Aus der Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Sensorische Testungen zur Charakterisierung chronischer Schmerzerkrankungen und der Effekte nicht-medikamentöser Schmerztherapieverfahren

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Experimentelle Anaesthesiologie

vorgelegt von

Dr. biol. hum. Petra Iris Bäumler, MSc, MPH

2025

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung zur kumulativen Habilitationsschrift 2

1. Hintergrund 2
2. Fragestellungen 4
3. Methodik und Ergebnisse der Einzelstudien 5
   - 3.1 Somatosensorisches Profil bei akutem Herpes Zoster (AHZ) und Prädiktoren für postherpetische Neuralgie (PHN) 5
   - 3.2 Neuropathische Schmerzkomponente chronischer Muskelschmerzen bei Patienten mit myotoner Dystrophie (DM) des Typs 1 und des Typs 2 8
   - 3.3 Zusammenhang einer gesteigerten Thermogrill-Illusion (TGI) beim Fibromyalgiesyndrom (FMS) mit starker und aversiver Kälteempfindung sowie erhöhter zeitlicher Schmerzsummation (TS) 10
   - 3.4 Effekte der Akupunktur auf die sensorische Empfindung: eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse 12
   - 3.5 Segmentale Inhibition vermittelt die Effekte der Akupunktur auf die Druckschmerzschwelle – eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) 14
   - 3.6 Einfluss zentraler Sensibilisierung auf die klinische Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzen 16
   - 3.7 Überprüfung des Zusammenhangs einer gesteigerten zeitlichen Schmerzsummation (TS) mit dem Ansprechen auf Akupunktur an Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen 19
4. Schlussfolgerungen und Ausblick 21
5. Zusammenfassung 23
6. Referenzen 25

Referenzierte eigene Originalpublikationen 28

Danksagung 29

Genderhinweis: *Gemäß § 22 Abs. 5 der Allgemeinen Geschäftsordnung für die Behörden des Freistaats Bayern (AGO) wird im folgenden Text das generische Maskulinum verwendet.*

Zusammenfassung zur kumulativen Habilitationsschrift

Sensorische Testungen zur Charakterisierung chronischer Schmerzerkrankungen und der Effekte nicht-medikamentöser Schmerztherapieverfahren

1. Hintergrund

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“, so die Definition der *International Association for the Study of Pain* [1]. Die Schmerzempfindung wird vom nozizeptiven System als Teil des somatosensorischen Systems vermittelt. Die Schmerzbewertung in affektiven Gehirnzentren gibt dem Bewusstseinszustand Schmerz seinen subjektiven Charakter [2,3]. Akute Schmerzen zeigen bestehende oder drohende Verletzungen an. Im Gegensatz dazu lassen chronische Schmerzen diese Warnfunktion nicht erkennen und haben einen eigenen Krankheitswert [4]. Sie bedeuten für Betroffene eine hohe Krankheitslast und für die Gesellschaft immense sozioökonomische Kosten [5,6].

Die Chronifizierung von Schmerzen resultiert aus einem engen Wechselspiel zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren. Repetitive nozizeptive Reize ausgelöst durch Verletzungen, Entzündungen und Nervenschädigungen können zu Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem führen. Dieser Vorgang wird als neuronale Plastizität bezeichnet und betrifft die sensorische wie auch die affektive Schmerzverarbeitung. Auch nicht-nozizeptive Anteile des somatosensorischen Systems können betroffen sein. Der Begriff neuronale Plastizität inkludiert deshalb Mechanismen wie eine gesteigerte oder verminderte Erregbarkeit von Neuronen, eine Steigerung der synaptischen Übertragung, eine verminderte endogene Schmerzkontrolle sowie veränderte Aktivierung und Konnektivität der schmerzverarbeitenden Hirnzentren. Je nachdem welche Nervenfasertypen und welche Anteile im peripheren und zentralen Nervensystem betroffen sind, verändert sich die somatosensorische Empfindung. (zusammengefasst in [4])

Eine Quantifizierung der verschiedenen Veränderungen der somatosensorischen Empfindung durch die quantitativ sensorische Testung (QST) erlaubt Rückschlüsse darüber, ob und welche Veränderungen des Nervensystems vorliegen [7]. Zu den Verfahren der QST zählen die Bestimmung von mechanischen und thermischen Schmerz-, Schmerztoleranz- und Detektionsschwellen sowie die Quantifizierung von Empfindungsänderungen während repetitiver Reizung oder gleichzeitiger beziehungsweise subsequenter Applikation verschiedener Reize. Standardisierte Testabfolgen ermöglichen die Erstellung von somatosensorischen Profilen für einzelne Patienten sowie für umschriebene Patientengruppen [8]. Der Deutsche Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz (DFNS) hat eine solche standardisierte Testbatterie entwickelt, die Eingang in die klinische Diagnostik gefunden hat [9]. Tabelle 1 listet die 13 dabei quantifizierten QST-Parameter und führt deren Abkürzungen ein. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist stets zu beachten, dass Veränderungen einzelner QST-Parameter auf verschiedenen Mechanismen beruhen können [10]. Einschränkungen in der Detektionsfähigkeit thermischer und mechanischer Reize (gesteigerte Detektionsschwellen) werden als Minuszeichen (*loss of function*) oder Hypästhesie bezeichnet und deuten auf eine reduzierte Funktion peripherer Afferenzen hin. Einige Beobachtungen sprechen allerdings dafür, dass auch Veränderungen in der zentralen Reizverarbeitung die Detektionsschwellen beeinflussen können. Bei gesteigerten Schmerzantworten (reduzierte Schmerzschwellen) spricht man von Pluszeichen (*gain of function*) oder Hyperalgesie. Diese kann sowohl eine Sensibilisierung peripherer Afferenzen, insbesondere bei Hitzehyperalgesie, als auch zentrale Sensibilisierungsmechanismen, insbesondere bei mechanischer Hyperalgesie, dynamisch mechanischer Allodynie, paradoxer Hitzeempfindungen und gesteigerter zeitlicher Schmerzsummation, anzeigen. Darüber hinaus existieren weitere QST-Methoden, die spezielle Aspekte der somatosensorischen Empfindung erfassen. Die konditionierte Schmerzmodulation gilt zum Beispiel als Maß für die Funktionalität der körpereigenen Antinozizeption [11]. Dabei wird quantifiziert, wie stark sich die Schmerzintensität ausgelöst durch einen noxischen Testreiz nach der Applikation eines

heterosegmentalen, konditionierenden Schmerzreizes reduziert. Eine weitere Evaluationsmethode der somatosensorischen Empfindung ist die Thermogrill-Illusion (TGI). Die TGI beschreibt die starke, häufig schmerzhafte Empfindung von Hitze bei der gleichzeitigen Applikation von abwechselnd angeordneten Temperaturreizen, die per se nicht noxisch sind [12]. Ihre klinische Bedeutung ist noch wenig untersucht.

Das Ziel von Untersuchungen der somatosensorischen Empfindung in der Schmerzforschung ist ein besseres Verständnis der Pathophysiologie verschiedener Schmerzerkrankungen und sich daraus ergebener therapeutischer Ansätze, um die Versorgung der stark beeinträchtigten Patienten durch mechanismenbasierte Therapien zu optimieren. Einige häufige chronische Schmerzerkrankungen wurden auf diese Weise bereits charakterisiert [13]. Neben der klinischen Diagnostik und der Charakterisierung umschriebener Patientenpopulationen kann die Beobachtung von Veränderungen im somatosensorischen Profil über die Zeit Aufschluss über den Verlauf chronischer Schmerzerkrankungen und über Therapieeffekte geben [14]. Vermehrte Beachtung findet auch die potentielle Vorhersagekraft von Änderungen im somatosensorischen Profil für den Verlauf chronischer Schmerzerkrankungen und die Wirksamkeit von Therapien [15-18].

Tabelle 1: Parameter der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) gemäß dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes für neuropathischen Schmerz (DFNS) [9]

QST-Parameter	Erläuterung	Einheit
CDT *cold detection threshold* Kältedetektionsschwelle	Für die Empfindung von „kühl" notwendige Temperaturänderung (1°C/s) ausgehend von 32°C	Δ°C
WDT *warm detection threshold* Wärmedetektionsschwelle	Für die Empfindung von „warm" notwendige Temperaturänderung (1°C/s) ausgehend von 32°C	Δ°C
TSL *thermal sensory limen* Thermische Unterschiedsschwelle	Temperaturunterschied zwischen WDT und CDT bei alternierender Temperaturänderung mit unbekannter Richtung	Δ°C
PHS *paradoxical heat sensations* Paradoxe Hitzeempfindung	Empfindung von Wärme/Hitze anstatt Kälte bei abnehmender Temperatur während der Bestimmung der TSL	x / 3
CPT *cold pain threshold* Kälteschmerzschwelle	Temperatur, bei der Empfindung von Kälteschmerz (von 32°C um 1°C/s absteigende Temperatur)	°C
HPT *heat pain threshold* Hitzeschmerzschwelle	Temperatur, bei der Empfindung von Hitzeschmerz (von 32°C um 1°C/s steigende Temperatur)	°C
MPT *mechanical pain threshold* Mechanische Schmerzschwelle	Stärke von als spitz empfundenen Pin-Prick-Reize während je 5 auf-und absteigenden Reizserien (8-512 mN)	mN
MPS *mechanical pain sensitivity* Mechanische Schmerzsensitivität	Schmerzintensität ausgelöst durch Pin-Prick-Reize zwischen 8 und 512 mN	NRS (0-100)
DMA *dynamic mechanical allodynia* Dynamisch mechanische Allodynie	Schmerzintensität ausgelöst durch primär nicht-noxische Watte- (3 bzw. 100 mN) und Pinselreize (200-400 mN)	NRS (0-100)
WUR / TS *wind-up-ratio / temporal summation* Zeitliche Schmerzsummation	Quotient aus der Schmerzintensität (NRS, 0-100) gegenüber eines einfachen und eines 10-fachen Pin-Prick-Reizes (256 mN)	-
PPT *pressure pain threshold* Druckschmerzschwelle	Stärke des Drucks der bei steigender Intensität (0,5kg/s) als schmerzhaft empfunden wird	kPa
MDT *mechanical detection threshold* Mechanische Detektionsschwelle	Stärke von detektierbaren Berührungsreizen während je 5 auf- und absteigenden Reizserien (von Frey Filamente 0,5 – 512 mN)	mN
VDT *vibration detection threshold* Detektionsschwelle für Vibration	Stärke der Vibration (64 Hz) appliziert mittels der Rydel Seiffert Stimmgabel, die bei absteigender Amplitude nicht mehr detektiert wird	x / 8

Alle mittels der Limit-Methode erhobenen QST-Parameter (CDT, WDT, CPT, HPT, PPT, VDT) werden dreimal bestimmt. Auch die WUR wird dreimal bestimmt. Das arithmetische Mittel der drei Messwerte ergibt den sensorischen Parameter. Für die Bestimmung der anhand der Level-Methode erhobenen QST-Parameter (MDT, MPT, TSL) werden je 5 auf- und absteigende Reizserien appliziert. Der entsprechende sensorische Parameter wird durch das geometrische Mittel der Schwellenwerte angegeben. Die Interpretation muss stets gegenüber einer Kontrollpopulation oder den von der DFNS etablierten Referenzwerten erfolgen. Lediglich das Auftreten von PHS und DMA sind per se als pathologisch zu werten.
Abkürzungen: NRS: Numerische Ratingskala; s: Sekunden, Hz: Hertz; mN: Millinewton

2. Fragestellungen

Trotzt der oben genannten Fortschritte ist das Ziel einer mechanismenbasierten Schmerztherapie noch nicht erreicht. Es bestehen Forschungslücken, zu deren Schließung die im Folgenden vorgestellten humanexperimentellen Studien einen Beitrag leisten. Es handelt sich hierbei ausschließlich um prospektive Studien aus dem Bereich der neurophysiologischen Grundlagenforschung am Menschen, in denen standardisierte Methoden der QST in Kombination mit validierten Instrumenten (patient reported outcomes) zur Messung der Schmerzintensität und des Schmerzerlebens verwendet wurden.

1) Wenig untersucht sind bislang sensorische Profile von Patienten mit akuten neuropathischen Schmerzzuständen und deren Zusammenhang mit dem Schmerzchronifizierungsrisiko. Diese Untersuchungen sind aber unabdingbar, um eine effektive Therapie von Risikopatienten zu etablieren. Die erste hier vorgestellte Publikation beschreibt eine prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, Veränderungen der somatosensorischen Empfindung zu charakterisieren, die bereits in der akuten Phase des Herpes Zoster (AHZ) auftreten. Außerdem ging diese Untersuchung der Frage nach, ob bestimmte QST-Parameter oder Aspekte der Symptomatik und des Schmerzerlebens mit der Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie (PHN) zusammenhängen [19].

2) Für genetisch bedingte Erkrankungen, die mit Schmerzen assoziiert sind, ist nicht immer bekannt, ob eine Schädigung der peripheren Afferenzen – also eine neuropathische Schmerzkomponente – Teil der Pathophysiologie ist. Diese Patienten könnten lebenslang von einer gezielteren Behandlung ihrer Beschwerden profitieren. Daher untersuchte eine Querschnittsstudie die Rolle einer neuropathischen Schmerzkomponente bei myotoner Dystrophie Typ 1 und Typ 2, zwei verwandten genetisch bedingten auch schmerzhaften Muskelerkrankungen, erstmalig durch einen parallelen Einsatz von Nervenfaserdichtebestimmungen und QST [20].

3) Einige Phänomene der sensorischen Empfindung sind nicht vollständig verstanden. Detaillierte Kenntnisse über die gegenseitige Beeinflussung der Nozizeption und der Verarbeitung nicht-schmerzhafter Reize würden es erlauben, das vollständige Potential sensorischer Testungen auszuschöpfen und die Stimulation des somatosensorischen Systems gezielt therapeutisch einzusetzen. Beispielsweise ist weitgehend unklar, warum nicht-noxische Temperaturreize die Empfindung von Schmerz bei der TGI auslösen können. Dieser Frage widmete sich eine Querschnittsstudie an Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) [21]. Ziel war es auf Basis von Zusammenhängen zwischen bekannten, vielfach beschriebenen Veränderungen der somatosensorischen Empfindung bei FMS und der Stärke der TGI-assoziierten Sensationen Rückschlüsse auf die Mechanismen der TGI zu ziehen und zu evaluieren, ob die TGI ein weiteres wichtiges Charakterisierungsmerkmal des FMS sein könnte.

4) Methoden der QST werden häufig zur Objektivierung von Wirkeffekten nicht-medikamentöser Schmerztherapieverfahren eingesetzt. Meist fehlt jedoch eine systematische Aufarbeitung dieser Evidenz. Dies gilt auch für die Akupunktur, die als peripheres Reizverfahren das somatosensorische System unmittelbar durch den Nadelstich und durch die Nadelmanipulation aktiviert. Deshalb befasste sich eine systematische Literaturübersicht mit der Frage, welche sensorischen Parameter durch Akupunktur bei Patienten mit Schmerzerkrankungen und Gesunden beeinflusst werden können [22].

5) Das Potential der QST zur Aufklärung der Wirkmechanismen von Reiztherapieverfahren, die per definitionem über eine Aktivierung des somatosensorischen Systems wirken, ist nicht ausgeschöpft. Beispielsweise ist die Auswahl der Reizlokalisation meist nur theoretisch oder empirisch begründet. Daher prüfte eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) aufbauend auf den Ergebnissen der vorangegangenen systematischen Übersichtsarbeit die Hypothese, dass eine die segmentale Hemmung einen relevanten Mechanismus der durch Akupunktur bewirkten Steigerung der Druckschmerzschwelle (PPT) darstellt [23].

6) Der potentielle Nutzen der QST für die Prädiktion der Wirksamkeit nicht-medikamentöser Schmerztherapien ist kaum evaluiert. Da diese Therapieverfahren – im Gegensatz zu Medikamenten – über eine Stimulation des somatosensorischen Systems wirken und das Potential besitzen, nachhaltig zentrale Schmerzverarbeitungsprozesse zu beeinflussen, sind die Zusammenhänge ihrer Effekte mit somatosensorischen Empfindungsschwellen von besonderem Interesse. Auf Basis von Sekundäranalysen der eigenen vorangegangenen RCT und dem aktuellen Forschungsstand wurde in einer prospektiven Kohortenstudien untersucht, ob die Vibrationsdetektionsschwelle (VDT), als Maß für die Aβ-Faserfunktion, und die zeitlichen Schmerzsummation (TS), als Maß für die spinale Transmission noxischer Reize, Prädiktoren für die Effektivität der Akupunktur bei chronischen Schmerzerzen sein könnten [24].

7) Die TS nicht aber die VDT zeigte in der unter 6) genannten Studie einen engen Zusammenhang mit dem Soforteffekt der Akupunktur an einer Population von Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen. In einer anschließenden ebenfalls prospektiven Kohortenstudie wurde der prädiktive Wert der TS an Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen überprüft [25].

