].

Bei der Weiterleitung nozizeptiver Informationen und bei der zentralen Sensibilisierung spielen die NMDA-Rezeptoren und Gliazellen eine große Rolle [13, 42]. Auch hier setzt die Akupunktur an und wirkt beispielsweise durch eine Expressionsminderung der NMDA-Rezeptoren den Sensibilisierungsprozessen entgegen [133, 134]. Shan et al. stellten erstmals einen direkten Hinweis auf die Beteiligung der Gliazellen an der Akupunkturanalgesie fest. Minocyclin, ein Mikroglia-Inhibitor, führte zu einer signifikanten Verbesserung der ESA Wirkung und wirkte auch alleine analgetisch [135]. In mehreren Tierexperimenten lösten neuropathische oder chronische Schmerzmodelle eine vermehrte Gliaaktivität durch Zunahme von GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) oder OX-42 (*anti-integrin alphaM*) aus. Bei beiden Proteinen konnte nach ESA beziehungsweise MA eine Reduktion der Expression beobachtet werden [136-138]. Die beschriebenen Veränderungen auf Expressionsebene bedingen möglicherweise eine längerfristige Akupunkturanalgesie.

Schließlich löst die Akupunktur auch periphere Mechanismen aus. Goldman et al. identifizierten einen Anstieg von Adenosin im peripheren Gewebe aufgrund von Akupunktur und einen daraus resultierenden analgetischen Effekt über Adenosin A1 Rezeptoren [139]. Vasoaktive Substanzen wie CGRP oder Substanz P werden durch einen Nadelreiz aus den peripheren Nervenendigungen sezerniert und führen unter anderem zu einer lokalen Steigerung des Blutflusses [140, 141].

2.6.4 Wirkungen auf die kortikale Umstrukturierung

Auf supraspinaler Ebene beeinflusst die Akupunktur die Aktivität und Konnektivität von Hirnarealen der Schmerzverarbeitung. Eine veränderte Aktivität konnte zum Beispiel mittels fMRT im somatosensorischen Kortex, limbischen System, Hirnstamm, Kleinhirn und in den Basalganglien identifiziert werden. Diese Areale tragen sowohl zur somatosensorischen, als auch zur affektiven und kognitiven Schmerzkomponente bei [142]. Napadow et al. untersuchten Patienten mit Karpaltunnelsyndrom mittels fMRT und stellten den Einfluss der Akupunktur auf die kortikale Plastizität fest. Die von Schmerzen oder Parästhesien betroffenen Finger zeigten im somatosensorischen Kortex eine maladaptive Repräsentation. Nach 13 Akupunkturbehandlung konnte der pathologisch verringerte Abstand zwischen den Repräsentationsarealen normalisiert werden. Dabei korrelierte der zunehmende Abstand nach Akupunktur mit einer Reduktion der Parästhesien an den betroffenen Fingern [143]. Die Ergebnisse wurden in einer Sham-kontrollierten Studie reproduziert, in der zugleich ein Unterschied in der Aktivität des somatosensorischen Kortex zwischen lokalen und distalen Akupunkturpunkten festgestellt wurde [144]. Dies weist auf eine Punktspezifität der Akupunktur hin, die ebenfalls von Huang et al. beschrieben wurde [142]. Zudem führte die Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten zu einer veränderten Konnektivität zwischen dem periaquäduktalen Grau (PAG) und dem medialen frontalen Kortex (MFC) beziehungsweise dem Hippocampus (Hpc). Dabei wurde durch Akupunktur die pathologisch gesteigerte PAG-Hpc-

Konnektivität bei chronischen Schmerzpatienten reduziert, während die pathologisch verminderte PAG-MFC-Konnektivität gestärkt wurde [145].

2.6.5 Wirkungen auf das autonome Nervensystem

Phänomene wie Wärmegefühl, Schweißneigung, Relaxation, Stressabbau, Entspannung und weitere Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System weisen auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Akupunkturwirkung hin [101]. Dabei nimmt die Akupunktur eine regulatorische Funktion ein und stellt ein Gleichgewicht zwischen parasympathischer und sympathischer Aktivität her [146]. Zum Beispiel kann sie je nach Ausgangssituation eine Blutdrucksenkung oder -steigerung hervorrufen [147]. Auch auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse kann die Akupunktur aktivierend und dadurch anti-inflammatorisch [148] oder hemmend und somit stresslindernd wirken [149, 150]. Durch den sogenannten somatosympathischen Reflex und einer Steigerung des lokalen Blutflusses steigert die Akupunktur möglicherweise den Abtransport noxischer Substanzen und führt damit zu einer Schmerzlinderung [151]. Schließlich bestehen Hinweise, dass die Akupunktur über das autonome Nervensystem immunmodulatorische Effekte entfaltet. Es kommt zu einer Normalisierung der Leukozytenverhältnisse, die sich vermutlich positiv auf Schmerzzustände auswirkt [152].

2.6.6 Prädiktoren für die Wirkung der Akupunktur

Warum manche Menschen besser auf Akupunktur ansprechen als andere, wird in der Literatur diskutiert. Um ineffektive Therapien zu vermeiden, ist die Identifikation eines Prädiktors für die Akupunkturwirkung erstrebenswert. Verschiedene Studien untersuchten den Einfluss der Patientencharakteristika, des *De Qi* Gefühls, der genetischen Variabilität, der Aktivierung von Hirnregionen und sensorischer Zeichen der zentralen Sensibilisierung auf die Akupunkturwirkung.

Witt et al. untersuchten im Rahmen einer ausführlichen Metaanalyse die Auswirkungen von fünf Patientencharakteristika auf die Akupunkturwirkung: Geschlecht, Alter, Schmerzdauer, anfängliche Schmerzintensität und psychologischer Stress. Davon konnte nur für die anfängliche Schmerzintensität ein signifikanter Zusammenhang mit der Akupunkturanalgesie gezeigt werden: Patienten mit einer höheren Schmerzintensität sprachen besser auf Akupunktur an [153]. Bezüglich der prädiktiven Bedeutung der Erwartungshaltung der Patienten existieren kontroverse Ergebnisse. Während manche Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer positiven Erwartungshaltung und einer erfolgreichen Akupunkturbehandlung identifizierten [154, 155], konnten diese Ergebnisse in anderen Studien nicht bestätigt werden [156].

Als weiterer Prädiktor einer effektiven Akupunktur wird das Auslösen des sogenannten *De Qi* Gefühls diskutiert. Das *De Qi* Gefühl beschreibt eine für die Akupunktur typische Nadelsensation, die von den Patienten oft als Schwere-, Kribbeln-, Taubheits- oder als elektrisierendes Gefühl empfunden wird [157]. Einige Studien berichten von einer Relation zwischen dem *De Qi* Gefühl und dem Akupunkturreffekt, doch diese sind zu heterogen und ermöglichen keine evidenzbasierte Metaanalyse [158].

Auf genetischer Ebene konnten ebenfalls Unterschiede zwischen Akupunktur-Respondern und Non-Respondern ermittelt werden. Bei Ratten wurde bei Respondern im Hinterhorn des Rückenmarks die Expression von Genen des Neurotransmittersystems hochreguliert, während es bei den Non-Respondern zu einer Expressionssteigerung proinflammatorischer Zytokine kam [159]. Die Expression des Peptids CCK-8 (*cholecystokinin octapeptide*) und dessen Rezeptors beeinflusst ebenfalls die Akupunkturwirkung [13]. Da CCK-8 eine anti-opioid Aktivität besitzt, führte die intrathekale Injektion zu einer Reduzierung der Akupunkturanalgesie bei Mäusen, während CCK-8-Rezeptor-Antagonisten die Analgesie unterstützten [160]. Zudem konnten durch die Hemmung der CCK-Bildung mit spezifischen Antisense-RNAs (Ribonukleinsäure) Non-Responder Ratten zu Responder konvertiert werden [161]. Bislang fehlen Untersuchungen an Menschen zum Einfluss des CCK-8 Peptids auf die Akupunkturwirkung. Dennoch konnten in humanen Blutproben von Respondern höhere Mengen an mRNA (*messenger ribonucleic acid*) für Moleküle der Immunmodulation, der Signaltransduktion sowie der DNA-Transkription (Desoxyribonukleinsäure) als bei Non-Respondern identifiziert werden. Währenddessen erfuhren die Responder eine Expressionsminderung von Genen für stressinduzierte Signalmoleküle [162].

Aus einer Studie von Zhang et al. ging hervor, dass Veränderungen der Gehirnaktivität in fMRT-Untersuchungen einen Prädiktor für das Ansprechen auf Akupunktur bilden könnten. Die Stärke der Aktivierung bestimmter Hirnareale während der Akupunktur, wie der sekundäre somatische Kortex, die Insel, der anteriore cinguläre Kortex und der Thalamus, korrelierte positiv mit dem analgetischen Akupunkteffekt [163].

Bei zentral sensibilisierten Patienten liegen Veränderungen sensorischer Parameter vor, wie der Detektionsschwellen und der zeitlichen Schmerzsummation, die möglicherweise Hinweise auf die Akupunkturwirkung geben könnten. Bezüglich des prädiktiven Wertes der Detektionsschwelle für Vibration (VDT = *vibration detection threshold*) existieren kontroverse Ergebnisse. Dieser sensorische Parameter dient der Quantifizierung der A β -Faser Funktion, die für den Akupunkturmechanismus der segmentalen Hemmung essenziell ist. Bei gesunden Probanden mit einer höheren VDT, also einer besseren A β -Faser Funktion, führte die Akupunktur im genadelten Segment zu einer Erhöhung der Hitze- und Druckschmerzschwelle [132]. In einer Vorstudie der vorliegenden Arbeit mit chronischen Schmerzpatienten und komplexeren, nicht rein segmentalen Akupunkturschemata konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden. Jedoch lieferte die Vorstudie Hinweise auf einen prädiktiven Wert einer gesteigerten zeitlichen Schmerzsummation für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur [14].

2.7 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung des prädiktiven Wertes der zeitlichen Schmerzsummation (TS) als sensorischer Parameter der zentralen Sensibilisierung für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzpatienten.

Bislang existiert kein evidenzbasierter Prädiktor für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie. Wissenschaftliche Studien identifizierten einen Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und

einer ausgeprägten zentralen Sensibilisierung. Währenddessen belegen neurophysiologische Untersuchungen, dass die Akupunktur den Sensibilisierungsprozessen entgegenwirkt. Demnach ist zu vermuten, dass chronische Schmerzpatienten mit einer bedeutenden zentralen Sensibilisierung und einer daraus folgenden erhöhten zeitlichen Schmerzsummation (TS) von Akupunkturbehandlungen maßgeblich profitieren. Für Schmerzmedikamente, welche die spinale synaptische Übertragung hemmen, konnte eine erhöhte TS den analgetischen Effekt präzisieren. Bei chronischen Schmerzpatienten wurde eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten TS und einer sofortigen Schmerzreduktion nach einer Akupunkturbehandlung beobachtet. Eine Berücksichtigung der individuellen zentralen Sensibilisierung würde die Therapie chronischer Schmerzen personalisieren und optimieren.

Im Rahmen der Studie wurden 22 Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen untersucht. Als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie von zehn Behandlungen wurde eine gesteigerte zeitliche Schmerzsummation (TS) als sensorischer Parameter der zentralen Sensibilisierung geprüft. Die TS wurde anhand der sogenannten Wind-Up-Ratio (WUR) quantifiziert.

Die zu beantwortende Forschungsfrage lautet wie folgt:

- 1) Besteht bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzpatienten eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio in einem schmerzfreien Kontrollareal (KA) und / oder im Schmerzareal (SA) und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie?

Das Ansprechen auf die Akupunkturserie wurde anhand der prozentualen Änderung der Schmerzintensität in der letzten Woche, der Druckschmerzschwelle im Schmerzareal und der Funktionskapazität bewertet.

Entsprechend wurden folgende Forschungshypothesen formuliert:

- 1) Es besteht eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio in einem schmerzfreien Kontrollareal (KA) und / oder im Schmerzareal (SA) und der Reduktion der Schmerzintensität in der letzten Woche nach einer Akupunkturserie.
- 2) Es besteht eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio in einem schmerzfreien Kontrollareal (KA) und / oder im Schmerzareal (SA) und der Steigerung der Druckschmerzschwelle im Schmerzareal nach einer Akupunkturserie.
- 3) Es besteht eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio in einem schmerzfreien Kontrollareal (KA) und / oder im Schmerzareal (SA) und der Verbesserung der Funktionskapazität nach einer Akupunkturserie.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese prospektive Kohortenstudie diente der Untersuchung einer gesteigerten Wind-Up-Ratio, ein Zeichen zentraler Sensibilisierung, als Prädiktor für das Ansprechen auf Akupunktur bei Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen. Der erste Studienteil, an dem 60 Patienten teilnahmen, erforschte den prädiktiven Wert der Wind-Up-Ratio für den Soforteffekt der Akupunktur nach einer Behandlung. Der zweite Studienteil, dem sich diese Arbeit widmet, untersuchte bei 22 Patienten den prädiktiven Wert der Wind-Up-Ratio für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie von zehn Behandlungen. Dabei erfolgte eine Gegenüberstellung von Patienten mit einer normalen ($\leq 2,0$) und Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio (Per-Protokoll: $\geq 3,5$) in einem nicht-schmerzhaften Kontrollareal. Analog zur Vorstudie [14] wurden ebenfalls Patienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\geq 2,5$ im Kontrollareal eingeschlossen (Intention-to-Treat). Dies stellt im engeren Sinne eine Protokollverletzung dar.

Vor dem Einschluss in die Studie erfolgte eine Eingangsuntersuchung durch Ärzte der Schmerzzambulanz, um eine spezifische Ursache der Kreuzschmerzen auszuschließen. Bei den geeigneten Patienten wurde die Wind-Up-Ratio in einem schmerzfreien Kontrollareal (KA), dem Rücken der dominanten Hand, und im schmerzhaftesten lumboparavertebralen Areal (SA) bestimmt. Die erste Akupunkturbehandlung erfolgte ebenfalls am ersten Untersuchungstag, spätestens am darauffolgenden Tag. Vor der Akupunktur wurden die momentane Schmerzintensität (VAS akut), die durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche (VAS \emptyset), und die Druckschmerzschwelle im Schmerzareal (PPT = *pressure pain threshold*) erhoben. Für die Ermittlung der Funktionskapazität bei Alltagstätigkeiten füllten die Patienten den Funktionsfragebogen Hannover-Rücken (FFbHR) aus. Nach der ersten Akupunkturbehandlung wurden die momentane Schmerzintensität und die Druckschmerzschwelle nochmals ermittelt.

Im Verlauf des zweiten Studienteils erhielten Patienten mit entsprechend niedrigen ($\leq 2,0$) oder hohen ($\geq 2,5$) Wind-Up-Ratios im Kontrollareal neun weitere Akupunkturbehandlungen. Eine Woche nach dem letzten Termin erfolgte erneut eine Erhebung der durchschnittlichen Schmerzintensität der letzten Woche (VAS \emptyset), der Druckschmerzschwelle im Schmerzareal (PPT), sowie der Funktionskapazität anhand des Fragebogens (FFbHR) (Abbildung 1).

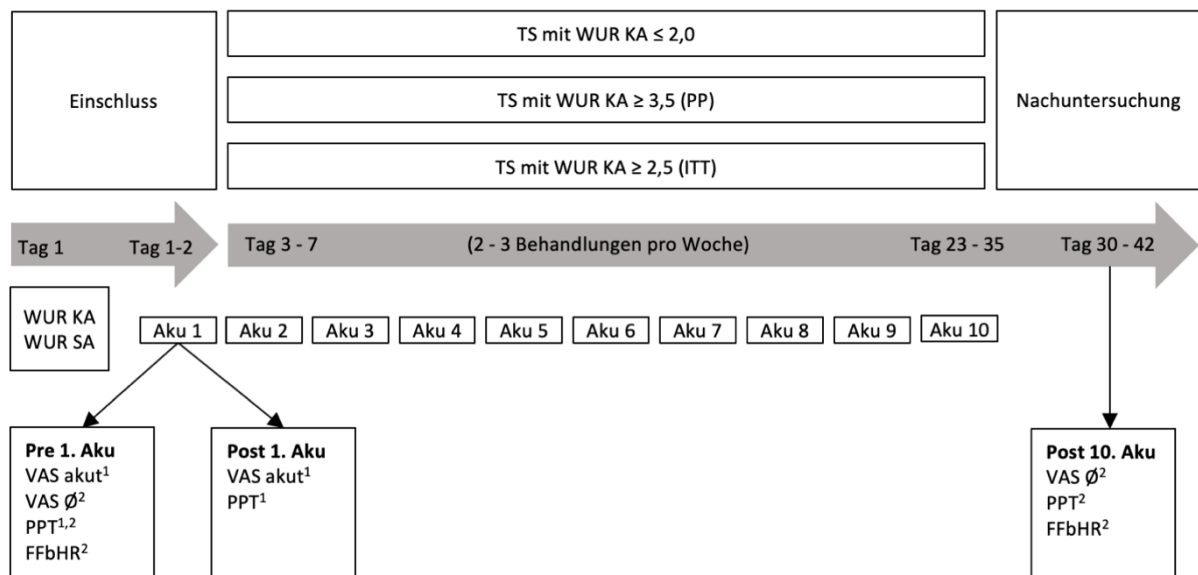


Abbildung 1: Studiendesign

TS: zeitliche Schmerzsumation (*temporal summation of pain*), WUR: Wind-Up-Ratio, KA: Kontrollareal, PP: Per-Protokoll, ITT: Intention-to-Treat, SA: Schmerzareal, Aku: Akupunktur, VAS akut: momentane Schmerzintensität gemäß der Visuellen Analogskala (0 - 100 mm), VAS ∅: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche gemäß der Visuellen Analogskala (0 - 100 mm), PPT: Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*), FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken, ¹: Zielparame-ter des ersten Studienteils, ²: Zielparame-ter des zweiten Studienteils

3.2 Ort der Studiendurchführung

Die Studie wurde in der Interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anaesthesiologie, Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) durchgeführt. Diese befindet sich im Untergeschoss der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Pettenkoferstraße 8a, 80336 München. Die Eingangsuntersuchung erfolgte entweder im Raum für klinische Forschung (BU.22) oder in den jeweiligen Räumen der untersuchenden Ärzte (BU.17, BU.18). Die Datenerhebungen und Akupunkturbehandlungen fanden ebenfalls im Raum BU.22 oder in den Behandlungsräumen der Schmerzambulanz statt (AU.11, AU.12, BU.18, BU.21, BU.21a).

3.3 Studienzeitraum

Die Studie startete am 26.10.2018 mit dem Einschluss der ersten Patientin und endete am 21.07.2020 mit der Datenerhebung der letzten Patientin. Die letzte Nachuntersuchung des zweiten Studienteils wurde am 19.12.2019 durchgeführt.

3.4 Patientenpopulation

Zweiundzwanzig der insgesamt 60 teilnehmenden Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen wurden in den zweiten Studienteil eingeschlossen. Dabei wurden die ersten 22 Patienten eingeschlossen, die eine Wind-Up-Ratio von $\leq 2,0$ oder $\geq 3,5$ (Per-Protokoll) beziehungsweise $\geq 2,5$ (Intention-to-Treat) aufwiesen. Ursprünglich war eine Fallzahl von 20 für den zweiten Studienteil vorhergesehen. Aufgrund der geringen Abbruchrate erlaubten die ausreichenden

Studienmittel den Einschluss von zwei weiteren Patienten. Im Folgenden werden die genaueren Ein- und Ausschlusskriterien in Stichpunkten erläutert.

3.4.1 Einschlusskriterien

- Chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerz gemäß der Definition der nationalen Versorgungsleitlinie [19]
- Schmerzdauer > 3 Monate
- Durchschnittliche Schmerzintensität in der letzten Woche gemäß der Visuellen Analogskala (VAS, 0 - 100 mm) > 40 mm
- Hauptschmerzort am unteren Rücken (auf Höhe des ersten (L1) bis fünften Lendenwirbels (L5))
- Zwischen 18 und 50 Jahre
- Gute Deutschkenntnisse
- Schriftliche Einwilligung

3.4.2 Ausschlusskriterien

- Spezifische Kreuzschmerzen (z.B. akuter Bandscheibenvorfall, Spinalkanalstenose, entzündliche Kreuzschmerzen, Osteoporose, Fraktur, Infektion, Tumor, Spondylolisthesis usw.)
- Operation im Bereich des Rückens
- Akute Verletzungen oder Infektionen
- Maligne, rheumatoide oder chronisch entzündliche Erkrankungen
- Schwere psychische Erkrankungen
- Major Depression in der Vergangenheit
- Akute Erfordernis diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen
- Schwangerschaft
- Regelmäßige Einnahme von Opiaten, Antidepressiva oder Antikonvulsiva
- Akute oder chronische Beschwerden an den Händen
- Akupunkturbehandlung in den letzten 6 Monaten

3.4.3 Eingangsuntersuchung

In einer 30-minütigen Eingangsuntersuchung wurde von Ärzten der Schmerzambulanz geprüft, ob die Patienten unter nicht-spezifischen Kreuzschmerzen litten. Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie für nicht-spezifische Kreuzschmerzen wurden Warnhinweise für spezifische Ursachen, sogenannte *red flags*, in der Anamnese abgefragt. Die *red flags* beinhalten Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Fraktur, Infektion, Radikulopathie, axialen Spondyloarthritis oder eines Tumors als Ursache für die Kreuzschmerzen. Zum Beispiel deuten Symptome wie Kribbelparästhesien und Lähmungen auf eine Radikulopathie hin, während ein berichtetes Trauma eine Fraktur zur Folge haben könnte. Einzelnen betrachtet weisen die *red flags* eine geringe Sensitivität und Spezifität auf, weshalb die Beurteilung des Gesamtbildes aller Symptome durch qualifizierte Ärzte entscheidend ist. In einer anschließenden körperlichen Untersuchung wurden unter anderem die Beweglichkeit der Wirbelsäule

und der Hüftgelenke, sowie die Muskelkraft, Sensibilität und Muskeleigenreflexe der unteren Extremität geprüft. Der klinische Lasègue-Test diente der Untersuchung einer möglichen Radikulopathie (zusammengefasst in [19]). Im Falle eines Verdachts auf spezifische Kreuzschmerzen wurde eine weitere Diagnostik eingeleitet und eine Therapie unabhängig von der Studie angeboten. Eine weitere Diagnostik war lediglich bei einer Patientin erforderlich (siehe Kapitel 4.1.1).

3.5 Intervention

Die Patienten des zweiten Studienteils erhielten jeweils zehn Akupunkturbehandlungen. Dabei wurden zwei Behandlungen pro Woche angestrebt und maximal drei pro Woche toleriert. Die beteiligten Akupunkteure waren erfahrene Ärzte und hatten mindestens ein A-Diplom von einer anerkannten deutschen Fachgesellschaft. Es wurde nach einem semi-standardisiertem Schema mit obligaten Basispunkten und wählbaren ergänzenden Punkten vorgegangen (mindestens 12 Nadeln, maximal 20 Nadeln). Dieses basiert auf dem Schema einer randomisierten Studie mit chronischen Kreuzschmerzpatienten im Rahmen der Modellvorhaben Akupunktur (*ART = Acupuncture Randomized Trial*) [164] (Tabelle 1). Die Akupunkteure konnten zwischen einer manuellen oder elektrischen Methode entscheiden. Letztendlich erfolgte jede Behandlung manuell. Es wurden Nadeln mit folgenden Durchmessern und Längen verwendet: Durchmesser 0,16 mm / Länge 30 mm; Durchmesser 0,2 mm / Länge 15 mm; Durchmesser 0,3 mm / Länge 30 mm. Die Insertionstiefe wurde für jeden Patienten individuell angepasst. Nach Applikation der Nadeln wurde eine 25-minütige Ruhephase eingehalten, in der die Patienten auf einer Liege verblieben.

Tabelle 1: Akupunkturschema

Akupunkturpunkte (maximal 20)		Vorgesehene Anzahl
Lokale Punkte	Blasenmeridian	BL 20, BL 21, BL 22, BL 23, BL 24, BL 25, BL 26, BL 27, BL 28, BL 29, BL 30, BL 31, BL 32, BL 33, BL 34, BL 50, BL 51, BL 52, BL 53, BL 54
	Gallenblasenmeridian	GB 30
	Lenkergesäß	DU 3, DU 4, DU 5, DU 6
	Extrapunkte	EX-B-2, EX-B-9
Distale Punkte	Dünndarmmeridian	SI 3
	Blasenmeridian	BL 40, BL 60, BL 62
	Nierenmeridian	KID 3, KID 7
	Gallenblasenmeridian	GB 31, GB 34, GB 41
	Lebermeridian	LIV 3
	Lenkergesäß	DU 14, DU 20
Mikrosystempunkte		frei wählbar
Weitere Körperpunkte		frei wählbar

BL: Blase (*bladder*); GB: Gallenblase (*gall bladder*); DU: Lenkergesäß (*governing vessel*); EX: Extrapunkt (*extra point*); SI: Dünndarm (*small intestine*); KID: Niere (*kidney*); LIV: Leber (*liver*)

3.6 Zielparameter und Prädiktoren

3.6.1 Reduktion der Schmerzintensität

In Anlehnung an den primären Zielparameter des ersten Studienteils (die prozentuale Reduktion der momentanen Schmerzintensität nach einer Akupunkturbehandlung um mindestens 30%) wurde für

den zweiten Studienteil die prozentuale Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität der letzten Woche nach einer Akupunkturserie um mindestens 30% als Zielparameter definiert. Die prozentuale Änderung der Schmerzintensität berechnete sich wie folgt:

$$\text{VAS}\emptyset_{\Delta p} [\%] = \frac{(\text{Schmerzintensität nach Akupunkturserie [VAS}\emptyset_{t2}] - \text{Schmerzintensität vor Akupunkturserie [VAS}\emptyset_{t0}])}{\text{Schmerzintensität vor Akupunkturserie [VAS}\emptyset_{t0}]} * 100$$

Die Patienten mit einer Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 30% nach der Akupunkturserie wurden als Responder und die Patienten mit einer Reduktion um weniger als 30% als Non-Responder bezeichnet. Im Verlauf der Datenanalyse wurde zur weiteren Differenzierung eine zweite Responder-Gruppe mit einer Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 50% untersucht. Im Folgenden werden die Responder-Gruppen als Akupunktur-Responder-30 beziehungsweise -50 bezeichnet. Zusätzlich zur kategorialen Einteilung der Schmerzreduktion wurde die metrische prozentuale Reduktion der Schmerzintensität als Zielparameter untersucht.

Für klinische Studien gilt die verwendete Visuelle Analogskala (VAS, 0 - 100 mm) als eine reliable Methode zur Erhebung der Schmerzintensität (Test-Retest-Reliabilität: Korrelationskoeffizient = 0,95 [165, 166]). Eine klinisch relevante Schmerzreduktion wird üblicherweise als eine prozentuale Reduktion um mindestens 30% beschrieben. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu optimieren, wird ebenfalls die Angabe einer Schmerzreduktion um mindestens 50% empfohlen [166].

3.6.2 Steigerung der Druckschmerzschwelle

Ein weiterer Zielparameter umfasste die prozentuale Steigerung der Druckschmerzschwelle im Schmerzareal nach einer Akupunkturserie (Berechnung analog zu $\text{VAS}\emptyset_{\Delta p}$). Für eine bessere Vergleichbarkeit mit der Änderung der Schmerzintensität, war eine Differenzierung von Patienten mit einer Steigerung der Druckschmerzschwelle um mindestens 30% geplant. Bei den teilnehmenden Patienten ergab sich eine zu geringe Steigerung der Druckschmerzschwelle, um die angestrebte Einteilung wahrzunehmen.

Die Druckschmerzschwelle dient der Charakterisierung von Tiefenschmerz über Muskeln und bietet eine Möglichkeit, Funktionen des somatosensorischen Nervensystems zu quantifizieren [167, 168]. Bei der Erhebung der Druckschmerzschwelle wurde nach dem Protokoll für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) vorgegangen. Unter Einhaltung des Protokolls wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität (Korrelationskoeffizient = 0,881) und Interobserver-Reliabilität (Korrelationskoeffizient = 0,843) beschrieben [169].

3.6.3 Verbesserung der Funktionskapazität

Schließlich wurde die prozentuale Verbesserung der Funktionskapazität im Alltag gemäß dem Funktionsfragebogen Hannover-Rücken (FFbHR) nach der Akupunkturserie als Zielparameter betrachtet (Berechnung analog zu $\text{VAS}\emptyset_{\Delta p}$). Analog zu den anderen Zielparametern war zunächst eine Abgrenzung von Patienten mit einer prozentualen Verbesserung der Funktionskapazität um mindestens 30% vorhergesehen. Da viele Patienten bereits vor der Akupunkturserie keine

wesentlichen Funktionsbeeinträchtigungen aufwiesen, waren zum größten Teil keine deutlichen Verbesserungen messbar (siehe Kapitel 4.2.1).

Der Fragebogen weist eine gute Praktikabilität, Reliabilität (Reliabilitätskoeffizient Cronbach-Alpha = 0,9) [170] und Validität auf (FFbHR im Vergleich zur Rücken, Roland und Morris-Skala: Korrelationskoeffizient = 0,75; FFbHR im Vergleich zur Measurement of Pain Outcome-Skala: Korrelationskoeffizient = 0,80) [171]. In der Literatur wird eine absolute Änderung von $\geq 12\%$ -Punkten als klinisch relevant eingeschätzt [170].

3.6.4 Prädiktoren

Eine gesteigerte zeitliche Schmerzsummation (TS), ein sensorischer Parameter der zentralen Sensibilisierung, stellte den untersuchten Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie dar. Die zeitliche Schmerzsummation wird anhand der Wind-Up-Ratio quantifiziert. Die Ratio wurde im lumboparavertebralen Schmerzareal (SA) sowie im Kontrollareal (KA), am schmerzfreen Rücken der dominanten Hand, bestimmt. Für die Kategorisierung der Patienten in Gruppen mit einer normalen und gesteigerten zeitlichen Schmerzsummation wurden die Wind-Up-Ratio Werte des Kontrollareals herangezogen. Eine hohe Wind-Up-Ratio im Kontrollareal würde für eine ausgedehnte zentrale Sensibilisierung sprechen. Die Ausdehnung der Sensibilisierung lässt sich unter anderem durch die Mechanismen der heterosynaptischen Fazilitation erklären (siehe Kapitel 2.4.2.1.1, [44-47]).

Bei der Bestimmung der Wind-Up-Ratio wurde ebenfalls nach dem Protokoll für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des DFNS vorgegangen [172]. Unter Einhaltung des Protokolls wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität (Korrelationskoeffizient = 0,671) und Interobserver-Reliabilität (Korrelationskoeffizient = 0,556) beschrieben [169].

3.6.5 Potenzielle Confounder

Vier Patientencharakteristika wurden als potenzielle Confounder hinsichtlich der Höhe der Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie explorativ untersucht. Das Ansprechen auf eine Akupunkturserie wurde anhand der Reduktion der Schmerzintensität beziehungsweise der Zugehörigkeit zu den Akupunktur-Respondern-30 oder -50 evaluiert. Das Alter in Jahren und die Schmerzdauer in Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses flossen als metrische Variablen in die Analyse ein. Zudem wurde der Effekt der dichotomen Variablen „Geschlecht“ und „Analgetika-Einnahme“ untersucht.

3.7 Erhebung der Zielparameter und der Prädiktoren

3.7.1 Bestimmung der Schmerzintensität

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte anhand einer Visuellen Analogskala (VAS: 0 mm = kein Schmerz, 100 mm = maximal vorstellbarer Schmerz). Vor der ersten Akupunktur und eine Woche nach der zehnten Behandlung wurde die durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche bestimmt. Sowohl die Schmerzintensität als auch die anderen Zielparameter wurden durch einen für die Ausprägung der Wind-Up-Ratio verblindeten Untersucher erhoben.

3.7.2 Bestimmung der Druckschmerzschwelle

Die Druckschmerzschwelle wurde im lumboparavertebralen Schmerzareal, auf einer Höhe zwischen dem ersten (L1) und fünften Lendenwirbel (L5), vor der ersten Akupunktur und eine Woche nach der zehnten Behandlung bestimmt. Für eine reproduzierbare Lokalisation des Schmerzareals erfolgte die Messung auf der Höhe des Hauptschmerzortes zwei Querfinger des Patienten lateral vom Processus spinosus. Die Breite von zwei Querfingern eines Patienten, genauer von Zeige- und Mittelfinger, entsprechen 1,5 Cun. In der traditionellen chinesischen Medizin bildet das Cun eine relative Maßeinheit, um die Lokalisation von Akupunkturpunkten zu bestimmen. Diese Maßeinheit ermöglicht es bei unterschiedlichen Patienten bezüglich der individuellen Körperproportionen vergleichbare Lokalisationen zu identifizieren [157]. Für die Bestimmung der Druckschmerzschwelle kam ein Fischer-Algometer mit einem runden 1 cm² großen Stempel zum Einsatz (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA; 2-10 kg). Entsprechend dem Protokoll des DFNS [172] wurde der Druckalgometer mit einer Frequenz von ungefähr 0,5 kg/s kontinuierlich auf die paravertebralen Muskeln gedrückt, bis die Patienten den applizierten Druck als schmerzhaft empfanden. Den Patienten wurde erläutert, dass eine brennende, stechende, bohrende oder ziehende Empfindung als Schmerz zu beurteilen sei. Der arithmetische Mittelwert aus drei Messungen ergab die Druckschmerzschwelle.

3.7.3 Fragebogen zur Einschätzung der Funktionskapazität bei Alltagstätigkeiten

Vor der ersten Akupunktur und eine Woche nach der zehnten Behandlung füllten die Patienten den Funktionsfragebogen Hannover-Rücken (FFbHR) aus. Dieser dient bei Kreuzschmerzpatienten der Messung der Funktionskapazität bei Alltagstätigkeiten und bezieht sich auf die letzten sieben Tage. Zwölf Fragen decken verschiedene Tätigkeiten des Alltags ab und können auf einer dreistufigen Skala bewertet werden (1 = nein oder nur mit fremder Hilfe; 2 = ja, aber mit Mühe; 3 = ja). Das Ergebnis wird in einem Gesamtwert der Funktionskapazität in Prozent ausgedrückt. Zur Berechnung des Gesamtwertes werden die Antworten der Einzelfragen umcodiert (0 = nein oder nur mit fremder Hilfe; 1 = ja, aber mit Mühe; 2 = ja). Die Summe der Antworten kann somit Werte zwischen 0 und 24 annehmen. Die Division dieser Summe durch die maximal erreichbare Punktzahl 24 und die anschließende Multiplikation mit 100 ergibt letztendlich die Funktionskapazität in Prozent an. Dabei entspricht ein Wert von 80 bis 100% einer normalen Funktionskapazität. Werte unter 80% beschreiben eine mäßige und Werte unter 60% eine klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung [170].

3.7.4 Bestimmung der Wind-Up-Ratio

Die Wind-Up-Ratio entspricht dem Quotienten aus der Schmerzintensität nach zehn Nadelreizen und der Intensität nach einem einfachen Nadelreiz. Am ersten Untersuchungstag wurde diese im Kontrollareal, am schmerzfreien Rücken der dominanten Hand, und im lumboparavertebralen Schmerzareal bestimmt. Zur Applikation des Nadelreizes wurden standardisierte Pin-Prick Stimulatoren mit der Stärke 128 mN, 256 mN oder 512 mN verwendet (MRC Systems GmbH-Medizintechnische Systeme, Heidelberg, Deutschland). Der Pin-Prick Stimulator mit der Stärke 256 mN wurde bevorzugt. In den seltenen Fällen einer besonders hohen, beziehungsweise niedrigen mechanischen Schmerzsensitivität kamen Pin-Prick Stimulatoren der Stärke 128 mN (bei > 25/ 100 auf

einer Numerischen Ratingskala (NRS)), beziehungsweise 512 mN (bei NRS < 10/ 100) zum Einsatz. Entsprechend dem Protokoll des DFNS [172] wurden die Nadelreize mit einer Frequenz von 1 Hz innerhalb eines Hautareals von ungefähr 1 cm² appliziert. Unmittelbar nach dem Einzelreiz und im Anschluss an die zehnfache Reizserie bewerteten die Patienten ihre Schmerzstärke auf einer Numerischen Ratingskala von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz). Zwischen dem Einzelreiz und der Reizserie wurde eine Pause von mindestens zehn Sekunden eingehalten. Die Bestimmung der Wind-Up-Ratio erfolgte jeweils drei Mal im Kontrollareal und im Schmerzareal. Die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte der Schmerzstärken nach den Einzelreizen und den Reizserien wurden für die Berechnung der Wind-Up-Ratio verwendet.

3.8 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte mittels verschiedener Werbemethoden. Zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde über den Infodienst der LMU eine E-Mail gezielt an Studierende und Mitarbeiter im gewünschten Alter zwischen 18 und 50 Jahren geschickt. Außerdem wurde eine Studienanzeige auf der Webseite der Interdisziplinären Schmerzambulanz geschaltet. Poster und Flyer mit Studieninformationen wurden beispielsweise in Universitätsgebäuden, Kliniken, Stationsstützpunkten von Pflegepersonal, Apotheken, Cafés, Friseursalons und in Arztpraxen verteilt. Es wurden gezielt Praxen mit einem Bezug zu muskuloskelettalen Erkrankungen oder zur Schmerztherapie aufgesucht; zum Beispiel Praxen der Allgemeinmedizin, Orthopädie, Physiotherapie oder Osteopathie. Über die Ströer Deutsche Städte Medien GmbH wurde eine zwei-wöchige Werbekampagne mit sechs Plakaten am Münchner Hauptbahnhof umgesetzt.

3.9 Biometrie

Der zweite Studienteil diente der Sammlung von Pilotdaten zum prädiktiven Wert einer gesteigerten Wind-Up-Ratio für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie. Entsprechend erfolgte die statistische Auswertung rein explorativ. Dabei erfolgte eine Gegenüberstellung von zwölf Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,0$) und sechs (Per-Protokoll: $WUR \geq 3,5$) beziehungsweise zehn (Intention-to-Treat: $WUR \geq 2,5$) Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio. Eine Fallzahlschätzung war für die explorative Analyse nicht erforderlich.

Zunächst wurden alle Variablen des Datensatzes anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet. Während elf Variablen eine Normalverteilung aufwiesen, waren acht Variablen, darunter die Wind-Up-Ratio, nicht normalverteilt. Selbst nach der in der Literatur empfohlenen logarithmischen Transformation der Wind-Up-Ratio zeigte sich keine Normalverteilung [173]. Um eine einheitliche Analyse zu ermöglichen, erfolgte die Auswertung stets nicht parametrisch. Folglich wurden der Median, der Interquartilabstand anhand des 25%- und 75%-Quantils, sowie das Minimum und Maximum dargestellt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für Gruppenvergleiche zwischen unverbundenen Stichproben verwendet. Für den Vergleich verbundener Stichproben zwischen den unterschiedlichen Studienzeitpunkten wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Die Korrelation nach Spearman analysierte Assoziationen zweier metrischer Variablen, während der

Fisher-Test Assoziationen zweier dichotomer Variablen evaluierte. Der Zusammenhang der Wind-Up-Ratio mit der prozentualen Änderung der Zielparameter wurde mittels linearer Regression betrachtet.

Als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie wurde die Wind-Up-Ratio als dichotome sowie als metrische Variable untersucht. In der Vorstudie wurde für die Kategorisierung von chronischen Schmerzpazienten in eine Gruppe mit einer niedrigen und eine Gruppe mit einer hohen Wind-Up-Ratio ein Cut-Off-Wert von 2,5 festgelegt. Der Cut-Off-Wert stellte die 66%-Perzentile der Wind-Up-Ratio im Kontrollareal dar und wurde anhand einer ROC-Analyse (*ROC = Receiver-Operating-Characteristic*) verifiziert [14]. Außerdem liegt der Median der Wind-Up-Ratio an der Hand gesunder Probanden zwischen 1,97 und 2,5 [81]. Für eine ausgeprägtere Gegenüberstellung von Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio erfolgte die Kategorisierung in der vorliegenden Studie in zwei Patientengruppen mit einer Wind-Up-Ratio im Kontrollareal von $\leq 2,0$ und $\geq 3,5$. Im linearen Regressionsmodell stellte die Wind-Up-Ratio die metrische, erklärende Variable dar. Um für das Modell eine Normalverteilung der Residuen zu gewährleisten, wurde die Wind-Up-Ratio logarithmiert. Die Normalverteilung der Residuen wurde anhand von Quantil-Quantil-Diagrammen auf Normalverteilung geprüft. Die Zielparameter prozentuale Reduktion der Schmerzintensität, prozentuale Steigerung der Druckschmerzschwelle und prozentuale Verbesserung der Funktionskapazität bildeten im linearen Regressionsmodell jeweils die metrische, abhängige Variable. Die Schmerzintensität wurde ebenfalls als dichotome Variable analysiert: es wurde zwischen Akupunktur-Respondern mit einer mindestens 30%-igen beziehungsweise 50%-igen Schmerzreduktion und den entsprechenden Non-Respondern unterschieden. Außerdem wurde die absolute Änderung der Funktionskapazität als dichotome Variable evaluiert. Für die Kategorisierung wurde die in der Literatur als klinisch relevant bezeichnete absolute Änderung von $\geq 12\%$ -Punkten herangezogen [170]. Die Funktionskapazität wurde ebenfalls als kategoriale Variable mit drei Ausprägungen betrachtet ($\geq 80\%$: normale Funktionskapazität, $< 80\%$ und $\geq 60\%$: mäßige Beeinträchtigung, $< 60\%$: klinisch relevante Beeinträchtigung).

3.10 Ethik

Die Studie folgte den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen (aktualisierte Version: Fortaleza, Brasilien, 2008) und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München genehmigt (Projektnummer 18-583). Alle Teilnehmer wurden mündlich sowie schriftlich über den Studienablauf und die Akupunktur aufgeklärt. Vor Studienbeginn unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung. Sie hatten jederzeit das Recht ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zur Teilnahme zurückzuziehen. Im Rahmen der Studie wurde für die Teilnehmer eine Patienten- und Wege-Unfallversicherung bei der HDI Global SE über die ECCLESIA mildenberger HOSPITAL GmbH abgeschlossen.

3.11 Datenschutz

Die Patientendaten wurden unter strenger Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen pseudonymisiert. Den Verschlüsselungscode bildete eine numerische Patienten-ID. Die Identifikations- und Informationsdatei der Patienten werden an unterschiedlichen Orten aufgehoben. Lediglich der

Studienleiter oder von ihm beauftragte Vertreter haben Zugang zur Identifikationsdatei. Eine Entschlüsselung könnte eventuell im Rahmen von versicherungs- oder behandlungsrelevanten Sachverhalten erforderlich sein.

Die Dokumente der Studie wurden während des Studienzeitraumes in der Interdisziplinären Schmerzambulanz, Schillerstraße 45-47, 80336 München abgeschlossen aufbewahrt und werden für den gesetzlich vorgesehenen Zeitraum von zehn Jahren nach Studienende dort verbleiben. Zugang zu den Dokumenten haben ausschließlich die zuständigen Wissenschaftler und autorisierte Personen der Gesundheitsbehörden, die alle der Schweigepflicht unterliegen und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet sind. Die Analyse der Daten erfolgte ausnahmslos in pseudonymisierter Form zu wissenschaftlichen Zwecken. Es erfolgte keine Weitergabe der Daten.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Anzahl der eingeschlossenen Patienten

Der Prozess der Patientenrekrutierung für die gesamte Studie (Teil 1 und 2) ist in Abbildung 2 dargestellt.

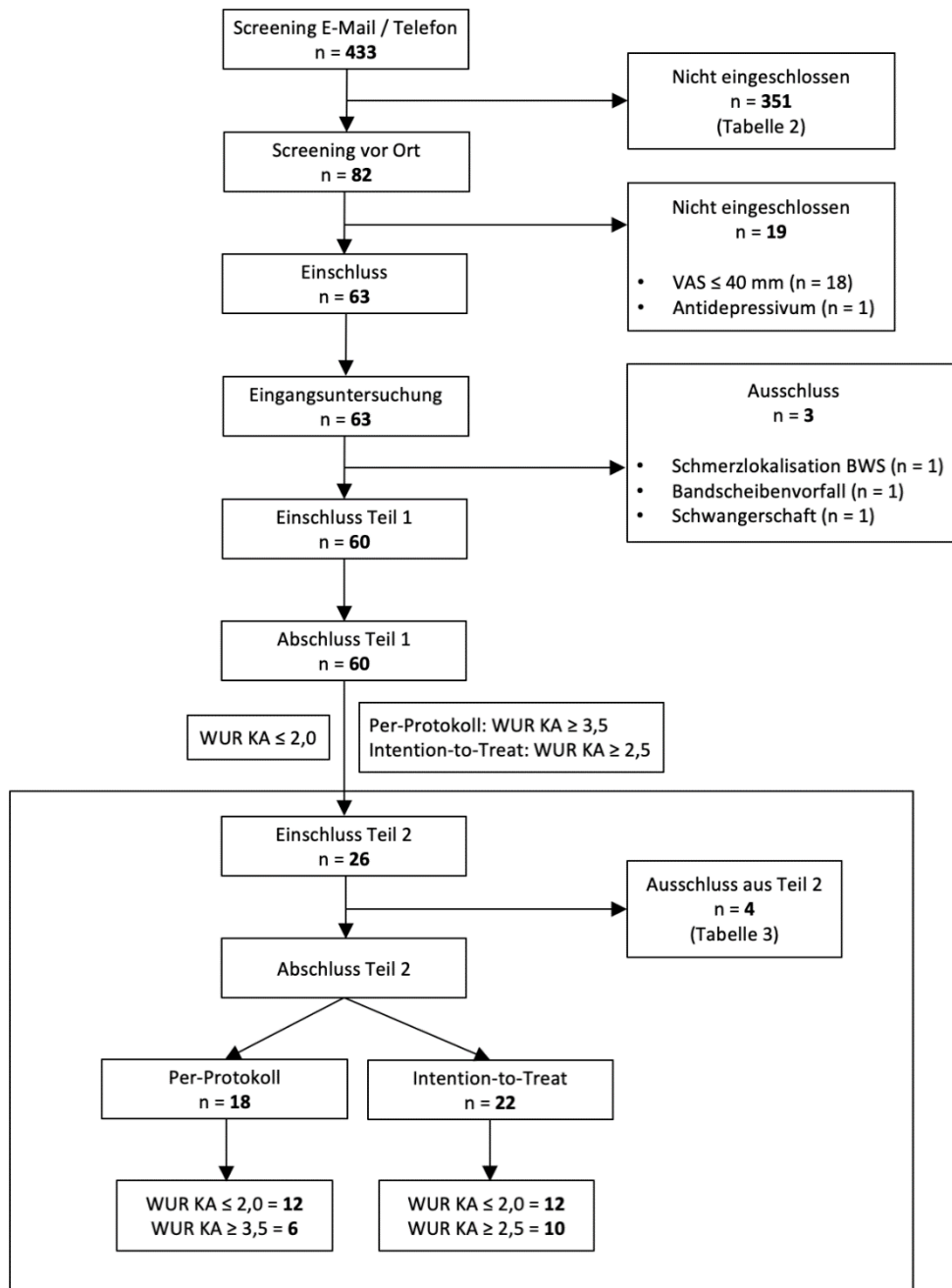


Abbildung 2: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung

n: Anzahl; VAS: Visuelle Analogskala (0 - 100 mm); BWS: Brustwirbelsäule; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal

Vierhundertdreiunddreißig Patienten wurden per E-Mail oder Telefon kontaktiert. Als Orientierungshilfe wurden unter anderem die Schmerzintensität mittels der Numerischen Ratingskala (NRS, 0 - 10) und die Schmerzhäufigkeit abgefragt. Die häufigsten Gründe für den Nicht-Einschluss waren eine zu geringe Schmerzintensität (NRS < 4/10), eine zu geringe Häufigkeit von Schmerztagen (< 4 Tage / Woche) und eine Schmerzlokalisierung außerhalb des lumbalen Rückenbereiches (Tabelle 2).

Tabelle 2: Screening per E-Mail / Telefon

Grund für Nicht-Einschluss	Anzahl
Schmerzintensität in der letzten Woche < 4/10 (NRS)	62
< 4 Schmerztage pro Woche	61
Hauptschmerzareal außerhalb des Lendenwirbelbereiches	56
Akuter Bandscheibenvorfall im Vorbefund	31
Alter > 50 Jahren	27
Andere spezifische Ursachen für den Kreuzschmerz im Vorbefund	25
Non-Compliance	22
Fraktur oder Operation im Bereich des Rückens	17
Symptomatische Hinweise auf spezifische Kreuzschmerzen (z.B. ausstrahlende Schmerzen verbunden mit Taubheitsgefühlen oder Kribbelparästhesien)	11
Regelmäßige Einnahme von Opiaten, Antidepressiva oder Antikonvulsiva	10
Akute oder chronische Beschwerden an den Händen	7
Schwangerschaft / Kinderwunsch	6
Fehlende Deutschkenntnisse	5
Maligne oder chronisch entzündlichen Erkrankungen	2
Schmerzdauer < 3 Monate	1
Akupunktur in den letzten 6 Monaten	1
Weitere Gründe	7
Summe:	351

Zweiundachtzig Patienten wurden zu einem Screening vor Ort eingeladen. Davon zeigten 18 Patienten eine zu geringe Schmerzintensität in der letzten Woche gemäß der Visuellen Analogskala (≤ 40 mm) und ein Patient nahm Antidepressiva ein. Schließlich wurden 63 Patienten eingeschlossen und erhielten eine ärztliche Eingangsuntersuchung. Dabei wurden bei drei Patienten weitere Ausschlusskriterien festgestellt. Bei einem Patienten lag das Hauptschmerzareal außerhalb des Lendenwirbelbereiches, während ein anderer Patient Symptome eines akuten Bandscheibenvorfalles und einen auffälligen externen Vorbefund (MRT) aufwies. Die dritte Patientin zeigte bei der Eingangsuntersuchung ebenfalls symptomatische Hinweise auf spezifische Kreuzschmerzen, unter anderem ausstrahlende Schmerzen, Kribbelparästhesien und starker nächtlicher Schmerz. Nach einer unauffälligen Labordiagnostik gab die Patientin eine neu festgestellte Schwangerschaft an und wurde aus diesem Grund ausgeschlossen. Letztendlich partizipierten 60 Patienten am ersten Studienteil, von denen 26 für den zweiten Studienteil geeignet waren. Vier Patienten brachen den zweiten Studienteil ab (Tabelle 3), sodass 22 Patienten für die folgende Datenanalyse zur Verfügung standen. Entgegen dem Studienprotokoll wurden nicht nur Patienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\leq 2,0$ oder $\geq 3,5$ im Kontrollareal, sondern auch Patienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\geq 2,5$ im Kontrollareal eingeschlossen. Aufgrund dieser Protokollverletzung umfasst die Per-Protokoll-Population 18

Patienten und die Intention-to-Treat-Population 22 Patienten. In der folgenden Datenanalyse werden beide Populationen dargestellt, wobei primär auf die Per-Protokoll Population eingegangen wird.

Tabelle 3: Ausschluss aus dem zweiten Studienteil

Grund für Studienausschluss	Zeitpunkt	Anzahl
Fehlende Zeit	Nach 1. Akupunktur Nach 2. Akupunktur	2
Rückkehr aus SARS-CoV-2 Risikogebiet	Nach 6. Akupunktur	1
Unbekannter Grund	Nach 10. Akupunktur	1
Summe:		4

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

4.1.2 Soziodemographische und schmerzdiagnostische Patientencharakteristika

Die Mehrheit der 18 per Protokoll eingeschlossenen Patienten waren weiblich (83%) und das mediane Alter betrug 27,5 Jahre. Der jüngste Studienteilnehmer war 18, der älteste 50 Jahre alt. Alle waren Rechtshänder, sodass stets der rechte Handrücken als Kontrollareal fungierte. Die Breite von 1,5 cm der Patienten wies einen Median von 3,3 cm auf und diente der reproduzierbaren Lokalisation des Hauptschmerzareals. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses berichteten die Patienten von einer sehr unterschiedlichen Dauer der chronischen Kreuzschmerzen. Die kürzeste Schmerzdauer betrug fünf Monate und die längste 19,3 Jahre (232 Monate), mit einem Median von 57 Monaten. Das Hauptschmerzareal lag am häufigsten im rechten (67%) unteren lumboparavertebralen Bereich; bei 44% der Patienten auf der Höhe des vierten und bei 33% auf der des fünften Lendenwirbels. Zwei Patienten nahmen bei Bedarf Ibuprofen und ein Patient nahm Metamizol ein. Zur Bestimmung der Wind-Up-Ratio wurden im Kontrollareal Pin-Prick Stimulatoren der Stärke 256 mN und 512 mN gleichhäufig eingesetzt (jeweils 44%). Im Schmerzareal wurde primär der Pin-Prick Stimulator der Stärke 256 mN (61%) verwendet. Für die Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ergab sich ein Median von 1,8 [1,5; 3,6] und im Schmerzareal von 1,7 [1,4; 2,6]. Die Patientencharakteristika der Intention-to-Treat Population waren ähnlich und sind ebenfalls in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 5 fasst die Häufigkeiten der Patienten mit einer normalen oder gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontroll- beziehungsweise Schmerzareal zusammen. Dabei erfolgte eine Kategorisierung in Patienten mit einer normalen ($\leq 2,0$) und einer hohen Wind-Up-Ratio im Kontrollareal (Per-Protokoll $\geq 3,5$; Intention-to-Treat $\geq 2,5$). Da lediglich die Wind-Up-Ratio im Kontrollareal den Einschluss der Patienten in den zweiten Studienteil bestimmte, wurden im Schmerzareal auch Werte zwischen dem unteren und oberen Trennwert gemessen. Demnach erfolgte im Schmerzareal eine Einteilung in die WUR-Gruppen $\leq 2,5$ und $> 2,5$, gemäß der Kategorisierung der Wind-Up-Ratio in der Vorstudie [14] und im ersten Teil der vorliegenden Studie.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika		Per-Protokoll (n = 18)	Intention-to-Treat (n = 22)
Alter [a]	Median	27,5	30,5
	[IQA]	[22,8; 42,3]	[22,8; 43,3]
	Min - Max	18,0 - 50,0	18,0 - 50,0
Weiblich	n (%)	15 (83)	18 (82)
Dominante Hand	n (%)	links	0
		rechts	18 (100)
1,5 Cun [cm]	Median	3,3	3,4
	[IQA]	[3,2; 3,7]	[3,2; 3,7]
	Min - Max	2,7 - 4,0	2,7 - 4,3
Schmerzdauer [m]	Median	57,0	48,5
	[IQA]	[24,8; 96,3]	[14,5; 96,3]
	Min - Max	5,0 - 232,0	5,0 - 242,0
Hauptschmerzareal	n (%)	L1	2 (11)
		L2	0
		L3	2 (11)
		L4	8 (44)
		L5	6 (33)
Körperseite des Hauptschmerzes	n (%)	links	6 (33)
		rechts	12 (67)
Analgetika Einnahme bei Bedarf	n (%)	Ibuprofen	2 (11)
		Metamizol	1 (6)
		Gesamt	3 (17)
Pin-Prick KA	n (%)	128 mN	2 (11)
		256 mN	8 (44)
		512 mN	8 (44)
Pin-Prick SA	n (%)	128 mN	3 (17)
		256 mN	11 (61)
		512 mN	4 (22)
Wind-Up-Ratio KA	Median	1,8	1,9
	[IQA]	[1,5; 3,6]	[1,6; 3,5]
	Min - Max	1,2 - 5,0	1,2 - 5,0
Wind-Up-Ratio SA	Median	1,7	1,6
	[IQA]	[1,4; 2,6]	[1,4; 2,6]
	Min - Max	1,0 - 5,8	1,0 - 5,8

n: Anzahl; a: Jahre; cm: Zentimeter; m: Monate; mN: Millinewton; IQA: Interquartilabstand; Min: Minimum; Max: Maximum; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal

Tabelle 5: WUR Gruppen

Areal	Per-Protokoll (n = 18)		Intention-to-Treat (n = 22)	
	WUR	Anzahl n (%)	WUR	Anzahl n (%)
KA	≤ 2,0	12 (67)	≤ 2,0	12 (55)
	≥ 3,5	6 (33)	≥ 2,5	10 (45)
SA	≤ 2,5	14 (78)	≤ 2,5	17 (77)
	> 2,5	4 (22)	> 2,5	5 (23)

Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; n = Anzahl

4.1.3 Korrelation zwischen der Wind-Up-Ratio im Kontrollareal und Schmerzareal

Die Wind-Up-Ratio im Kontrollareal wies in beiden Populationen ähnliche Werte wie im Schmerzareal auf (Tabelle 4). Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Wind-Up-Ratio im Kontrollareal und im Schmerzareal (Korrelationskoeffizient r nach Spearman = 0,614; $p = 0,002$; Abbildung 3).