3. Methodik und Ergebnisse der Einzelstudien

3.1 Somatosensorisches Profil bei akutem Herpes Zoster (AHZ) und Prädiktoren für postherpetische Neuralgie (PHN)

AHZ, auch Gürtelrose genannt, wird durch eine Reaktivierung von Varizella-Zoster Viren meist Jahrzehnte nach der Erstmanifestation, den Windpocken, verursacht. Die Viren persistieren in den Spinalganglien, wandern entlang der Axone in das entsprechende Dermatom und verursachen dort die typische Effloresenz einhergehend mit Entzündung und Schmerz [26]. Schätzungen europäischer Studien gehen von einer Inzidenz zwischen zwei und fünf Fällen pro 1000 Personenjahren aus, wobei das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter stark ansteigt [27]. Die häufigste Komplikation (ca. 15 % der AHZ-Fälle) ist die PHN, die Persistenz der Schmerzen mit neuropathischem Charakter nach Ausheilung des AHZ [28]. Um die akuten Schmerzen bei AHZ adäquat zu behandeln und einer PHN vorzubeugen, ist eine detaillierte Kenntnis der Mechanismen der Nervenschädigung bei AHZ notwendig. Hierzu kann eine Charakterisierung des somatosensorischen Profils einen wichtigen Beitrag leisten. Bislang waren allerdings nur einzelne Aspekte der veränderten somatosensorischen Empfindung bei AHZ untersucht worden, während die PZN diesbezüglich detaillierter charakterisiert wurde. Vergleiche von Patienten mit AHZ gegenüber Gesunden bestanden aufgrund der methodischen Herausforderungen bei der Charakterisierung eines akuten Krankheitsgeschehens kaum. Um diese Forschungslücke zu schließen wurde in einer prospektiven Kohortenstudie erstmals die umfassende vom DFNS standardisierte QST-Batterie verwendet, um das somatosensorische Profil von Patienten mit AHZ dem von Gesunden gegenüberzustellen [19]. Zusammen mit Aspekten der Symptomatik und des Schmerzerlebens wurden die QST-Parameter als mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer PHN evaluiert.

Eingeschlossen wurden 74 AHZ-Patienten mit zervikalen, thorakalen, lumbalen oder sakralen Erythemen und AHZ assoziierten Schmerzen und/oder Parästhesien seit weniger als drei Monaten unter oder nach antiviraler Therapie. Die Schmerzmedikation wurde vor der Datenerhebung so angepasst, dass die Schmerzintensität drei Punkte auf der numerischen Ratingskala (NRS 0-10) nicht überschritt. Die QST erfolgte paravertebral in dem am stärksten betroffenen Dermatom und in einem kontralateralen, vier Dermatome entfernten paravertebralen Kontrollareal. Zusätzlich wurde auch an 20 gesunden Kontrollprobanden, gematched für Alter und Geschlecht der AHZ-Patienten, paravertebral (Th4 bis Th10) eine QST durchgeführt. Für die QST-Parameter eines jeden AHZ Patienten $\mathbf{x_{AHZ\,i}}$ wurden Z-Werte anhand des Mittelwerts $\bar{\mathbf{x}}_{\mathbf{KG}}$ und der Standardabweichung $\boldsymbol{\sigma}_{\mathbf{KG}}$ der gesunden Kontrollgruppe (KG) berechnet: $\mathbf{z_i} = (\mathbf{x_{AHZ\,i}} - \bar{\mathbf{x}}_{\mathbf{KG}})/\boldsymbol{\sigma}_{\mathbf{KG}}$. Für diese Z-Transformation ist, gemäß den Empfehlungen des DFNS, eine Logarithmierung einiger QST-Parameter notwendig. Sensorische Schwellen mit Z-Werten > 1,96 oder < -1,96 wurden als auffällig gewertet (5 % extreme Werte erwartbar). AHZ-Patienten wurden außerdem mittels Fragebögen zu Symptomen (*Neuopathic Pain and Symptom Inventory* - NPSI), zur Schmerzqualität (Schmerzempfindungsskala - SES), zu schmerzbedingten Einschränkungen (*Pain Disability Index* - PDI),

zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Short-Form 36* - SF-36) und zur momentanen Ängstlichkeit (State-Skala des *State-Trait Anxiety Index*) befragt. 58 Patienten beendeten das Follow-Up nach sechs Monaten, bei dem eine telefonische Erhebung persistierender Schmerzen (PHN) erfolgte.

Bei 81 % der AHZ-Patienten trat mindestens eine der folgenden Auffälligkeiten im sensorischen Profil des betroffenen Areals auf (Z-Wert > 1,96 oder < -1,96). Ein Verlust der Detektionsfähigkeit von Temperaturänderungen (CDT, WDT und TSL loss), punktueller feiner Berührung (MDT) und von Vibration (VDT loss) sowie eine Pin-Prick Hypästhesie (MPT und MPS loss) deuten auf eine Deafferenzierung von C-, Aδ- und Aβ-Fasern hin. Druckhyperalgesie (PPT gain), dynamisch mechanische Allodynie (DMA), eine gesteigerte zeitliche Schmerzsummation (TS gain gemessen anhand der WUR) und paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) sprechen für zentrale Sensibilisierungsprozesse. Ähnliche sensorischen Zeichen fanden sich auch im Kontrollareal, wenn auch weniger häufig und weniger ausgeprägt, was für nicht-segmental vermittelte Krankheitsprozesse spricht. Nur eine Pin-Prick Hypästhesie (MPT und MPS loss) und PHS wurde im Kontrollareal im Vergleich zur KG nicht überzufällig häufig beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass eine Deafferenzierung peripherer Nervenfasern zu einer ektopen Reizentstehung führt und somit eine zentrale Sensibilisierung fördert. Dennoch scheinen beide Mechanismen auch unabhängig voneinander aufzutreten, denn es wurden sowohl Detektionsverluste als auch gesteigerte mechanische Schmerzschwellen isoliert beobachtet. Außerdem zeigten die zehn Patienten mit einer überdurchschnittlich geringen Schmerzsensitivität gegenüber Pin-Prick-Reizen (MPS loss) keine DMA, eine geringere Druckhyperalgesie (PPT gain) und einen ausgeprägteren Detektionsverlust von Termperaturänderungen und Vibrationsreizen (CDT, WDT, TSL und VDT loss, Abb. 1). Hingegen ging die DMA mit einer gesteigerten Schmerzempfindung bei der Stimulation mit Pin-Pricks verschiedener Stärke einher (Stimulus-Response Funktion bei Testung der MPS, Abb. 2). Hinweise auf eine periphere Sensibilisierung, welche sich primär durch Hitzehyperalgesie (HPT gain) zeigt und zur Pin-Prick Hyperalgesie (MPT und MPS gain) beiträgt [29], scheint nicht während eines AHZ, sondern erst bei der Entwicklung einer PHN relevant zu sein. Beide sensorischen Zeichen wurden nur vereinzelt beobachtet, betreffen aber laut bestehender Literatur rund 30 % der Patienten mit PHN [30,31]. Außerdem scheint die QST für eine Charakterisierung des somatosensorischen Profils nicht durch Symptom-Scores ersetzbar, die anhand von Fragebögen ermittelt werden. Im NPSI angegebene Symptom-Scores korrelierten nicht mit den entsprechenden QST-Parametern.

Als Prädiktoren für die Entwicklung einer PHN bestätigten sich ein höheres Alter und die Schmerzstärke während der akuten Phase [32,33]. Darüber hinaus zeigten Patienten mit späterer PHN während der akuten Phase stärkere Einbußen in der körperlichen Funktionsfähigkeit (PDI) sowie in emotionalen und sozialen Aspekten der Lebensqualität (SF-36) und wiesen eine stärkere affektive Schmerzverarbeitung (SES) auf als Patienten, die keine PHN entwickelten. Außerdem zeigten PHN-Patienten zum Zeitpunkt der QST häufiger eine DMA (39 % vs 7 %) und einen Detektionsverlust von Vibration (VDT loss 39 % vs 11 %) im Kontrollareal. Patienten mit thermischer Hypästhesie (CDT, WDT oder TSL loss) im betroffenen (n = 14) oder im Kontrollareal (n = 6) schienen hingegen vor einer PHN geschützt. Keiner in dieser Subgruppe zeigte beim Follow-Up nach sechs Monaten noch Beschwerden. Patienten mit intakter thermischer Detektionsfähigkeit aber mit Veränderungen in den mechanischen Schmerz- und Detektionsschwellen entwickelten hingegen häufiger eine PHN (69 % vs 31 % betroffenes 54 % vs 16 % Kontrollareal).

Da bisherige Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich somatosensorischer Empfindungsschwellen als Prädiktoren für eine PHN ergaben, aber nur unzureichend auf nicht primär betroffene Körperregionen eingegangen wurde [34-36], sind die hier dargestellten Resultate ein entscheidender Erkenntnisgewinn. Sie bedeuten für die klinische Routine, dass AHZ-Patienten mit sensorischen Veränderungen in primär nicht betroffenen Körperregionen sowie stark beeinträchtigenden und affektiv interpretierten Schmerzen besonderer schmerztherapeutischer Betreuung bedürfen. Eine ausreichende medikamentöse Schmerztherapie sollte dabei ebenso wie die Adressierung von Schmerzbewältigungsstrategien Beachtung finden. Eine Überprüfung in größeren Populationen ist anzustreben.

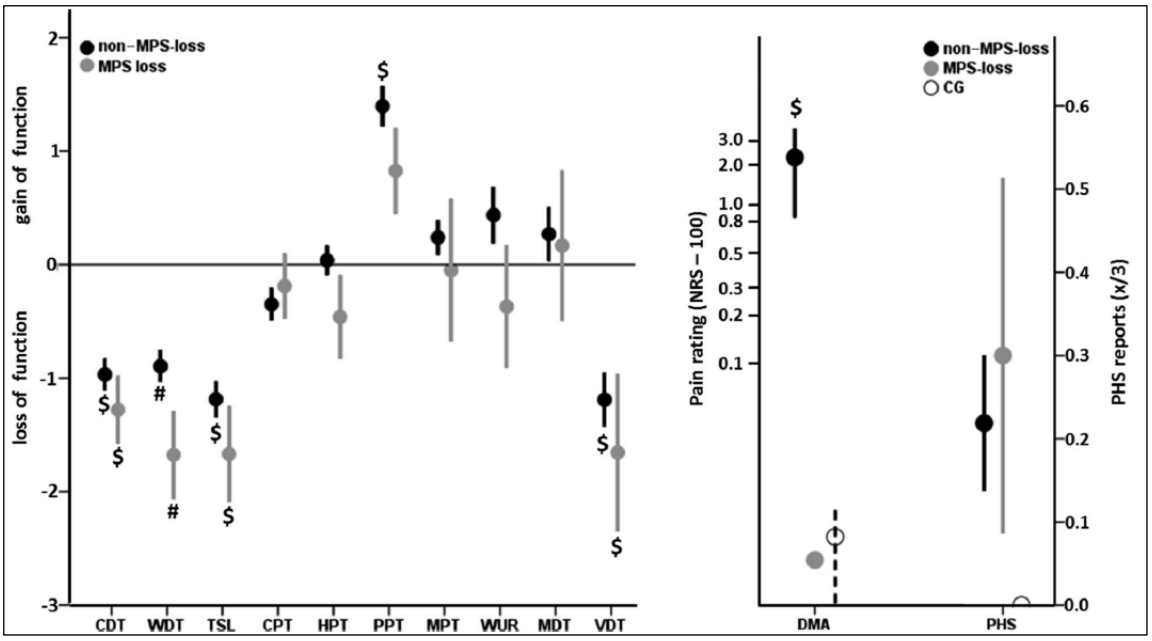

Abbildung 1: Vergleich des sensorischen Profils von AHZ-Patienten mit und ohne Pin-Prick Hypalgesie (MPS-loss) [19]
*AHZ: akuter Herpzes Zoster; MPS-loss: geringere (Z-Score < 1,96) mechanische Schmerzsensitivität (mechanical pain sensitivity); Loss/gain of function: Verlust der Detektionsfähigkeit / erniedrigte Schmerzschwellen im Vergleich zur Kontrollgruppe (CG); NRS: numerische Ratingskala; *: signifikanter Unterschied zur anderen Subgruppe; #: signifikanter Unterschied zu beidem, der anderen Subgruppe und der Kontrollgruppe (CG); $: signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (CG); Statistische Signifikanz gemäß ungepaartem T-Test mit α-Niveau 5 % (p < 0,05); Abkürzungen der QST-Parameter siehe Tabelle 1*

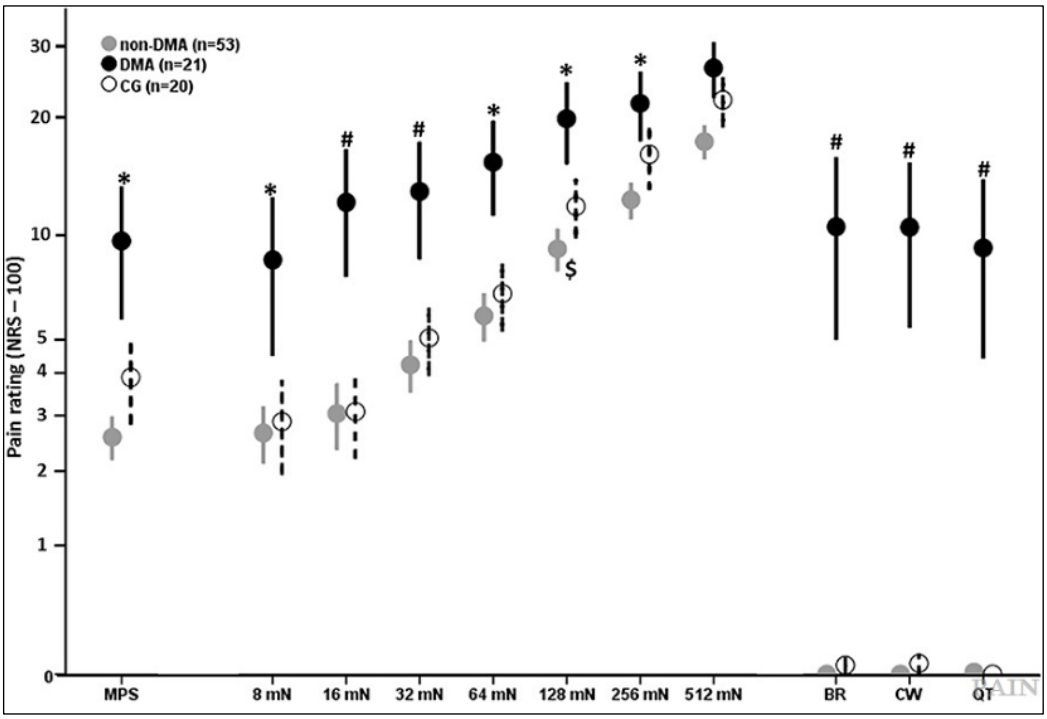

Abbildung 2: Vergleich der Stimulus-Response Funktion von AHZ-Patienten mit und ohne DMA [19]
*AHZ: akuter Herpzes Zoster; DMA: dynamisch mechanische Allodynie; MPS: mechanische Schmerzsensitivität (mechanical pain sensitivity); NRS: numerische Ratingskala; mN: Stärke der verwendeten Pin-Pricks in Millinewton; BR: Pinsel (brush); CW: Watte (cotton wool); QT: Q-Tip; *: signifikanter Unterschied zur anderen Subgruppe; #: signifikanter Unterschied zu beidem, der anderen Subgruppe und der Kontrollgruppe (CG); $: signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (CG); Statistische Signifikanz gemäß ungepaartem T-Test mit α-Niveau 5 % (p < 0,05)*

3.2 Neuropathische Schmerzkomponente chronischer Muskelschmerzen bei Patienten mit myotoner Dystrophie (DM) des Typs 1 und des Typs 2

Die DM zählt zu den autosomal dominant vererbten Erkrankungen und ist die häufigste multisystemische muskuläre Dystrophie im Erwachsenenalter. Ursächlich sind instabile Nukleotid-Wiederholungen in den nicht-kodierenden Bereichen der Gene DMPK für Typ 1 und CNBP für Typ 2, die zu inkorrektem mRNA-Splicing führen. Klinisch zeigen sich eine Vielzahl von Symptomen. Die Schwäche und Atrophie der Muskeln steht dabei häufig im Vordergrund und beeinträchtigt nicht nur das Gehen und Greifen, sondern auch das Sprechen, das Schlucken und die Atmung. Hinzu kommen Erschöpfung und Konzentrationsschwierigkeiten bedingt durch Veränderungen im zentralen Nervensystem, Katarakt, Hörverlust, kardiale Symptome, Verdauungsstörungen und endokrine Dysfunktionen, wie Diabetes, Hypogonadismus und sekundärer Hyperparathyreoidismus. Außerdem treten muskuloskelettale Schmerzen insbesondere bei DM Typ 2 auf, die teils sogar als das belastendste Symptom beschrieben werden. (zusammengefasst in [37])

Die Pathophysiologie der DM assoziierten Schmerzen ist weitgehend unklar. Plausible Ursachen sind die muskuläre Dysbalance und eine veränderte Genexpression im Muskelgewebe [38]. In einer Querschnittsstudie wurde erstmalig die Rolle einer peripheren Nervenschädigung durch den parallelen Einsatz der umfassenden vom DFNS standardisierten QST-Batterie und einer Bestimmung der Nervenfaserdichte bei DM des Typ 1 und des Typ 2 untersucht [20].