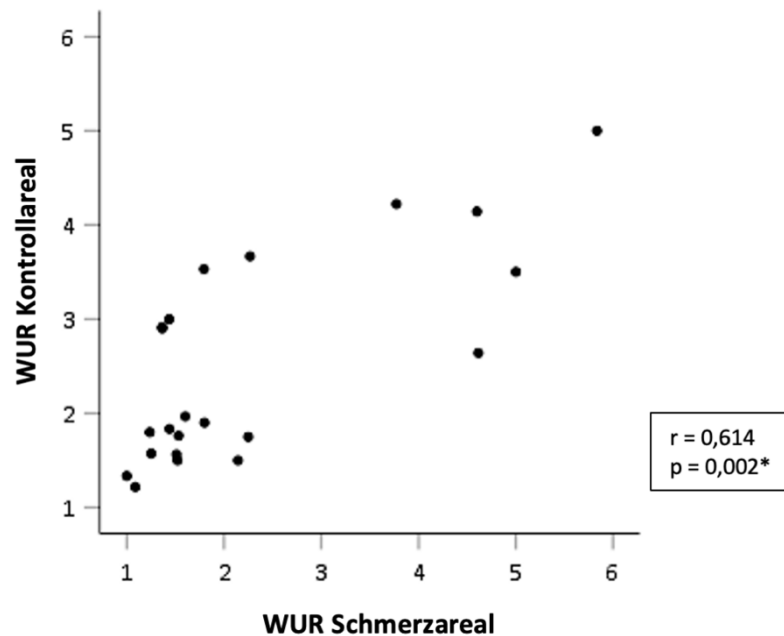


Abbildung 3: Korrelation zwischen der WUR im Kontrollareal und Schmerzareal

WUR: Wind-Up-Ratio; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5%

4.2 Schmerzintensität, Druckschmerzschwelle und Funktionskapazität als Zielparameter für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie

4.2.1 Änderung der Zielparameter im Studienverlauf

Die zwei Zielparameter durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche und Druckschmerzschwelle im Schmerzareal zeigten in der Per-Protokoll-Analyse eine signifikante Änderung im Studienverlauf (Tabelle 6). Die mediane Schmerzintensität reduzierte sich von 61,0 [49,8; 65,8] mm vor der ersten Akupunktur auf 23,0 [13,5; 42,8] mm eine Woche nach der zehnten Akupunktur ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test). Der Median der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität betrug -62,0 [-72,7; -30,5]%. Die Druckschmerzschwelle im Schmerzareal zeigte eine signifikante Steigerung zwischen beiden Zeitpunkten (3,7 [2,1; 4,3] kg versus 4,0 [2,7; 5,7] kg; $p = 0,022$; Wilcoxon-Test), mit einer medianen prozentualen Änderung von 17,9 [-11,9; 37,4]%. Im Gegensatz dazu zeigte die Funktionskapazität gemäß dem Funktionsfragebogen Hannover-Rücken eine knapp nicht signifikante Verbesserung nach der Akupunkturserie (81,3 [72,9; 87,5]% versus 87,5 [81,3; 96,9]%; $p = 0,071$; Wilcoxon-Test). Die mediane prozentuale Änderung der Funktionskapazität betrug 2,2 [-4,7; 17,3]%. In der Intention-to-Treat-Analyse wurde im Studienverlauf eine signifikante Veränderung aller drei Zielparameter beobachtet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Änderung der Zielparameter im Studienverlauf

		Per-Protokoll (n = 18)			Intention-to-Treat (n = 22)		
		VASØ [0 - 100 mm]	PPT [kg]	FFbHR [0 - 100%]	VASØ [0 - 100 mm]	PPT [kg]	FFbHR [0 - 100%]
Vor 1. Akupunktur (t0)	Median [IQA]	61,0 [49,8; 65,8]	3,7 [2,1; 4,3]	81,3 [72,9; 87,5]	60,5 [49,8; 65,8]	3,5 [2,1; 4,3]	81,3 [72,9; 87,5]
1 Woche nach 10. Akupunktur (t2)	Median [IQA]	23,0 [13,5; 42,8]	4,0 [2,7; 5,7]	87,5 [81,3; 96,9]	19,5 [11,5; 39,5]	4,0 [2,5; 5,7]	89,6 [83,3; 100,0]
p-Wert		< 0,001*	0,022*	0,071	< 0,001*	0,006*	0,014*
Prozentuale Änderung	Median [IQA]	-62,0 [-72,7; -30,5]	17,9 [-11,9; 37,4]	2,2 [-4,7; 17,3]	-65,9 [-80,2; -35,5]	17,9 [-11,9; 39,4]	4,7 [-1,1; 26,7]

n: Anzahl; mm: Millimeter; kg: Kilogramm; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche; PPT: Druckschmerzschwelle; FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; IQA: Interquartilabstand; *: statistisch signifikante Änderung auf einem α -Niveau von 5% gemäß dem Wilcoxon-Test

Vor der Akupunkturserie gaben 50% der Patienten eine normale Funktionskapazität an (FFbHR \geq 80%). Ein Patient zeigte eine klinisch relevante Beeinträchtigung (FFbHR < 60%). Eine Woche nach der Akupunkturserie stieg der Anteil der Patienten mit einer normalen Funktionskapazität in der Per-Protokoll-Population auf 78% (14 von 18) und in der Intention-to-Treat-Population auf 82% (18 von 22). Zu diesem Zeitpunkt zeigten zwei Patienten eine klinisch relevante Beeinträchtigung (Abbildung 4). Fünf Patienten der Per-Protokoll-Population beziehungsweise acht Patienten der Intention-to-Treat-Population erfuhren eine klinisch relevante, absolute Änderung der Funktionskapazität um mindestens 12%, wobei vier beziehungsweise sechs davon vor der Akupunkturserie eine Beeinträchtigung angegeben hatten (FFbHR < 80%).

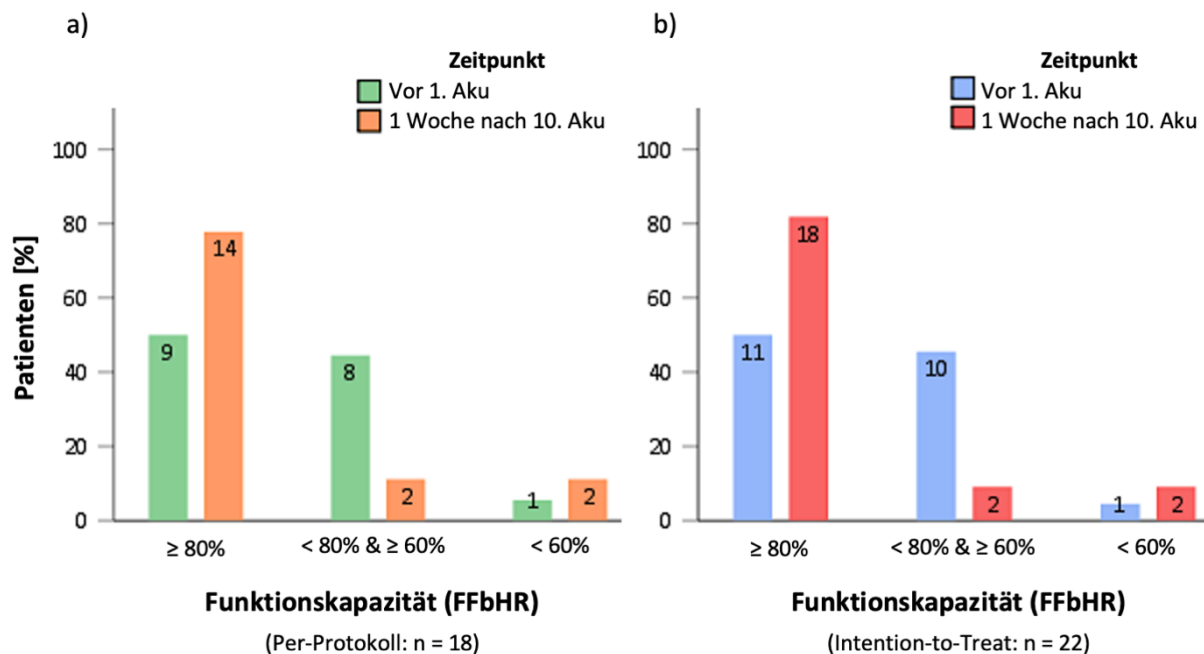


Abbildung 4: Änderung der Funktionskapazität im Studienverlauf

Aku: Akupunktur; n: Anzahl; $\geq 80\%$: normale Funktionskapazität; $< 80\% \ \& \ \geq 60\%$: mäßige Beeinträchtigung; $< 60\%$ klinisch relevante Beeinträchtigung; FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken

4.2.2 Vergleich der Zielparmeter zwischen Akupunktur-Respondern und Non-Respondern

Die Patienten mit einer prozentualen Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 30% beziehungsweise 50% nach der Akupunkturserie wurden als Akupunktur-Responder-30 beziehungsweise -50 bezeichnet. Die Akupunktur-Responder-30 zeigten vor der ersten Akupunktur eine bessere Funktionskapazität als die Non-Responder (FFbHR: 83,3 [78,1; 88,5]% versus 68,8 [62,5; 78,1]%; $p = 0,037$; Mann-Whitney-U-Test). Beim Vergleich der Schmerzintensität und Druckschmerzschwelle zu Studienbeginn zwischen Akupunktur-Respondern und Non-Respondern wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Der Unterschied zwischen den Akupunktur-Respondern-30 oder -50 und den entsprechenden Non-Respondern hinsichtlich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität fiel signifikant aus (Responder-30: -66,9 [-80,8; -48,6]% versus -11,2 [-20,7; -3,6]%; $p = 0,003$ / Responder-50: -67,4 [-81,4; -63,9]% versus -22,0 [-36,2; -5,6]%; $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Die Akupunktur-Responder-30 zeigten ebenfalls einen signifikant höheren prozentualen Anstieg der Druckschmerzschwelle (27,5 [9,7; 43,5]% versus -14,2 [-19,8; 10,0]%; $p = 0,044$; Mann-Whitney-U-Test) und der Funktionskapazität (FFbHR: 7,3 [0,0; 27,5]% versus -6,1 [-21,7; -5,3]%; $p = 0,003$; Mann-Whitney-U-Test) im Vergleich zu den Non-Respondern. Die Akupunktur-Responder-50 erfuhren eine signifikant stärkere prozentuale Verbesserung der Funktionskapazität (FFbHR: 9,5 [0,0; 31,3]% versus -5,3 [-6,7; 0,0]%; $p = 0,006$; Mann-Whitney-U-Test), aber keine unterschiedliche prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle als die Non-Responder. Aus der Intention-to-Treat Analyse gingen ähnliche Ergebnisse hervor, die wie die Ergebnisse der Per-Protokoll-Analyse in Tabelle 7 dargestellt sind.

Tabelle 7: Vergleich der Zielparameter zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern

Per-Protokoll (n = 18)								
Zielparameter		VASØ Reduktion		p-Wert	VASØ Reduktion		p-Wert	
		< 30% (n = 4)	≥ 30% (n = 14)		< 50% (n = 7)	≥ 50% (n = 11)		
Vor 1. Aku	VASØ_t0 [mm]	Median [IQA]	69,5 [54,5; 71,8]	60,5 [48,5; 62,5]	0,099	68,0 [50,0; 72,0]	60,0 [49,0; 61,0]	0,051
	PPT_t0 [kg]	Median [IQA]	2,8 [2,0; 3,7]	3,8 [2,2; 5,0]	0,242	3,5 [2,1; 6,1]	3,8 [2,1; 4,2]	0,892
	FFbHR_t0 [%]	Median [IQA]	68,8 [62,5; 78,1]	83,3 [78,1; 88,5]	0,037*	79,2 [62,5; 87,5]	83,3 [75,0; 87,5]	0,749
Prozentuale Änderung	VASØ_Δp [%]	Median [IQA]	-11,2 [-20,7; -3,6]	-66,9 [-80,8; -48,6]	0,003*	-22,0 [-36,2; -5,6]	-67,4 [-81,4; -63,9]	< 0,001*
	PPT_Δp [%]	Median [IQA]	-14,2 [-19,8; 10,0]	27,5 [9,7; 43,5]	0,044*	17,2 [-16,9; 31,7]	18,6 [7,2; 45,6]	0,441
	FFbHR_Δp [%]	Median [IQA]	-6,1 [-21,7; -5,3]	7,3 [0,0; 27,5]	0,003*	-5,3 [-6,7; 0,0]	9,5 [0,0; 31,3]	0,006*
Intention-to-Treat (n = 22)								
Zielparameter		VASØ Reduktion		p-Wert	VASØ Reduktion		p-Wert	
		< 30% (n = 4)	≥ 30% (n = 18)		< 50% (n = 7)	≥ 50% (n = 15)		
Vor 1. Aku	VASØ_t0 [mm]	Median [IQA]	69,5 [54,5; 71,8]	60,0 [48,5; 62,5]	0,125	68,0 [50,0; 72,0]	60,0 [49,0; 61,0]	0,077
	PPT_t0 [kg]	Median [IQA]	2,8 [2,0; 3,7]	3,6 [2,2; 5,0]	0,349	3,5 [2,1; 6,1]	3,4 [2,1; 4,2]	0,860
	FFbHR_t0 [%]	Median [IQA]	68,8 [62,5; 78,1]	83,3 [75,0; 88,5]	0,048*	79,2 [62,5; 87,5]	83,3 [75,0; 87,5]	0,722
Prozentuale Änderung	VASØ_Δp [%]	Median [IQA]	-11,2 [-20,7; -3,6]	-67,3 [-80,8; -58,1]	0,002*	-22,0 [-36,2; -5,6]	-70,0 [-81,4; -65,2]	< 0,001*
	PPT_Δp [%]	Median [IQA]	-14,2 [-19,8; 10,0]	27,5 [9,7; 43,5]	0,041*	17,2 [-16,9; 31,7]	18,6 [7,2; 45,6]	0,341
	FFbHR_Δp [%]	Median [IQA]	-6,1 [-21,7; -5,3]	10,0 [0,0; 28,6]	0,002*	-5,3 [-6,7; 0,0]	10,5 [0,0; 31,3]	0,003*

n: Anzahl; Aku: Akupunktur; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche; PPT: Druckschmerzschwelle; FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; t0: Zeitpunkt vor der ersten Akupunktur; Δp: prozentuale Änderung; IQA: Interquartilabstand;

*: statistisch signifikante Änderung auf einem α-Niveau von 5% gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

4.3 Wind-Up-Ratio als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie

4.3.1 Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio

Vor der ersten Akupunktur zeigten Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Schmerzareal (> 2,5) eine signifikant höhere Schmerzintensität als Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,5$) (66,5 [62,0; 71,0] mm versus 60,0 [48,5; 62,5] mm; $p = 0,049$; Mann-Whitney-U-Test). Beim Vergleich der Wind-Up-Ratio-Gruppen im Kontrollareal sowie in der Intention-to-Treat-Analyse wurden zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Eine Woche nach der zehnten Akupunktur war die Schmerzintensität bei Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 3,5$) signifikant höher als bei Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,0$) (35,5 [27,3; 61,5] mm versus 18,0 [9,0; 35,3] mm; $p = 0,039$; Mann-Whitney-U-Test). Entsprechend zeigten Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Schmerzareal (> 2,5) eine deskriptiv, allerdings nicht signifikant höhere Schmerzintensität nach der Akupunkturserie als Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,5$). In der Intention-to-Treat-Analyse waren diese deskriptiven Unterschiede nach der Akupunkturserie ebenfalls vorhanden, jedoch nicht signifikant und weniger ausgeprägt (Tabelle 8). Die Abbildungen 5 und 6 verdeutlichen den Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen den Wind-Up-Ratio-Gruppen im Kontroll- beziehungsweise Schmerzareal.

Tabelle 8: Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR

Per-Protokoll (n = 18)								
Zeitpunkt	Zielparameter		WUR KA $\leq 2,0$ (n = 12)	WUR KA $\geq 3,5$ (n = 6)	p-Wert	WUR SA $\leq 2,5$ (n = 14)	WUR SA $> 2,5$ (n = 4)	p-Wert
Vor 1. Aku	VAS \emptyset _t0 [mm]	Median [IQA]	60,0 [49,3; 63,5]	63,0 [57,5; 69,0]	0,240	60,0 [48,5; 62,5]	66,5 [62,0; 71,0]	0,049*
1 Woche nach 10. Aku	VAS \emptyset _t2 [mm]	Median [IQA]	18,0 [9,0; 35,3]	35,5 [27,3; 61,5]	0,039*	19,5 [11,0; 32,3]	50,5 [26,8; 64,5]	0,056
Intention-to-Treat (n = 22)								
Zeitpunkt	Zielparameter		WUR KA $\leq 2,0$ (n = 12)	WUR KA $\geq 2,5$ (n = 10)	p-Wert	WUR SA $\leq 2,5$ (n = 17)	WUR SA $> 2,5$ (n = 5)	p-Wert
Vor 1. Aku	VAS \emptyset _t0 [mm]	Median [IQA]	60,0 [49,3; 63,5]	61,0 [49,3; 69,0]	0,509	60,0 [48,0; 63,0]	65,0 [56,0; 70,0]	0,136
1 Woche nach 10. Aku	VAS \emptyset _t2 [mm]	Median [IQA]	18,0 [9,0; 35,3]	25,5 [14,5; 45,8]	0,428	18,0 [11,0; 29,5]	41,0 [11,0; 63,0]	0,224

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; Aku: Akupunktur; t0: Zeitpunkt vor der ersten Akupunktur; t2: Zeitpunkt eine Woche nach der zehnten Akupunktur; VAS \emptyset : durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche; IQA: Interquartilabstand; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

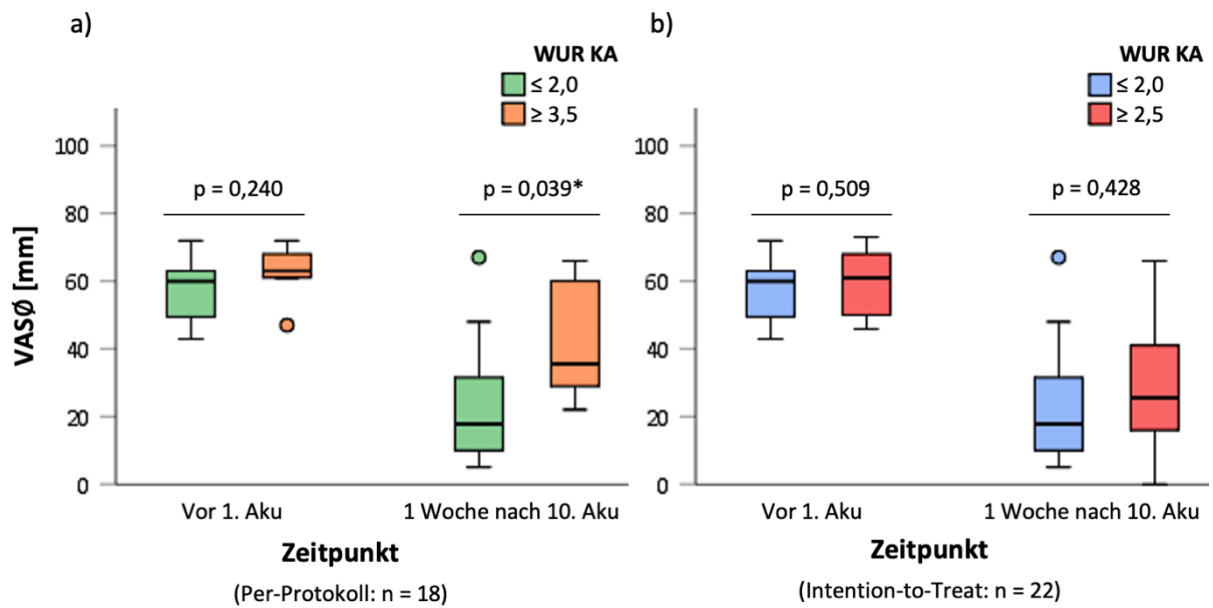


Abbildung 5: Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Kontrollareal

WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; Aku: Akupunktur; n: Anzahl; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche;

*: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; die Patientenzahl der jeweiligen Wind-Up-Ratio-Gruppen sind der Tabelle 8 zu entnehmen

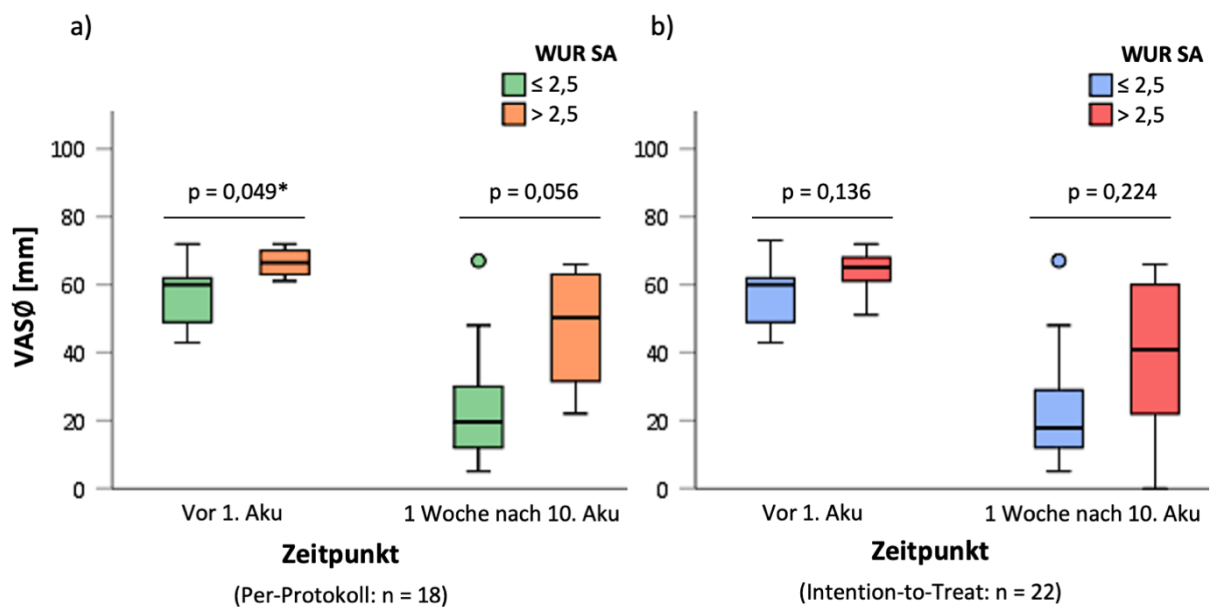


Abbildung 6: Vergleich der Schmerzintensität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Schmerzareal

WUR: Wind-Up-Ratio; SA: Schmerzareal; Aku: Akupunktur; n: Anzahl; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche;

*: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; die Patientenzahl der jeweiligen Wind-Up-Ratio-Gruppen sind der Tabelle 8 zu entnehmen

4.3.2 Assoziation der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität

Die Forschungshypothese einer positiven Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität wurde nicht bestätigt. Im Gegensatz zur Hypothese war der Anteil der Akupunktur-Responder-30 beziehungsweise -50 bei Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal (Per-Protokoll $\geq 3,5$; Intention-to-Treat $\geq 2,5$) tendenziell niedriger als bei Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,0$). Gleiches zeigte sich im Vergleich der Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio im Schmerzareal ($\leq 2,5$ versus $> 2,5$). Statistische Signifikanz zeigten diese Assoziationen nicht (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR hinsichtlich der Ausprägung Akupunktur-Responder-30 oder -50

Per-Protokoll (n = 18)									
		WUR KA			WUR SA				
		$\leq 2,0$	$\geq 3,5$	Gesamt	p-Wert	$\leq 2,5$	$> 2,5$	Gesamt	p-Wert
VASØ Reduktion	< 30%	2	2	4		2	2	4	
	$\geq 30\%$	10	4	14	0,569	12	2	14	0,197
	Gesamt	12	6	18		14	4	18	
VASØ Reduktion	< 50%	3	4	7		4	3	7	
	$\geq 50\%$	9	2	11	0,141	10	1	11	0,245
	Gesamt	12	6	18		14	4	18	
Intention-to-Treat (n = 22)									
		WUR KA			WUR SA				
		$\leq 2,0$	$\geq 2,5$	Gesamt	p-Wert	$\leq 2,5$	$> 2,5$	Gesamt	p-Wert
VASØ Reduktion	< 30%	2	2	4		2	2	4	
	$\geq 30\%$	10	8	18	1,000	15	3	18	0,210
	Gesamt	12	10	22		17	5	22	
VASØ Reduktion	< 50%	3	4	7		4	3	7	
	$\geq 50\%$	9	6	15	0,652	13	2	15	0,274
	Gesamt	12	10	22		17	5	22	

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche; p-Wert: gemäß dem Fisher-Test

Dementsprechend wiesen die Akupunktur-Responder-30 beziehungsweise -50 tendenziell niedrigere Wind-Up-Ratio-Werte auf als die entsprechenden Non-Responder. Die Medianwerte der Wind-Up-Ratio unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der WUR zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern

		Per-Protokoll (n = 18)						Intention-to-Treat (n = 22)					
		VASØ Reduktion			VASØ Reduktion			VASØ Reduktion			VASØ Reduktion		
		< 30%	$\geq 30\%$	p-Wert	< 50%	$\geq 50\%$	p-Wert	< 30%	$\geq 30\%$	p-Wert	< 50%	$\geq 50\%$	p-Wert
		(n = 4)	(n = 14)		(n = 7)	(n = 11)		(n = 4)	(n = 18)		(n = 7)	(n = 15)	
WUR KA	Median [IQA]	2,9 [1,4; 4,8]	1,8 [1,6; 3,5]	0,750	3,5 [1,6; 4,1]	1,8 [1,5; 2,0]	0,297	2,9 [1,4; 4,8]	1,9 [1,7; 3,1]	0,798	3,5 [1,6; 4,1]	1,9 [1,6; 2,9]	0,341
WUR SA	Median [IQA]	3,1 [1,1; 5,5]	1,7 [1,4; 2,3]	0,750	2,3 [1,2; 5,0]	1,6 [1,4; 2,1]	0,441	3,1 [1,1; 5,5]	1,6 [1,4; 2,3]	0,670	2,3 [1,2; 5,0]	1,5 [1,4; 2,1]	0,417

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

Beim Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität zwischen den Wind-Up-Ratio Gruppen wurde im Widerspruch zur Forschungshypothese eine negative Assoziation beobachtet: Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 3,5$) zeigten eine signifikant geringere prozentuale Schmerzreduktion nach der Akupunkturserie als Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,0$) (-36,5 [-55,3; -13,2]% versus -67,3 [-81,2; -40,0]%; $p = 0,039$; Mann-Whitney-U-Test). Entsprechend erfuhren Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Schmerzareal ($> 2,5$) eine deskriptiv, allerdings nicht signifikant geringere prozentuale Schmerzreduktion als Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,5$). In der Intention-to-Treat-Analyse waren die Unterschiede deskriptiv weniger ausgeprägt und nicht signifikant (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR

Per-Protokoll (n = 18)							
Zielparameter		WUR KA $\leq 2,0$ (n = 12)	WUR KA $\geq 3,5$ (n = 6)	p-Wert	WUR SA $\leq 2,5$ (n = 14)	WUR SA $> 2,5$ (n = 4)	p-Wert
VAS \emptyset _ Δ p [%]	Median [IQA]	-67,3 [-81,2; -40,0]	-36,5 [-55,3; -13,2]	0,039*	-66,9 [-80,8; -35,5]	-26,8 [-57,2; -6,4]	0,071
Intention-to-Treat (n = 22)							
Zielparameter		WUR KA $\leq 2,0$ (n = 12)	WUR KA $\geq 2,5$ (n = 10)	p-Wert	WUR SA $\leq 2,5$ (n = 17)	WUR SA $> 2,5$ (n = 5)	p-Wert
VAS \emptyset _ Δ p [%]	Median [IQA]	-67,3 [-81,2; -40,0]	-58,2 [-76,5; -31,3]	0,356	-67,2 [-80,3; -44,3]	-36,9 [-82,0; -9,8]	0,256

n: Anzahl, WUR: Wind-Up-Ratio, KA: Kontrollareal, SA: Schmerzareal, VAS \emptyset _ Δ p: prozentuale Änderung der Schmerzintensität, IQA: Interquartilabstand, *: statistisch signifikante Änderung auf einem α -Niveau von 5% gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

Die Abbildungen 7 und 8 stellen die Assoziation zwischen der logarithmierten Wind-Up-Ratio im Kontroll- beziehungsweise Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität dar. In einer linearen Regressionsanalyse aller Patienten wurde keine signifikante Assoziation beobachtet (KA: $\beta = 39,8$; $R^2 = 0,069$; $p = 0,239$; Abbildung 7; SA: $\beta = 25,6$; $R^2 = 0,044$; $p = 0,347$; Abbildung 8). Eine stratifizierte Analyse von Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio zeigte einen signifikanten linearen Zusammenhang innerhalb der Patientengruppe mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 2,5$). Im Gegensatz zur Forschungshypothese war eine höhere Wind-Up-Ratio mit einer geringeren prozentualen Reduktion der Schmerzintensität assoziiert ($\beta = 294,4$; $R^2 = 0,738$; $p = 0,001$; Abbildung 7). In der Patientengruppe mit einer normalen Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\leq 2,0$) sowie in beiden Wind-Up-Ratio-Gruppen im Schmerzareal wurde keine signifikante Assoziation beobachtet.

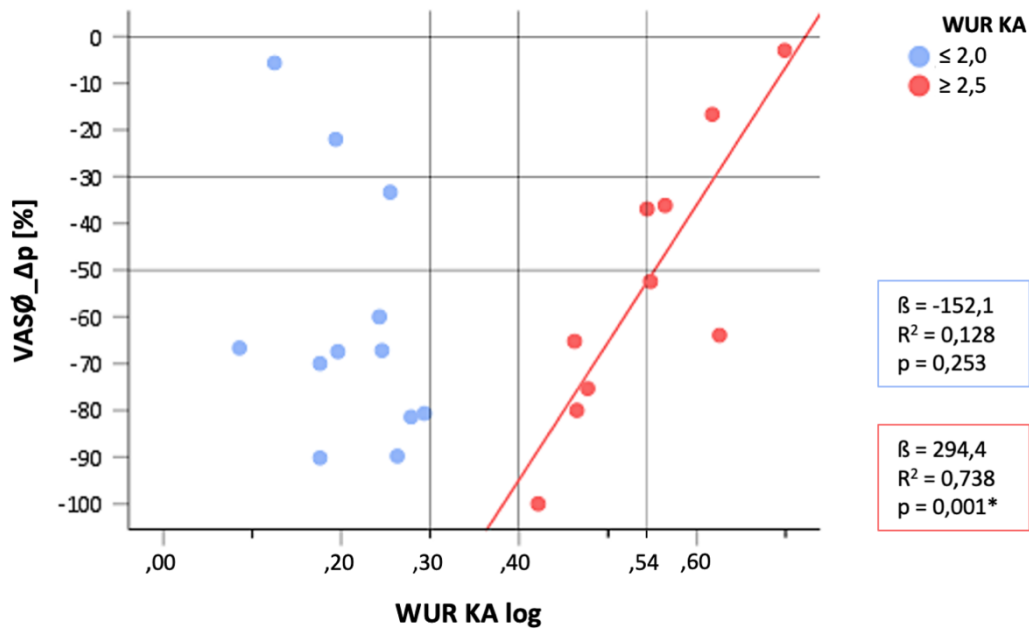


Abbildung 7: Assoziation der WUR im Kontrollareal und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität

VAS Δ p: prozentuale Änderung der Schmerzintensität gemäß der Visuellen Analogskala (0 - 100 mm); WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; WUR KA log = 0,30 entspricht WUR KA = 2,0; WUR KA log = 0,40 entspricht WUR KA = 2,5; WUR KA log = 0,54 entspricht WUR KA = 3,5; β : Regressionskoeffizient; R^2 : Bestimmtheitsmaß; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5%

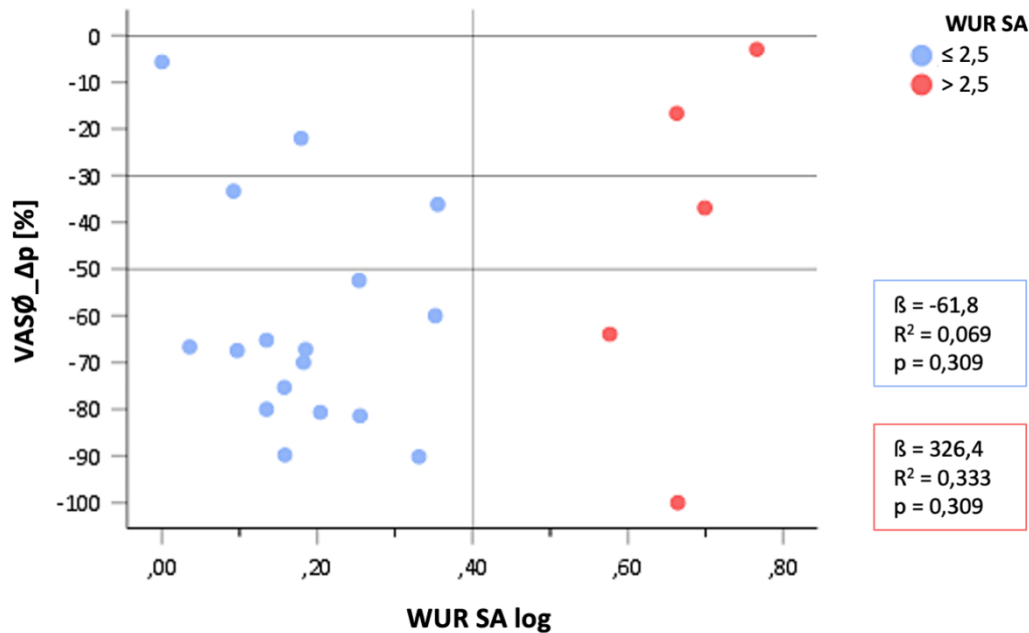


Abbildung 8: Assoziation der WUR im Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität

VAS Δ p: prozentuale Änderung der Schmerzintensität gemäß der Visuellen Analogskala (0 - 100 mm); WUR: Wind-Up-Ratio; SA: Schmerzareal; WUR SA log = 0,40 entspricht WUR SA = 2,5; β : Regressionskoeffizient; R^2 : Bestimmtheitsmaß

4.3.3 Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio

Vor der ersten Akupunktur und eine Woche nach der zehnten Akupunktur wurden keine signifikanten Unterschiede der Druckschmerzschwelle zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio beobachtet (Tabelle 12). Die Abbildungen 9 und 10 verdeutlichen den Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen den Wind-Up-Ratio-Gruppen im Kontroll-beziehungsweise Schmerzareal.

Tabelle 12: Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR

Per-Protokoll (n = 18)								
Zeitpunkt	Patientencharakteristika		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 3,5 (n = 6)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 14)	WUR SA > 2,5 (n = 4)	p-Wert
Vor 1. Aku	PPT_t0 [kg]	Median [IQA]	3,7 [2,1; 4,1]	3,6 [2,1; 5,3]	0,778	3,8 [2,1; 5,0]	2,8 [2,0; 3,7]	0,242
1 Woche nach 10. Aku	PPT_t2 [kg]	Median [IQA]	4,0 [2,6; 5,9]	3,8 [2,5; 6,4]	1,000	4,8 [2,7; 6,1]	3,1 [1,9; 4,1]	0,203
Intention-to-Treat (n = 22)								
Zeitpunkt	Patientencharakteristika		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 2,5 (n = 10)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 17)	WUR SA > 2,5 (n = 5)	p-Wert
Vor 1. Aku	PPT_t0 [kg]	Median [IQA]	3,7 [2,1; 4,1]	2,9 [2,1; 5,3]	0,947	3,8 [2,3; 5,4]	2,2 [1,9; 3,6]	0,126
1 Woche nach 10. Aku	PPT_t2 [kg]	Median [IQA]	4,0 [2,6; 5,9]	3,8 [2,4; 6,1]	0,895	4,3 [2,7; 6,2]	2,8 [2,1; 3,8]	0,147

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; PPT: Druckschmerzschwelle; Aku: Akupunktur; t0: Zeitpunkt vor der ersten Akupunktur; t2: Zeitpunkt eine Woche nach der zehnten Akupunktur; IQA: Interquartilabstand; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

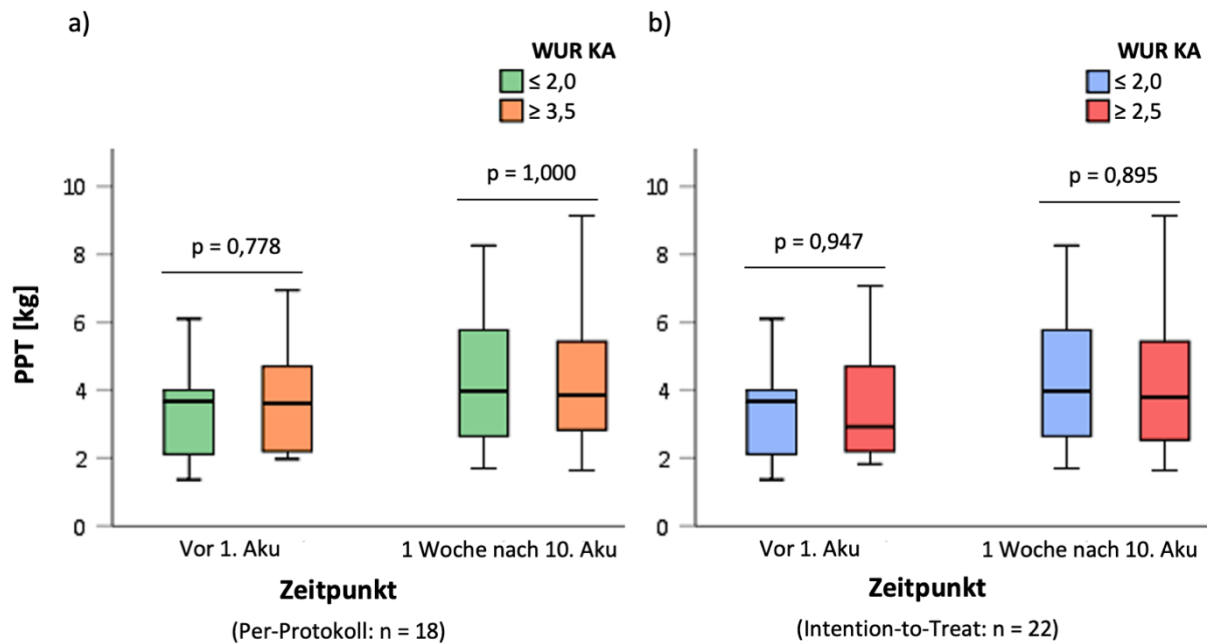


Abbildung 9: Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Kontrollareal

WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; Aku: Akupunktur; n: Anzahl; PPT: Druckschmerzschwelle; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; die Patientenzahl der jeweiligen Wind-Up-Ratio-Gruppen sind der Tabelle 12 zu entnehmen

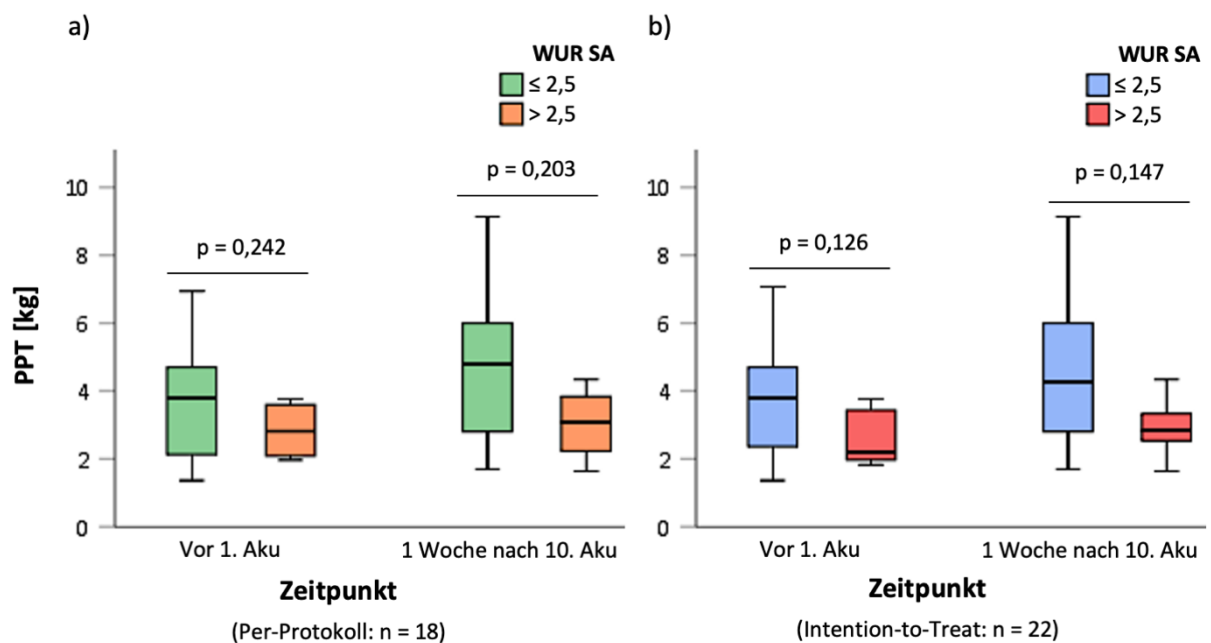


Abbildung 10: Vergleich der Druckschmerzschwelle im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Schmerzareal

WUR: Wind-Up-Ratio; SA: Schmerzareal; Aku: Akupunktur; n: Anzahl; PPT: Druckschmerzschwelle; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; die Patientenzahl der jeweiligen Wind-Up-Ratio-Gruppen sind der Tabelle 12 zu entnehmen

4.3.4 Assoziation der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle

Die Forschungshypothese einer positiven Assoziation zwischen einer hohen Wind-Up-Ratio und der prozentualen Steigerung der Druckschmerzschwelle nach einer Akupunkturserie wurde nicht bestätigt. Beim Vergleich der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR

Per-Protokoll (n = 18)							
Zielparameter		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 3,5 (n = 6)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 14)	WUR SA > 2,5 (n = 4)	p-Wert
PPT_Δp [%]	Median [IQA]	17,9 [-7,9; 44,9]	20,9 [-12,9; 29,5]	0,640	17,9 [2,2; 43,5]	7,4 [-15,6; 28,1]	0,457
Intention-to-Treat (n = 22)							
Zielparameter		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 2,5 (n = 10)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 17)	WUR SA > 2,5 (n = 5)	p-Wert
PPT_Δp [%]	Median [IQA]	17,9 [-7,9; 44,9]	20,9 [-12,1; 33,3]	0,792	17,2 [-2,9; 44,2]	26,2 [-14,2; 33,5]	0,724

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; PPT_Δp: prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle; IQA: Interquartilabstand; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

Die Abbildungen 11 und 12 stellen die Assoziation zwischen der logarithmierten Wind-Up-Ratio im Kontroll- beziehungsweise Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle dar. Sowohl in einer linearen Regressionsanalyse aller Patienten (KA: $\beta = -79,6$; $R^2 = 0,083$; $p = 0,193$; Abbildung 11; SA: $\beta = -18,208$; $R^2 = 0,007$; $p = 0,714$; Abbildung 12) als auch in einer stratifizierten Analyse von Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio wurde keine signifikante Assoziation beobachtet.

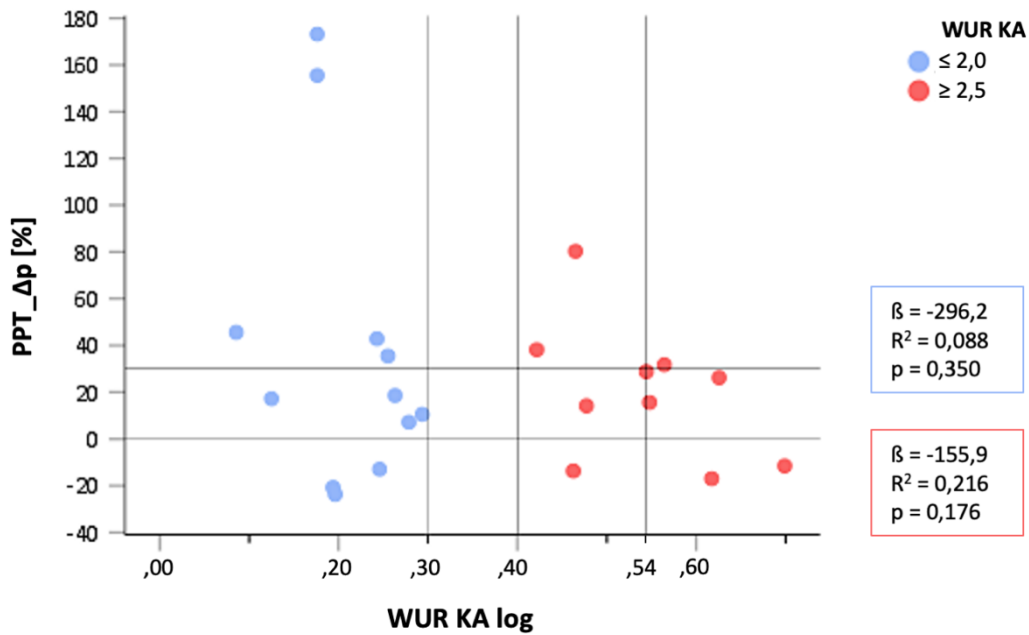


Abbildung 11: Assoziation der WUR im Kontrollareal und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle

PPT_Δp: prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; WUR KA log = 0,30 entspricht WUR KA = 2,0; WUR KA log = 0,40 entspricht WUR KA = 2,5; WUR KA log = 0,54 entspricht WUR KA = 3,5; β: Regressionskoeffizient, R²: Bestimmtheitsmaß

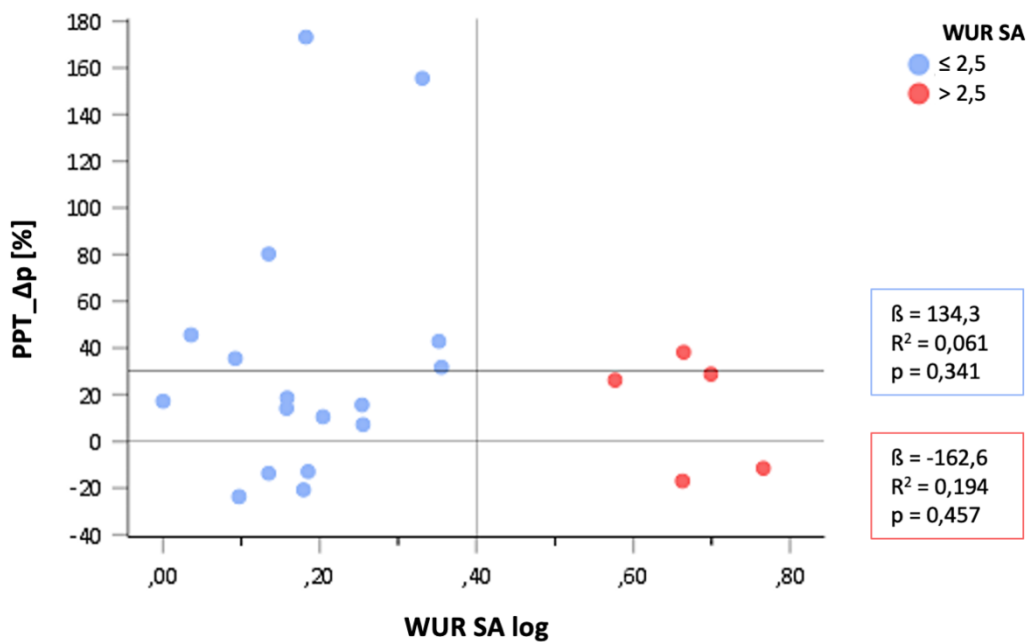


Abbildung 12: Assoziation der WUR im Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle

PPT_Δp: prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle; WUR: Wind-Up-Ratio; SA: Schmerzareal; WUR SA log = 0,40 entspricht WUR SA = 2,5; β: Regressionskoeffizient; R²: Bestimmtheitsmaß

4.3.5 Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio

Vor der ersten Akupunktur und eine Woche nach der zehnten Akupunktur wurden keine signifikanten Unterschiede der Funktionskapazität zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio beobachtet (Tabelle 14). Die Abbildungen 13 und 14 verdeutlichen den Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen den Wind-Up-Ratio-Gruppen im Kontroll-beziehungsweise Schmerzareal.