Eingeschlossen wurden 21 Patienten mit DM Typ 1 und 32 mit DM Typ 2, jeweils im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischen Muskelschmerzen seit mindestens drei Monaten aber ohne Diabetes mellitus oder Polyneuropathie anderer Ursache. Die Patienten wurden neurologisch untersucht und machten schriftliche Angaben zu ihren Beschwerden und Symptomen. Schmerzintensität, Schmerzcharakteristik und schmerzbedingte Funktionseinschränkungen wurden anhand dreier Fragebögen erhoben: dem Brief Pain Inventory (BPI), dem pain-DETECT und dem PDI. Die QST erfolgte am rechten Handrücken und am rechten Oberschenkel, der Hauptschmerzlokalisation bei DM. Zusätzlich wurden an der rechten Körperseite die Leitgeschwindigkeiten des motorischen Anteils des Nervus ulnaris und des Nervus peroneus sowie des sensorischen Anteils des Nervus radialis und des Nervus suralis bestimmt. In einer distalen (10 cm über dem lateralen Malleolus) und einer proximalen Hautbiopsie (20 cm unter der Spina iliaca) wurde die intraepidermale Nervenfaserdichte bestimmt. Die Schmerzmedikation wurde vor dem Untersuchungstermin für zwei Tage pausiert. Zum Vergleich wurde an 27 Gesunden (Kontrollgruppe, KG), gematched für Alter und Geschlecht, ebenfalls die Nervenleitgeschwindigkeit der entsprechenden Nerven bestimmt und eine QST-Messung am rechten Oberschenkel durchgeführt. Die QST-Messung am rechten Handrücken der Patienten wurde zu den von der DFNS publizierten, alters- und geschlechtsstratifizierten Referenzwerten verglichen [39]. Für die graphische Darstellung des sensorischen Profils erfolgte eine Z-Transformation der QST-Parameter.

Beide Patientenpopulationen zeigten eine Druckhyperalgesie (PPT gain) sowohl am Handballen im Vergleich zu den DFNS-Referenzdaten (Abb.3A) als auch an den Teststellen am Oberschenkel gegenüber der KG (über dem Musculus deltoideus, dem Musculus extensor digitorum und dem Musculus rectus femoris, Abb. 3B). Zudem wurde eine moderate Kältehyperalgesie (CPT gain) am Handrücken in beiden Patientenpopulationen beobachtet (Abb. 3A). Darüber hinaus charakterisierte sich das sensorische Profil von Patienten mit DM Typ 1 – nicht aber das von Patienten mit DM Typ 2 – durch eine mechanische Hyperalgesie und Hitzehyperalgesie. Im Vergleich zur KG und respektive zu den Referenzdaten wurden Pin-Prick-Reize in beiden Testarealen als schmerzhafter bewertet (MPS gain, Abb. 3A und 3B).), Pin-Prick-Reize am Oberschenkel wurden bei niedrigerer Intensität als spitz (MPT gain, Abb. 3B) empfunden, und am Handrücken lösten niedrigere Temperaturen Hitzeschmerz aus (HPT gain, Abb. 3A). Patienten mit DM Typ 2 zeichneten sich hingegen durch einen Verlust der thermischen und mechanischen Detektionsfähigkeit aus. Sowohl im Schmerzareal am Oberschenkel als auch am Handrücken zeigten sich gegenüber der KG beziehungsweise gegenüber den Referenzdaten signifikante Einschränkungen in der Wahrnehmung von Temperaturänderungen (CDT, WDT, TSL loss) sowie von punktueller Berührung (MDT loss) und Vibration (VDT loss, Abb. 3A und 3B). In beiden Patientenpopulationen war die TS gemessen anhand der WUR unauffällig. PHS und DMA traten nur vereinzelt auf. Diese Beobachtungen sprechen für eine Sensibilisierung drucksensitiver Nozizeptoren im Muskelgewebe und kältesensitiver Nozizeptoren in

der Haut unabhängig vom Typ der DM. Bei Patienten mit DM Typ 1 scheinen zudem zentrale und periphere Sensibilisierung und bei Patienten mit DM Typ 2 eher Funktionsverluste peripherer Afferenzen im Vordergrund zu stehen.

Diese Unterschiede im sensorischen Profil sind bemerkenswert, da die intraepidermale Nervenfaserdichte bei einem relevanten Anteil der Patienten sowohl mit DM Typ 1 (63 %) als auch mit DM Typ2 reduziert war (50 %). Beide Patientenpopulationen zeigten keine Einschränkung der Nervenleitgeschwindigkeit. Eine neuropathische Schmerzkomponente erscheint in Anbetracht der reduzierten Nervenfaserdichte und den QST-Befunden in beiden Patientenpopulationen gegeben, wobei sich diese bei DM Typ 1 und DM Typ 2 unterschiedlich auszuwirken scheinen. Für intraindividuell unterschiedliche Folgen der Nervenschädigung spricht, dass die Nervenfaserdichte nicht mit den QST-Befunden korrelierte. Zu der zentralen Sensibilisierungskomponente bei Patienten mit DM Typ 1 passt deren häufigere Beschreibung des zeitlichen Schmerzmusters als Attackenschmerz im pain-Detect Fragebogen (70 % DM Typ 1 vs 31 % DM Typ 2) und die häufigere Reduktion der tiefen Sehnenreflexe (71 % DM Typ 1 vs 19 % DM Typ2). Patienten mit DM Typ 2 gaben hingegen häufiger ausstrahlende Schmerzen an. Direkte Assoziationen der Schmerzbeschreibungen in den Fragebögen und den QST-Befunden ergaben sich nicht. Stärkere schmerzbedingte Einschränkungen (PDI und BPI-Schmerzinterferenz) der Patienten mit DM Typ 2 als unter Patienten mit DM Typ1 waren lediglich bedingt durch ein höheres Alter.

Für die Therapie der DM bedeutet die Identifikation einer neuropathischen Schmerzkomponente, dass die medikamentöse Schmerztherapie an die der neuropathischen Schmerzen angelehnt werden könnte (z. B. Antikonvulsiva und Antidepressiva). Ebenso sollten nicht-medikamentöse Therapieverfahren Einsatz finden, die regulatorisch auf die Nervenfaserfunktion und zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen wirken (Akupunktur, transkutane elektrische Nervenstimulation, sensorisch-perzeptives Training und Diskriminationstraining).

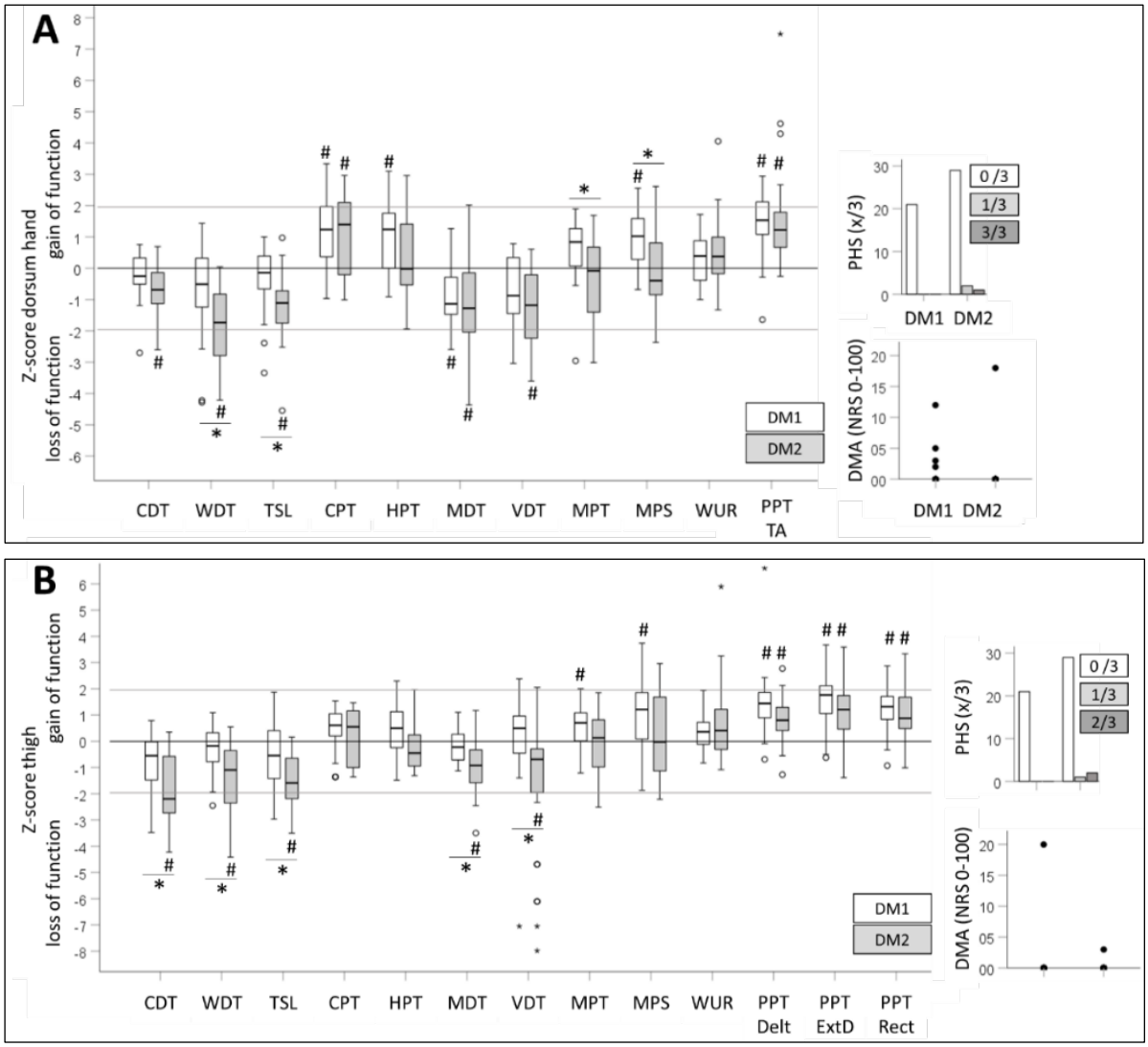

Abbildung 3: Sensorische Profile von Patienten mit DM Typ 1 und Typ 2 [20]
(A) Handrücken (B) Oberschenkel
*DM: myotone Dystrophie; Loss/gain of function: Verlust der Detektionsfähigkeit / erniedrigte Schmerzschwellen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Oberschenkel - thigh) beziehungsweise im Vergleich zu den alters- und geschlechtsstratifizierten Referenzdaten des DFNS (Handrücken - dorsum hand) [39]; Delt: Musculus deltoideus; ExtD: Musculus extensor digitorum; Rect: Musculus rectus femoris; NRS: numerische Ratingskala *: signifikanter Unterschied zur anderen DM-Gruppe; #: signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe beziehungsweise zu den Referenzdaten; Statistische Signifikanz gemäß Kruskal-Wallis Test mit Dunn's Post-hoc-Test mit α-Niveau 5 % ($p < 0,05$); Abkürzungen der QST-Parameter siehe Anhang*

3.3 Zusammenhang einer gesteigerten Thermogrill-Illusion (TGI) beim Fibromyalgiesyndrom (FMS) mit starker und aversiver Kälteempfindung sowie erhöhter zeitlicher Schmerzsummation (TS)

Ein Phänomen der somatosensorischen Empfindung, dessen neuronale Grundlagen nicht vollständig geklärt sind, ist die TGI. Diese beschreibt eine starke, meist unangenehme, aber nicht zwingend schmerzhafte Empfindung von Hitze während einer Stimulation von abwechselnd angeordneten nicht-noxischen Warm- und Kaltstimuli [40]. Teilbereiche der Kontaktfläche werden mitunter auch als kalt wahrgenommen. Es wird vermutet, dass dieses Phänomen auf einer Disinhibition polymodaler C2-Fasern beruht [41]. Isolierte nicht-noxische Kaltreize aktivieren Aδ- und C2-Fasern parallel. Auf zentraler Ebene wird die C2-Faser vermittelte Aktivierung des nozizeptiven Systems durch den Aδ-Faser vermittelten Input kontrolliert [42]. Bei der TGI könnte diese Inhibition durch die zeitgleiche Applikation von Wärme und Kälte reduziert sein. Alternativ wurde eine Konvergenz thermischer Afferenzen als Ursache für die TGI vorgeschlagen [43]. Um die an der TGI beteiligten Wechselwirkungen des thermorezeptiven und des nozizeptiven Systems weiter aufzuklären, erschien eine parallele Erhebung der QST und der TGI an Patienten zielführend, bei denen Veränderungen der Thermorezeption und der Schmerzverarbeitung bekannt sind. Eine solche Population stellen Patienten mit FMS dar, für die eine starke Kälte- und

Druckempfindlichkeit, eine gesteigerte TS und Einschränkungen der Wärmedetektionsfähigkeit durch C-Faserverlust bekannt sind. [44,45].

Vierzig Frauen zwischen 18 und 60 Jahren, welche die FMS Diagnosekriterien des *American College of Rheumatology* erfüllten, und 20 gesunde altersgematchte Frauen wurden für eine Querschnittsstudie rekrutiert [21]. Da Geschlecht und Depression das sensorische Profil und die TGI beeinflussen können, und da das FMS vermehrt bei Frauen auftritt, wurden nur weibliche Patientinnen ohne schwere oder moderate Depression eingeschlossen (klinische Diagnose oder Despressionswert der Depression-Anxiety-Stress Scales < 13). Die Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva und Opioiden führte zum Ausschluss. Folgende Testungen wurden am Ballen der dominanten Hand durchgeführt: Das somatosensorische Profil wurde mittels QST gemäß dem Protokoll des DFNS bestimmt. Außerdem wurde die Empfindungsintensität von Kälte, Wärme, Unangenehmheit, Schmerz (NRS 0-10) und das Auftreten von Brenngefühl (ja/nein) bei Kontakt mit einer 20°C und einer 40°C temperierten Thermoplatte sowie mit einer TGI-Platte (abwechseln angeordnete Thermostäbe mit 20° und 40°) erhoben. Die QST und die übrigen Testungen wurden in randomisierter Reihenfolge an zwei Untersuchungsterminen innerhalb von maximal vier Tagen durchgeführt.

Patientinnen mit FMS zeigten gegenüber den gesunden Kontrollen intensivere Sensationen bei der TGI. Sowohl die Wärme-/Hitzesensation als auch die Schmerzhaftigkeit, die Unangenehmheit und die Kältesensation waren stärker ausgeprägt als bei Gesunden. Das sensorische Profil wies FMS typischen Veränderungen auf: eine reduzierte Detektionsfähigkeit von Wärme, Berührung und Vibration (WDT, MDT und VDT loss), eine Kälte- und Hitzehyperalgesie (CPT und HPT gain) sowie eine gesteigerte TS. Zusätzlich empfanden FMS-Patientinnen den Kontakt mit der einheitlich auf 20°C oder 40°C temperieren Thermoplatte als kälter beziehungsweise wärmer und aversiver (unangenehm, schmerzhaft und/ oder brennend).

Unter den QST-Parametern zeigte lediglich die TS gemessen anhand der WUR einen konsistenten Zusammenhang mit den TGI-Empfindungen. Eine höhere TS war mit einer stärkeren Warm-/Hitzesensation, höherer Unangenehmheit und der Bewertung der TGI als schmerzhaft assoziiert (Abb. 4 Spalte 1). Die TS beschreibt einen Anstieg der Schmerzintensität bei der repetitiven Applikation noxischer Reize [46]. Eine gesteigerte TS zeigt eine Steigerung der synaptischen Übertragung noxischer Reize im Rückenmark an; ein primärer Mechanismus der zentralen Sensibilisierung bei FMS. Somit scheint bei der TGI das nozizeptive System bereits auf Rückenmarksebene aktiviert und diese zentrale Sensibilisierung scheint dazu beizutragen, dass nicht-noxische Reize als schmerzhaft empfunden werden können. Bemerkenswert ist, dass die Sensationen bei der TGI weder mit FMS-typischen Zeichen einer Sensibilisierung thermosensitiver Nozizeptoren, angezeigt durch Kälte- und Hitzehyperalgesie, noch mit einem Funktionsverlust thermosensitiver peripher Afferenzen, angezeigt durch einen Verlust der Wärmedetektionsfähigkeit, assoziiert waren.

Deutliche Zusammenhänge der TGI zeigten sich auch mit den 20°C, aber kaum mit den 40°C-evozierten Empfindungen. Eine intensivere Kältesensation bei Kontakt mit der einheitlich auf 20°C temperierten Thermoplatte ging mit einer höheren Intensität der Kältesensation, der Warm-/Hitzesensation, der Unangenehmheit und des Schmerzes während der TGI einher (Abb 4. Spalte 2). Außerdem empfanden Patientinnen, die den Kontakt mit der 20°C kühlen Thermoplatte als unangenehm empfunden hatten, die TGI als kälter, wärmer/heißer sowie unangenehmer und auch häufiger als schmerzhaft oder brennend (Abb. 4 Spalte 3). Diese Assoziationen unterstützen die Hypothese, dass der Kälteinput für die Ausprägung der TGI auschlaggebend ist [41], und eine aversive Kälteempfindung die Aktivierung des nozizeptiven Systems beispielsweise indirekt über eine Schwächung der endogenen Schmerzkontrolle durch Kälte verarbeitende zentrale Nervenstrukturen während der TGI steigert. Die Zusammenhänge der 20°C-evozierten Empfindungen mit der TGI zeigten sich unabhängig von den Assoziationen der TGI mit der TS. Somit kann von zwei separaten Mechanismen der TGI-Verstärkung ausgegangen werden.

Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich ein gesteigerter Input in die Schmerzbahn durch nicht-noxische Temperaturreize mit der charakteristischen Kälteempfindlichkeit beim FMS in Verbindung bringen. Daher erscheint eine Regulation der Kälteverarbeitung als Element der FMS-Behandlung z. B. durch Reiztherapien wie Thermo- und Hydrotherapie oder Kältekammern physiologisch sinnvoll [47].

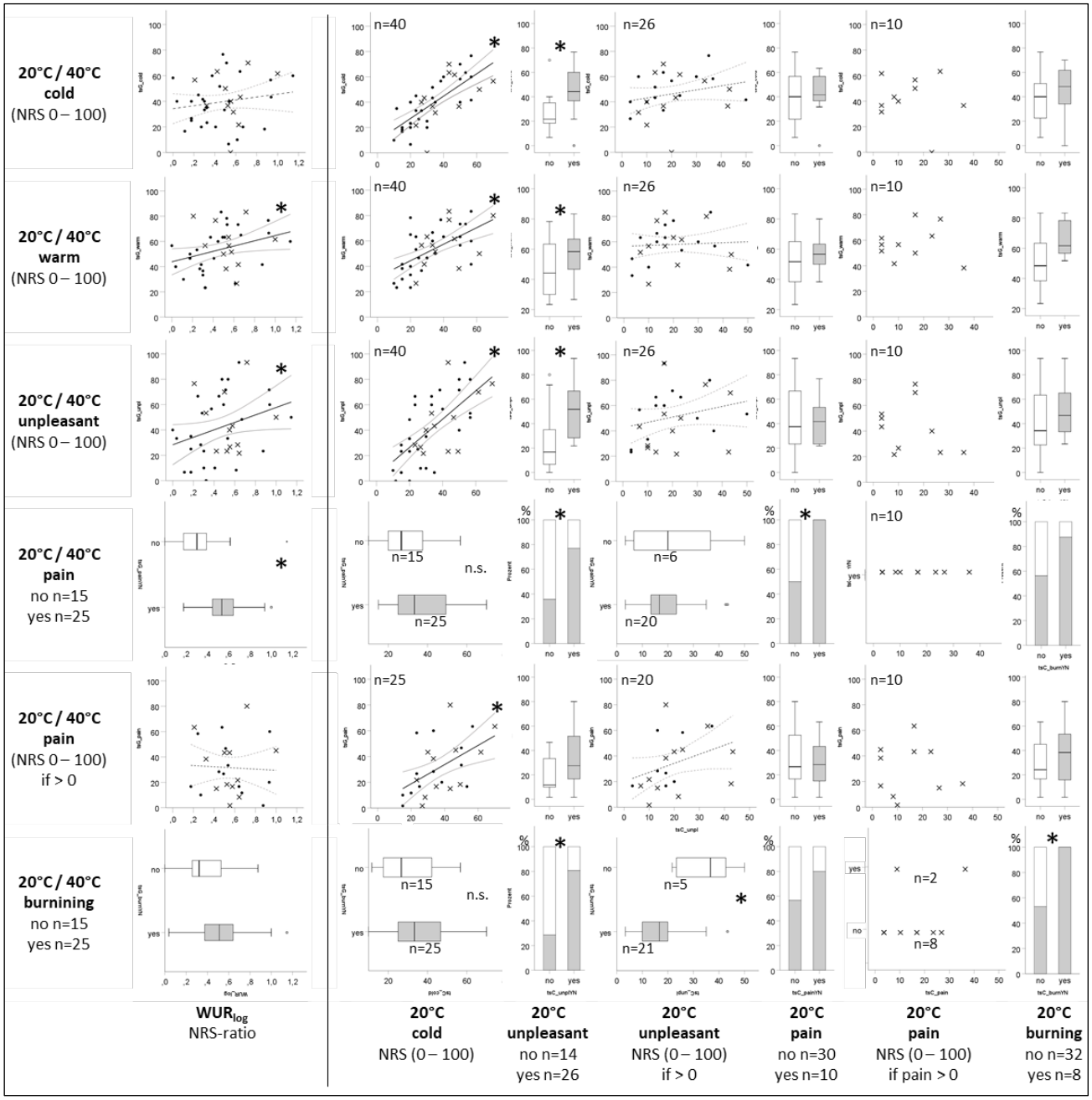

Abbildung 4: Assoziationen der Thermogrill-Illusion (20°C / 40°C) mit der zeitlichen Schmerzsummation und der Intensität der 20°C-evozierten Kälteempfindung und Unangenehmheit [21]

*Streudiagramme illustrieren Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen, Box-Plots Zusammenhänge zwischen dichtomen und einer kontinuierlichen Variablen und Balkendiagramme Zusammenhänge zwischen zwei dichotomen Variablen. Fälle, bei denen der Kontakt entweder mit der auf 20°C oder mit der auf 40°C termperierten Platte bereits Schmerzen ausgelöst hatte, sind als Kreuze dargestellt. Assoziationen wurden anhand von generalisierten linearen Modellen (GLM) oder bei sich ausschließenden Kategorien dichotomer Variablen mit dem Fisher-Test geschätzt. WUR_{log}: log transformierte Wind-Up-Ratio als Maß für die zeitliche Schmerzsummation (TS); NRS: numerische Ratingskala; *: signifikant auf einem α-Niveau von 5 %*

3.4 Effekte der Akupunktur auf die sensorische Empfindung: eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse

Ein weiteres Einsatzgebiet der QST ist die Objektivierung von Therapieeffekten in der Schmerzmedizin, denn Schmerzmessungen oder die Einschätzung der Funktionseinschränkungen mittels numerischen oder visuellen Analogskalen (VAS) oder Fragebögen sind stets von der Subjektivität der Patienten beeinflusst. Beispielweise wird die PPT zur Objektivierung von muskuloskeletalen Schmerzen eingesetzt [48]. Neben analgetisch wirksamen Medikamenten stehen in der Schmerztherapie nicht-medikamentöse Verfahren im Vordergrund. Diese haben zum Ziel, neben dem Erreichen einer klinisch relevanten

Schmerzreduktion auch die Rate an Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise bei langfristiger Einnahme von Medikamenten oder bei Patienten mit internistischen Komorbiditäten gehäuft auftreten, zu reduzieren. Die Akupunktur ist eines der am besten untersuchten nicht-medikamentösen Verfahren in der Schmerztherapie [49]. Ihre Wirksamkeit bei akuten und chronischen Schmerzen belegen systematische Übersichtsarbeiten mit entsprechenden Metaanalysen [50-54]. In zahlreichen Akupunkturstudien wurden somatosensorische Empfindungsschwellen als Zielparameter definiert. Diese Evidenz wurde in der im Folgenden dargestellten systematischen Übersichtsarbeit zusammengefasst [22].

Die Literatursuche in den Datenbanken Pubmed, Scopus und EMBASE ergab 3007 Treffer. Davon wurden 85 Studien eingeschlossen, die die Wirkung der manuellen Akupunktur (MA), der Elektrostimulations-akupunktur (EA) oder des Dry-Needling (Akupunktur myofaszialer Triggerpunkte) auf Detektions- und/oder Schmerzschwellen am Menschen untersuchten. Die Übersichtsarbeit wurde gemäß der *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) durchgeführt [55]. Die Qualität der Methodik der eingeschlossenen Studien wurde anhand des *Cochrane Risk of Bias Tools* (ROB-1) [56] und die Qualität der Berichterstattung über die erfolgten Interventionen anhand der *Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture* (STRICTA) [57] vorgenommen. Die Verblindung der Therapeuten wurde von der Qualitätsbewertung ausgenommen, da dies in Akupunkturstudien, wie häufig dargelegt, kaum möglich ist. Auswahlkriterien für die Einbeziehung in einer Metaanalyse waren kein hohes Biasrisiko gemäß ROB-1, Sham-Kontrollgruppe, Verblindung bei der Zielgrößenerhebung und eine für die metaanalytische Auswertung ausreichende Berichterstattung. Ein niedriges Biasrisiko hatten nur sechs der eingeschlossenen Studien. Häufigste methodische Kritikpunkte waren Mängel bei der Randomisierung und der Wahl der Kontrollgruppe, die eine Verblindung der Probanden unmöglich machte. Rund ein Drittel der Studien (n = 29) wurden an 20 Patienten oder weniger und zehn Studien wurden ohne Kontrollgruppe durchgeführt.

Der Hauptteil der eingeschlossenen Studien befasste sich mit der Akupunkturwirkung auf Schmerzschwellen, insbesondere auf die Druckschmerzschwelle (PPT). Alle sieben Studien zum Soforteffekt der Akupunktur auf die PPT an Gesunden beschrieben einen signifikanten Anstieg. Die Indikationen, bei denen in 35 Studien die Änderung der PPT durch Akupunktur untersucht wurde, waren drucksensitive myofasziale Triggerpunkte, Nacken- oder Rückenschmerz, Kniegelenksarthrose, Spannungskopfschmerz, FMS, temporomandibuläre Dysfunktion, Narbenschmerz am Abdomen, plantare Fasziitis, Syringomyelie und experimentell induzierter Muskelkater. Einen Anstieg der PPT zeigten neun von zehn Patientenstudien (90 %) direkt nach einer Akupunkturbehandlung und in 18 von 26 Patientenstudien (69 %) nach einer Akupunkturserie. Vier der letztgenannten Untersuchungen konnten gemäß den oben genannten Kriterien in eine Metaanalyse eingeschlossen werden. Diese ergab eine signifikante, moderate Gesamteffektstärke von 0,26 (95%-KI [0,10; 0,41]) nach Abschluss der Behandlungsserie bei chronischen Schmerzerkrankungen (Abb. 5A). Aus zwei Artikeln konnten Daten zu einem langfristigen Effekt einer Akupunkturserie (1,5 und 6 Monate) auf die PPT extrahiert werden, aus denen sich eine moderate Gesamteffektstärke von 0,30 [0,002; 0,57] ergab (Abb. 5B). Beide Metaanalysen zeigten eine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen.

Sechsundzwanzig Untersuchungen betrachteten den Soforteffekt der Akupunktur auf die Hitzeschmerzschwelle (HPT). Davon zeigten 19 (73 %) einen Anstieg der HPT; 18 der 24 Studien an Gesunden und eine von zwei Studien an Schmerzpatienten. Auch Studien zur Kälteschmerzschwelle (CPT) fokussierten auf den Soforteffekt der Akupunktur. In 11 dieser Studien (65 %) wurde eine Steigerung der CPT beobachtet; darunter auch die einzige Studie zur CPT an Schmerzpatienten. Drei Studien untersuchten Akupunktur-Soforteffekte auf scharfe, mechanische, oberflächliche Schmerzreize. All zeigten eine Steigerung dieser mechanischen Schmerzwellen nach Akupunktur. Wenige Daten lagen zum Zeitpunkt der Publikation dazu vor, ob Akupunktur eine pathologisch reduzierte thermische und mechanische Detektion verbessert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Akupunktur Schmerzschwellen und hier insbesondere die PPT steigern kann. Die Heterogenität der in den eingeschlossenen Studien angewandten QST-Methodik verdeutlichte außerdem den Bedarf an Untersuchungen des Akupunktureffektes mittels standardisierter QST.

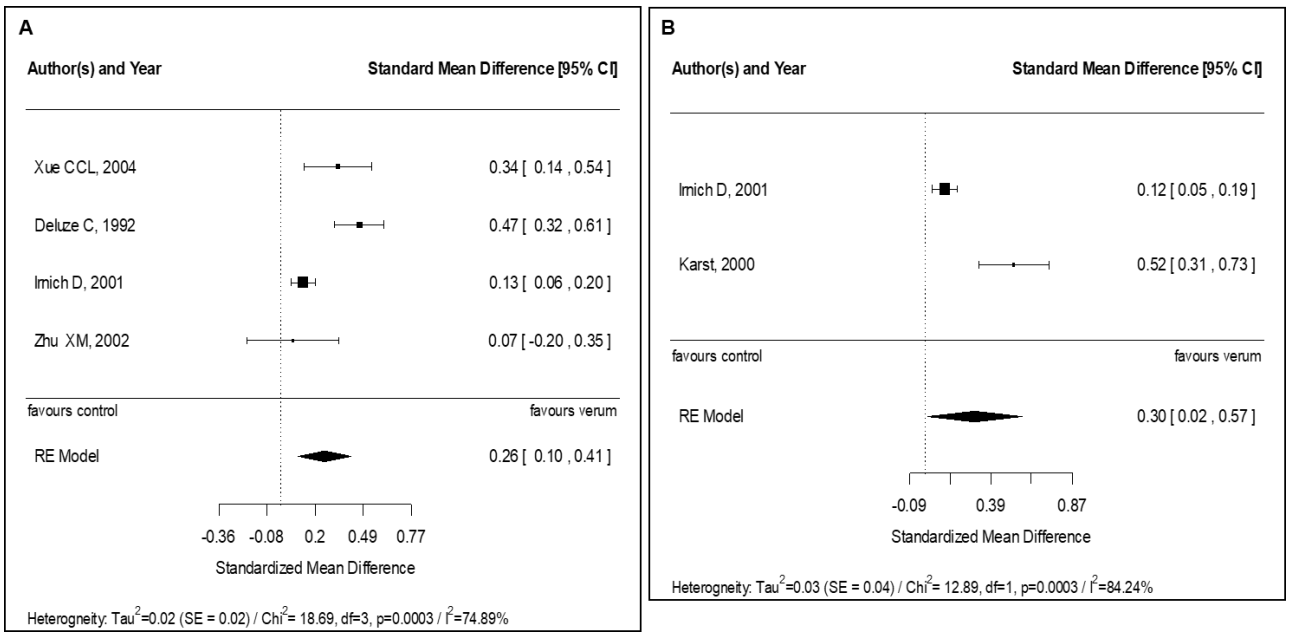

Abbildung 5: Metaanalyse der Effekte einer Akupunkturserie auf die Druckschmerzschwelle (PPT) [22]
A: direkt nach einer Akupunkturserie; B im Follow-Up nach einer Akupunkturserie; Standardized Mean Difference: Gesamteffektstärke; RE: random effects; 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall; SE: Standardfehler (standard error); df: Freiheitsgrade (degrees of freedom)

3.5 Segmentale Inhibition vermittelt die Effekte der Akupunktur auf die Druckschmerzschwelle – eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT)

Auch wenn die schmerzlindernde Wirkung der Akupunktur in klinischen Studien überzeugt, so besteht nach wie vor Aufklärungsbedarf bezüglich der zugrundeliegenden Mechanismen. Die Rolle endogener Opioide und Serotonin als Neurotransmitter im zentralen Nervensystem sowie deren Anstieg im Blutkreislauf, eine lokale Ausschüttung von Neuromodulatoren, wie ATP, Histamin und Substanz P, und die Mechanotransduktion durch eine Aktivierung von Kollagenfasern und Fibroblasten bei Nadelrotation gelten als gesichert. Mittels bildgebender Verfahren wurden zudem Effekte auf die Aktivität und Konnektivität schmerzverarbeitender Gehirnzentren gezeigt. (zusammengefasst in [58])

Spekuliert wurde auch über spinale Mechanismen, wie die segmentale Inhibition, sprich die Hemmung der spinalen Transmission noxischer Reize durch die A-Faser vermittelte Aktivierung inhibitorischer Interneurone [59]. Die folgende RCT zeigte an gesunden Probanden, dass dieser Mechanismus entscheidend zum analgetischen Soforteffekt der Akupunktur beiträgt [23].

Es wurden 72 gesunde Probanden in sechs Gruppen randomisiert. Je zwei Gruppen erhielten an zwei Studienterminen im Abstand von einer Woche entweder manuelle Akupunktur (MA) oder Elektrostimulationsakupunktur (EA) oder wurden gebeten 30-Minuten auf einer Behandlungsliege zu entspannen (KG). Die Akupunkturpunkte (SP 6, SP 9, ST 36 und GB 39) lagen im Segment L4 am dominanten Bein. Die Nadelstimulation erfolgte drei Mal alle zehn Minuten mittels Rotation sowie Auf- und Abbewegung bei der MA und in der EA Gruppe über die gesamte Behandlungsdauer mittels der Han-Frequenz (2/100 Hz für je drei Sekunden). Die Intensität der elektrischen Nadelstimulation war stark aber nicht schmerzhaft. Direkt vor und nach den jeweiligen Interventionen wurden sensorische Empfindungsschwellen mittels QST gemäß dem Protokoll des DFNS in je zwei Testarealen erhoben. Diese lagen in randomisierter Reihenfolge am ersten Tag an beiden Oberarmen (Segment C5 über dem medialen Anteil des Muskulus deltoideus) und am zweiten Tag an beiden Unterschenkeln im von den Akupunkturpunkten umgebenen Areal (Segment L4) oder umgekehrt. Das Messareal am Unterschenkel lag ca. sieben Zentimeter entfernt der Akupunkturpunkte, um lokale Effekte der Nadelung zu minimieren. Entsprechend der Ergebnisse der oben genannten Übersichtsarbeit wurde die Druckschmerzschwelle (PPT) als Hauptzielparameter definiert. Für die konfirmatorische Analyse der PPT erfolge eine Anpassung für multiples Testen in den vier Testarealen mit einem resultierenden α-Niveau von 1,25 %.

Es zeigte sich lediglich am linken Unterschenkel, sprich im behandelten Segment, ein signifikanter Gruppenunterschied (Kruskal-Wallis (KW) Test über die drei Gruppen p=0,008), der auf einen stärkeren Anstieg der PPT nach EA im Vergleich zur KG zurückzuführen war (Median [Q1; Q3] 103.01 kPa [18.80; 187.21] vs 0,00 kPa [235,97; 65,40] post-hoc Mann-Whitney-U (MW) Test p=0,003, Abb. 6). Der PPT-Anstieg nach EA kann als klinisch relevant eingestuft werden und entspricht dem Effekt starker Opioide. Im Testareal am kontralateralen Unterschenkel war mit einer geringen medianen PPT-Änderung um 13,08 kPA ein Trend hin zu einem stärkeren PPT-Anstieg in der EA-Gruppe als in der KG zu beobachten (KW Test p=0,061; post-hoc MW Test EA vs KG p=0,021). Die PPT-Änderungen in der MA-Gruppe unterschieden sich nicht zur KG, und es ergaben sich keine Gruppenunterschiede der PPT-Änderungen in den anderen Testarealen.