Tabelle 14: Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR

Per-Protokoll (n = 18)								
Zeitpunkt	Patientencharakteristika		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 3,5 (n = 6)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 14)	WUR SA > 2,5 (n = 4)	p-Wert
Vor 1. Aku	FFbHR_t0 [%]	Median [IQA]	81,3 [75,0; 90,6]	81,3 [62,5; 87,5]	0,637	81,3 [75,0; 88,5]	72,9 [62,5; 86,5]	0,392
1 Woche nach 10. Aku	FFbHR_t2 [%]	Median [IQA]	89,6 [84,4; 99,0]	85,4 [55,2; 90,6]	0,182	87,5 [86,5; 96,9]	70,8 [49,0; 95,8]	0,160
Intention-to-Treat (n = 22)								
Zeitpunkt	Patientencharakteristika		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 2,5 (n = 10)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 17)	WUR SA > 2,5 (n = 5)	p-Wert
Vor 1. Aku	FFbHR_t0 [%]	Median [IQA]	81,3 [75,0; 90,6]	81,3 [62,5; 87,5]	0,765	83,3 [75,0; 89,6]	75,0 [62,5; 85,4]	0,236
1 Woche nach 10. Aku	FFbHR_t2 [%]	Median [IQA]	89,6 [84,4; 99,0]	89,6 [77,1; 100,0]	0,867	91,7 [87,5; 100,0]	83,3 [52,1; 97,9]	0,248

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; Aku: Akupunktur; t0: Zeitpunkt vor der ersten Akupunktur; t2: Zeitpunkt eine Woche nach der zehnten Akupunktur; IQA: Interquartilabstand; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

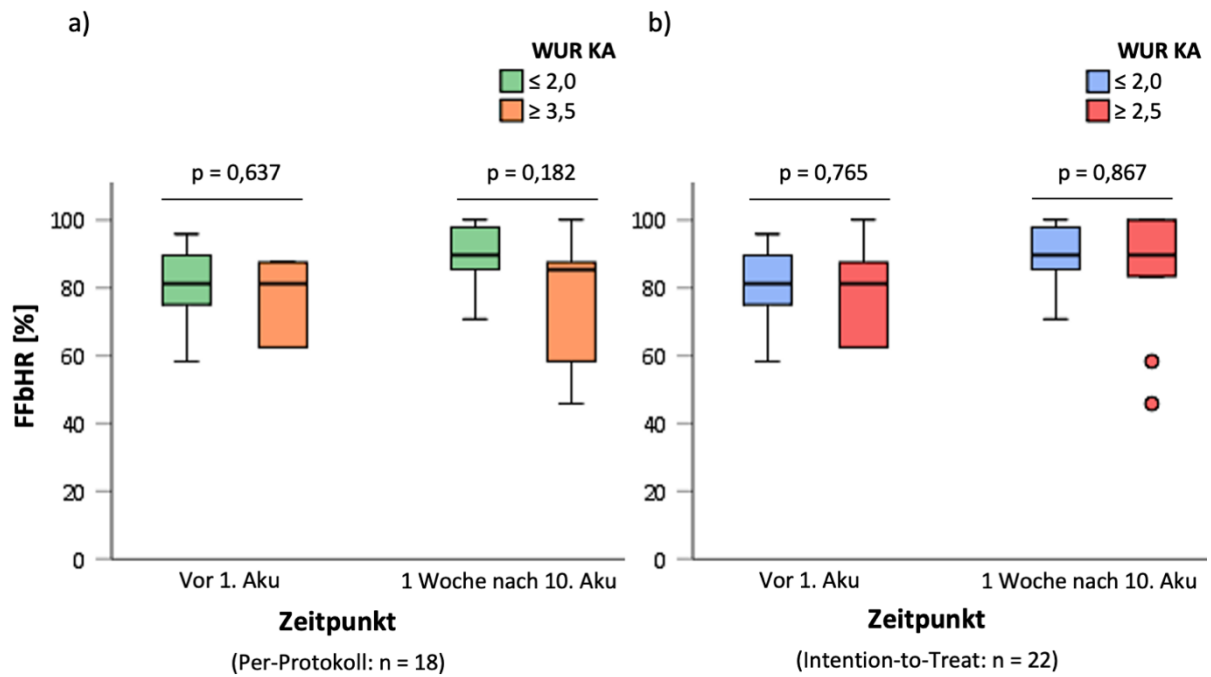


Abbildung 13: Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Kontrollareal

WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; Aku: Akupunktur; n: Anzahl; FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; die Patientenzahl der jeweiligen Wind-Up-Ratio-Gruppen sind der Tabelle 14 zu entnehmen

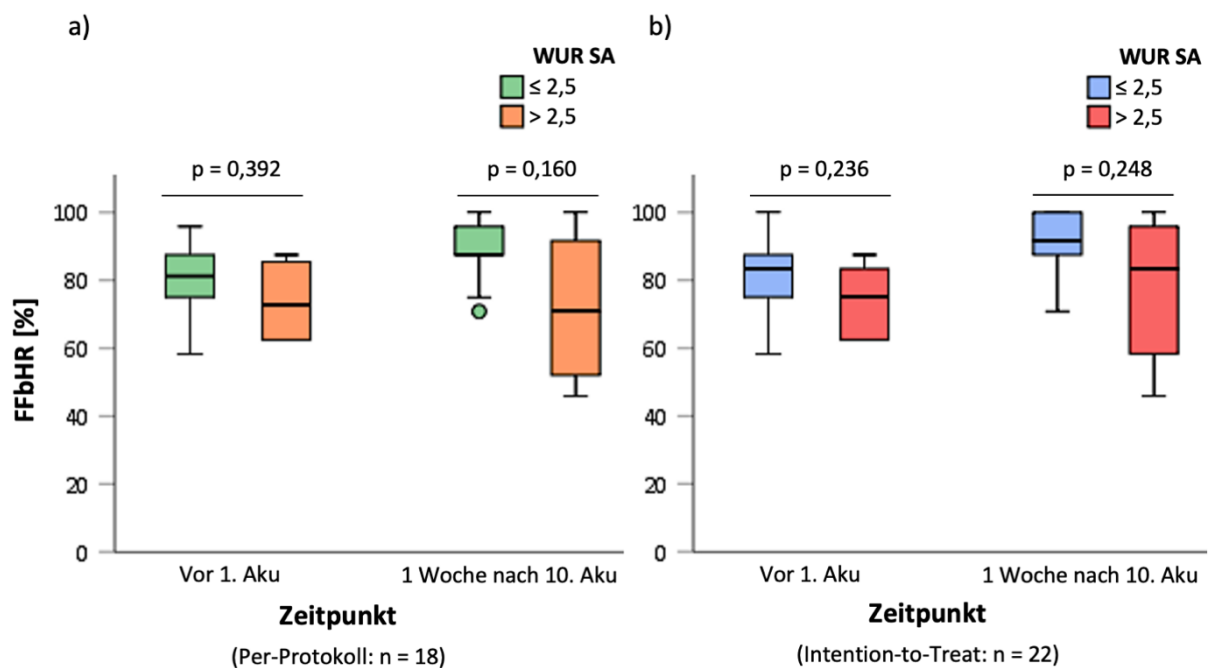


Abbildung 14: Vergleich der Funktionskapazität im Studienverlauf zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR im Schmerzareal

WUR: Wind-Up-Ratio; SA: Schmerzareal; Aku: Akupunktur; n: Anzahl; FFbHR: Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; die Patientenzahl der jeweiligen Wind-Up-Ratio-Gruppen sind der Tabelle 14 zu entnehmen

4.3.6 Assoziation der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität

Die Forschungshypothese einer positiven Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und der prozentualen Verbesserung der Funktionskapazität nach einer Akupunkturserie wurde nicht bestätigt. Beim Vergleich der prozentualen Änderung der Funktionskapazität zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der prozentualen Änderung der Funktionskapazität zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten WUR

Per-Protokoll (n = 18)							
Zielparameter		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 3,5 (n = 6)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 14)	WUR SA > 2,5 (n = 4)	p-Wert
FFbHR_Δp [%]	Median [IQA]	4,7 [-3,4; 30,0]	0,0 [-11,7; 11,5]	0,259	4,7 [-1,1; 27,5]	-3,3 [-21,7; 10,7]	0,150
Intention-to-Treat (n = 22)							
Zielparameter		WUR KA ≤ 2,0 (n = 12)	WUR KA ≥ 2,5 (n = 10)	p-Wert	WUR SA ≤ 2,5 (n = 17)	WUR SA > 2,5 (n = 5)	p-Wert
FFbHR_Δp [%]	Median [IQA]	4,7 [-3,4; 30,0]	5,3 [-1,7; 17,7]	0,791	5,0 [0,0; 28,8]	0,0 [-16,7; 21,0]	0,306

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; FFbHR_Δp: prozentuale Änderung der Funktionskapazität; IQA: Interquartilabstand; p-Wert: gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

Die Abbildungen 15 und 16 stellen die Assoziation zwischen der logarithmierten Wind-Up-Ratio im Kontroll- beziehungsweise Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität dar. In einer linearen Regressionsanalyse aller Patienten wurde keine signifikante Assoziation beobachtet (KA: $\beta = -31,7$; $R^2 = 0,082$; $p = 0,197$; Abbildung 15; SA: $\beta = -21,551$; $R^2 = 0,059$; $p = 0,275$; Abbildung 16). Eine stratifizierte Analyse von Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio zeigte einen signifikanten linearen Zusammenhang innerhalb der Patientengruppe mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 2,5$). Im Gegensatz zur Forschungshypothese war eine höhere Wind-Up-Ratio mit einer geringeren prozentualen Verbesserung der Funktionskapazität assoziiert ($\beta = -184,7$; $R^2 = 0,656$; $p = 0,005$; Abbildung 15). In der Patientengruppe mit einer normalen Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\leq 2,0$) sowie in beiden Wind-Up-Ratio-Gruppen im Schmerzareal wurde keine signifikante Assoziation beobachtet.

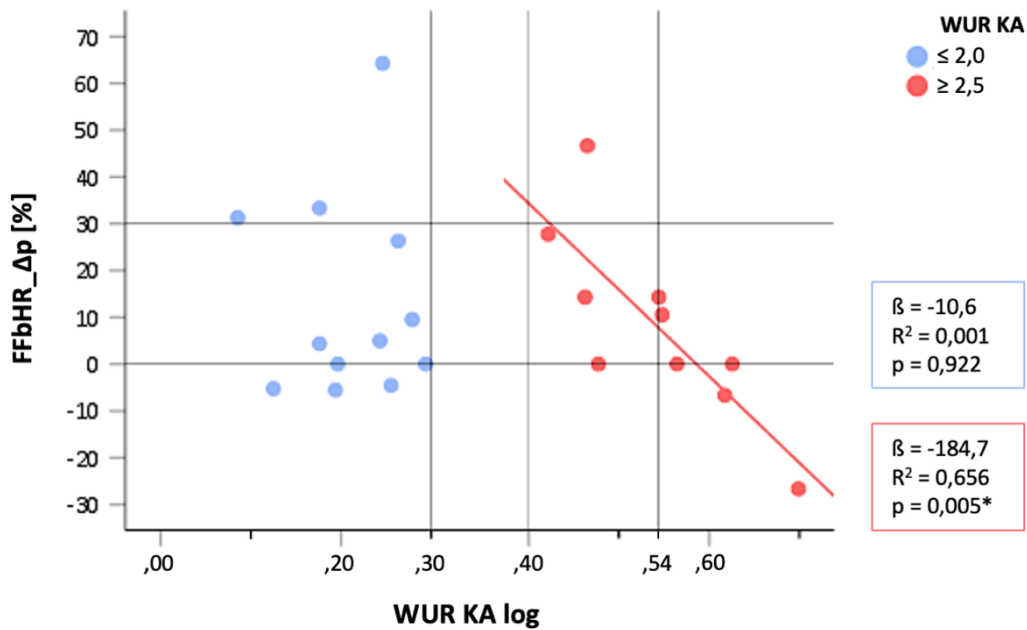


Abbildung 15: Assoziation der WUR im Kontrollareal und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität

FFbHR_Δp: prozentuale Änderung der Funktionskapazität gemäß dem Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; WUR KA log = 0,30 entspricht WUR KA = 2,0; WUR KA log = 0,40 entspricht WUR KA = 2,5; WUR KA log = 0,54 entspricht WUR KA = 3,5; β : Regressionskoeffizient; R^2 : Bestimmtheitsmaß; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5%

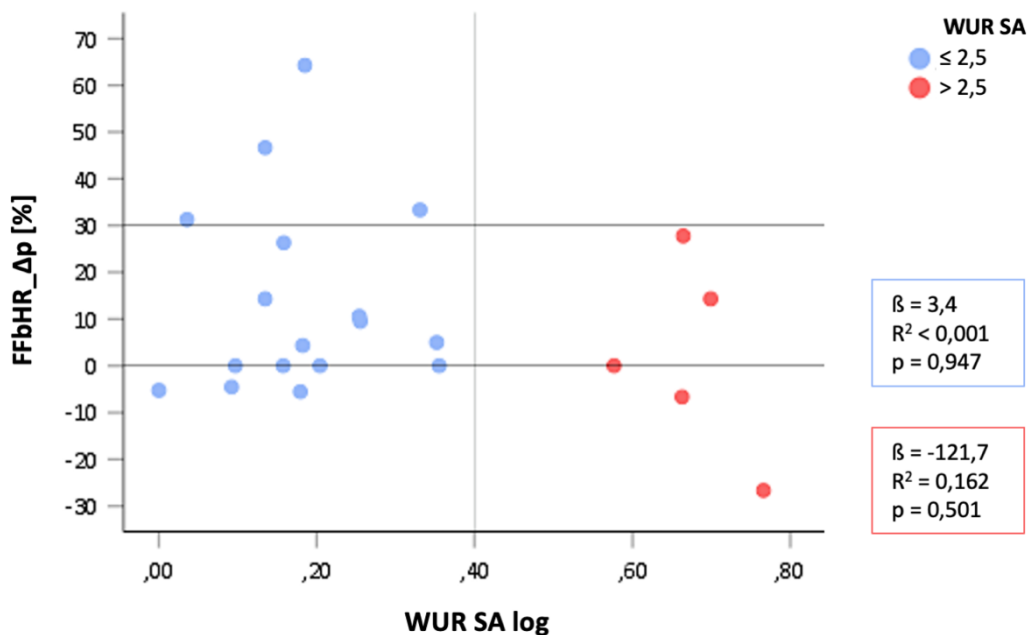


Abbildung 16: Assoziation der WUR im Schmerzareal und der prozentualen Änderung der Funktionskapazität

FFbHR_Δp: prozentuale Änderung der Funktionskapazität gemäß dem Funktionsfragebogen Hannover-Rücken; WUR: Wind-Up-Ratio; SA: Schmerzareal; WUR SA log = 0,40 entspricht WUR SA = 2,5; β : Regressionskoeffizient; R^2 : Bestimmtheitsmaß

4.4 Analyse von Patientencharakteristika zur Identifikation möglicher Confounder

4.4.1 Zusammenhang der Patientencharakteristika mit der Wind-Up-Ratio

Die Wind-Up-Ratio im Kontrollareal und Schmerzareal zeigte sich in einer Korrelationsanalyse unabhängig vom Alter und der Schmerzdauer der Patienten (Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelation der WUR mit dem Alter und der Schmerzdauer

Patientencharakteristika		Per-Protokoll (n = 18)		Intention-to-Treat (n = 22)	
		WUR KA	WUR SA	WUR KA	WUR SA
Alter [a]	r	0,320	0,255	0,304	0,260
	p-Wert	0,196	0,308	0,169	0,242
Schmerzdauer [m]	r	0,293	0,135	0,158	0,280
	p-Wert	0,237	0,593	0,482	0,207

n: Anzahl; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; a: Jahre; m: Monate; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman

In der Per-Protokoll-Analyse zeigten Frauen eine signifikant höhere Wind-Up-Ratio im Kontrollareal als Männer (1,9; Minimum 1,3 - Maximum 5,0 versus 1,5; Minimum 1,2 - Maximum 1,6; p = 0,024; Mann-Whitney-U-Test). Dementsprechend wiesen Frauen im Schmerzareal sowie in beiden Arealen in der Intention-to-Treat-Analyse eine tendenziell, jedoch nicht signifikant höhere Wind-Up-Ratio auf. Die Einnahme von Analgetika hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Wind-Up-Ratio (Tabelle 17).

Tabelle 17: Zusammenhang der WUR mit dem Geschlecht und der Analgetika-Einnahme

		Per-Protokoll (n = 18)						Intention-to-Treat (n = 22)					
		Geschlecht			Analgetika			Geschlecht			Analgetika		
		W (n = 15)	M (n = 3)	p-Wert	Ja (n = 3)	Nein (n = 15)	p-Wert	W (n = 18)	M (n = 4)	p-Wert	Ja (n = 5)	Nein (n = 17)	p-Wert
WUR	Median	1,9	1,5	0,024*	1,6	1,8	0,407	2,3	1,5	0,067	2,6	1,9	0,754
KA	Min - Max	1,3 - 5,0	1,2 - 1,6		1,5 - 3,5	1,2 - 5,0		1,3 - 5,0	1,2 - 2,9		1,5 - 3,5	1,2 - 5,0	
WUR	Median	1,8	1,5	0,314	1,5	1,8	0,859	1,7	1,4	0,217	1,5	1,6	0,531
SA	Min - Max	1,0 - 5,8	1,1 - 2,1		1,5 - 5,0	1,0 - 5,8		1,0 - 5,8	1,1 - 2,1		1,4 - 5,0	1,0 - 5,8	

n: Anzahl; W: weiblich; M: männlich; WUR: Wind-Up-Ratio; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; Min: Minimum; Max: Maximum; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß dem Mann-Whitney-U-Test

4.4.2 Zusammenhang der Patientencharakteristika mit dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie

Beim Vergleich des Alters, der Schmerzdauer, des Geschlechts und der Analgetika-Einnahme zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 und den entsprechenden Non-Respondern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern

Per-Protokoll (n = 18)							
Patientencharakteristika		VASØ Reduktion		p-Wert	VASØ Reduktion		p-Wert
		< 30% (n = 4)	≥ 30% (n = 14)		< 50% (n = 7)	≥ 50% (n = 11)	
Alter [a]	Median [IQA]	32,0 [21,5; 41,0]	27,5 [22,8; 44,0]	0,831 ^{MW}	38,0 [20,0; 48,0]	26,0 [23,0; 40,0]	0,617 ^{MW}
Schmerzdauer [m]	Median [IQA]	53,5 [9,0; 197,0]	57,0 [32,5; 83,5]	1,000 ^{MW}	54,0 [15,0; 92,0]	60,0 [28,0; 109,0]	0,964 ^{MW}
Weiblich	n (%)	3 (75)	12 (86)	1,000 ^F	6 (86)	9 (82)	1,000 ^F
Analgetika-Einnahme	n (%)	1 (25)	2 (14)	1,000 ^F	2 (29)	1 (9)	0,528 ^F
Intention-to-Treat (n = 22)							
Patientencharakteristika		VASØ Reduktion		p-Wert	VASØ Reduktion		p-Wert
		< 30% (n = 4)	≥ 30% (n = 18)		< 50% (n = 7)	≥ 50% (n = 15)	
Alter [a]	Median [IQA]	32,0 [21,5; 41,0]	30,5 [22,8; 44,8]	0,579 ^{MW}	38,0 [20,0; 48,0]	29,0 [23,0; 43,0]	0,860 ^{MW}
Schmerzdauer [m]	Median [IQA]	53,5 [9,0; 197,0]	48,5 [24,3; 83,5]	0,966 ^{MW}	54,0 [15,0; 92,0]	43,0 [13,0; 109,0]	0,888 ^{MW}
Weiblich	n (%)	3 (75)	15 (83)	1,000 ^F	6 (86)	12 (80)	1,000 ^F
Analgetika-Einnahme	n (%)	1 (25)	4 (22)	1,000 ^F	2 (29)	3 (20)	1,000 ^F

n: Anzahl; VASØ: durchschnittliche Schmerzintensität der letzten Woche; a: Jahre; m: Monate; IQA: Interquartilabstand; MW: p-Wert gemäß dem Mann-Whitney-U-Test; F: p-Wert gemäß dem Fisher-Test

5 Diskussion

5.1 Wind-Up-Ratio als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie

Diese prospektive Kohortenstudie diente der Sammlung von Pilotdaten zum prädiktiven Wert einer gesteigerten Wind-Up-Ratio für das Ansprechen auf eine Akupunkturserie bei Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen. Dies ist die erste Studie, die den prädiktiven Wert der Wind-Up-Ratio für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie untersucht hat. Eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie wurde nicht bestätigt. Die Wirksamkeit der Akupunktur wurde anhand der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität, der prozentualen Steigerung der Druckschmerzschwelle und der prozentualen Verbesserung der Funktionskapazität evaluiert. Entgegen der Forschungshypothese ergab die Datenanalyse bezüglich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität und der Funktionskapazität Hinweise auf eine negative Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie. Der Anteil der Akupunktur-Responder, also der Patienten mit einer mindestens 30%- oder 50%-igen Reduktion der Schmerzintensität, war bei Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontroll- oder Schmerzareal tendenziell niedriger als bei Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio. Dieser deskriptive, allerdings nicht signifikante Zusammenhang wurde auch beim Vergleich der Medianwerte der Wind-Up-Ratio zwischen Akupunktur-Respondern und Non-Respondern beobachtet. Beim Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität zwischen den Wind-Up-Ratio-Gruppen zeigten Patienten mit einer hohen Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 3,5$) eine signifikant geringere prozentuale Schmerzreduktion als Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio ($\leq 2,0$). Dieser Zusammenhang wurde beim Vergleich der Wind-Up-Ratio-Gruppen im Schmerzareal ($\leq 2,5$ versus $> 2,5$) als deskriptiver, nicht-signifikanter Unterschied beobachtet. Beim Vergleich der prozentualen Änderung der Funktionskapazität beziehungsweise Druckschmerzschwelle zwischen Patienten mit einer normalen und gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontroll- oder Schmerzareal zeigte sich keine signifikante Assoziation. In einer linearen Regressionsanalyse hinsichtlich der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Schmerzintensität, Funktionskapazität und Druckschmerzschwelle wurde lediglich im Stratum der Patienten mit einer hohen Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 2,5$) eine signifikante Assoziation beobachtet. In dieser Patientengruppe war eine höhere Wind-Up-Ratio im Kontrollareal mit einer geringeren prozentualen Reduktion der Schmerzintensität und einer geringeren Verbesserung der Funktionskapazität assoziiert.

5.1.1 Gründe für die Beobachtung einer negativen Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie

5.1.1.1 Eine zu intensive Akupunkturtherapie für stark sensibilisierte Patienten

Die beobachtete negative Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie könnte beispielsweise dadurch begründet sein, dass intensive Akupunkturtherapien bei Patienten mit einer ausgeprägten Fazilitation das nozizeptive System überproportional aktivieren. Eine hohe Wind-Up-Ratio wird auf eine spinale Fazilitation im Rahmen der zentralen Sensibilisierung zurückgeführt [8]. Die Akupunktur wird als desensibilisierende Therapie

verstanden, die unter anderem durch eine Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung, wie der deszendierenden und segmentalen Hemmung, zu einer Schmerzlinderung führt [11-13, 131, 132]. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Fazilitation könnten intensive Akupunkturtherapien zu einer relativ vermehrten Aktivierung des nozizeptiven Systems im Vergleich zur Aktivierung endogener Schmerzhemmmechanismen führen. Folglich würden Patienten mit einer hohen Wind-Up-Ratio schlechter auf intensive Akupunkturtherapien ansprechen als Patienten mit einer niedrigeren Wind-Up-Ratio. In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Schmerzareal ebenfalls eine hohe Wind-Up-Ratio im Kontrollareal. Diese Beobachtung weist auf eine ausgedehnte Fazilitation der Patienten hin. Außerdem war die manuelle Akupunkturtherapie relativ intensiv, mit zehn Behandlungen über vier bis fünf Wochen und mindestens zwölf bis maximal 20 Nadeln pro Behandlung. Im Einklang mit der vorliegenden Studie beobachteten Zucker et al. [174] und Cuiquet et al. [175], dass schmerz-sensitive Patienten schlechter auf Akupunktur ansprechen als weniger schmerz-sensitive Patienten. In beiden Studien wiesen die Akupunktur-Non-Responder eine hohe Schmerzempfindlichkeit in schmerzfreien Körperarealen auf. Dies könnte, wie eine gesteigerte Wind-Up-Ratio im Kontrollareal, auf eine ausgedehnte zentrale Sensibilisierung hindeuten [176, 177]. Zucker et al. [174] untersuchten den Zusammenhang zwischen der Druckschmerzschwelle am schmerzfreien Daumnagel und dem Ansprechen auf eine Verum- oder Sham-Akupunktur bei Fibromyalgiepatienten. Patienten mit einer höheren Druckschmerzschwelle, also einer niedrigeren Schmerzempfindlichkeit, profitierten von der Verum-Akupunktur, während Patienten mit einer niedrigeren Druckschmerzschwelle, also einer höheren Schmerzempfindlichkeit, von der Sham-Akupunktur profitierten. Die Patienten mit einer höheren Schmerzempfindlichkeit berichteten sogar von einer Schmerzverstärkung nach der Verum-Akupunktur. Außerdem war bei der Verum-Akupunktur eine stärkere Nadelsensation *De Qi* mit einer Schmerzverstärkung nach der Akupunktur assoziiert. Die Akupunkturtherapie war in dieser Studie ebenfalls relativ intensiv und umfasste 18 Behandlungen mit jeweils neun Nadeln. Es ist nachvollziehbar, die Verum-Akupunktur im Vergleich zur Sham-Akupunktur als intensiver zu betrachten, da bei der Sham-Akupunktur die Nadeln außerhalb der traditionellen Akupunkturpunkte platziert wurden. Cuiquet et al. [175] untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Elektroakupunktur und sensorischen Schwellen bei Patienten mit Verbrennungsnarben. Auch in dieser Studie zeigten die Akupunktur-Non-Responder Hinweise auf eine ausgedehnte zentrale Sensibilisierung. Die Schmerzschwellen waren im Kontrollareal und Schmerzareal ähnlich, stets niedriger als bei den Akupunktur-Respondern und blieben durch die Akupunkturbehandlung unverändert. Das Akupunkturschema umfasste drei Behandlungen mit einer unbekanntem Anzahl an elektrischen und manuellen Nadelreizen. Trotz der geringen Anzahl an Behandlungen war die elektrische oder manuelle Nadelstimulation eventuell zu intensiv für die schmerzempfindlichen Patienten.

5.1.1.2 Subakute Kreuzschmerzpatienten mit einer fluktuierenden Fazilitation

Andererseits könnte die beobachtete negative Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie dadurch bedingt sein, dass die Patienten teilweise keine chronischen, sondern subakute Kreuzschmerzen mit einer weniger ausgeprägten zentralen Sensibilisierung beziehungsweise einer fluktuierenden Fazilitation aufwiesen. Eine gesteigerte

zeitliche Schmerzsummation als Zeichen der spinalen Fazilitation wurde sowohl bei chronischen [73, 178] als auch bei akuten Schmerzpatienten beschrieben [179]. Im Gegensatz zu einer persistierenden Fazilitation des nozizeptiven Systems bei chronischen Schmerzen, könnte bei akuten oder subakuten Schmerzen eine fluktuierende Fazilitation bestehen. McPhee et al. beobachteten bei rezidivierenden, nicht chronischen Kreuzschmerzpatienten eine fluktuierende Fazilitation. Während einer akuten Schmerzepisode zeigten die Patienten eine gesteigerte zeitliche Schmerzsummation in einem schmerzfreien Kontrollareal. Vier Wochen später, in einem schmerzfreien Intervall, zeigten die Patienten eine ähnliche zeitliche Schmerzsummation wie die gesunden Kontrollen [180]. Es ist denkbar, dass sich die neurophysiologischen Mechanismen einer fluktuierenden und persistierenden Fazilitation unterscheiden. Eventuell litten die Patienten der vorliegenden Studie teilweise unter subakuten Kreuzschmerzen mit einer fluktuierenden Fazilitation und einer gesteigerten Wind-Up-Ratio lediglich während der schmerzhaften Episode bei Studieneinschluss (Einschlusskriterium: VAS in der letzten Woche > 40 / 100 mm). Zu betonen ist, dass die Kreuzschmerzpatienten der vorliegenden Studie im Median eine klinisch relevante prozentuale Schmerzreduktion erfuhren und, dass die Akupunktur in Studien mit akuten Kreuzschmerzpatienten ebenfalls analgetische Effekte zeigte [91]. Möglicherweise stehen bei akuten und chronischen Schmerzen andere Akupunkturmechanismen im Vordergrund, die zu einem unterschiedlichen Zusammenhang der spinalen Fazilitation beziehungsweise der zeitlichen Schmerzsummation mit dem Akupunkturreffekt führen. Inwiefern sich die Akupunkturmechanismen bei akuten und chronischen Schmerzen unterscheiden, ist bislang weitgehend ungeklärt. Bei akuten Schmerzen mit einer fluktuierenden Fazilitation könnten beispielsweise periphere Akupunkturmechanismen, wie die lokale Freisetzung von ATP [181], Adenosin [139] und vasoaktiven Substanzen [140, 141], oder die Aktivierung der segmentalen [131, 132] und deszendierenden Schmerzhemmung [11-13] im Vordergrund stehen. Auf der anderen Seite könnten bei chronischen Schmerzen mit einer persistierenden Fazilitation die desensibilisierenden Mechanismen der Akupunktur, die entgegen der spinalen Fazilitation wirken, an Bedeutung gewinnen (zum Beispiel die Expressionsminderung von NMDA-Rezeptoren [133, 134]). Demnach wäre ein Zusammenhang der zeitlichen Schmerzsummation der Patienten und der Akupunkturwirkung hauptsächlich bei chronischen Schmerzpatienten zu beobachten. Um zukünftig besser zwischen subakuten Schmerzpatienten mit einer fluktuierenden Fazilitation und chronischen Schmerzpatienten mit einer persistierenden Fazilitation zu unterscheiden, wären mehrmalige Erhebungen der Wind-Up-Ratio im Studienverlauf empfehlenswert.

5.1.1.3 Einfluss nicht erhobener Parameter

Schließlich sind im Rahmen der Studie nicht erhobene Parameter zu beachten, welche die beobachtete negative Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie erklären könnten. Zu den zentralen Sensibilisierungsmechanismen gehört zusätzlich zur Fazilitation der nozizeptiven Übertragung, die in der vorliegenden Studie anhand der Wind-Up-Ratio evaluiert wurde, die Disinhibition der endogenen Schmerzhemmung [39]. Die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) dient als klinisches Maß der endogenen Schmerzhemmung [67]. Eine Verminderung der CPM wurde bei chronischen Schmerzpatienten beobachtet, häufig bei generalisierten Schmerzsyndromen wie der Fibromyalgie [182]. Die Akupunktur wirkt unter anderem

durch eine Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung den zentralen Sensibilisierungsmechanismen entgegen [11-13]. Wenn die Einschränkung der endogenen Schmerzhemmung so ausgeprägt ist, dass die Akupunktur sie nicht mehr ausreichend anregen kann, könnte dies eine schlechtere Wirksamkeit der Akupunktur bei stark sensibilisierten, chronischen Schmerzpatienten erklären. Bei chronischen Kreuzschmerzpatienten wird eine Differenzierung in Patienten mit lokalen und Patienten mit generalisierten Schmerzen empfohlen. Beim Vergleich beider Schmerzausprägungen wurde lediglich bei den generalisierten Kreuzschmerzpatienten eine eingeschränkte CPM beobachtet [183]. Die Differenzierung könnte folglich für die Auswahl einer geeigneten Schmerztherapie relevant sein. In künftigen Studien sollte untersucht werden, ob die CPM einen geeigneten Prädiktor für die Akupunkturwirkung darstellt.