Änderungen in den andern zwölf QST-Parametern unterschieden sich nicht relevant zwischen den drei Gruppen. Der explorative Gruppenvergleich ergab lediglich einen Unterschied zwischen der EA- und der MA-Gruppe hinsichtlich der Änderungen der TS quantifiziert anhand der WUR (KS-Test p=0,041; post-hoc MW-Test p=0,008) und der TSL (KS-Test p=0,014; post-hoc MW-Test p=0,006) am linken Oberarm. Nach MA kam es zu einem leichten Anstieg der WUR (Median [Q1; Q3] 0,17 [-0,56; 0,86]) und der TSL (1,40°C [-0,50; 2,58]), während nach EA eine leichte Reduktion der WUR (-0,63 [21,30; 0,01]) und der TSL (20,37°C [21,38; 0,44]) beobachtet wurde. Diese Größenordnung der Änderungen ist allerdings nicht von klinischer Relevanz und würde einer Anpassung für multiples Testen entsprechend der PPT-Analyse nicht standhalten. Sensitivitätsanalysen ohne Fälle, von denen starke Deckeneffekte in der PPT, HPT und VDT ausgingen, bestätigten die oben genannten Resultate.

Der segmental begrenzte Effekt der EA auf die PPT zeigt zum ersten Mal die entscheidende Bedeutung der segmentalen Inhibition für die Akupunkturwirkung. Supraspinale oder systemische Mechanismen hätten auch Änderungen der PPT in den anderen Testarealen verursacht. Da sich nur die Effekte der EA nicht aber die der MA gegenüber der KG abgrenzen ließen, ist davon auszugehen, dass Modalität, Stärke und/oder Kontinuität der Nadelstimulation für die Akupunkturwirkung auf die PPT von Bedeutung sind. Somit ergibt sich für die Akupunkturpraxis, dass bei der Behandlung muskuloskelettaler Schmerzen eine segmentale und möglichst intensive Nadelung sinnvoll ist.

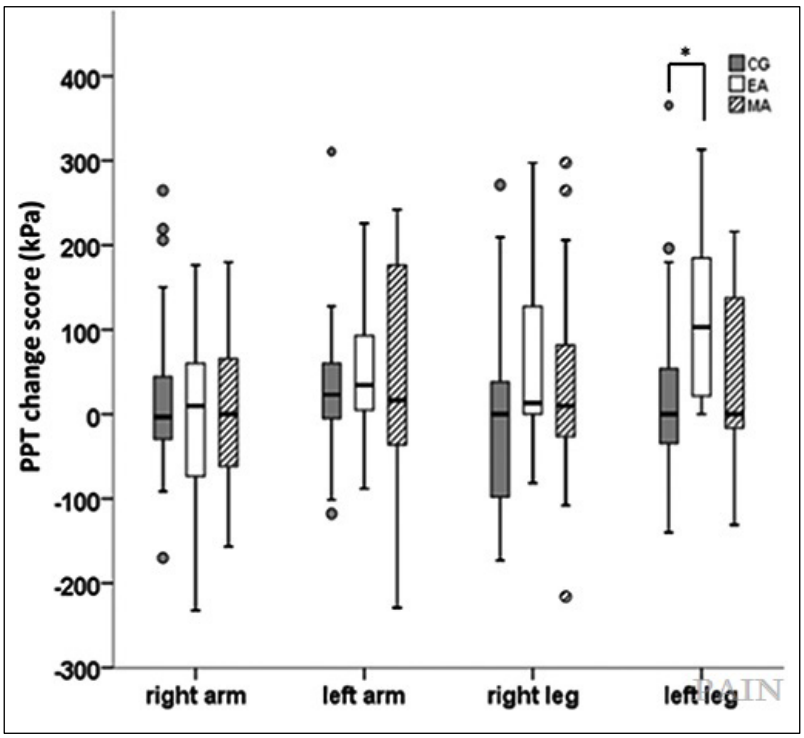

Abbildung 6: Änderung der Druckschmerzschwelle in den vier Testarealen [23]
PPT change score: absolute Änderung der Druckschmerzschwelle; kPa: Kilopascal; CG: Kontrollgruppe (graue Boxen); EA: Elektrostimulationsakupunktur (weiße Boxen); MA: manuelle Akupunktur (gestrichelte Boxen)

3.6 Einfluss zentraler Sensibilisierung auf die klinische Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzen

Die schiefe Verteilung der Änderungen in den Schmerzschwellen nach MA im behandelten Segment in der soeben dargestellten Studie gab Anlass zu einer Sekundäranalyse [61]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass dies auf Unterschiede in der Aβ-Faserfunktion zurückzuführen sein könnte, da der immediate analgetische Effekt der segmentalen Hemmung laut Tierexperimenten primär durch eine Aβ-Faseraktivierung vermittelt wird [59,60]. Tatsächlich wiesen Probanden, die keine Steigerung der HPT beziehungsweise der PPT im Testareal des linken Beins nach MA im selbigen Segment zeigten, dort eine signifikant niedrigere Detektionsfähigkeit für Vibration (VDT) auf als die Probanden mit einem segmentalen Effekt der MA (Abb. 7).

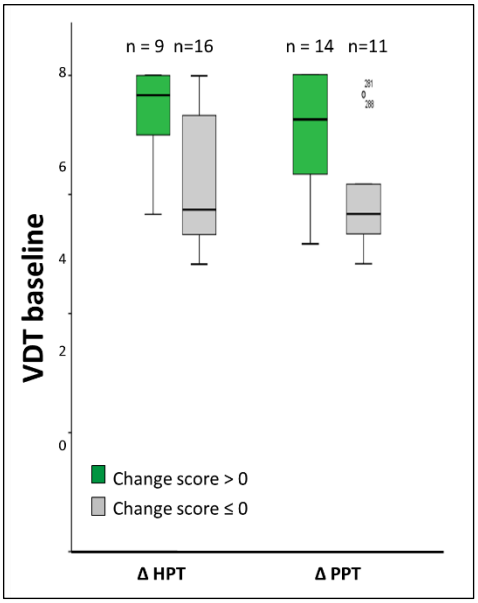

Abbildung 7: Vibrationsdetektionsschwelle in Abhängigkeit von der Änderung der Hitze- und Druckschmerzschwelle direkt nach einer segmentalen Akupunkturbehandlung [61]

VDT: Vibrationsdetektionsschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; PPT: Druckschmerzschwelle; change sore > 0: Anstieg der der Schmerzschwelle; change score ≤ 0: Keine Änderung oder Reduktion der Schmerzschwelle

Auf Basis bestehender Literatur ergab sich außerdem die Hypothese, dass die TS ein potentieller Prädiktor der Akupunkturwirkung sein könnte. Eine gesteigerte TS als Zeichen einer verstärkten spinalen Transmission noxischer Reize tritt bei verschiedensten chronischen Schmerzerkrankungen auf [62-68]. Zudem scheint eine hohe TS mit der Wirksamkeit von Medikamenten assoziiert, welche die spinale synaptische Übertragung hemmen. Beispiele hierfür sind Pregabalin bei chronischer Pankreatitis [69], Oxycodon bei Kälteschmerzmodell an Gesunden [70] und Ketamin bei Kaiserschnitten [71]. Hingegen wurde zwischen einer hohen TS und der Wirksamkeit von Medikamenten, die die absteigende Schmerzhemmung unterstützen, kein Zusammenhang festgestellt. Hierzu gehören Duloxetin [72] und Tapentadol [73,74] bei diabetischer Polyneuropathie. Ebenso könnten Patienten mit einer hohen TS von Akupunktur profitieren, denn deren langfristige Wirkung bei chronischen Schmerzen [52] sowie Tierversuche [75-78] sprechen dafür, dass die Akupunktur einer gesteigerten synaptischen Übertragung, einem bedeutenden zentralen Sensibilisierungsmechanismus bei der Schmerzchronifizierung, entgegenwirkt. Auch eine Steigerung der Reizintensität, die notwendig ist, um die TS auszulösen, wurde nach Akupunktur beobachtet [79].

Entsprechend dieser beiden Hypothesen wurde der prädiktive Wert der VDT und der TS auf den analgetischen Sofortteffekt der Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten untersucht [24]. Hierfür wurden Daten von 100 chronische Schmerzpatienten gewonnen, die im Rahmen einer vierwöchigen teilstationären, interdisziplinären, multimodalen Schmerztherapie (IMST) dem Münchner Naturheilkundlichen Schmerzintensivprogramm (MNS) Akupunktur erhielten. Die Akupunktur war dabei stets die erste Therapiemodalität am ersten Tag. Die Wahl der Lokalisation, Anzahl und Stimulation der Nadeln erfolgte individuell gemäß Konstitution und Beschwerden, nach Kriterien der Traditionell Chinesischen Medizin, auf Grundlage der Mikrosystemakupunktur am Ohr und der Schemata der Schädelakupunktur nach Yamamoto. Auf das Setzen der Nadeln folgte eine Ruhephase von 20 Minuten. Vor der Akupunktur wurde die TS (quantifiziert anhand der Pin-Prick induzierten WUR) und die VDT im schmerzhaftesten Areal und dem Kontrollareal, dem Handrücken der dominanten Hand, gemäß dem

QST-Protokoll des DFFNS bestimmt. Patienten mit Schmerzen in den Händen wurden nicht eingeschlossen. Die Sofortwirkung der Akupunktur wurde anhand der Änderung der momentanen Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur mittels der verbalen Ratingskala (VRS 0-100) erhoben. Außerdem bewerteten die Patienten nach der vier wöchigen IMST in einem Fragebogen, ob Sie direkt nach einer der insgesamt acht Akupunkturbehandlungen eine relevante Schmerzreduktion erfahren hatten. Der Patientenfragebogen enthielt auch eine Selbsteinschätzung des Gesamteffekts der Akupunktur auf Schmerz und Wohlbefinden über den vierwöchigen Behandlungszeitraum. Letzteres sollte der klinischen Erfahrung Rechnung tragen, dass ein Teil der Patienten im MNS die Akupunktur als besonders wirksame Therapiemodalität wahrnehmen. Diese subjektive Patienteneinschätzung entspricht nicht einer objektiven Abgrenzung des Akupunktureffekts gegenüber der Wirkung der gesamten IMST. Als weitere sekundäre Fragestellung wurde untersucht, ob die IMST Einfluss auf die TS und die VDT hat.

Patienten, die laut Fragebogen mindestens einmal unmittelbar nach der Akupunktur eine Schmerzreduktion erfahren hatten, zeigten eine höhere TS im schmerzfreien Kontrollareal (WUR 1,6 [1,3; 2,8] vs 2,4 [1,5; 3,6] p=0,050). Gleiches galt für die Angabe einer sofortigen Schmerzreduktion um mindestens 50 % (WUR 1,6 [1,3; 2,9] vs 2,5 [1,6; 4,4] p=0,029). Die graphische Auftragung der Reduktion der momentanen Schmerzintensität (ΔVRS) gegenüber der TS im Kontrollareal deutete auf einen nicht-linearen Zusammenhang hin (Abb. 8A). Vielmehr zeigten Patienten mit einer TS im oberen Drittel der Verteilung häufiger eine klinisch relevante Schmerzreduktion (ΔVRS ≥ 30 %). Daher erfolgte eine Einteilung der Patienten in solche mit einer hohen TS (WUR >2,5) und einer niedrigen TS (WUR ≤ 2,5), wobei ROC-Analysen (receiver operating characteristic) eine WUR von 2,5 als optimalen Schwellenwert identifizierten. Zusätzlich wurde eine signifikante Konfundierung durch das Alter beobachtet. Adjustiert für das Alter ergab sich für Patienten mit einer hohen TS (WUR > 2,5) eine 4,3-fach erhöhte Chance (Odds-Ratio – OR 95%-KI [1,6; 11,8]) für eine Reduktion der momentanen Schmerzstärke um mindestens 30 %, eine 3,8-fach erhöhte Chance (OR 95%-KI [1,4; 10,2]) für einen Soforteffekt der Akupunktur gemäß Selbsteinschätzung im Fragebogen beziehungsweise eine 5,5-fach erhöhte Chance (OR 95%-KI [1,7; 17,1]) für einen selbst eingeschätzten Soforteffekt über 50 %. Das Alter erhöhte mit jedem Jahr die Chance auf einen positiven Akupunktursoforteffekt um 6 % bis 11% je nach Zielgröße. Abbildung 9 verdeutlicht den Zusammenhang einer hohen TS mit einem größeren Akupunktursoforteffekt unter Berücksichtigung des Alters. Hier sind die kumulativen Anteile an Respondern in zwei Altersklassen (Einteilung entsprechend einer ROC-Analyse) gegen den Prozentsatz der Schmerzreduktion nach der ersten Akupunkturbehandlung zur Definition dieser Responder aufgetragen. Der Einfluss einer hohen TS im Kontrollareal auf den Akupunktursoforteffekt wird insbesondere für die jüngere Altersgruppe deutlich.

Die TS im Schmerzareal unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Soforteffekt der Akupunktur gemäß der Fragebogenangaben und war nicht mit der Reduktion der Schmerzintensität assoziiert (Abb. 8C). Lediglich die Fragebogenangabe einer Schmerzreduktion um mindestens 50 % nach einer der Akupunkturbehandlungen fand sich häufiger unter Patienten mit einer hohen TS (WUR > 2,5) im Schmerzareal (altersadjustierte OR [95%-KI] 3,2 [1,2; 8,9]). Damit erschien eine über das Rückenmark ausgedehnte Steigerung der Transmission noxischer Reize als Zeichen einer fortgeschrittenen zentralen Sensibilisierung von größerer Bedeutung für die Prädiktion des Akupunktursoforteffekts als die primäre synaptische Fazilitation im Segment des Schmerzareals. Die subjektive Einschätzung (Fragebogen) des Akupunktureffekts hinsichtlich Schmerzreduktion und Einfluss auf das Wohlbefinden über den vierwöchigen Therapiezeitraum war weder mit der TS im Kontrollareal noch mit der TS im Schmerzareal assoziiert. Ebenso wurde kein Zusammenhang der VDT, weder im Kontroll- noch im Schmerzareal mit dem Ansprechen auf Akupunktur gemäß den Bewertungen im Patientenfragebogen noch gemäß der Reduktion der Schmerzintensität beobachtet (Abb. 8B und 8D).

Nach der IMST hatte sich die VDT im Kontrollareal signifikant verbessert, währen die VDT im Schmerzareal unverändert blieb (Abb. 10A). Die TS gemessen anhand der WUR in beiden Arealen verbesserte sich im Mittel nicht (Abb. 10B), und auch der Anteil an Patienten mit einer hohen WUR reduzierte sich nicht signifikant (Abb. 10C).

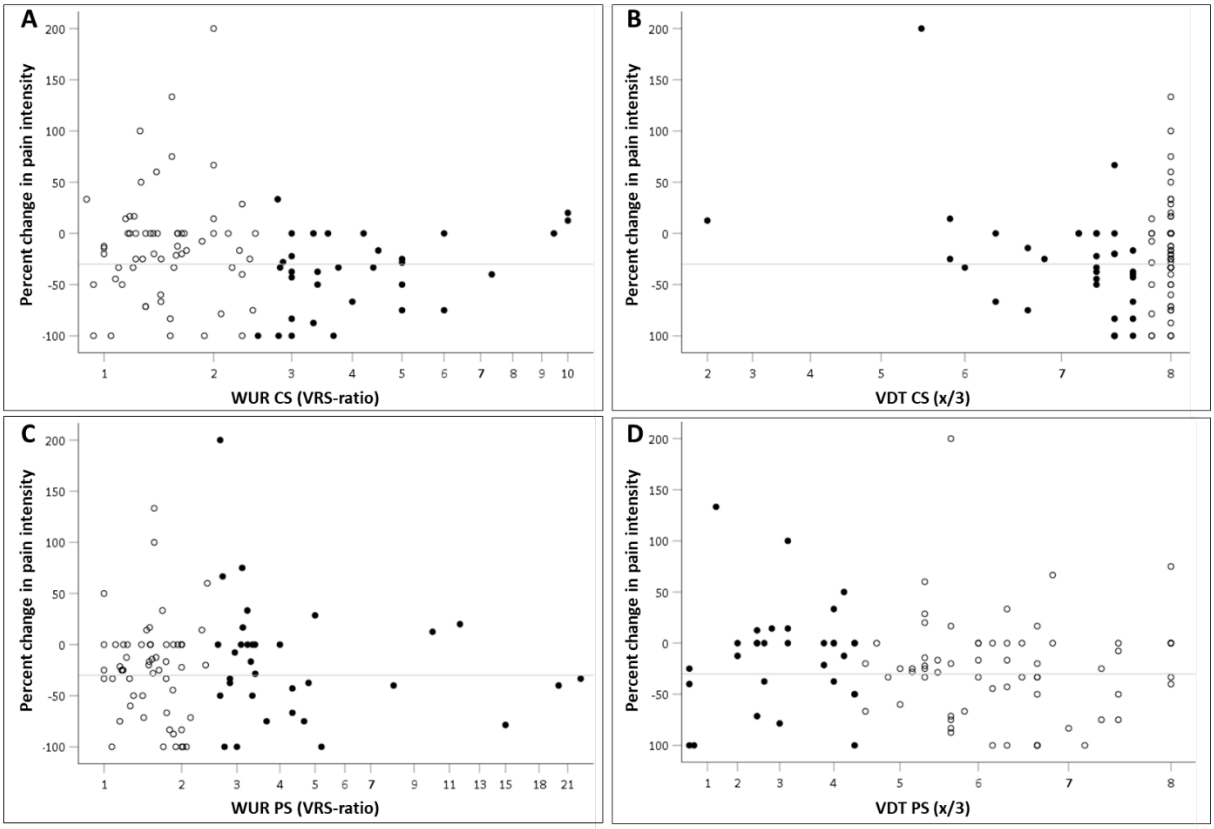

Abbildung 8: Auftragung der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur gegenüber der Wind-Up-Ratio und der Vibrationsdetektionsschwelle [24]

VDT: Vibrationsdetektionsschwelle; WUR: Wind-Up-Ratio (VRS-ratio) als Maß für die zeitliche Schmerzsummation; CA: Kontrollareal (control area); PA: Schmerzareal (pain area); gefüllt Punkte: Fälle über dem 66%-Perzentil der WUR beziehungsweise unter dem 33%-Perzentil der VDT

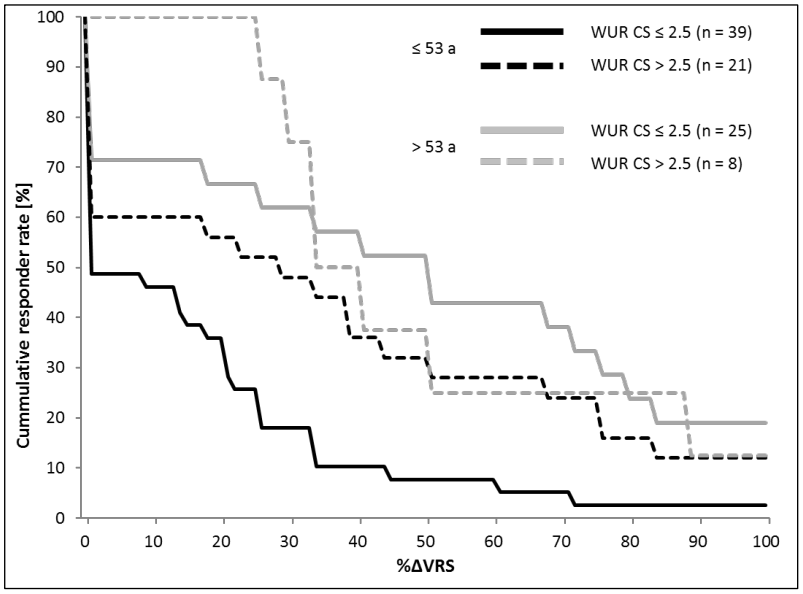

Abbildung 9: Kumulative Responderfunktion der Schmerzreduktion in Abhängigkeit vom Alter und der Wind-Up-Ratio [24]

%Δ VRS: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0-100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; WUR: Wind-Up-Ratio (VRS-ratio) als Maß für die zeitliche Schmerzsummation; CS: Kontrollareal (control site); a: Jahre

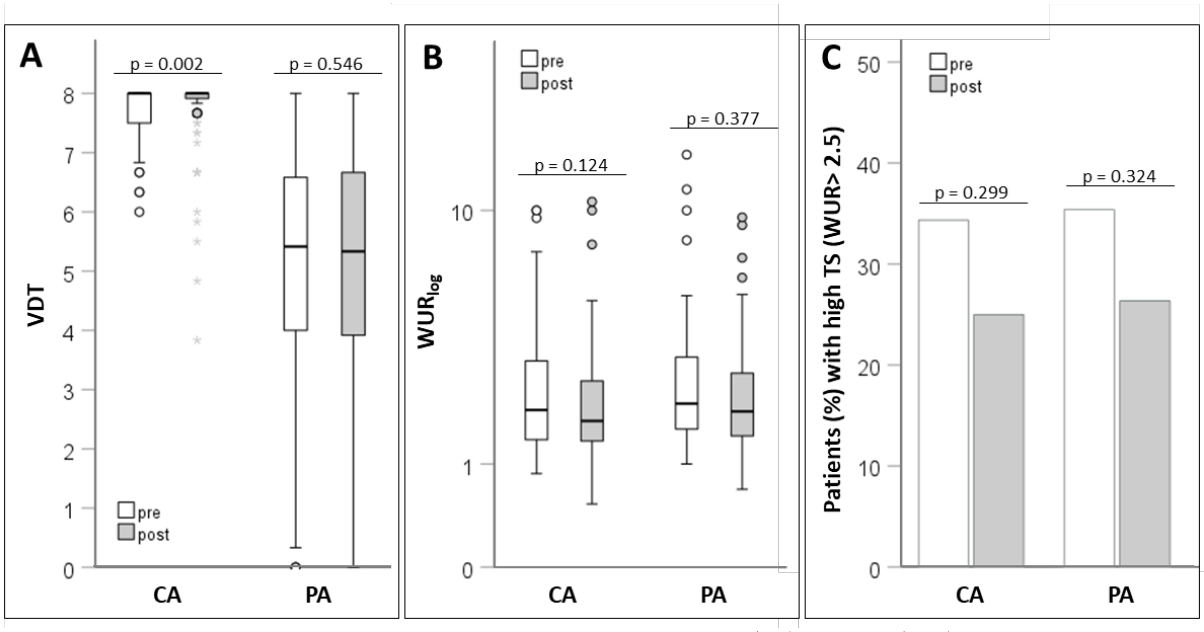

Abbildung 10: Vibrationsdetektion und der zeitlichen Schmerzsummation vor (pre) und nach (post) vierwöchiger interdisziplinärer multimodaler Schmerztherapie (unpublizierte Daten)

VDT: Vibrationsdetektionsschwelle; WUR_{log}: logarithmierte Wind-Up-Ratio zur quantifizierung der zeitlichen Schmerzsummation (TS); CS: Kontrollareal (control site); PS: Schmerzareal (pain site); p-Wert gemäß Wilcoxon-Test in A & B und gemäß McNemar-Test in C

3.7 Überprüfung des Zusammenhangs einer gesteigerten zeitlichen Schmerzsummation (TS) mit dem Ansprechen auf Akupunktur an Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen

Da die soeben beschriebene Studie an einer Patientenpopulation mit unterschiedlichen Schmerzerkrankungen durchgeführt wurde, folgte eine weitere prospektive Kohortenstudie zur Verifikation des Zusammenhangs zwischen einer hohen TS in einem schmerzfreien Kontrollareal und dem Soforteffekt der Akupunktur an einer homogeneren Patientenpopulation [25]. Es wurden 60 Patienten mit nicht-spezifischen Kreuzschmerzen seit mindestens drei Monaten und aufgrund des zuvor beobachteten Alterseffekts bis zu einem Alter von 50 Jahren eingeschlossen. In einer Eingangsuntersuchung wurden von ärztlicher Seite spezifische Schmerzursachen abgeklärt. Analog zur Vorstudie wurde die TS am Rücken der dominanten Hand (Kontrollareal) und im Schmerzareal am unteren Rücken bestimmt. Danach erhielten alle Patienten eine Akupunkturbehandlung nach einem semistandardisierten Schema angelehnt an das Therapieschema der ART-Studie der „Modellvorhaben Akupunktur" mit mindestens 12 und maximal 20 Nadeln [80]. Direkt vor und nach der Behandlung wurden die momentane Schmerzintensität mittels der VAS und die PPT im Schmerzareal am Rücken bestimmt. Hauptzielparameter war der Anteil der Patienten mit einer immediaten Reduktion der Schmerzintensität (VAS 0 – 100) um mindestens 30 %. Außerdem erhielten 22 Patienten mit einer ausgeprägt niedrigen oder hohen TS weitere neun Akupunkturbehandlungen, um Pilotdaten zu einem möglichen Zusammenhang der TS mit der Wirkung einer Akupunkturserie zu sammeln. Aufgrund einer Protokollverletzung wurden nicht nur wie ursprünglich vorgesehen Patienten mit einer WUR ≤ 2 und einer WUR ≥ 3,5 sondern auch Patienten mit einer WUR zwischen 2,5 und 3,5 in diesen zweiten Studienteil eingeschlossen. Die ursprünglich geplante Analyse wird im Folgenden als Per-Protokoll-Analyse und die Analyse aller Patienten als Intention-to-treat-Analyse bezeichnet. Zur Evaluation des Therapieeffekts der Akupunkturserie wurde die durchschnittliche Schmerzintensität in der vergangenen Woche, die Druckschmerzschwelle (PPT) im Schmerzareal und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Funktionsfragebogens Hannover-Rücken (FFbHR) vor und eine Woche nach Therapieende erhoben.

Entgegen der primären Forschungshypothese war unabhängig der TS im Kontrollareal bei rund zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante sofortige Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 30 % und respektive 50 % zu beobachten. Eine hohe TS im Schmerzareal war sogar tendenziell mit einer geringeren Chance auf einen klinisch relevanten Akupunktursoforteffekt assoziiert. (Tab. 2, Abb. 11)

Die PPT zeigte sich nach einer Behandlung im Mittel unverändert. Ein Anstieg der PPT um mindestens 30 % unterschied sich nicht zwischen Patienten mit einer hohen und niedrigen TS im Kontrollareal, kam aber ausschließlich bei Patienten mit einer niedrigen TS im Schmerzareal vor (Tab. 2). Eine Adjustierung für Alter und Geschlecht der Patienten sowie für die Ausgangwerte der verschiedenen Zielgrößen veränderte diese Ergebnisse nicht.

Tabelle 2: Assoziation des Akupunktursofforteffekts nach einer Akupunktur mit der zeitlichen Schmerzsummation bei Patienten mit nicht-spezifischen Kreuzschmerzen [25]

after 1st acupuncture		TS at control site WUR ≤ 2.5	TS at control site WUR > 2.5	Log regression OR [95%-CI]	Log regression p-value
%Δ VAS ≥ 30 %	no	10	10	0.54 [0.18; 1.60]	0.266
	yes	26	14		
%Δ VAS ≥ 50 %	no	17	13	0.76 [0.27; 2.13]	0.598
	yes	19	11		
%Δ PPT ≥ 30 %	no	31	21	0.89 [0.19; 4.11]	0.877
	yes	5	3		
		TS at pain site WUR ≤ 2.5	TS at pain site WUR > 2.5	Log regression OR [95%-CI]	Log regression p-value
%Δ VAS ≥ 30 %	no	12	8	0.32 [0.09; 1.07]	0.064
	yes	33	7		
%Δ VAS ≥ 50 %	no	20	10	0.40 [0.12; 1.36]	0.142
	yes	25	5		
%Δ PPT ≥ 30 %	no	37	15	Fisher's test	0.182
	yes	8	0		

TS: zeitliche Schmerzsummation quantifiziert anhand der Wind-Up-Ratio (WUR); Log regression: logistische Regression; OR: Odds-Ratio; 95%-CI: 95% Konfidenzintervall; %Δ VAS: prozentuale Änderung der momentanen Schmerzintensität erhoben anhand der visuellen Analogskala (0 – 100); %Δ PPT: prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle

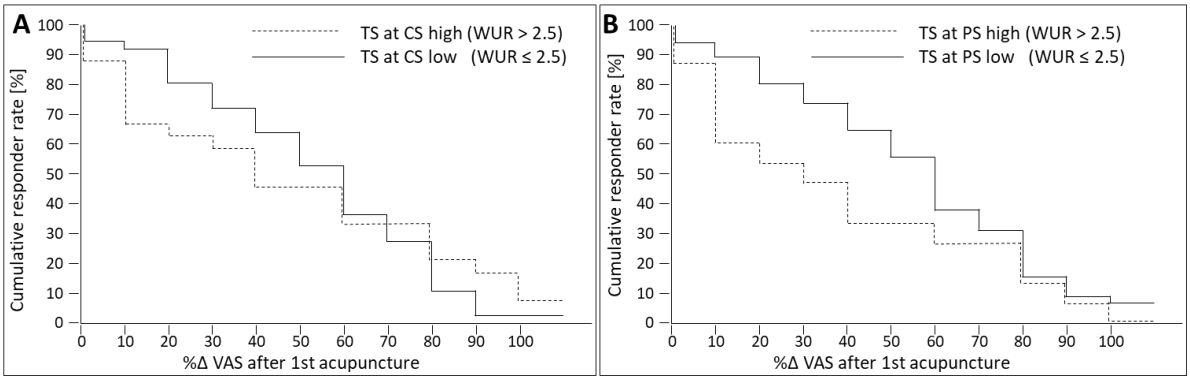

Abbildung 11: Kumulative Responderfunktion der prozentualen Änderung der momentanen Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur [25]

(A) Kumulative Responderfunktion in Abhängigkeit von der TS im Kontrollareal am Rücken der dominanten Hand (contorl site - CS) und (B) im Schmerzareal am unteren Rücken (pain site - PS) TS: zeitliche Schmerzsummation quantifiziert anhand der Wind-Up-Ratio (WUR); %Δ VAS: prozentuale Änderung der momentanen Schmerzintensität erhoben anhand der visuellen Analogskala (0 – 100)

Die Betrachtung der Effekte einer Serie von 10 Akupunkturbehandlungen im Zusammenhang mit der TS ist, wie im Studienprotokoll begründet, rein explorativer Natur und erfolgte aufgrund der begrenzten Fallzahl ohne Adjustierung. Es zeigten sich keine Assoziationen zwischen der TS im Kontrollareal und der Chance für eine Verbesserung der Schmerzintensität, der PPT oder der Funktionsfähigkeit (FFbHR) um mindestens 30 %. Hingegen war auch hier ein Trend, insbesondere in der Per-Protokoll-Analyse, hin zu einem geringeren Therapieeffekt der Akupunkturserie bei höherer TS im Schmerzareal zu beobachten. (Tab. 3)

Tabelle 3: Assoziation der Akupunktureffekte nach einer Serie von 10 Akupunkturbehandlungen mit der zeitlichen Schmerzsummation bei Patienten mit nicht-spezifischen Kreuzschmerzen [25]

		Intention to treat analysis				Per protocol analysis			
		TS at control site		Log regression		TS at control site		Log regression	
		WUR ≤ 2	WUR ≥ 2.5	OR [95%-KI]	p-value	WUR ≤ 2	WUR ≥ 3.5	OR [95%-KI]	p-value
%Δ VAS ≥ 30 %	no	2	2	0.80 [0.09; 7.00]	0.840	2	2	0.40 [0.04; 3.90]	0.430
	yes	10	8			10	4		
%Δ VAS ≥ 50 %	no	3	4	0.50 [0.08; 3.08]	0.455	3	4	0.17 [0.02; 1.42]	0.101
	yes	9	6			9	2		
%Δ PPT ≥ 30 %	no	7	7	0.60 [0.10; 3.54]	0.572	7	5	0.28 [0.02; 3.19]	0.305
	yes	5	3			5	1		
%Δ FFbHR ≥ 30 %	no	9	9	0.33 [0.03; 3.84]	0.378	9	6	Fisher test	0.515
	yes	3	1			3	0		
		TS at pain site		Log regression		TS at pain site		Log regression	
		WUR ≤ 2	WUR ≥ 2.5	OR [95%-KI]	p-value	WUR ≤ 2	WUR ≥ 3.5	OR [95%-KI]	p-value
%Δ VAS ≥ 30 %	no	2	2	0.20 [0.02; 2.03]	0.174	2	2	0.17 [0.01; 1.96]	0.154
	yes	15	3			12	2		
%Δ VAS ≥ 50 %	no	4	3	0.21 [0.02; 1.69]	0.141	4	3	0.13 [0.01; 1.70]	0.120
	yes	13	2			10	1		
%Δ PPT ≥ 30 %	no	10	4	0.36 [0.03; 3.92]	0.399	8	4	Fisher test	0.245
	yes	7	1			6	0		
%Δ FFbHR ≥ 30 %	no	13	5	Fisher test	0.535	11	4	Fisher test	1.000
	yes	4	0			3	0		

TS: zeitliche Schmerzsummation quantifiziert anhand der Wind-Up-Ratio (WUR); Log regression: logistische Regression; OR: Odds-Ratio; 95%-CI: 95% Konfidenzintervall; %Δ VAS: prozentuale Änderung der momentanen Schmerzintensität erhoben anhand der visuellen Analogskala (0 – 100); %Δ PPT: prozentuale Änderung der Druckschmerzschwelle

Die Ergebnisse machen deutlich, dass die zuvor beobachtete Prädiktion der Akupunkturwirkung durch die TS nicht auf Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen übertragbar ist. Die TS könnte bei hoch und wenig chronifizierten Patienten von unterschiedlicher Bedeutung sein. Patienten in der zweiten Studie zeigten bereits zu Studienbeginn eine gute körperliche Funktionsfähigkeit trotz ähnlicher Schmerzstärke wie die hoch chronifizierten Patienten in der Vorstudie. Daraus ergibt sich die Frage, ob nicht andere zentrale Sensibilisierungsvorgänge mit dem Ansprechen auf Akupunktur zusammenhängen könnten, z. B. eine eingeschränkte endogene Schmerzkontrolle, die sich anhand der konditionierten Schmerzmodulation quantifizieren lässt. Zumindest ergibt sich auf Grundlage der Ergebnisse der beiden Studien zunächst kein Einsatzbereich der QST für die Prädiktion der Wirksamkeit der Akupunktur. Umso notwendiger erscheinen weitere Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet, denn jeder gescheiterte Therapieversuch birgt das Risiko einer weiteren Schmerzchronifizierung.