Des Weiteren könnten die Erwartungshaltung oder die psychische Belastung der Patienten das Ansprechen auf Akupunktur beeinflusst haben. Mehrere Studien beobachteten bei chronischen Schmerzpatienten einen Zusammenhang zwischen einer positiven Erwartungshaltung und einer erfolgreichen Akupunkturtherapie [154, 155]. Außerdem sprachen Patienten mit einer stärkeren psychischen Belastung zu Studienbeginn besser auf Akupunktur an [153]. In künftigen Studien wäre es empfehlenswert, den möglichen Einfluss der Erwartungshaltung und der psychischen Belastung zu berücksichtigen.

Die eingeschlossenen Patienten der vorliegenden Studie nahmen zusätzlich zur Akupunktur an keinen anderen Therapieprogrammen teil. Dennoch ist zu beachten, dass sich vermutlich die tägliche körperliche Aktivität der Patienten unterschieden hat und sie ihre sportlichen Aktivitäten, wie Yoga, weiterführen durften. Bei nicht-spezifischen Kreuzschmerzen stellen die Beibehaltung der täglichen körperlichen Aktivität sowie Bewegungstherapien wichtige Aspekte der nicht-medikamentösen Therapie dar [19]. Dementsprechend könnte bei einigen Patienten die körperliche, sportliche Aktivität unabhängig von der Akupunkturwirkung zu einer Verbesserung der Schmerzsituation und Funktionskapazität geführt haben.

5.1.2 Vergleich zur Vorstudie

Eine Vorstudie der Interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anaesthesiologie (LMU) lieferte Hinweise auf einen prädiktiven Wert einer gesteigerten Wind-Up-Ratio für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur [14]. Dabei zeigte sich eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio in einem schmerzfreien Kontrollareal und einer Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 30% nach einer Akupunkturbehandlung. Zudem bestand eine positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontroll- sowie im Schmerzareal und einer sofortigen Schmerzreduktion um mehr als 50% nach der Akupunktur gemäß einem Fragebogen. Im Rahmen der Vorstudie wurden 100 Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen untersucht. Das Hauptschmerzareal lag am häufigsten im Bereich der Lendenwirbelsäule (25%) und eine Subgruppen-Analyse dieser Patienten zeigte ebenfalls eine Tendenz zu einer positiven Assoziation zwischen einer hohen Wind-Up-Ratio und dem analgetischen Soforteffekt der Akupunktur. Da sich das Alter als Confounder für den Zusammenhang der Wind-Up-Ratio mit der Akupunkturwirkung erwies, wurden in der vorliegenden Studie lediglich Patienten unter

50 Jahren eingeschlossen. Die Ergebnisse der Vorstudie stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Studie wurden bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzpatienten sowohl für den Soforteffekt einer Akupunkturbehandlung (erster Studienteil) als auch für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie (zweiter Studienteil) Hinweise auf eine negative Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf Akupunktur beobachtet. Dieser Widerspruch könnte durch verschiedene Faktoren begründet sein.

Die Patienten der Vorstudie litten möglicherweise unter einer ausgeprägteren Schmerzchronifizierung als die Patienten der vorliegenden Studie. Zum einen berichteten die Patienten der Vorstudie von einer längeren Schmerzdauer (65,5 [21,8 - 186,8] Monate versus Per-Protokoll: 57,0 [24,8 - 96,3] Monate; Intention-to-Treat: 48,5 [14,5 - 96,3] Monate), zum anderen wiesen über die Hälfte (55%) der Patienten einen Chronifizierungsgrad 3 nach Gerbershagen auf. In der vorliegenden Studie wurde der Chronifizierungsgrad nicht erhoben. Des Weiteren nahmen die Patienten der Vorstudie an einem multimodalen Schmerztherapieprogramm teil. Die Indikationsstellung für das Programm anhand eines ausführlichen interdisziplinären Assessments spricht ebenfalls für eine ausgeprägte Schmerzchronifizierung der Patienten. Wie in Kapitel 5.1.1.2 beschrieben stehen möglicherweise bei akuten und chronischen Schmerzen andere Akupunkturmechanismen im Vordergrund, die zu einem unterschiedlichen Zusammenhang der zeitlichen Schmerzsumation mit dem Akupunkturreffekt führen.

Außerdem nahmen in der Vorstudie einige Patienten Opiate, Antidepressiva oder Antikonvulsiva ein, während in der vorliegenden Studie die Einnahme dieser Medikamente als Ausschlusskriterium galt. Die genannten analgetischen Medikamente greifen in das zentrale Nervensystem ein und könnten die Schmerzintensität, die zentralen Sensibilisierungsmechanismen oder die Akupunkturwirkung beeinflussen. Obwohl die Medikamenteneinnahme in der Vorstudie nicht als Confounder identifiziert wurde, ist deren Einfluss nicht definitiv auszuschließen.

Schließlich war die Akupunkturtherapie der Vorstudie weniger intensiv verglichen zu der vorliegenden Studie. Die Patienten der Vorstudie erhielten sechs bis acht manuelle Akupunkturbehandlungen über vier Wochen mit fünf bis zehn Nadeln pro Behandlung. In der vorliegenden Studie umfasste das Akupunkturschema zehn Behandlungen über vier bis fünf Wochen mit zwölf bis 20 Nadeln pro Behandlung. Eventuell war die Akupunkturtherapie der vorliegenden Studie zu intensiv für stark sensibilisierte Patienten (siehe Kapitel 5.1.1.1).

5.2 Änderung der Schmerzintensität, Druckschmerzschwelle und Funktionskapazität im Studienverlauf

Die chronischen Kreuzschmerzpatienten dieser Studie zeigten nach einer Akupunkturserie von zehn Behandlungen eine signifikante prozentuale Reduktion der Schmerzintensität, eine signifikante prozentuale Steigerung der Druckschmerzschwelle und eine signifikante prozentuale Verbesserung der Funktionskapazität (letzteres nur in der Intention-to-Treat-Analyse). Die mediane prozentuale Reduktion der Schmerzintensität zeigte sich als klinisch relevant und betrug in der Per-Protokoll-Population -62,0 [-72,7; -30,5]% und in der Intention-to-Treat-Population -65,9 [-80,2; -35,5]%. In der

Literatur wird eine prozentuale Schmerzreduktion um mindestens 30% als klinisch relevant gewertet [166, 184]. Zur Bewertung der klinischen Relevanz der Funktionskapazität gemäß dem Funktionsfragebogen Hannover-Rücken wurde die in der Literatur angegebene absolute Änderung von mindestens 12% herangezogen [170]. Lediglich 28% (Per-Protokoll) beziehungsweise 36% der Patienten (Intention-to-Treat) gaben eine klinisch relevante Verbesserung der Funktionskapazität um mindestens 12% an. An dieser Stelle ist zu beachten, dass 50% aller Patienten in beiden Populationen bereits vor der Akupunkturserie eine normale Funktionskapazität aufwiesen (FFbHR \geq 80%), bei der die Feststellung einer deutlichen Verbesserung erschwert ist. Diese gute Funktionskapazität trotz chronischer Kreuzschmerzen könnte durch das relativ junge Alter der eingeschlossenen Patienten bedingt sein (Per-Protokoll: 27,5 [22,8; 42,3] Jahre; Intention-to-Treat: 30,5 [22,8; 43,3] Jahre). In der „Lübecker Rückenschmerzstudie“ zeigte sich sowohl in einer Gesamtstichprobe der Bevölkerung als auch bei Kreuzschmerzpatienten eine abnehmende Funktionskapazität in höheren Altersgruppen [185]. Bezüglich der Änderung der Druckschmerzschwelle fehlen in der Literatur Angaben zur klinischen Relevanz. Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurde bei chronischen Nacken- [186] und Kreuzschmerzpatienten [187] eine Steigerung der Druckschmerzschwelle nach einer Akupunkturserie beobachtet. Allerdings berichten beide Studien von einer absoluten und nicht von einer prozentualen Änderung. Zusammenfassend stehen die Verbesserungen der Schmerzintensität, der Druckschmerzschwelle und der Funktionskapazität im Einklang mit zahlreichen anderen Akupunkturstudien. Bei verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen wie Rücken-, Kopfschmerzen und Kniegelenksarthrose führte die Akupunktur zu einer verbesserten Schmerzsituation und körperlichen Funktion [3, 4, 89].

5.3 Zusammenhang möglicher Confounder mit der Höhe der Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie

Aufgrund der geringen Fallzahl im Rahmen der explorativen Studie wurde eine Confounder adjustierte Regressionsanalyse nicht als sinnvoll betrachtet. Zur Identifikation möglicher Confounder wurden die Zusammenhänge der Schmerzintensität zu Studienbeginn sowie der Patientencharakteristika Geschlecht, Alter und Analgetika-Einnahme zum einen mit der Höhe der Wind-Up-Ratio und zum anderen mit der Ausprägung Akupunktur-Responder untersucht.

Zu Studienbeginn gaben Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Schmerzareal eine signifikant höhere Schmerzintensität an als Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio. Es bleibt umstritten, ob das Vorliegen einer pronozizeptiven Schmerzverarbeitung der Entwicklung von Schmerzsyndromen vorangeht oder vice versa. Auf der einen Seite könnte eine spinale Fazilitation (gesteigerte Wind-Up-Ratio) zu der Entwicklung von Schmerzen beitragen, auf der anderen Seite könnten starke Schmerzen zu einer vermehrten spinalen Fazilitation führen [188]. In der vorliegenden Studie ist dieser mögliche Einfluss zu vernachlässigen, da der Unterschied der Ausgangschmerzintensität zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant war (66,5 mm versus 60,0 mm). Beim Vergleich der Akupunktur-Responder und Non-Responder zeigte sich zu Studienbeginn keine unterschiedliche Schmerzintensität. Auf der anderen Seite wurde in einer Metaanalyse beobachtet, dass chronische Schmerzpatienten mit einer höheren

Ausgangsschmerzintensität besser auf Akupunktur ansprechen [153]. Der Zusammenhang scheint allerdings nicht spezifisch für die Akupunktur zu sein, da er ebenfalls bei chronischen Schmerzpatienten nach einer Standardtherapie beobachtet wurde [189]. Es wird vermutet, dass das Phänomen *regression to the mean* zu einer Reduktion einer hohen Schmerzintensität unabhängig vom Therapieeffekt führen kann [189]. Folglich ist der Einfluss einer höheren Schmerzintensität auf die Akupunkturwirkung am ehesten als unspezifischer Zusammenhang zu verstehen, der auch im Rahmen von anderen Schmerztherapien auftreten kann und keinen Confounder für die Akupunkturwirkung darstellt.

Frauen zeigten im Kontrollareal eine signifikant höhere und im Schmerzareal eine tendenziell höhere Wind-Up-Ratio als Männer. In mehreren anderen Studien mit chronischen Schmerzpatienten [190, 191] oder gesunden Probanden [192, 193] zeigten Frauen ebenfalls eine höhere zeitliche Schmerzsummation als Männer. Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Konzentration der Sexualhormone und deren Einfluss auf das Nervensystem [194] wird vermutet, dass die sozialen Geschlechterrollen die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Während die weibliche Geschlechterrolle Schmerzäußerungen unterstützt, werden diese in der männlichen Geschlechterrolle weniger akzeptiert [195]. Jedoch zeigen etablierte Referenzdaten der Wind-Up-Ratio bei gesunden Probanden keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede [81]. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang des Geschlechts mit der Ausprägung Akupunktur-Responder beobachtet. In der Literatur existieren diesbezüglich kontroverse Ergebnisse: in einigen Studien profitierten Frauen mehr von der Akupunktur, während in anderen Studien Männer auf die Akupunktur besser ansprechen [153]. Da in der vorliegenden Studie 83% (Per-Protokoll) beziehungsweise 82% (Intention-to-Treat) der Patienten weiblich waren, sind mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede vernachlässigbar.

In der Vorstudie, in der Patienten im Alter von 19 bis 73 Jahren teilnahmen, wurde das Alter als Confounder für den Zusammenhang der Wind-Up-Ratio mit der Akupunkturwirkung identifiziert [14]. Um den möglichen Einfluss des Alters zu minimieren, wurden in der vorliegenden Studie lediglich Patienten zwischen 18 und 50 Jahren eingeschlossen. In dieser begrenzten Altersgruppe zeigte das Alter keinen Zusammenhang mit der Höhe der Wind-Up-Ratio oder der Ausprägung Akupunktur-Responder. Während in der Vorstudie das Alter mit dem Ansprechen auf Akupunktur positiv assoziiert war [14], fand sich bei Patienten mit chronischen Rücken-, Nacken-, Schulter-, Kopfschmerzen und Kniegelenksarthrose kein Einfluss des Alters auf die Akupunkturwirkung [153, 189]. Trotz der uneindeutigen Datenlage wurde in der vorliegenden Studie ein möglicher Alterseffekt durch den Ausschluss älterer Patienten vermutlich eliminiert.

Die Analgetika-Einnahme zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Höhe der Wind-Up-Ratio oder der Ausprägung Akupunktur-Responder. Obwohl Analgetika das nozizeptive System beeinflussen und somit Auswirkungen auf die Wind-Up-Ratio oder die Akupunkturwirkung haben könnten, wäre ein strikter Ausschluss von Patienten mit Analgetika Bedarf nicht sinnvoll und ethisch nicht vertretbar. Dies würde zu einer nicht repräsentativen Stichprobe für die Population chronischer Schmerzpatienten führen. Die Patienten in der vorliegenden Studie nahmen lediglich bei Bedarf Ibuprofen oder Metamizol ein. Da sie keine Dauermedikation erhielten, war der Einfluss der Analgetika auf die Wind-Up-Ratio oder die Akupunkturwirkung vermutlich vernachlässigbar gering. Außerdem stellte die

Einnahme potenter Analgetika (Opiate, Antidepressiva, Antikonvulsiva) ein Ausschlusskriterium dar, um den Einfluss auf das nozizeptive System zu minimieren. In der Vorstudie stellte die Analgetika-Einnahme ebenfalls keinen Confounder dar [14].

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Studie keine Confounder identifiziert, die sowohl mit der Höhe der Wind-Up-Ratio als auch mit dem Ansprechen auf die Akupunkturserie im Zusammenhang standen.

5.4 Diskussion der Methodik

5.4.1 Bestimmung der Wind-Up-Ratio

Für die Bestimmung der Wind-Up-Ratio werden in der Literatur unterschiedliche Stimuli wie elektrische, mechanische oder Hitzereize verwendet [8]. Dies erschwert zum Teil die Vergleichbarkeit verschiedener Studien. In der vorliegenden Studie wurde nach dem Protokoll der Quantitativen Sensorischen Testung des DFNS vorgegangen [172]. Mittels Pin-Prick-Stimulatoren wurden standardisierte mechanische Stimuli (128 mN, 256 mN oder 512 mN) appliziert. Unter Einhaltung des Protokolls wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität (Korrelationskoeffizient = 0,671) und Interobserver-Reliabilität (Korrelationskoeffizient = 0,556) beschrieben [169]. Außerdem wurde zwischen verschiedenen Untersuchungszentren in Europa eine geringe Heterogenität der sensorischen Parameter beobachtet, die gemäß dem Protokoll des DFNS erhoben wurden [196]. Die Messung eines Pin-Prick induzierten Wind-Up ist aufgrund des geringen zeitlichen und organisatorischen Aufwands im Vergleich zu einem elektrisch oder Hitze induzierten Wind-Up besser in den klinischen Alltag integrierbar. Dieser Vorteil könnte zukünftig an Bedeutung gewinnen, wenn die Bestimmung der Wind-Up-Ratio in der Schmerzmedizin häufiger Einsatz findet.

5.4.2 Akupunkturschema

Das Akupunkturschema der vorliegenden Studie basiert auf dem Schema einer randomisierten Studie mit chronischen Kreuzschmerzpatienten im Rahmen der Modellvorhaben Akupunktur (*ART = Acupuncture Randomized Trial*) [164]. Das Schema wurde von erfahrenen Akupunkturexperten zweier etablierter deutscher Gesellschaften entwickelt: Deutsche Ärztegesellschaft für Akupunktur (DÄGfA) und Societas Medicinae Sinensis (SMS). Es stellt einen pragmatischen Kompromiss zwischen einer Standardisierung und einer patientennahen, individualisierten Akupunkturtherapie dar. Die Patienten der vorliegenden Studie erhielten zehn manuelle Akupunkturbehandlungen mit mindestens zwölf bis maximal 20 Nadeln pro Behandlung. Es wurden zwei Behandlungen pro Woche angestrebt und maximal drei pro Woche toleriert. Verglichen zu einer Metaanalyse von Akupunkturstudien mit chronischen Schmerzpatienten (nicht-spezifische Kreuz- und Nackenschmerzen, Kopfschmerzen, Schulterschmerzen, Osteoarthritis) stellt das verwendete Schema eine relativ intensive Akupunkturtherapie dar. In der Mehrheit dieser Studien umfasste die Akupunkturtherapie weniger als zwei Behandlungen pro Woche mit maximal 14 Nadeln pro Behandlung. Jedoch ähnelt die Gesamtanzahl von zehn Akupunkturbehandlungen in der vorliegenden Studie der am häufigsten berichteten Gesamtanzahl in der Metaanalyse (6 - 10 Akupunkturbehandlungen in 49% der Studien)

[4]. Zusätzlich zu der Frequenz und Anzahl der Akupunkturbehandlungen beziehungsweise -nadeln könnte die Schmerzhaftigkeit der Nadelreize Hinweise auf die Intensität der Akupunkturtherapie liefern. Um den Zusammenhang zwischen der Akupunkturintensität, der Schmerzsensitivität der Patienten und dem Therapieeffekt zu untersuchen, wäre in Folgestudien die Erhebung der Nadelsensation *De Qi* und der Schmerzintensität der Nadelreize interessant (analog zu Zucker et al. [174]).

5.5 Limitationen

Obleich die vorliegende Studie wichtige Hinweise auf Zusammenhänge der Wind-Up-Ratio mit dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie liefert, sind Limitationen hinsichtlich der Fallzahl sowie der internen und externen Validität zu diskutieren.

Die in dieser Arbeit beschriebene Studie bildet den zweiten Teil einer größer angelegten Studie mit 60 chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzpatienten. Für die Sammlung von Pilotdaten zum prädiktiven Wert der Wind-Up-Ratio für den Therapieeffekt einer Akupunkturserie wurden aus diesen 60 Patienten 22 dem zweiten Studienteil zugeführt. Dieser zweite Teil stellt eine rein explorative Studie dar und lässt folglich keine konfirmatorischen Schlussfolgerungen zu. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde keine Confounder adjustierte Regressionsanalyse durchgeführt.

Bei der Beurteilung der internen Validität ist die Protokollverletzung bezüglich des oberen Trennwertes der Wind-Up-Ratio zu beachten. Entgegen des Studienprotokolls wurden nicht nur Kreuzschmerzpatienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\leq 2,0$ oder $\geq 3,5$ im Kontrollareal, sondern auch Patienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\geq 2,5$ im Kontrollareal eingeschlossen, analog zum oberen Trennwert der Vorstudie [14]. Auf der einen Seite führte dies zu einer weniger ausgeprägten Gegenüberstellung von Patienten mit einer normalen und Patienten mit einer hohen Wind-Up-Ratio. Auf der anderen Seite lieferte eine lineare Regressionsanalyse im Stratum der Patienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\geq 2,5$ im Kontrollareal interessante Ergebnisse. In dieser Patientengruppe war eine höhere Wind-Up-Ratio im Kontrollareal mit einer geringeren prozentualen Reduktion der Schmerzintensität und einer geringeren Verbesserung der Funktionskapazität signifikant assoziiert. Des Weiteren ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe vorhanden war. Eine Kontrollgruppe, beispielsweise mit einer Sham-Akupunkturbehandlung oder der Standardtherapie, würde die interne Validität verbessern. Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe ermöglicht das Herausfiltern von Nebeneffekten, die nicht spezifisch für die Akupunktur sind (zum Beispiel die Arzt-Patienten-Beziehung [197]). Außerdem führte die gute Funktionskapazität zu Studienbeginn, vermutlich bedingt durch das relativ junge Alter der Studienpopulation, zu einer erschwerten Darstellung einer deutlichen Funktionsverbesserung (geringe Assay-Sensitivität). Dennoch weist das Studiendesign zahlreiche Stärken auf. Die Bestimmung der Zielparameter Schmerzintensität (VAS), Druckschmerzschwelle, und Funktionskapazität (FFbHR) sowie der Wind-Up-Ratio erfolgte anhand reliabler, valider Messmethoden (siehe Kapitel 3.6). Um den Untersuchereffekt auf den Zusammenhang zwischen der Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf Akupunktur zu minimieren, war der Untersucher der Zielparameter verblindet bezüglich der Höhe der Wind-Up-Ratio

der Patienten. Zudem handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie. Im Gegensatz zu retrospektiven Studien, liefern prospektive Studien eine kontrollierbare, höhere Datenqualität [198].

Aufgrund der geringen Fallzahl dieser explorativen Studie ist die externe Validität eingeschränkt. Basierend auf der beobachteten positiven Assoziation des Alters mit dem Ansprechen auf Akupunktur in der Vorstudie [14] wurden in der vorliegenden Studie lediglich Patienten zwischen 18 und 50 Jahren eingeschlossen. Außerdem nahmen hauptsächlich Frauen an der Studie teil (Per-Protokoll: 83%; Intention-to-Treat: 82%). Diese Altersbegrenzung und weibliche Mehrheit ist bei der Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die gesamte Population chronischer Kreuzschmerzpatienten zu beachten. Um den Einfluss der Analgetika auf das nozizeptive System zu minimieren, zählte die Einnahme von potenten Analgetika (Opiate, Antidepressiva, Antikonvulsiva) zu den Ausschlusskriterien. Damit wurden Patienten mit starken chronischen Kreuzschmerzen nicht vollständig repräsentiert. Für eine dennoch möglichst repräsentative Stichprobe chronischer Kreuzschmerzpatienten wurde die Einnahme anderer Analgetika akzeptiert.

5.6 Ausblick

Die Identifikation eines Prädiktors für die Akupunkturwirkung ist erstrebenswert, da die frühzeitige Auswahl einer effektiven Schmerztherapie eine weitere Chronifizierung der Patienten vermeidet und zudem ressourcenschonend und kosteneffektiv ist. Die hypothetisierte positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio als sensorischer Parameter der spinalen Fazilitation und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie wurde nicht bestätigt. Zu beachten ist, dass die zentrale Sensibilisierung zusätzlich zur spinalen Fazilitation auch zahlreiche andere Mechanismen umfasst, wie die Disinhibition der endogenen Schmerzhemmung (siehe Kapitel 2.4.2). In künftigen Studien ist die Untersuchung dieser anderen Sensibilisierungsmechanismen und deren Zusammenhang mit der Akupunkturwirkung zu empfehlen. Zum Beispiel könnte die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) als Parameter der endogenen Schmerzhemmung mit der Akupunkturwirkung assoziiert sein, da die Akupunktur die endogenen Schmerzhemmmechanismen aktiviert.

Zu klären bleibt, inwieweit die sensorischen Parameter der zentralen Sensibilisierung fluktuieren und welche Akupunkturmechanismen bei akuten und chronischen Schmerzen im Vordergrund stehen. Außerdem ist zu ergründen, ob eine gezielte Schmerztherapie die pathologisch veränderten sensorischen Parameter normalisieren kann. Eine entscheidende Erkenntnis für die Prävention chronischer Schmerzerkrankungen wäre, ob das Vorliegen einer pronozizeptiven Schmerzverarbeitung der Entwicklung von Schmerzsyndromen vorangeht oder vice versa.

Schließlich ist bei chronischen Kreuzschmerzpatienten zukünftig eine Unterscheidung zwischen Patienten mit lokalen und Patienten mit generalisierten Schmerzen denkbar. Es wird vermutet, dass generalisierte Kreuzschmerzpatienten eine ausgeprägtere zentrale Sensibilisierung als die lokalen Kreuzschmerzpatienten aufweisen und dementsprechend von anderen Therapien profitieren.

6 Zusammenfassung

Die Akupunktur stellt eine evidenzbasierte Therapiemöglichkeit für chronische Schmerzpatienten dar, doch einige Patienten sprechen besser auf die Therapie an als andere. Diese prospektive Kohortenstudie untersuchte bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzpatienten, ob eine gesteigerte Wind-Up-Ratio das Ansprechen auf eine Akupunkturserie prädiziert. Die zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen. Zu den zentralen Sensibilisierungsmechanismen gehört unter anderem die spinale Fazilitation, die sich in einer erhöhten zeitlichen Schmerzsummation widerspiegelt. Die zeitliche Schmerzsummation wird anhand der sogenannten Wind-Up-Ratio quantifiziert, die sich aus dem Verhältnis der Schmerzintensität nach einer Reizserie und der Schmerzintensität nach einem Einzelreiz ergibt. Grundlagenuntersuchungen zeigen, dass die Akupunktur den zentralen Sensibilisierungsmechanismen entgegenwirkt. Demnach ist zu vermuten, dass Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio besser auf Akupunktur ansprechen.

Im Rahmen der Studie erhielten 22 chronische nicht-spezifische Kreuzschmerzpatienten zehn Akupunkturbehandlungen über einen Zeitraum von vier bis fünf Wochen. Als Prädiktor für das Ansprechen auf die Akupunkturserie wurde vor der ersten Behandlung die Wind-Up-Ratio mittels Pin-Prick-Stimulatoren im lumboparavertebralen Hauptschmerzareal und in einem schmerzfreien Kontrollareal bestimmt. Dabei erfolgte eine Gegenüberstellung von Patienten mit einer normalen ($\leq 2,0$) und Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal (Per-Protokoll: $\geq 3,5$; Intention-to-Treat: $\geq 2,5$). Vor der ersten Akupunktur und eine Woche nach der zehnten Behandlung erfolgte die Erhebung der drei Zielparameter: durchschnittliche Schmerzintensität in der letzten Woche gemäß der Visuellen Analogskala, Druckschmerzschwelle im Schmerzareal sowie die Funktionskapazität gemäß dem Funktionsfragebogen Hannover-Rücken. Das Ansprechen auf die Akupunkturserie wurde anhand der prozentualen Änderung der drei Zielparameter evaluiert. Bei der Schmerzintensität wurde zusätzlich zwischen Akupunktur-Respondern mit einer mindestens 30%-igen beziehungsweise 50%-igen Reduktion der Schmerzintensität und den entsprechenden Non-Respondern unterschieden. Die Datenanalyse erfolgte rein explorativ.