4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der ersten drei hier dargestellten Studien spiegeln wider, dass sich auf Basis somatosensorischer Profile, die mittels standardisierter QST-Methodik systematisch erstellt werden können, entscheidende Hinweise auf die Pathophysiologie von Schmerzerkrankungen ergeben. Es wurden verschiedene typische somatosensorische Profile und Assoziationen zwischen bestimmten somatoensorischen Parametern bei Patienten mit AHZ, DM und FMS identifiziert. Die Ergebnisse zeigen, dass beim AHZ Deafferenzierungs- sowie periphere und zentrale Sensibilisierungszeichen parallel aber auch unabhängig voneinander auftreten. Sie zeigen sich sogar in nicht-schmerzhaften Körperarealen. Änderungen der somatosensorischen Empfindung in primär nicht betroffenen Arealen scheinen mit einem erhöhten Risiko für eine PZN zusammenzuhängen. Auch bei Patienten mit DM Typ 1 und Typ 2 zeigten sich Auffälligkeiten im Hauptschmerzareal am Oberschenkel sowie an der Hand. Die somatosensorischen Profile der beiden Muskelerkrankungen sprechen für eine neuropathische Schmerzkomponente. Sie unterschieden sich aber trotz der Ähnlichkeiten im klinischen Bild hinsichtlich Einschränkungen in der Detektion und zentraler Sensibilisierungszeichen. Beim FMS scheint eine gesteigerte Aktivierbarkeit des nozizeptiven Systems durch nicht-noxische Temperaturreize, quantifiziert anhand der TGI, sowohl mit einer gesteigerten spinalen synaptischen Übertragung als auch mit einer erhöhten und aversiveren Wahrnehmung von Kälte zusammenzuhängen.

Die inter- und intraindividuellen Unterschiede in den Veränderungen in der somatosensorischen Empfindung sowie die Zeichen für eine neuropathische Schmerzkomponente bei primär nicht-neuropathischen Schmerzerkrankungen, legen nahe, dass individuelle, an der Pathophysiologie ausgerichtete Behandlungsansätze dringend einer Evaluation bedürfen. Derartige mechanismenbasierte Therapieansätze auf Basis der Charakterisierung des somatosensorischen Profils und weiterer neurophysiologischer Untersuchungen könnten die schmerztherapeutische Versorgung der oft stark belasteten Patienten entscheidend optimieren. Zentral wirksame Medikamente wie Antikonvulsiva oder Antidepressiva können eine gesteigert synaptische Übertragung im zentralen Nervensystem reduzieren. Ob sie auch das Risiko einer Schmerzchronifizierung, wie der Entwicklung der PZN nach AHZ, senken, bleibt zu klären. Für eine nachhaltige Desensibilisierung, wie z. B. gegen Kälte beim FMS, sowie für eine Verbesserung einer eingeschränkten Detektions- und Diskriminierungsfähigkeit somatosensorischer Empfindungen erscheinen Reiztherapieverfahren vielversprechend. Denn sie trainieren und regulieren die Reizverarbeitung auf peripherer und zentraler Ebene in ihrer Gesamtheit. Die Wirksamkeit medikamentöser und nicht-medikamentöser Schmerztherapieverfahren gilt es gleichermaßen in Abhängigkeit von der vorliegenden Pathophysiologie zu untersuchen. Dies kann entscheidend zur Weiterentwicklung integrativer Behandlungskonzepte beitragen.

Für den Einsatz der Testung der somatosensorischen Empfindung ist auch deren methodische Weiterentwicklung notwendig. Es ist anzustreben, die noch zeitaufwändigen und nur durch speziell geschultes Personal anwendbaren Testbatterien in Evaluationsmethoden zu übersetzen, die im klinischen Alltag einfach anzuwenden sind. Die dargestellten Ergebnisse zur TGI bei FMS geben außerdem einen entscheidenden Hinweis auf den potentiellen Nutzen der TGI in der klinischen Diagnostik.

Die Studien an AHZ und FMS Patientinnen weisen zudem auf die bedeutende Rolle der affektiven Schmerzverarbeitung hin. Die künftige Forschung zu mechanismenbasierten Therapieansätzen in der Schmerzmedizin sollte somit nicht nur die somatischen, sondern auch die psycho-emotionalen Aspekte der Schmerzverarbeitung berücksichtigen.

Auch zur Quantifizierung von Therapieeffekten und der Beschreibung umschriebener Wirkmechanismen, wie hier am Beispiel von Akupunktur aufgezeigt, kann die QST einen entscheidenden Beitrag leisten. Die bedeutende Rolle der segmentalen Inhibition für die Steigerung der PPT nach Elektrostimulations-akupunktur konnte an Gesunden gezeigt werden. Die Rolle der segmentalen Hemmung, und damit die Bedeutung der segmentalen Behandlung, für die Linderung von Druckschmerzhaftigkeit bei z. B. muskuloskelettale Schmerzerkrankungen liegt nahe und sollte weiter untersucht werden.

Die Ergebnisse zur Prädiktion von Therapieeffekten durch sensorische Testungen legen die Grundlage für weitere Forschung. So weisen die widersprüchlichen Ergebnisse zum prädiktiven Wert der TS für die Akupunkturwirkung auf eine unterschiedliche Bedeutung sensorischer Zeichen für unterschiedliche Patientenpopulationen oder während unterschiedlicher Phasen der Schmerzchronifizierung hin. Diesbezüglich sollten zunächst systematisch weitere mechanistisch begründete Zusammenhänge zwischen der Wirkung von Reiztherapieverfahren wie der Akupunktur und anderen Aspekten der somatosensorischen Empfindung, z. B. der konditionierten Schmerzmodulation als Maß für die endogene Antinozizeption, evaluiert werden.

5. Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Forschungsarbeiten beschäftigten sich mit der Charakterisierung von Veränderungen der sensorischen Empfindung mit drei Zielen: Erstens die Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen von Schmerzerkrankungen und die Identifikation von Patienten mit hohem Chronifizierungsrisiko; zweitens die Aufklärung von Wirkmechanismen nicht-medikamentöser Therapieverfahren; drittens die Vorhersage des Ansprechens auf letztere.

Die vorgestellten humanexperimentellen Studien fallen somit in den Bereich der neurophysiologischen Grundlagenforschung. Es handelt sich hierbei ausschließlich um prospektive Studien in denen standardisierte Methoden der quantitativ sensorischen Testung (QST) in Kombination mit validierten Instrumenten (patient reported outcomes) zur Messung der Schmerzintensität und des Schmerzerlebens verwendet wurden. Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1) Eine Querschnittsstudie zeigte, dass bei akutem Herpes Zoster (AHZ) die sensorischen Profile im betroffenen und in einem heterosegmentalen, kontralateralen Körperareal gegenüber Gesunden einen Funktionsverlust der peripheren Afferenzen als auch Zeichen zentraler Sensibilisierung aufweisen. Diese Veränderungen traten isoliert oder kombiniert auf. Einzig prädiktiv für die Entwicklung einer PHN war die dynamisch mechanische Allodynie und ein Detektionsverlust für Vibration in der vom AHZ-Areal entfernten Körperregion. Darüber hinaus zeichneten sich Patienten mit späterer PHN durch eine geringere körperliche und psychische Lebensqualität, stärkere schmerzbedingte Einschränkungen und eine starke affektive Schmerzwahrnehmung in der akuten Krankheitsphase aus. AHZ-Patienten mit diesen Auffälligkeiten sollten besondere schmerztherapeutischer Aufmerksamkeit erfahren. Eine ausreichende medikamentöse Schmerztherapie sollte dabei ebenso wie die Adressierung von Schmerzbewältigungsstrategien Beachtung finden.

2) Bei Patienten mit myotoner Dystrophie (DM) Typ 1 und Typ 2 konnte in einer Querschnittsstudie im Vergleich zu Gesunden erstmalig durch den parallelen Einsatz der QST und der Messungen der Nervenfaserdichte eine neuropathische Schmerzkomponente gezeigt werden. Beide Patientenpopulationen wiesen sowohl eine Druck- als auch eine Kältehyperalgesie auf. Bei DM Typ 1 standen zentrale Sensibilisierungszeichen und bei DM Typ 2 eingeschränkte Detektionsfähigkeit thermischer und mechanischer Reize (Berührung und Vibration) im Vordergrund. Die Hälfte der Patienten, sowohl mit DM Typ 1 mit DM Typ 2, wiesen eine reduzierte Nervenfaserdichte auf. Zusammengenommen sprechen die Ergebnisse für eine neuropathische Schmerzkomponente bei beiden Typen der DM, die sich allerdings unterschiedlich auf die verschiedenen Ebenen des Nervensystems auszuwirken scheint. Es bleibt zu klären, ob eine Anlehnung der Schmerztherapie bei der DM beider Typen an die von neuropathischen Schmerzen zu klinischen Verbesserungen führt.

3) Eine weitere Querschnittsstudie zeigte, dass bei Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) eine gegenüber gesunden Kontrollen stärkere Thermogrill-Illusion (TGI) mit einer gesteigerten zeitlichen Schmerzsummation und mit einer stärkeren und aversiveren Wahrnehmung kontinuierlicher, kühler Temperatur zusammenhing. Hingegen bestand keine Assoziation der TGI weder mit der intensiveren und aversiveren Wahrnehmung kontinuierlicher Wärme noch mit den FMS-typischen Zeichen für eine periphere Sensibilisierung oder einem Funktionsverlust der dünnen afferenten Nervenfasern. Diese Ergebnisse legen nahe, dass zentrale Sensibilisierungsmechanismen dazu beitragen, dass nicht-noxische Reize als schmerzhaft empfunden werden, und dass die zentrale Verarbeitung von Kälte für die Ausprägung der TGI auschlaggebend ist. In der FMS-Therapie könnte auf Basis dieser Ergebnisse eine Regulation der Kälteverarbeitung z. B. durch Reiztherapien wie Kältekammern oder Hydrotherapie sinnvoll sein.

4) Eine systematische Übersichtsarbeit fasste die Wirkung der Akupunktur auf somatosensorische Empfindungsschwellen zusammen. Die 85 eingeschlossenen Studien untersuchten am häufigsten Effekte auf die Druckschmerzschwelle (PPT). Diese zeigte sich fast durchwegs sowohl an Gesunden als auch an Patienten (vornehmlich mit muskuloskelettalen Schmerzen) nach Akupunktur gesteigert. Metaanalysen von Studien mit definierten Qualitätskriterien ergab eine signifikante Steigerung der PPT mit mittlerer Effektstärke direkt nach einer Akupunkturserie und im Follow-Up (1,5 und 6 Monate) gegenüber einer Scheinakupunktur bei chronischen Schmerzpatienten. Effekte der Akupunktur auf

thermische Schmerzschwellen wurden hauptsächlich an Gesunden untersucht. Hierbei zeigte sich mehrheitlich eine desensibilisierende Akupunkturwirkung. Noch wenig untersucht war zum Publikationszeitpunkt das Potential der Akupunktur, Einschränkungen in thermischer oder mechanischer Detektionsfähigkeit zu verbessern. Insgesamt hatten nur sechs Studien ein geringes Biasrisiko. Die Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere chronische Schmerzpatienten mit Druckschmerzhaftigkeit von Akupunktur profitieren. Die methodische Heterogenität in den eingeschlossenen Studien verdeutlicht den Bedarf an Untersuchungen mittel standardisierter QST.

5) Aufbauend auf diesen Ergebnissen folgte eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) an 72 gesunden Probanden zur Rolle der segmentalen Hemmung für die PPT-Steigerung durch Akupunktur. Nach Elektrostimulationsakupunktur (EA) im Segment L4 zeigte sich dort, nicht aber in entfernten Körperarealen, eine im Vergleich zu keiner Intervention signifikante und klinisch relevante Steigerung der PPT. Der Effekt der manuellen Akupunktur (MA) auf die PPT war nicht signifikant und variierte stark. Andere sensorische Schwellen waren nach keiner der Behandlungen relevant verändert. Diese Ergebnisse belegen erstmalig die Bedeutung der segmentalen Hemmung für die analgetische Akupunkturwirkung am Menschen. Dies unterstreicht die Lehrmeinung, dass eine Nadelung mit segmentalem Bezug zum schmerhaften Körperareal mit intensiver, kontinuierlicher Stimulation wie bei der EA den Behandlungserfolg optimieren kann.

6) Ein Nebenergebnis der gerade beschriebenen RCT war, dass die Absenz eines Effekts der MA im behandelten Segment mit einer geringen Detektionsfähigkeit von Vibration zusammenhing. Dies führte zur Hypothese, dass eine reduzierte Aβ-Faserfunktion die Schmerzlinderung durch Akupunktur einschränken könnte. Hierzu bestanden auch Hinweise aus Tierexperimenten. Darüber hinaus wurde postuliert, dass die TS als Zeichen für eine gesteigerte spinale synaptische Übertragung bei chronischem Schmerz die Akupunkturwirkung vorhersagen könnte. Denn Akupunktur kann als regulatorische Reiztherapie zentrale Sensibilisierungsmechanismen entgegenwirken, und die TS hatte sich prädiktiv für die Wirksamkeit von Medikamenten gezeigt, die die synaptische Übertragung hemmen. Folglich wurde an 100 chronischen Schmerzpatienten der Zusammenhang der analgetischen Akupunkturwirkung mit der Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) und der TS, jeweils in einem schmerzfreien Kontrollareal und dem Hauptschmerzareal, untersucht. Eine um mindestens 30 % reduzierte Schmerzintensität immediat nach einer Akupunkturbehandlung sowie ein subjektiv positiv empfundener Soforteffekt trat signifikant häufiger bei Patienten mit einer hohen TS im schmerzfreien Kontrollareal auf. Besonders deutlich trat dieser Zusammenhang bei Patienten mit niedrigerem Alter auf (≤ 53 Jahre). Der Soforteffekt der Akupunktur war hingegen kaum mit der TS im Schmerzareal und nicht mit der VDT im Kontroll- oder Schmerzareal assoziiert.

7) Die eben genannten Ergebnisse an einer gemischten Patientenpopulation mit verschiedenen Schmerzerkrankungen wurden in einer weiteren prospektive Kohortenstudie an 60 Patienten mit chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen überprüft. Die Vorhersagekraft der TS in einem schmerzfreien Kontrollareal für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur bestätigte sich nicht. Unabhängig von der TS im Kontrollareal reduzierte sich die Schmerzintensität bei rund zwei Drittel klinisch relevant um mindestens 30 %. Hingegen war eine hohe TS im Schmerzareal am unteren Rücken tendenziell mit einem geringeren Akupunktursoforteffekt assoziiert. In einem zweiten explorativen Studienteil fanden sich außerdem keine Hinweise auf eine Assoziation der TS im schmerzfreien Kontrollareal mit den klinischen Verbesserungen nach zehn Behandlungen. Hingegen war auch hier ein Trend hin zu einem geringeren Effekt der Akupunkturserie bei höherer TS im Schmerzareal zu verzeichnen. Somit ist die zuvor beobachtete Prädiktion des Akupunktureffekts durch eine hohe TS nicht auf Patienten mit chronisch nicht-spezifischen Kreuzschmerzen übertragbar. Diese scheinen unabhängig von der TS mehrheitlich von einer Akupunkturbehandlung zu profitieren. Denkbar ist, dass die kontroversen Beobachtungen mit Unterschieden im Stadium der Schmerzchronifizierung zusammenhängen.

6. Referenzen

1 International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Taxonomy - Pain Terms, http://www.iasp-pain.org/Taxonomy (2012).

2 Grafe, P. Nozizeption und Schmerz in *Physiologie* Vol. 4. (eds. Deetjen, P., Speckmann, E.-J., & Hescheler, J.) 76-86 (Urban & Fischer Verlag (Imprint der Elsevier GmbH), 2014).

3 Meßlinger, K. Somatoviszerale Sensibilität in *Physiologie* (eds. Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagel, S.) 701-734 (Georg Thieme Verlag, 2014).

4 Treede, R. D. Entstehung der Schmerzchronifizierung in *Praktische Schmerzmedizin* Vol. 4. Auflage (eds. Baron, R., Koppert, W., Strumpf, M., & Willweber-Strumpf, A.) 3-13 (Springer, 2019).

5 Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10, 287-333 (2006).

6 Hauser, W., Schmutzer, G., Hinz, A., Hilbert, A. & Brahler, E. [Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population]. *Schmerz* 27, 46-55 (2013).

7 Treede, R. D. Quantitative sensorische Testung (QST) in *Praktische Schmerzmedizin* Vol. 4. Auflage (eds. Baron, R., Koppert, W., Strumpf, M., & Willweber-Strumpf, A.) 89-96 (Springer, 2019).

8 **Bäumler, P.** Refresher: Quantitativ Sensorische Testung. *Zeitschrift für Komplementärmedizin* 7, 60-64 (2015).

9 Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I. C., Braune, S., Flor, H., Huge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. & Wasserka, B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231-243 (2006).

10 Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., Treede, R. D. & Rolke, R. [Quantitative sensory testing]. *Schmerz* 28, 635-646; quiz 647-638 (2014).

11 Ramaswamy, S. & Wodehouse, T. Conditioned pain modulation-A comprehensive review. *Clinical Neurophysiology* 51, 197-208 (2021).

12 Alrutz, S. On the temperature senses: II. The sensation 'hot'. *Mind* 7, 141-144 (1898).

13 Weaver, K. R., Griffioen, M. A., Klinedinst, N. J., Galik, E., Duarte, A. C., Colloca, L., Resnick, B., Dorsey, S. G. & Renn, C. L. Quantitative Sensory Testing Across Chronic Pain Conditions and Use in Special Populations. *Frontiers in Pain Research* 2, 779068 (2021).

14 Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R., Haanpaa, M. H., Hansson, P., Hatem, S. M., Krumova, E. K., Jensen, T. S., Maier, C., Mick, G., Rice, A. S., Rolke, R., Treede, R. D., Serra, J., Toelle, T., Tugnoli, V., Walk, D., Walalce, M. S., Ware, M., Yarnitsky, D. & Ziegler, D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 154, 1807-1819 (2013).

15 Treede, R. D. The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain* 160 Suppl 1, S66-s69 (2019).

16 Petersen, K. K.-S., Kilic, K., Hertel, E., Sejersgaard-Jacobsen, T. H., Jorgensen, M. K., Troelsen, A., Arendt-Nielsen, L. & Boye Larsen, D. Quantitative sensory testing as an assessment tool to predict the response to standard pain treatment in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pain Reports* 8 (2023).

17 Petersen, K. K., Vaegter, H. B., Stubhaug, A., Wolff, A., Scammell, B. E., Arendt-Nielsen, L. & Larsen, D. B. The predictive value of quantitative sensory testing: a systematic review on chronic postoperative pain and the analgesic effect of pharmacological therapies in patients with chronic pain. *Pain* 162, 31-44 (2021).

18 Georgopoulos, V., Akin-Akinyosoye, K., Zhang, W., McWilliams, D. F., Hendrick, P. & Walsh, D. A. Quantitative sensory testing and predicting outcomes for musculoskeletal pain, disability, and negative affect: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 160, 1920-1932 (2019).

19 Kramer, S., **Baeumler, P.**, Geber, C., Fleckenstein, J., Simang, M., Haas, L., Schober, G., Pfab, F., Treede, R. D. & Irnich, D. Somatosensory profiles in acute herpes zoster and predictors of postherpetic neuralgia. *Pain* 160, 882-894 (2019).

20 Schmitt, V., **Baeumler, P.**, Schänzer, A., Irnich, D., Schoser, B. & Montagnese, F. Characterization of the neuropathic pain component contributing to myalgia in patients with myotonic dystrophy type 1 and 2. *Front Neurol* 15, 1414140 (2024).

21 **Bäumler, P.**, Brenske, A., Winkelmann, A., Irnich, D. & Averbeck, B. Strong and aversive cold processing and pain facilitation in fibromyalgia patients relates to augmented thermal grill illusion. *Scientific Reports* 13, 15982 (2023).

22 **Baeumler, P. I.**, Fleckenstein, J., Takayama, S., Simang, M., Seki, T. & Irnich, D. Effects of acupuncture on sensory perception: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 9, e113731 (2014).

23 **Baeumler, P. I.**, 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* 156, 2245-2255 (2015).

24 **Baeumler, P. I.**, Conzen, P. & Irnich, D. High Temporal Summation of Pain Predicts Immediate Analgesic Effect of Acupuncture in Chronic Pain Patients-A Prospective Cohort Study. *Frontiers in neuroscience* 13, 498 (2019).

25 **Baeumler, P.**, Schäfer, M., Möhring, L. & Irnich, D. Temporal summation does not predict the acupuncture response in patients with chronic non-specific low back pain. *Front Neurol* 15, 1335356 (2024).

26 Patil, A., Goldust, M. & Wollina, U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses* 14 (2022).

27 Pinchinat, S., Cebrián-Cuenca, A. M., Bricout, H. & Johnson, R. W. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases* 13, 170 (2013).

28 Hillebrand, K., Bricout, H., Schulze-Rath, R., Schink, T. & Garbe, E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *Journal of Infection* 70, 178-186 (2015).

29 Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N. & Campbell, J. N. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in neurobiology* 38, 397-421 (1992).

30 Pfau, D. B., Krumova, E. K., Treede, R. D., Baron, R., Toelle, T., Birklein, F., Eich, W., Geber, C., Gerhardt, A., Weiss, T., Magerl, W. & Maier, C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain* 155, 1002-1015 (2014).

31 Schlereth, T., Heiland, A., Breimhorst, M., Féchir, M., Kern, U., Magerl, W. & Birklein, F. Association between pain, central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia. *European Journal of Pain* 19, 193-201 (2015).

32 Coen, P. G., Scott, F., Leedham-Green, M., Nia, T., Jamil, A., Johnson, R. W. & Breuer, J. Predicting and preventing post-herpetic neuralgia: are current risk factors useful in clinical practice? *European Journal of Pain* 10, 695-700 (2006).

33 Jung, B. F., Johnson, R. W., Griffin, D. R. & Dworkin, R. H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 62, 1545-1551 (2004).

34 Haanpaa, M., Laippala, P. & Nurmikko, T. Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *Journal of Pain and Symptom Management* 20, 50-58 (2000).

35 Haanpaa, M. L., Laippala, P. A. & Nurmikko, T. J. Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster. *European Journal of Pain* 3, 375-386 (1999).

36 Petersen, K. L. & Rowbotham, M. C. Natural history of sensory function after herpes zoster. *Pain* 150, 83-92 (2010).

37 Wenninger, S., Montagnese, F. & Schoser, B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Frontiers in Neurology* 9, 303 (2018).

38 Moshourab, R., Palada, V., Grunwald, S., Grieben, U., Lewin, G. R. & Spuler, S. A Molecular Signature of Myalgia in Myotonic Dystrophy 2. *EBioMedicine* 7, 205-211 (2016).

39 Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R. D. & Maier, C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 151, 598-605 (2010).

40 Alrutz, S. On the temperature senses: II. The sensation 'hot'. *Mind.* 7, 141-144 (1898).

41 Craig, A. D. & Bushnell, M. C. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 265, 252-255 (1994).

42 Forstenpointner, J., Berry, D., Baron, R. & Borsook, D. The cornucopia of central disinhibition pain - An evaluation of past and novel concepts. *Neurobiology of disease* 145, 105041 (2020).

43 Bouhassira, D., Kern, D., Rouaud, J., Pelle-Lancien, E. & Morain, F. Investigation of the paradoxical painful sensation ('illusion of pain') produced by a thermal grill. *Pain* 114, 160-167 (2005).

44 Staud, R. & Rodriguez, M. E. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2, 90-98 (2006).

45 Martínez-Lavín, M. Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens! *Clinical Rheumatology* 37, 3167-3171 (2018).

46 Herrero, J. F., Laird, J. M. & Lopez-Garcia, J. A. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Progress in neurobiology* 61, 169-203 (2000).

47 Rivera, J., Tercero, M. J., Salas, J. S., Gimeno, J. H. & Alejo, J. S. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatology International* 38, 2243-2250 (2018).

48 Treede, R. D., Rolke, R., Andrews, K. & Magerl, W. Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain* 98, 235-240 (2002).

49 Uehleke, B., Irnich, D., Stör, W., **Baeumler, P.** & Fischer, L. Komplementäre Verfahren in der Schmerztherapie - Akupunktur in *Praktische Schmerzmedizin* Vol. 4. Auflage (eds. Baron, R., Koppert, W., Strumpf, M., & Willweber-Strumpf, A.) (Springer, 2018).

50 Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Shin, B. C., Vickers, A. & White, A. R. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD007587 (2016).

51 Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E. A., Vickers, A. & White, A. R. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001218 (2016).

52 MacPherson, H., Vertosick, E. A., Foster, N. E., Lewith, G., Linde, K., Sherman, K. J., Witt, C. M. & Vickers, A. J. The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: a meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain* 158, 784-793 (2017).

53 Vickers, A. J. & Linde, K. Acupuncture for chronic pain. *Jama* 311, 955-956 (2014).

54 Vickers, A. J., Vertosick, E. A., Lewith, G., MacPherson, H., Foster, N. E., Sherman, K. J., Irnich, D., Witt, C. M. & Linde, K. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *The journal of pain* 19, 455-474 (2018).

55 Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine* 6, e1000097 (2009).

56 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. - Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies, www.cochrane-handbook.org (2011).

57 MacPherson, H., Altman, D. G., Hammerschlag, R., Youping, L., Taixiang, W., White, A. & Moher, D. Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT statement. *Journal of Evidence-Based Medicine* **3**, 140-155 (2010).

58 **Bäumler, P.** & Irnich, D. Physiologische Mechanismen der analgetischen Akupunkturwirkung - ein Update im klinischen Kontext. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 60, 9-15 (2017).

59 Sandkühler, J. Long-Lasting Analgesia following TENS and Acupuncture: Spinal Mechanisms beyond Gate Control. *IASP Press, Seattle, 9th World Congress on Pain - Progess in Pain Research and Mnagement - Wien, Österreich* 16, 359 - 369 (2000).

60 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. *European Journal of Neuroscience* 37, 417-428 (2013).

61 **Baeumler, P.**, Benedikt, F., Bader, J., Fleckenstein, J. & Irnich, D. Acupuncture induced changes of the pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition – a randomized controlled trial. *Poster at the International Scientific Acupuncture and Meridian Symposium (ISAMS) - Tokio, Japan* (2014).

62 Edwards, R. R., Quartana, P. J., Allen, R. P., Greenbaum, S., Earley, C. J. & Smith, M. T. Alterations in pain responses in treated and untreated patients with restless legs syndrome: associations with sleep disruption. *Sleep medicine* 12, 603-609 (2011).

63 Eide, P. K. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain* 4, 5-15 (2000).

64 Gerhardt, A., Eich, W., Janke, S., Leisner, S., Treede, R. D. & Tesarz, J. Chronic Widespread Back Pain is Distinct from Chronic Local Back Pain: Evidence from Quantitative Sensory Testing, Pain Drawings, and Psychometrics. *Clinical Journal of Pain* 32, 568-579 (2015).

65 Graven-Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sorensen, J., Johnson, A., Gerdle, B. & Arendt-Nielsen, L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 85, 483-491 (2000).

66 List, T., Leijon, G. & Svensson, P. Somatosensory abnormalities in atypical odontalgia: A case-control study. *Pain* 139, 333-341 (2008).

67 Nikolajsen, L., Hansen, C. L., Nielsen, J., Keller, J., Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T. S. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 67, 69-77 (1996).

68 Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P. & Price, D. D. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91, 165-175 (2001).

69 Olesen, S. S., Graversen, C., Bouwense, S. A., van Goor, H., Wilder-Smith, O. H. & Drewes, A. M. Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis. *PloS one* 8, e57963 (2013).

70 Eisenberg, E., Midbari, A., Haddad, M. & Pud, D. Predicting the analgesic effect to oxycodone by 'static' and 'dynamic' quantitative sensory testing in healthy subjects. *Pain* 151, 104-109 (2010).

71 Lavand'homme, P. & Roelant, F. Effect of a low dose of ketamine on postoperative pain after elective Cesarean delivery according to the presence of a preoperative temporal summation. *SOAP Abstract* A258 (2009).

72 Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M. & Granovsky, Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 153, 1193-1198 (2012).

73 Niesters, M., Proto, P. L., Aarts, L., Sarton, E. Y., Drewes, A. M. & Dahan, A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *British Journal of Anaesthesia* 113, 148-156 (2014).

74 Yarnitsky, D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain* 156 24-31 (2015).

75 Kim, S., Zhang, X., O'Buckley, S. C., Cooter, M., Park, J. J. & Nackley, A. G. Acupuncture Resolves Persistent Pain and Neuroinflammation in a Mouse Model of Chronic Overlapping Pain Conditions. *The journal of pain* 19, 1384.e1381-1384.e1314 (2018).

76 Wang, J. Y., Gao, Y. H., Qiao, L. N., Zhang, J. L., Duan-Mu, C. L., Yan, Y. X., Chen, S. P. & Liu, J. L. Repeated electroacupuncture treatment attenuated hyperalgesia through suppression of spinal glial activation in chronic neuropathic pain rats. *BMC complementary and alternative medicine* 18, 74 (2018).

77 Tian, S. L., Wang, X. Y. & Ding, G. H. Repeated electro-acupuncture attenuates chronic visceral hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat irritable bowel syndrome model. *Life sciences* 83, 356-363 (2008).

78 Aloe, L. & Manni, L. Low-frequency electro-acupuncture reduces the nociceptive response and the pain mediator enhancement induced by nerve growth factor. *Neuroscience letters* 449, 173-177 (2009).

79 Zheng, Z., Feng, S. J., Costa, C., Li, C. G., Lu, D. & Xue, C. C. Acupuncture analgesia for temporal summation of experimental pain: a randomised controlled study. *European Journal of Pain* 14, 725-731 (2010).

80 Brinkhaus, B., Becker-Witt, C., Jena, S., Linde, K., Streng, A., Wagenpfeil, S., Irnich, D., Hummelsberger, J., Melchart, D. & Willich, S. N. Acupuncture Randomized Trials (ART) in patients with chronic low back pain and osteoarthritis of the knee - design and protocols. *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde* 10, 185-191 (2003).

Referenzierte eigene Originalpublikationen

Referenz [19] Somatosensory profiles in acute herpes zoster and predictors of postherpetic neuralgia. Kramer, S., **Baeumler, P.**, Geber, C., Fleckenstein, J., Simang, M., Haas, L., Schober, G., Pfab, F., Treede, R. D. & Irnich, D. Pain 160, 882-894 (2019).

Referenz [20] Characterization of the neuropathic pain component contributing to myalgia in patients with myotonic dystrophy type 1 and 2. Schmitt, V., **Baeumler, P.**, Schänzer, A., Irnich, D., Schoser, B. & Montagnese, F. Front Neurol 15, 1414140 (2024).

Referenz [21] Strong and aversive cold processing and pain facilitation in fibromyalgia patients relates to augmented thermal grill illusion. **Bäumler, P.**, Brenske, A., Winkelmann, A., Irnich, D. & Averbeck, B. Scientific Reports 13, 15982 (2023).

Referenz [22] Effects of acupuncture on sensory perception: a systematic review and meta-analysis. **Baeumler, P. I.**, Fleckenstein, J., Takayama, S., Simang, M., Seki, T. & Irnich, D. PloS one 9, e113731 (2014).

Referenz [23] Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition--a randomized controlled trial. **Baeumler, P. I.**, Fleckenstein, J., Benedikt, F., Bader, J. & Irnich, D. Pain 156, 2245-2255 (2015).

Referenz [24] High Temporal Summation of Pain Predicts Immediate Analgesic Effect of Acupuncture in Chronic Pain Patients-A Prospective Cohort Study. **Baeumler, P. I.**, Conzen, P. & Irnich, D. Frontiers in neuroscience 13, 498 (2019).

Referenz [25] Temporal summation does not predict the acupuncture response in patients with chronic non-specific low back pain. **Baeumler, P.**, Schäfer, M., Möhring, L. & Irnich, D. Front Neurol 15, 1335356 (2024).

Danksagung

Mein erster Dank geht an Prof. Dr. Dominik Irnich. Unter Ihm durfte ich wissenschaftliche Arbeit lernen und deren Bedeutung verstehen. Seine Motivation sowohl in der klinischen Tätigkeit als auch in Forschung und Lehre immer das Beste zum Wohl seiner Patienten zu geben begleitet mich jeden Tag. Danke für ehrliches Lob, offene und konstruktive Kritik sowie Rückenstärkung!

Ebenso gilt mein Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Peter Conzen. Sein unvergleichbar klarer Verstand ist und bleibt mein Vorbild. Er hat mich ruhig und besonnen durch meine Promotion begleitet und ist mir auch darüber hinaus ein wertvoller Mentor. Danke für Deinen Rat, Deine Klugheit und Dein offenes Ohr!

Ein weiter Dank geht an Prof. Dr. Ulrich Mansmann meinem wichtigsten Lehrer im Bereich der Statistik. Dank ihm weiß ich, wie begeisternd und spannend dieses Fachgebiet ist. Danke für den Enthusiasmus fürs Detail und den Blick für das große Ganze hinter den Daten!

Bei Frau PD Dr. Beate Averbeck möchte ich mich für die erfolgreiche und freudige Zusammenarbeit bedanken. Ich durfte von ihrer beeindruckenden Fachkenntnis ebenso profitieren, wie von ihrer immer positiven und motivierenden Einstellung. Danke für die Diskussionen, die sonst keiner führt, und für ansteckend gute Laune!

Darüber hinaus möchte ich Alex Welte, PhD danken. Er hat mich erleben lassen, dass das Vertrauen und der Respekt vor den Fähigkeiten von den uns anvertrauten Studierenden ebenso entscheidend sind, wie gut vermittelte Lehrinhalte. Danke für die diese Lehre!

Prof. Dr. Bernhard Zwißler möchte ich für seine führende Hand auf meinem Weg am Klinikum der LMU München danken. Dank Ihm dürfen wir uns über Freiheit in Forschung und Lehre ebenso freuen wie über klare Richtlinien in deren Umsetzung. Teil der Klink für Anaesthesioloie zu sein, macht sowohl Freude als auch stolz.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen und den Doktoranden aus der Schmerzambulanz Innenstadt sowie unseren Kooperationspartnern. Die Projekte, die in diese Habilitationsschrift beschrieben sind, basieren auch mit auf Ihrer Arbeit sowohl vor als auch hinter den Kulissen. In Bezug darauf, wie Lerninhalte zielführend vermittelt werden können, habe ich von den Doktoranden, die ich mitbetreuen durfte, sicher am meisten gelernt. Danke für die großartige Teamarbeit mit viel Fleiß, Herzblut, Akribie und Emotionen!

Ebenso möchte ich den Patientinnen und Patienten sowie den gesunden Probanden danken, die an unseren Studien teilgenommen haben. Ihr Mitwirken und ihre damit verbundene Wertschätzung für unsere Forschung macht unserer Arbeit erst möglich.

Meinen Freunde Irina, Franzi J, Angi, Franzi P, Chris, Lili, Sula, Uli, Basti und Nati danke ich für Ihre immer ansteckende Lebensfreude, für Ihr Vertrauen, fürs Zuhören und für die gemeinsamen Abenteuer!

Mein letzter und gesondert großer Dank gilt meinen Eltern. Ihre Neugier für Neues und die so gut wie möglich geschätzte Wahrheit sowie Ihre Menschenliebe sind mir täglich wichtige Leitfäden. Danke für Urvertrauen, danke für Hinterfragen und danke für Eure unermüdliche Unterstützung