Die hypothetisierte positive Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie wurde nicht bestätigt. Im Gegensatz zur Forschungshypothese ergab die Datenanalyse Hinweise auf eine negative Assoziation zwischen einer hohen Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie:

Der Anteil der Akupunktur-Responder war bei Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontroll- oder Schmerzareal tendenziell niedriger als bei Patienten mit einer normalen Wind-Up-Ratio.

Die mediane Wind-Up-Ratio im Kontroll- und Schmerzareal war bei den Akupunktur-Respondern tendenziell niedriger als bei den Non-Respondern.

Patienten mit einer gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontrollareal ($\geq 3,5$) zeigten eine signifikant geringere prozentuale Schmerzreduktion als Patienten mit einer normalen Wind-

Up-Ratio ($\leq 2,0$). Im Schmerzareal ($WUR \leq 2,5$ versus $WUR > 2,5$) wurde dieser Zusammenhang als deskriptiver, nicht-signifikanter Unterschied beobachtet.

Patienten mit einer normalen oder gesteigerten Wind-Up-Ratio im Kontroll- beziehungsweise Schmerzareal zeigten keine unterschiedliche prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle oder der Funktionskapazität.

In einer linearen Regressionsanalyse war im Stratum der Patienten mit einer Wind-Up-Ratio von $\geq 2,5$ im Kontrollareal eine höhere Wind-Up-Ratio in diesem Areal mit einer geringeren prozentualen Reduktion der Schmerzintensität und einer geringeren Verbesserung der Funktionskapazität signifikant assoziiert. Die lineare Regressionsanalyse hinsichtlich der Wind-Up-Ratio und der prozentualen Änderung der Druckschmerzschwelle ergab keine Assoziation.

Die beobachtete negative Assoziation zwischen einer gesteigerten Wind-Up-Ratio und dem Ansprechen auf eine Akupunkturserie kann im Rahmen der Grundlagenforschung interpretiert werden, bei der die Akupunktur den zentralen Sensibilisierungsmechanismen entgegenwirkt. Auf der einen Seite ist denkbar, dass einige der eingeschlossenen Patienten eine stark ausgeprägte zentrale Sensibilisierung aufwiesen. Zum Beispiel könnten intensive Akupunkturtherapien bei Patienten mit einer deutlichen Fazilitation zu einer relativ vermehrten Aktivierung des nozizeptiven Systems im Vergleich zur Aktivierung endogener Schmerzhemmmechanismen führen. Auf der anderen Seite ist vorstellbar, dass die Patienten teilweise subakute Kreuzschmerzen und demnach eine weniger ausgeprägte zentrale Sensibilisierung beziehungsweise eine fluktuierende Fazilitation aufwiesen. Möglicherweise stehen bei akuten und chronischen Schmerzen andere Akupunkturmechanismen im Vordergrund, die zu einem unterschiedlichen Zusammenhang der spinalen Fazilitation mit dem Akupunkturreffekt führen. Schließlich ist zu bedenken, dass nicht erhobene Parameter die beobachtete negative Assoziation eventuell beeinflusst haben. Hervorzuheben ist die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) als klinisches Maß der endogenen Schmerzhemmung. Bei sensibilisierten Patienten mit einer stark eingeschränkten endogenen Schmerzhemmung, beziehungsweise einer verminderten konditionierten Schmerzmodulation (CPM), kann die Akupunktur möglicherweise die Hemmmechanismen nicht mehr ausreichend aktivieren. In zukünftigen Studien wäre es empfehlenswert, den Zusammenhang weiterer sensorischer Parameter, wie der konditionierten Schmerzmodulation (CPM), mit der Akupunkturwirkung zu untersuchen. Die Identifikation eines Prädiktors für die Akupunkturwirkung würde die individualisierte Schmerztherapie optimieren und eine weitere Schmerzchronifizierung durch ineffektive Therapien vermeiden.

7 Referenzen

1. Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2020; 8(6):299.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053):1545-602.
3. Cummings M. Modellvorhaben Akupunktur--a summary of the ART, ARC and GERAC trials. *Acupunct Med.* 2009; 27(1):26-30.
4. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain.* 2018; 19(5):455-74.
5. Weidenhammer W, Streng A, Linde K, Hoppe A, Melchart D. Acupuncture for chronic pain within the research program of 10 German Health Insurance Funds--basic results from an observational study. *Complement Ther Med.* 2007; 15(4):238-46.
6. Fan AY, Miller DW, Bolash B, Bauer M, McDonald J, Faggert S, et al. Acupuncture's Role in Solving the Opioid Epidemic: Evidence, Cost-Effectiveness, and Care Availability for Acupuncture as a Primary, Non-Pharmacologic Method for Pain Relief and Management-White Paper 2017. *J Integr Med.* 2017; 15(6):411-25.
7. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12:35.
8. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol.* 2000; 61(2):169-203.
9. Bosma RL, Cheng JC, Rogachov A, Kim JA, Hemington KS, Osborne NR, et al. Brain Dynamics and Temporal Summation of Pain Predicts Neuropathic Pain Relief from Ketamine Infusion. *Anesthesiology.* 2018; 129(5):1015-24.
10. Olesen SS, Graversen C, Bouwense SA, van Goor H, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis. *PLoS One.* 2013; 8(3):e57963.
11. Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med.* 2008; 36(4):635-45.
12. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology.* 2014; 120(2):482-503.
13. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008; 85(4):355-75.
14. Baeumler PI, Conzen P, Irnich D. High Temporal Summation of Pain Predicts Immediate Analgesic Effect of Acupuncture in Chronic Pain Patients-A Prospective Cohort Study. *Front Neurosci.* 2019; 13:498.
15. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. Washington D.C., USA 2018 [<https://www.iasp-pain.org>].
16. Nobis HG, Rolke R. Was ist Schmerz? Deutschland: Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; 2019 [<https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/was-ist-schmerz-1>].
17. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 7. Auflage ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2014. S. 713 - 717.
18. Nobis HG, Rolke R. Chronische Schmerzen. Deutschland: Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; 2019 [<https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/akute-und-chronische-schmerzen-1>].

19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017.
20. Schmidt CO, Raspe H, Pflingsten M, Hasenbring M, Basler HD, Eich W, et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(18):2005-11.
21. Pflingsten M. Rückenschmerzen. Deutschland: Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; 2019 [<https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/schmerzerkrankungen/rueckenschmerzen>].
22. Casser HR, Hasenbring M, Becker A, Baron R. Rückenschmerzen und Nackenschmerzen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. S.
23. von der Lippe E, Krause L, Porst M, Wengler A, Leddin J, Müller A, et al. Prävalenz von Rücken- und Nackenschmerzen in Deutschland. Ergebnisse der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. *Journal of Health Monitoring*. 2021; (3).
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Deutschland hat Rücken und ringt nach Luft: KBV-Infografik zu den häufigsten Krankheiten [press release]. 2016.
25. Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung des Bundes - gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS. 2015 [<https://www.gbe-bund.de>].
26. Gesundheit - Krankheitskosten 2015. Statistisches Bundesamt (DESTATIS); 2017 [<https://www.destatis.de>].
27. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of DALYs. 2021 [<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>].
28. Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Kramer A. Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease Study. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014; 111(38):629-38.
29. Wadell G. The Back Pain Revolution. Second Edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier Limited 2004. S. 153 - 175.
30. Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A. Praktische Schmerzmedizin Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie. 3. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. S. 322.
31. Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis Model Mech*. 2013; 6(4):889-95.
32. Silverthorn DU. Physiologie. 4. Auflage ed. München: Pearson Education Deutschland GmbH; 2009. S. 492-494.
33. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001; 413(6852):203-10.
34. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139(2):267-84.
35. Linley JE, Rose K, Ooi L, Gamper N. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*. 2010; 459(5):657-69.
36. Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci*. 2014; 17(2):153-63.
37. Schaible H. Pain Control. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. S. 1-14.
38. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*. 2000; 405(6783):183-7.
39. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152(3 Suppl):2-15.

40. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18(2):113.
41. Sandkuhler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev.* 2009; 89(2):707-58.
42. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009; 10(9):895-926.
43. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med.* 2010; 16(11):1258-66.
44. Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkuhler J, Treede RD. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci.* 2004; 24(4):964-71.
45. Klein T, Stahn S, Magerl W, Treede RD. The role of heterosynaptic facilitation in long-term potentiation (LTP) of human pain sensation. *Pain.* 2008; 139(3):507-19.
46. Hoheisel U, Koch K, Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. *Pain.* 1994; 59(1):111-8.
47. Schadrack J, Neto FL, Ableitner A, Castro-Lopes JM, Willoch F, Bartenstein P, et al. Metabolic activity changes in the rat spinal cord during adjuvant monoarthritis. *Neuroscience.* 1999; 94(2):595-605.
48. Drew GM, Siddall PJ, Duggan AW. Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of GABAergic inhibition in the dorsal horn. *Pain.* 2004; 109(3):379-88.
49. Xanthos DN, Sandkuhler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15(1):43-53.
50. Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012; 26(6):646-52.
51. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett.* 1997; 224(1):5-8.
52. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci.* 2009; 29(44):13746-50.
53. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004; 24(46):10410-5.
54. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci.* 2013; 15(8).
55. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* 2011; 152(3 Suppl):S49-64.
56. Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, Frasnelli J, Freiherr J, Lundstrom JN. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain.* 2016; 157(6):1279-86.
57. Jia Z, Chen X, Tang W, Zhao D, Yu S. Atypical functional connectivity between the anterior cingulate cortex and other brain regions in a rat model of recurrent headache. *Mol Pain.* 2019; 15:1-9.
58. Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin.* 2014; 6:100-8.
59. Deetjen P, Speckmann EW, Hescheler J. *Physiologie.* München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2005. S. 56-59.
60. Beggs S, Salter MW. Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. *Curr Opin Neurobiol.* 2010; 20(4):474-80.
61. Beggs S, Salter MW. The known knowns of microglia-neuronal signalling in neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2013; 557 Pt A:37-42.

62. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014; 13(9):924-35.
63. Magerl W, Treede RD. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neurosci Lett.* 2004; 361(1-3):136-9.
64. Geber C, Magerl W, Fondel R, Fechir M, Rolke R, Vogt T, et al. Numbness in clinical and experimental pain--a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain.* 2008; 139(1):73-81.
65. Janig W, Zimmermann M. Presynaptic depolarization of myelinated afferent fibres evoked by stimulation of cutaneous C fibres. *J Physiol.* 1971; 214(1):29-50.
66. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006; 2(2):95-106.
67. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain.* 2015; 156 Suppl 1:S24-31.
68. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain.* 2000; 85(3):483-91.
69. Jiang M, Zhang W, Ma Z, Gu X. Antinociception and prevention of hyperalgesia by intrathecal administration of Ro 25-6981, a highly selective antagonist of the 2B subunit of N-methyl-D-aspartate receptor. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; 112:56-63.
70. Magerl W, Wilk SH, Treede RD. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain.* 1998; 74(2-3):257-68.
71. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain.* 2008; 139(2):315-23.
72. Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *Pain.* 2016; 157(7):1480-8.
73. Tesarz J, Eich W, Treede RD, Gerhardt A. Altered pressure pain thresholds and increased wind-up in adult patients with chronic back pain with a history of childhood maltreatment: a quantitative sensory testing study. *Pain.* 2016; 157(8):1799-809.
74. Zhuk A, Schiltenswolf M, Neubauer E. Long-term efficacy of multimodal pain therapy for chronic back pain. *Nervenarzt.* 2018; 89(5):546-51.
75. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350:h444.
76. Thoma R. Interdisciplinary multimodal pain therapy 2020: Appropriate structures and performance-related reimbursement. *Schmerz.* 2018; 32(1):1-4.
77. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (6):CD007612.
78. Irnich D. Den Rücken heilen - Der ganzheitliche Weg zur Selbstheilung. München: Irisiana Verlag; 2012. S. 112-113.
79. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018; 27(11):2791-803.
80. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(7):514-30.

81. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede DR, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006; 123(3):231-43.
82. Mackey IG, Dixon EA, Johnson K, Kong JT. Dynamic Quantitative Sensory Testing to Characterize Central Pain Processing. *J Vis Exp*. 2017; (120).
83. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015; 11(2):70-85.
84. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012; 153(6):1193-8.
85. Niesters M, Proto PL, Aarts L, Sarton EY, Drewes AM, Dahan A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*. 2014; 113(1):148-56.
86. Deutsche Ärztgesellschaft für Akupunktur e.V.. Historie. 2009 [www.daegfa.de].
87. Euro-Informationen. Gesetzliche Krankenkassen - Krankenkassen Leistungen - Alternative Heilmethoden - Akupunktur. 2019 [www.krankenkassen.de].
88. MacPherson H, Vertosick EA, Foster NE, Lewith G, Linde K, Sherman KJ, et al. The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: a meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain*. 2017; 158(5):784-93.
89. Mu J, Furlan AD, Lam WY, Hsu MY, Ning Z, Lao L. Acupuncture for chronic nonspecific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12:CD013814.
90. Birch S. A review and analysis of placebo treatments, placebo effects, and placebo controls in trials of medical procedures when sham is not inert. *J Altern Complement Med*. 2006; 12(3):303-10.
91. Lee JH, Choi TY, Lee MS, Lee H, Shin BC, Lee H. Acupuncture for acute low back pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2013; 29(2):172-85.
92. Wu MS, Chen KH, Chen IF, Huang SK, Tzeng PC, Yeh ML, et al. The Efficacy of Acupuncture in Post-Operative Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0150367.
93. Sun Y, Gan TJ, Dubose JW, Habib AS. Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2008; 101(2):151-60.
94. Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (11):CD003281.
95. Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12:CD012057.
96. Feng S, Han M, Fan Y, Yang G, Liao Z, Liao W, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29(1):57-62.
97. Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3:CD004046.
98. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, Yoon KH, Hee HT, Omar AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018; 11:1937-48.
99. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(1):55-9.
100. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci*. 1984; 7:309-38.
101. Irnich D, Beyer A. Neurobiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie. *Schmerz*. 2002; 16(2):93-102.

102. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci.* 1976; 19(11):1757-62.
103. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 1977; 121(2):368-72.
104. Ernst M, Lee MH. Influence of naloxone on electro-acupuncture analgesia using an experimental dental pain test. Review of possible mechanisms of action. *Acupunct Electrother Res.* 1987; 12(1):5-22.
105. Simmons MS, Oleson TD. Auricular electrical stimulation and dental pain threshold. *Anesth Prog.* 1993; 40(1):14-9.
106. Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, Kitaeff R, Gehrig JD. Evoked potential assessment of acupunctural analgesia: attempted reversal with naloxone. *Pain.* 1980; 9(2):183-97.
107. Chapman CR, Benedetti C, Colpitts YH, Gerlach R. Naloxone fails to reverse pain thresholds elevated by acupuncture: acupuncture analgesia reconsidered. *Pain.* 1983; 16(1):13-31.
108. Xie GX, Han JS, Holtt V. Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit. *Int J Neurosci.* 1983; 18(3-4):287-91.
109. Wu GC, Zhu J, Cao X. Involvement of opioid peptides of the preoptic area during electroacupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res.* 1995; 20(1):1-6.
110. He LF, Lu RL, Zhuang SY, Zhang XG, Pan XP. Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia. *Pain.* 1985; 23(1):83-93.
111. Zhou ZF, Du MY, Wu WY, Jiang Y, Han JS. Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphine-analgesia in the rabbit. *Sci Sin.* 1981; 24(8): 1166-78.
112. Vacca-Galloway LL, Naftchi NE, Arakawa K, Guan XM, Ai MK. Alterations of immunoreactive substance P and enkephalins in rat spinal cord after electroacupuncture. *Peptides.* 1985; 6 Suppl 1:177-88.
113. Pert A, Dionne R, Ng L, Bragin E, Moody TW, Pert CB. Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. *Brain Res.* 1981; 224(1):83-93.
114. Sjolund B, Terenius L, Eriksson M. Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand.* 1977; 100(3):382-4.
115. Hardebo JE, Ekman R, Eriksson M. Low CSF met-enkephalin levels in cluster headache are elevated by acupuncture. *Headache.* 1989; 29(8):494-7.
116. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci.* 2003; 26(1):17-22.
117. Xiang XH, Chen YM, Zhang JM, Tian JH, Han JS, Cui CL. Low- and high-frequency transcutaneous electrical acupoint stimulation induces different effects on cerebral mu-opioid receptor availability in rhesus monkeys. *J Neurosci Res.* 2014; 92(5):555-63.
118. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage.* 2009; 47(3):1077-85.
119. Stein C, Hassan AH, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(15):5935-9.
120. Coggeshall RE, Zhou S, Carlton SM. Opioid receptors on peripheral sensory axons. *Brain Res.* 1997; 764(1-2):126-32.
121. Zhang GG, Yu C, Lee W, Lao L, Ren K, Berman BM. Involvement of peripheral opioid mechanisms in electroacupuncture analgesia. *Explore (NY).* 2005; 1(5):365-71.

122. Chang FC, Tsai HY, Yu MC, Yi PL, Lin JG. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints. *J Biomed Sci.* 2004; 11(2):179-85.
123. Salzer I, Gantumur E, Yousuf A, Boehm S. Control of sensory neuron excitability by serotonin involves 5HT_{2C} receptors and Ca⁽²⁺⁾-activated chloride channels. *Neuropharmacology.* 2016; 110(Pt A):277-86.
124. Tsai HY, Lin JG, Inoki R. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Jpn J Pharmacol.* 1989; 49(2):181-5.
125. Kim SK, Park JH, Bae SJ, Kim JH, Hwang BG, Min BI, et al. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. *Exp Neurol.* 2005; 195(2):430-6.
126. Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, Shen XY, Li A, Xin J, et al. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes. *Br J Anaesth.* 2012; 109(2):245-52.
127. Choi JW, Kang SY, Choi JG, Kang DW, Kim SJ, Lee SD, et al. Analgesic effect of electroacupuncture on paclitaxel-induced neuropathic pain via spinal opioidergic and adrenergic mechanisms in mice. *Am J Chin Med.* 2015; 43(1):57-70.
128. White A, Cummings M, Filshie J. An introduction to western medical acupuncture. Edinburgh: Churchill Livingstone - Elsevier; 2011. S. 27-37
129. Melin C, Jacquot F, Dallel R, Artola A. Segmental disinhibition suppresses C-fiber inputs to the rat superficial medullary dorsal horn via the activation of GABAB receptors. *Eur J Neurosci.* 2013; 37(3):417-28.
130. Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G, Randic M. Low-frequency stimulation of afferent Delta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci.* 1997; 17(16):6483-91.
131. Sandkuhler J. Long-Lasting Analgesia following TENS and Acupuncture: Spinal Mechanisms beyond Gate Control. *Progress in Pain Research and Management.* 2000; 16.
132. Baeumler PI, Fleckenstein J, Benedikt F, Bader J, Irnich D. Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition--a randomized controlled trial. *Pain.* 2015; 156(11):2245-55.
133. Lu KW, Hsieh CL, Yang J, Lin YW. Effects of electroacupuncture in a mouse model of fibromyalgia: role of N-methyl-D-aspartate receptors and related mechanisms. *Acupunct Med.* 2017; 35(1):59-68.
134. Liu H, Zhang Y, Qi D, Li W. Downregulation of the spinal NMDA receptor NR2B subunit during electro-acupuncture relief of chronic visceral hyperalgesia. *J Physiol Sci.* 2017; 67(1):197-206.
135. Shan S, Qi-Liang MY, Hong C, Tingting L, Mei H, Haili P, et al. Is functional state of spinal microglia involved in the anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of electroacupuncture in rat model of monoarthritis? *Neurobiol Dis.* 2007; 26(3):558-68.
136. Liang Y, Qiu Y, Du J, Liu J, Fang J, Zhu J, et al. Inhibition of spinal microglia and astrocytes contributes to the anti-allodynic effect of electroacupuncture in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation. *Acupunct Med.* 2016; 34(1):40-7.
137. Tian GH, Tao SS, Chen MT, Li YS, Li YP, Shang HC, et al. Electroacupuncture Treatment Alleviates Central Poststroke Pain by Inhibiting Brain Neuronal Apoptosis and Aberrant Astrocyte Activation. *Neural Plast.* 2016.
138. Kim S, Zhang X, O'Buckley SC, Cooter M, Park JJ, Nackley AG. Acupuncture Resolves Persistent Pain and Neuroinflammation in a Mouse Model of Chronic Overlapping Pain Conditions. *J Pain.* 2018; 19(12):1384e1-e14.
139. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A₁ receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci.* 2010; 13(7):883-8.

140. Kashiba H, Ueda Y. Acupuncture to the skin induces release of substance P and calcitonin gene-related peptide from peripheral terminals of primary sensory neurons in the rat. *Am J Chin Med*. 1991; 19(3-4):189-97.
141. Wu ML, Xu DS, Bai WZ, Cui JJ, Shu HM, He W, et al. Local cutaneous nerve terminal and mast cell responses to manual acupuncture in acupoint LI4 area of the rats. *J Chem Neuroanat*. 2015; 68:14-21.
142. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, et al. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI--a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2012; 7(4):e32960.
143. Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, et al. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp*. 2007; 28(3):159-71.
144. Maeda Y, Kim H, Kettner N, Kim J, Cina S, Malatesta C, et al. Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture. *Brain*. 2017; 140(4):914-27.
145. Egorova N, Gollub RL, Kong J. Repeated verum but not placebo acupuncture normalizes connectivity in brain regions dysregulated in chronic pain. *Neuroimage Clin*. 2015; 9:430-5.
146. Li QQ, Shi GX, Xu Q, Wang J, Liu CZ, Wang LP. Acupuncture effect and central autonomic regulation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013.
147. Longhurst JC, Tjen ALS. Acupuncture regulation of blood pressure: two decades of research. *Int Rev Neurobiol*. 2013; 111:257-71.
148. Li A, Lao L, Wang Y, Xin J, Ren K, Berman BM, et al. Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med*. 2008; 8:20.
149. Eshkevari L, Permaul E, Mulrone SE. Acupuncture blocks cold stress-induced increases in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the rat. *J Endocrinol*. 2013; 217(1):95-104.
150. Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, Iles RK, Aslam M. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2009; 147(1-3):60-6.
151. Huang CS, Tsai YF. Somatosympathetic reflex and acupuncture-related analgesia. *Chin J Physiol*. 2009; 52(5 Suppl):345-57.
152. Mori H, Nishijo K, Kawamura H, Abo T. Unique immunomodulation by electro-acupuncture in humans possibly via stimulation of the autonomic nervous system. *Neurosci Lett*. 2002; 320(1-2):21-4.
153. Witt CM, Vertosick EA, Foster NE, Lewith G, Linde K, MacPherson H, et al. The Effect of Patient Characteristics on Acupuncture Treatment Outcomes: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 20,827 Chronic Pain Patients in Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain*. 2019; 35(5):428-34.
154. Wasan AD, Kong J, Pham LD, Kaptchuk TJ, Edwards R, Gollub RL. The impact of placebo, psychopathology, and expectations on the response to acupuncture needling in patients with chronic low back pain. *J Pain*. 2010; 11(6):555-63.
155. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*. 2007; 128(3):264-71.
156. Sherman KJ, Cherkin DC, Ichikawa L, Avins AL, Delaney K, Barlow WE, et al. Treatment expectations and preferences as predictors of outcome of acupuncture for chronic back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35(15):1471-7.
157. Kämpik G. *Propädeutik der Akupunktur*. Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH; 1988. S. 32, 253.
158. Zhang S, Mu W, Xiao L, Zheng WK, Liu CX, Zhang L, et al. Is deqi an indicator of clinical efficacy of acupuncture? A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013.

159. Wang K, Zhang R, Xiang X, He F, Lin L, Ping X, et al. Differences in neural-immune gene expression response in rat spinal dorsal horn correlates with variations in electroacupuncture analgesia. *PLoS One*. 2012; 7(8):e42331.
160. Huang C, Hu ZP, Jiang SZ, Li HT, Han JS, Wan Y. CCK(B) receptor antagonist L365,260 potentiates the efficacy to and reverses chronic tolerance to electroacupuncture-induced analgesia in mice. *Brain Res Bull*. 2007; 71(5):447-51.
161. Tang NM, Dong HW, Wang XM, Tsui ZC, Han JS. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain*. 1997; 71(1):71-80.
162. Chae Y, Park HJ, Hahm DH, Yi SH, Lee H. Individual differences of acupuncture analgesia in humans using cDNA microarray. *J Physiol Sci*. 2006; 56(6):425-31.
163. Zhang WT, Jin Z, Cui GH, Zhang KL, Zhang L, Zeng YW, et al. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res*. 2003; 982(2):168-78.
164. Brinkhaus B, Becker-Witt C, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture Randomized Trials (ART) in patients with chronic low back pain and osteoarthritis of the knee - design and protocols. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2003; 10(4):185-91.
165. Grossman SA, Sheidler VR, McGuire DB, Geer C, Santor D, Piantadosi S. A comparison of the Hopkins Pain Rating Instrument with standard visual analogue and verbal descriptor scales in patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992; 7(4):196-203.
166. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005; 113(1-2):9-19.
167. Mucke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tolle T, et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz*. 2016.
168. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016; 17(9 Suppl):T10-20.
169. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmuhlen J, Hüge V, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*. 2011; 152(3):548-56.
170. Kohlmann T, Raspe H. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbh-R). *Rehabilitation (Stuttg)*. 1996; 35(1):I-VIII.
171. Roesel I, Kohlmann T, Raspe H. Zur Messung der Funktionskapazität bei Rückenschmerzpatienten in der Rehabilitation: ein Vergleich standardisierter Fragebogen. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1996; 35(2):103-8.
172. Rolke R, Andrews K, Magerl W, Treede RD. QST Quantitative Sensorische Testung Handlungsanweisung für den Untersucher. Mannheim: Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz; 2010.
173. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006; 10(1):77-88.
174. Zucker NA, Tsodikov A, Mist SD, Cina S, Napadow V, Harris RE. Evoked Pressure Pain Sensitivity Is Associated with Differential Analgesic Response to Verum and Sham Acupuncture in Fibromyalgia. *Pain Med*. 2017; 18(8):1582-92.
175. Cuignet O, Pirlot A, Ortiz S, Rose T. The effects of electroacupuncture on analgesia and peripheral sensory thresholds in patients with burn scar pain. *Burns*. 2015; 41(6): 1298-305.

176. Moore RL, Clifford AM, Moloney N, Doody C, Smart KM, O'Leary H. The Relationship Between Clinical and Quantitative Measures of Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2020; 36(5):336-43.
177. Aoyagi K, He J, Nicol AL, Clauw DJ, Kluding PM, Jernigan S, et al. A Subgroup of Chronic Low Back Pain Patients With Central Sensitization. *Clin J Pain*. 2019; 35(11):869-79.
178. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ, Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2003; 102(1-2):87-95.
179. Starkweather AR, Ramesh D, Lyon DE, Siangphoe U, Deng X, Sturgill J, et al. Acute Low Back Pain: Differential Somatosensory Function and Gene Expression Compared With Healthy No-Pain Controls. *Clin J Pain*. 2016; 32(11):933-9.
180. McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain*. 2019; 160(12):2866-76.
181. Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Med Hypotheses*. 2009; 73(4):470-2.
182. Normand E, Potvin S, Gaumont I, Cloutier G, Corbin JF, Marchand S. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(2):219-24.
183. Gerhardt A, Eich W, Janke S, Leisner S, Treede RD, Tesarz J. Chronic Widespread Back Pain is Distinct From Chronic Local Back Pain: Evidence From Quantitative Sensory Testing, Pain Drawings, and Psychometrics. *Clin J Pain*. 2016; 32(7):568-79.
184. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001; 94(2):149-58.
185. Kohlmann T, Deck R, Klockgether R, Raspe H, Brockow T, Engster M. Rückenschmerzen in der Lübecker Bevölkerung - Syndrome, Krankheitsverhalten und Versorgung. Abschlußbericht. Institut für Sozialmedizin, Lübeck. 1994.
186. He D, Bo Veiersted K, Hostmark AT, Ingulf Medbo J. Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study. *Pain*. 2004; 109(3):299-307.
187. Pérez-Palomares S, Oliván-Blazquez B, Magallón-Botaya R, De-La-Torre-Beldarraín M, Gaspar-Calvo E, Romo-Calvo L, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation versus dry needling: Effectiveness in the treatment of chronic low back pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2010; 18(1):23-30.
188. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain*. 2014; 155(4):663-5.
189. Witt CM, Schutzler L, Ludtke R, Wegscheider K, Willich SN. Patient characteristics and variation in treatment outcomes: which patients benefit most from acupuncture for chronic pain? *Clin J Pain*. 2011; 27(6):550-5.
190. Sarlani E, Garrett PH, Grace EG, Greenspan JD. Temporal summation of pain characterizes women but not men with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2007; 21(4):309-17.
191. George SZ, Wittmer VT, Fillingim RB, Robinson ME. Sex and pain-related psychological variables are associated with thermal pain sensitivity for patients with chronic low back pain. *J Pain*. 2007; 8(1):2-10.
192. Graven-Nielsen T, Vaegter HB, Finocchietti S, Handberg G, Arendt-Nielsen L. Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. *Pain*. 2015; 156(11):2193-202.

193. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain*. 1998; 75(1):121-7.
194. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24(4):485-501.
195. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain*. 2000; 4(1):24-30.
196. Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpaa M, Hansson P, et al. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain*. 2016; 157(3):750-8.
197. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. 2013; 93(3):1207-46.
198. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Deutschland: Springer-Verlag GmbH; 2019. S. 205.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den teilnehmenden Patienten bedanken, die diese Studie ermöglicht haben. Ich danke ihnen für ihre Zeit, ihre Freundlichkeit und ihr Interesse an der Akupunktur.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Petra Bäumler und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dominik Irnich für ihre uneingeschränkte Unterstützung bei der Studienplanung, Studiendurchführung und Verfassung der Arbeit herzlich bedanken. Ich danke ihnen für die hervorragende Betreuung, für ihre Geduld, Flexibilität und für die hilfreichen Ratschläge und Korrekturen.

Vielen Dank auch an die zahlreichen Mitarbeiter der Interdisziplinären Schmerzambulanz, die an der Studie mitgewirkt haben. Speziell danke ich den Akupunkteuren, die durch ihre Akupunktur-Expertise die Studie ermöglicht und ihr Wissen mit mir geteilt haben (Herr Prof. Dr. Dominik Irnich, Frau Dr. Barbara Jopen-Wolff, Frau Dr. Imogen Lenhart, Frau Dr. Ana Moreira-Tiplt, Frau Maria Durand, Frau Dr. Franziska Portzky, Frau Dr. Svenja Przybylksi). Außerdem danke ich den ärztlichen Kollegen, die sich für die Eingangsuntersuchung Zeit genommen haben (Herr Prof. Dr. Dominik Irnich, Frau Dr. Ana Moreira-Tiplt, Herr PD Dr. Martin Weigl, Herr Dr. Maximilian Köhler, Herr Dr. Hugo Rädler, Frau Dr. Anne Stumvoll, Frau Dr. Ingeborg Biener, Frau Dr. Heike Kunze-Kronawitter). Ein herzliches Dankeschön an Frau Erika Weber und Christina Deisenrieder für ihre Unterstützung bei organisatorischen Problemen.

Meinen Kommilitoninnen Anna Brenske und Luise Möhring danke ich für deren Hilfsbereitschaft und der schönen Gesellschaft. Meinem Freund Manuel danke ich für seine Geduld und motivierenden Worte. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion.

Appendix

- I) Dokumentationsbogen zur Erhebung von Patientendaten**
- II) Patienteninformation und Einverständniserklärung**
- III) Ethikvotum in Kopie**
- IV) Eidesstattliche Versicherung**

I) Dokumentationsbogen zur Erhebung von Patientendaten

Untersuchungstermin 1

Datum:

Patienten-ID:

Geburtsdatum:
Tag Monat Jahr

Geschlecht:
m w

Beginn der chronischen Schmerzen:
Monat Jahr

Dominante Hand:
R L

Medikation:

Medikament 1	Name	Dosis	Häufigkeit
Medikament 2	Name	Dosis	Häufigkeit
Medikament 3	Name	Dosis	Häufigkeit

Zeitliche Schmerzsumation NRS (0 – 100):

	Kontrollareal (dominante Hand)		Schmerzareal	
	1 x	10 x	1 x	10 x
1				
2				
3				

Pin-Prick: KA 128 mN 256 mN 512 mN
SA 128 mN 256 mN 512 mN

AkuWUPII – CRF

Untersuchungstermin 2

Datum:

- vor 1. Akupunktur -

Patienten-ID:

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH-R)				
In den folgenden zwölf Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.				
Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (wir meinen in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft.				
Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:				
[1]	„Nein oder nur mit fremder Hilfe“	Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilfsführen		
[2]	„Ja, aber mit Mühe“	Sie haben dabei Schwierigkeiten, z. B. Schmerzen, es dauert länger oder Sie müssen sich dabei abstützen		
[3]	„Ja“	Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeit au		
Bitte beantworten Sie jede Frage		Nein oder nur mit fremder Hilfe	Ja, aber mit Mühe	Ja
1.	Können Sie sich strecken, um z. B. ein Buch von einem hohen Schrank oder Regal zu holen?	[1]	[2]	[3]
2.	Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. vollen Wassereimer oder Koffer hochheben und 10 m weit tragen)?	[1]	[2]	[3]
3.	Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	[1]	[2]	[3]
4.	Können Sie sich bücken, um einen leichten Gegenstand (z. B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufzuheben?	[1]	[2]	[3]
5.	Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	[1]	[2]	[3]
6.	Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	[1]	[2]	[3]
7.	Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z. B. in einer Warteschlange)?	[1]	[2]	[3]
8.	Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	[1]	[2]	[3]
9.	Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	[1]	[2]	[3]
10.	Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z. B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	[1]	[2]	[3]
11.	Können Sie einen schweren Gegenstand (z. B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	[1]	[2]	[3]
12.	Können Sie 100 m schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus noch zu erreichen?	[1]	[2]	[3]
FFbH-R © 1989 Kohlmann & Raspe				

AkuWUPII – CRF

Seite 2

Untersuchungstermin 2

Datum:

Patienten-ID:

- vor 1. Akupunktur –

2. Querfinger des Patienten (cm):

Schmerzlokalisierung: L1 L2 L3 L4 L5 Rechts Links

Schmerzintensität VAS (0 – 100):

Momentane Schmerzintensität:

Schmerzintensität während der letzten Woche:

Druckschmerzschwelle im Schmerzareal (kg):

1	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>

- nach 1. Akupunktur -

Schmerzintensität VAS (0 – 100):

Momentane Schmerzintensität:

Druckschmerzschwelle im Schmerzareal (kg):

1	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>

Akupunkturbehandlung ____

Datum:

Therapeut: _____

Patienten-ID:

Maximal 20 Nadeln!!

Lokale Punkte: mind. 4 bilateral (insg. 8)

Distale Punkte: mind. 2 bilateral (insg. 4)

Punkte	Links	Rechts	Nadel	Elektr.
BL 20				
BL 21				
BL 22				
BL 23				
BL 24				
BL 25				
BL 26				
BL 27				
BL 28				
BL 29				
BL 30				
BL 31				
BL 32				
BL 33				
BL 34				
BL 50				
BL 51				
BL 52				
BL 53				
BL 54				
GB 30				
DU 3				
DU 4				
DU 5				
DU 6				
EX-B-2				
EX-B-9				

Punkte	Links	Rechts	Nadel	Elektr.
SI 3				
BL 40				
BL 60				
BL 62				
KID 3				
KID 7				
GB 31				
GB 34				
GB 41				
LIV 3				
DU 14				
DU 20				

Mikrosystempunkte: frei wählbar

Punkte	Links	Rechts	Nadel	Elektr.

Weitere Körperpunkte: frei wählbar

Punkte	Links	Rechts	Nadel	Elektr.

Pseudoradikuläre Symptomatik:

Ja

Nein

Wenn ja, 2 weitere lokale Punkte...

Punkte	Links	Rechts	Nadel	Elektr.

Unerwünschte Nebenwirkungen: _____

Untersuchungstermin 3

Datum:

Patienten-ID:

- 1 Woche nach 10. Akupunktur -

Schmerzintensität VAS (0 – 100):

Schmerzintensität während der letzten Woche:

Druckschmerzschwelle im Schmerzareal (kg):

1	
2	
3	

Untersuchungstermin 3

Datum:

Patienten-ID:

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH-R)				
In den folgenden zwölf Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.				
Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (wir meinen in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft.				
Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:				
[1]	„Nein oder nur mit fremder Hilfe“	Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft/führen		
[2]	„Ja, aber mit Mühe“	Sie haben dabei Schwierigkeiten, z. B. Schmerzen, es dauert länger oder Sie müssen sich dabei abstützen		
[3]	„Ja“	Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeit au		
Bitte beantworten Sie jede Frage		Nein oder nur mit fremder Hilfe	Ja, aber mit Mühe	Ja
1.	Können Sie sich strecken, um z. B. ein Buch von einem hohen Schrank oder Regal zu holen?	[1]	[2]	[3]
2.	Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. vollen Wassereimer oder Koffer hochheben und 10 m weit tragen)?	[1]	[2]	[3]
3.	Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	[1]	[2]	[3]
4.	Können Sie sich bücken, um einen leichten Gegenstand (z. B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufzuheben?	[1]	[2]	[3]
5.	Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	[1]	[2]	[3]
6.	Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	[1]	[2]	[3]
7.	Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z. B. in einer Warteschlange)?	[1]	[2]	[3]
8.	Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	[1]	[2]	[3]
9.	Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	[1]	[2]	[3]
10.	Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z. B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	[1]	[2]	[3]
11.	Können Sie einen schweren Gegenstand (z. B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	[1]	[2]	[3]
12.	Können Sie 100 m schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus noch zu erreichen?	[1]	[2]	[3]
FFbH-R © 1989 Kohlmann & Raspe				

AkuWUPII – CRF

Seite 6

II) Patienteninformation und Einverständniserklärung



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

Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation) – eine prospektive Kohortenstudie

**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



Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte(r) Patient(in),

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie zur Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (*temporal summation*, zu Deutsch zeitliche Schmerzsummation).

Es ist bereits wissenschaftlich erwiesen, dass Kreuzschmerzen mit Akupunktur erfolgreich behandelt werden können. Die Mehrheit der Patienten spricht gut auf die Akupunktur an, ein gewisser Anteil aber nur wenig. Unser Team der Interdisziplinären Schmerzzambulanz am Campus Innenstadt des Klinikums der LMU München erforscht, wie man schon vorab feststellen kann, bei welchen Patienten die Akupunktur gut wirkt.

In dieser Studie untersuchen wir, ob die Empfindlichkeit gegenüber wiederholten leicht schmerzhaften Reizen die Wirksamkeit der Akupunktur bei schon lange bestehenden, also chronischen, Kreuzschmerzen vorhersagen kann.

Im Teil 1 der Studie wird die Wirkung der Akupunktur direkt nach einer einzigen Behandlung untersucht. In Teil 2 der Studie betrachten wir die Wirkung einer Akupunkturserie von insgesamt 10 Behandlungen. Ob eine Teilnahme an Teil 1 oder an beiden Teilen der Studie erfolgt, richtet sich ausschließlich nach den Untersuchungsergebnissen, die am ersten Studientag erhoben werden.

Bei den Messungen im Rahmen der Studie kommen ausschließlich standardisierte und auch zur klinischen Diagnostik verwendete Instrumente zum Einsatz, die im Folgenden noch genauer beschrieben werden. Diese sind nicht invasiv, sprich die Haut wird nicht verletzt.

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Version 3 – 19.10.18

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

**Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch.
In einem persönlichen Gespräch klären wir gerne alle offenen Fragen.**

Ablauf der Studie

Zunächst erfolgt eine Eingangsuntersuchung in der von ärztlicher Seite festgestellt wird, ob Sie für die Studie geeignet sind.

Teil 1 der Studie

Sofern Sie sich mit Ihrer Unterschrift am Ende dieses Dokuments zur Teilnahme an unserer Studie bereit erklärt haben, vereinbaren wir die Termine für die Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber wiederholten Nadelreizen und für eine Akupunkturbehandlung. Beides kann auch am gleichen Tag wie die Eingangsuntersuchung stattfinden.

Vor der Akupunkturbehandlung werden Sie gebeten, Ihre aktuelle Schmerzstärke und die durchschnittliche Schmerzstärke in der letzten Woche anzugeben und einen Fragebogen über die Einschränkungen durch die Kreuzschmerzen im Alltag auszufüllen. Außerdem wird Ihre Empfindlichkeit gegenüber Druck am Schmerzort, also am unteren Rücken, bestimmt. Direkt im Anschluss an die Akupunkturbehandlung wird die momentane Schmerzstärke und die Druckschmerzhaftigkeit erneut gemessen.

Teil 2 der Studie

Wenn Ihre Empfindlichkeit gegenüber wiederholten Nadelreizen außerhalb eines bestimmten Wertebereichs liegt, dann ist die Studienteilnahme nach Teil 1 beendet.

Wenn Ihre Empfindlichkeit gegenüber wiederholten Nadelreizen innerhalb dieses Wertebereichs liegt, dann folgt Teil 2 der Studie. Es werden 9 weitere Termine für eine Akupunkturbehandlung vereinbart; maximal drei pro Woche. Eine Woche nach der Behandlungsserie erfolgt ein letzter Untersuchungstermin, bei dem Sie erneut gebeten werden die Stärke Ihrer Schmerzen während der letzten Woche einzuschätzen und Angaben zu den schmerzbedingten Einschränkungen im Alltag in einem Fragebogen zu machen. Auch Ihre Empfindlichkeit gegenüber Druck am unteren Rücken wird bestimmt.

Ob Sie nur an Teil 1 oder an beiden Teilen der Studie teilnehmen richtet sich ausschließlich nach den Untersuchungsergebnissen. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie ist folglich Ihre Bereitschaft an beiden Teilen der Studie teilzunehmen.

Zeitlicher Aufwand

Die Eingangsuntersuchung vor Studieneinschluss dauert ca. 30 Minuten.

Teil 1 der Studie nimmt insgesamt 2 Stunden in Anspruch, wahlweise an einem oder aufgeteilt auf zwei Tage. In Teil 2 der Studie kommen 9 Behandlungstermine à 45 Minuten und eine Abschlussuntersuchung von ca. 30 Minuten hinzu.

Patientenvergütung

Für die Teilnahme am Teil 1 der Studie erhalten Sie 40,-Euro.

Werden Sie auch Teil 2 der Studie zugeordnet, so werden 85,-Euro ausgezahlt.

Wenn Sie zur ärztlichen Eingangsuntersuchung erschienen sind, aber nicht die Einschlusskriterien erfüllen, dann erhalten Sie 10,- Euro für die entstandenen Umstände. Voraussetzung für die Auszahlung ist Ihr Erscheinen zu den vereinbarten Terminen.

Ärztliche Eingangsuntersuchung

Eingangs werden Sie von einem(r) Arzt/Ärztin der Interdisziplinären Schmerzzambulanz am Klinikum der LMU München untersucht. Hierbei wird festgestellt, ob eine Linderung Ihrer Schmerzen durch die Behandlung einer spezifischen Ursache zu erwarten wäre, oder ob es sich bei Ihnen um den häufigen Fall sogenannter nicht-spezifischer, das heißt funktioneller, Kreuzschmerzen handelt. Dies ist Voraussetzung für die Studienteilnahme. Hierzu bringen Sie bitte alle Vorbefunde mit, z.B. CT-, MRT- und Röntgenbilder sowie Befunde von anderen Ärzten, die Ihre Kreuzschmerzen betreffen. Sie werden auch zu anderen bestehenden Erkrankungen befragt, um zu klären, ob andere medizinische Gründe Ihrer Teilnahme an der Studie ausschließen. Zum Schluss erhalten Sie eine Empfehlung zur weiteren Therapie oder gegebenenfalls zu diagnostischen Maßnahmen.

Wenn Sie sich bereits bei uns in Behandlung befinden, entfällt die Eingangsuntersuchung gegebenenfalls.

Allgemeine Informationen zur Akupunktur

Die Akupunktur ist ein sehr altes Verfahren der Traditionell Chinesischen Medizin, bei dem durch eine Behandlung bestimmter Orte (Akupunkturpunkte) mit Nadeln therapeutische Effekte erzielt werden. Ihnen werden an maximal 20 Akupunkturpunkten dünne Nadeln gesetzt, die dann 25 Minuten in der Haut verbleiben. In dieser Studien sind dem(r) Akupunkturarzt/-ärztin bestimmte Punkte vorgegeben, die sich in wissenschaftlichen Studien als besonders wirksam erwiesen haben. Zusätzlich sind weitere Punkte frei wählbar.

Sie spüren manchmal einen Einstich der Nadeln und die Manipulation. Selten ist dies aber schmerzhaft.

Mögliche Nebenwirkungen durch die Akupunktur

Insgesamt sind wenige Nebenwirkungen durch die Akupunkturbehandlung zu erwarten. Die Akupunktur kann durch Aktivierung des vegetativen Nervensystems Wärmegefühl oder Schwitzen auslösen. Durch die Behandlung wird oft eine Entspannung und Müdigkeit hervorgerufen. Eine lokale Infektion ist sehr selten möglich. Eine Übertragung ansteckender Erkrankungen wie z.B. Hepatitis oder HIV ist ausgeschlossen, da Einmalmaterialien (sterile Nadeln) benutzt werden. Kleinere Blutungen und kleine blaue Flecke (Hämatome) können vorkommen. Nur bei unsachgemäßer Anwendung kann es zu Nervenirritationen oder Verletzung innerer Organe kommen. In dieser Studie werden Sie nur von langjährig ausgebildeten ärztlichen Akupunkteuren behandelt.

Sie werden wiederholt aufgefordert werden, uns alle Ihnen auffallende Besonderheiten im Anschluss an die Akupunkturbehandlungen mitzuteilen.

Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber wiederholten Nadelreizen

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber wiederholten Nadelreizen werden sogenannte Pin-Prick-Stimulatoren verwendet. Diese Pin-Prick-Stimulatoren bestehen aus stumpfen Nadeln, die an kleinen Bleigewichten befestigt sind und in einem Metallzylinder geführt werden. Mittels dieser Pin-Prick-Stimulatoren werden Ihnen schwache Nadelreize einer definierten Kraft (256mN) gesetzt. Diese verursachen erfahrungsgemäß das Gefühl eines leichten „Pikens“. Eine Hautverletzung ist dabei nicht zu befürchten. Die Pin-Prick-Stimulatoren sind nach dem Deutschen Medizinproduktegesetz zugelassen und werden routinemäßig in neurologischen und schmerztherapeutischen Untersuchungen eingesetzt.

Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber Druck

Man weiß, dass eine Verbesserung der Empfindlichkeit gegenüber Druck an der Stelle, wo der Kreuzschmerz besteht, ein gutes Maß für den Erfolg von Therapien ist. Daher erheben wir in dieser Studie die Akupunkturwirkung nicht nur anhand Ihrer Angaben zur Schmerzstärke und Einschränkung im Alltag sondern auch anhand der sogenannten Druckschmerzschwelle. Diese wird mit einem Druckmessgerät ermittelt, dessen 1 cm² großer, runder Stempel auf die Haut gedrückt wird. Der Druck wird gleichmäßig gesteigert, bis Sie dies als schmerzhaft empfinden. Dann wird die Messung sofort beendet. Diese Messung ist ebenfalls Teil von neurologischen und schmerztherapeutischen Routineuntersuchungen.

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.

Bin ich geeignet für die Studie?

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

- Sie leiden seit mindestens 3 Monaten unter Schmerzen des unteren Rückens.
- Sie wurden noch nicht am Rücken operiert.
- Sie sind zwischen 18 und 50 Jahren alt.
- Sie besitzen gute Sprachkenntnisse in Deutsch.
- Sie leiden aktuell nicht unter einer Erkältung oder akuten Entzündung.
- Sie haben keine Schmerzen an den Händen.
- Sie leiden nicht unter Rheuma, einer Autoimmunerkrankung, einer Nervenkrankheit oder Krebs.
- Sie leiden oder litten auch in der Vergangenheit nicht unter schweren Depressionen oder in ausgeprägter Weise unter anderen psychischen Erkrankungen.
- 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.
- Bei Ihnen wurde in den letzten 6 Monaten keine Akupunkturbehandlung durchgeführt.

Information zur Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Studie 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 Studie verursacht werden können. Die Versicherung wurde für Sie abgeschlossen bei:

ECCLESIA mildenberger HOSPITAL GmbH
Klingenbergstr. 4
32758 Detmold
Tel.: +49 (0) 05231 6030
Probanden-Versicherung Nr.: 391 3053703026
Wege-Unfall-Versicherung Nr.: 50074656708

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, und Prüfer ist die wissenschaftliche Mitarbeiterin Frau Dr. Petra Bäuml, Interdisziplinäre Schmerzambulanz am Campus Innenstadt, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der LMU München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München.

Die Untersuchungen werden auch von anderen Mitarbeitern der Interdisziplinären Schmerzambulanz am Campus Innenstadt durchgeführt, die entsprechend in die Untersuchungsmethoden eingewiesen sind.

Ort der Studiendurchführung

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

Kontakt

Tel.: 089-4400-57508 oder 0176-53708025
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.

Die Weitergabe der Daten erfolgt lediglich zum Zwecke des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns. Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet. Sie können jederzeit Auskunft über die Sie betreffenden Daten erhalten sowie deren Löschung verlangen. Der Anspruch auf Löschung entfällt, sofern Ihre Daten für wissenschaftliche Forschung erforderlich sind und die Löschung deren Ziele unmöglich macht oder ernsthaft beeinträchtigt.

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

PD Dr. med. Dominik Irnich (Hauptverantwortlicher Prüfer), Dr. rer. biol. hum. Petra Bäumler (Datenverarbeitung) sowie deren Stellvertreter. Die Unterlagen werden in der Interdisziplinären Schmerzambulanz des Klinikums der LMU München, Schillerstr. 45-47, 80336 München bis zum März 2029 aufbewahrt und verwendet. 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.

Bei datenschutzrechtlichen Fragen wenden Sie sich bitte zunächst an Ihren Prüfer. Sollte dieser Ihnen nicht weiterhelfen können, können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Klinikums der Universität München wenden:

Behördlicher Datenschutzbeauftragter
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstr. 8, 80336 München
E-Mail: datenschutz@med.uni-muenchen.de

Darüber hinaus haben Sie das Recht bei der Datenschutz-Aufsichtsbehörde Beschwerde einzulegen.

Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz (BayLfD)

Postanschrift: Postfach 22 12 19, 80502 München

Hausanschrift: Wagnmüllerstr. 18, 80538 München

Tel.: 089 212672-0

Fax: 089 212672-50

Studientitel:

**Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation)
– eine prospektive Kohortenstudie**

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme:

„Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.“

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

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

Name des/r Patienten/in in Druckbuchstaben

Datum, Ort

Unterschrift des/r Patienten/in

Datum, Ort

Unterschrift der/s aufklärenden Prüfers/in

III) Ethikvotum in Kopie



Ethikkommission · Pettenkofenstr. 8 · 80336 München

PD Dr. Dominik Irnich
Klinik für Anaesthesiologie
Interdisziplinäre Schmerzambulanz
Pettenkofenstr. 8a
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkofenstr. 8a
D-80336 München

18.09.2018 Hb/ck

Projekt Nr: **18-583** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation) – eine prospektive Kohortenstudie
Antragsteller: PD Dr. Dominik Irnich, Klinik für Anaesthesiologie, Interdisziplinäre Schmerzambulanz, Pettenkofenstr. 8a, 80336 München

Sehr geehrter Herr Dr. Irnich,

der Antrag zur o.g. Studie wurde auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen entsprechend § 15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts beraten.

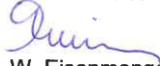
Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern. Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 26 BayDSG nicht ersetzt.

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. A. Holstegge, Prof. Dr. Huber, Prof. Dr. V. Kläuss, Dr. F. Kohlmayer, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzi, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, PD Dr. Dr. H. Mückter, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR ORTHOPÄDIE,
PHYSIKALISCHE MEDIZIN UND REHABILITATION



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

Ethikkommission beider
Medizinischen Fakultät
der LMU München
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

**Interdisziplinäre
Schmerzambulanz
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



Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 08.01.2019

Projekt-Nr.: 18-583

Titel: „Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation) - eine prospektive Kohortenstudie“ (Studienkürzel: AkuWUPII)

Sehr geehrter Herr Prof. Eisenmenger,
Sehr geehrte Damen und Herren der Ethikkommission,

Bezugnehmend auf die oben genannte Studie möchten wir Sie über folgende Ergänzungen in den Studienunterlagen informieren:

- 1) Um Übertragungseffekte zu vermeiden, werden keine Patienten eingeschlossen, die in den letzten sechs Monaten eine Akupunkturbehandlung erhalten haben. Dies wird nun im Studienprotokoll und in der Patienteninformation explizit benannt.
- 2) Der Dokumentation der Schmerzlokalisierung, des Ortes und der Stimulationsstärke bei der Bestimmung der temporalen Schmerzsummation sowie der Akupunkturbehandlung wurde im Clinical Record File konkretisiert.

Die Änderungen sind in den beigegeführten Dokumenten gelb markiert. Falls bei der Prüfung des Amendments Fragen auftauchen, stehen meine Mitarbeiter und ich Ihnen gerne für Rückfragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Dominik Irnich
Weiter der Interdisziplinären Schmerzambulanz
Campus Innenstadt
Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der LMU München

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Version 2.1 – 08.10.13

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



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

PD Dr. Dominik Irnich
Klinik für Anaesthesiologie
Interdisziplinäre Schmerzambulanz
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Ansprechpartner:
Dr. Monika Balzer-Geldsetzer

Telefon: 089-4400 55190
E-Mail:
monika.balzergeldsetzer@med.uni-muenchen.de
30.01.2019/Hb/mbg

Projekt Nr: **18-583** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Nachträgliche Änderungen;

Studientitel: Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation) – eine prospektive Kohortenstudie
Antragsteller: PD Dr. Dominik Irnich, Klinik für Anaesthesiologie, Interdisziplinäre Schmerzambulanz, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Sehr geehrter Herr Dr. Irnich,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 21.01.2019 auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen geprüft.

Es bestehen keine Bedenken gegen die geplanten Änderungen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:

Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. S. Bäck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. R. M. Huber, Prof. Dr. V. Klaus, Dr. F. Kohlmayer, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenz, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, PD Dr. Dr. H. Mückter, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

IV) Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Schäfer, Margherita

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prädiktion der Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen
anhand eines sensorischen Parameters der zentralen Sensibilisierung (temporal summation) -
eine prospektive Kohortenstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkennt-
nisse, 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, 17.02.2023

Ort, Datum

Margherita Schäfer

Unterschrift Doktorandin/Doktorand