

Aus dem Institut für Gesundheitswissenschaften

Fachbereich Physiotherapie

Universität zu Lübeck

Direktorin Prof. Dr. Kerstin Lüdtke

Deszendierende endogene Schmerzhinhibition,
gemessen anhand der Offset-Analgesie bei
akuten, episodischen und chronischen Schmerzen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Tibor Maximilian Szikszay aus Pinneberg

Lübeck, August 2020

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. Kerstin Lüdtké

2. Berichterstatterin/Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	6
1.1. Schmerz-assoziierte Terminologie	6
1.2. Deszendierende endogene Schmerzmodulation.....	6
1.3. Offset-Analgesie als Paradigma der endogenen Schmerzmodulation	8
1.4. Hypothesenbildung und Forschungsfragen.....	10
2. Publikationen	12
2.1. Offset-Analgesie als Maß der endogenen Schmerzmodulation bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzen.....	12
2.1.1. Methoden	12
2.1.2. Ergebnisse.....	13
2.2. Somatotopische Organisation der Offset-Analgesie bei episodischer Migräne.....	15
2.2.1. Methoden	15
2.2.2. Ergebnisse.....	17
2.3. Einfluss der Schmerzhemmung durch trainingsinduzierte Schmerzen	18
2.3.1. Methoden	18
2.3.2. Ergebnisse.....	20
3. Diskussion.....	21
3.1 Somatotopische Organisation der endogenen Schmerzhemmung	21
3.1.1. Chronische Schmerzen	21
3.1.2. Episodische Schmerzen der Migräne	22
3.1.3. Akut-experimentelle Schmerzen	22
3.2. Zugrundeliegende Mechanismen der Offset-Analgesie.....	23
3.3. Limitationen.....	24
3.4. Zukünftige Forschung und Translation für die klinische Praxis	24
4. Fazit	25
5. Anhang	26
6. Übersicht der Originalarbeiten	26
Eidesstattliche Erklärung.....	27
Danksagung.....	28
Curriculum Vitae	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Offset-Analgesie Paradigmas.....	9
Abbildung 2: Flussdiagramm der Fallkontrollstudie.....	16
Abbildung 3: Flussdiagramm der randomisiert-kontrollierten Studiensequenz.....	19

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
CoVAS	Computerisierte visuelle Analogskala
CPM	Conditioned Pain Modulation
CT	Constant Trial
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
DOMS	Delayed onset muscle soreness
ESM	Endogene Schmerzmodulation
IASP	International Association for the Study of Pain
OA	Offset-Analgesie
OT	Offset Trial
PAG	Periaquäduktale Grau
Pain40	Schmerz der Intensität 40 von 100
Pain60	Schmerz der Intensität 60 von 100
QST	Quantitativ sensorische Testung
SPSS	Statistical Package for Social Science
T1	Erstes Zeitintervall innerhalb der Offset-Analgesie
T2	Zweites Zeitintervall innerhalb der Offset-Analgesie
T3	Drittes Zeitintervall innerhalb der Offset-Analgesie
VAS	Visuelle Analogskala

1. Hintergrund

„There are two kinds of pain in this world. Pain that hurts, and pain that alters.“

Denzel Washington

1.1. Schmerz-assozierte Terminologie

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) bezeichnet die Nozizeption als die neuronale Verarbeitung noxischer Reize, welche mittels zentraler oder peripherer Neuronen des somatosensorischen Nervensystems kodiert werden. Tatsächlich oder potenziell gewebeschädigende Ereignisse werden so von Nozizeptoren, spezifischen hochschwelligen peripheren Sinnesrezeptoren, transduziert. Die Folgen dieser Kodierung können sowohl autonom oder verhaltensbedingt sein. Eine Schmerzempfindung ist dabei nicht notwendigerweise impliziert. Schmerz dagegen wird als unangenehmes sensorisches und emotionales Erlebnis definiert. Dementsprechend ist Schmerz jene Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder als solche beschrieben wird. Dabei vermeidet diese Definition bewusst, Schmerz an einen Stimulus zu binden, sondern beschreibt vielmehr einen psychischen Zustand, auch wenn dieser meist eine unmittelbare körperliche Ursache hat.

Klassischerweise werden nozizeptive, neuropathische und nozioplastische Schmerzen differenziert. Bei nozizeptiven Schmerzen wird der Schmerz, unter zuvor genannten Bedingungen, auf die Aktivierung von Nozizeptoren zurückgeführt, wobei neuropathische Schmerzen durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems verursacht werden. Nozioplastische Schmerzen entstehen durch eine veränderte Nozizeption, obwohl es keine eindeutigen Hinweise auf eine tatsächliche oder drohende Gewebeschädigung gibt, welche diese periphere Aktivierung verursacht. Weder Hinweise auf eine Pathologie noch eine Läsion des somatosensorischen Systems ist vorhanden, welche den Schmerz verursacht. Klinisch sind allerdings häufig Mischbilder dieser Schmerzmechanismen präsent.

1.2. Deszendierende endogene Schmerzmodulation

Chronische Schmerzen sind oft unspezifischer Ätiologie und werden mit nozioplastischen Veränderungen assoziiert. Als ein bestimmender Einflussfaktor dieses Prozesses, wird die zentrale Sensibilisierung gesehen, bei der es zu einer erhöhten

Reaktionsfähigkeit nozizeptiver Neuronen im Zentralnervensystem auf normale oder unterschwellige afferente Stimulation kommt. Bei persistierender zentraler Sensibilisierung, können maladaptive Prozesse die Aufrechterhaltung von Schmerzen begünstigen, ohne dass es zu Gewebeschäden kommt. Verschiedene zentralnervöse Dysfunktionen, wie eine veränderte zentral-sensorische Verarbeitung, aktivierte Gliazellen und eine beeinträchtigte funktionelle Konnektivität des *Default Mode Network* (dt. Ruhezustandsnetzwerk), können dies beeinflussen. Mit dieser zentral-nervösen Übererregbarkeit könnten zahlreiche Merkmale und Symptome chronischer Schmerzpatienten, wie z.B. eine über das eigentliche Schmerzareal hinaus bestehende Hyperalgesie und eine Allodynie gegenüber einer Vielzahl von inneren und äußeren Reizen erklärt werden. Innerhalb dieses Modells sind dysfunktionale endogene Schmerzkontrollsysteme, bestehend aus einer gesteigerten Pronozizeption (Fazilitation) und/oder einer reduzierten Antinozizeption (Inhibition), von großer Bedeutung und können die zeitliche und räumliche Summation des Schmerzverhaltens bei chronischen Schmerzen erklären.

Die (deszendierende) endogene Schmerzmodulation (ESM) ist ein weit gefasster Begriff, der das Spektrum der Aktivitäten beschreibt, mit denen das Zentralnervensystem Schmerzen lindern oder mitunter sogar verstärken kann. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die ESM sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die klinisch-orientierte Wissenschaft und Praxis an immenser Bedeutung gewonnen. So wird diese als Hauptmechanismus diskutiert, die den Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen fördert, beziehungsweise davor schützen kann.

Verfolgt man nozizeptive Signale aus der Peripherie, wie der Viszera, der Haut und anderer Organe, so werden diese über primär afferente Fasern an das Hinterhorn des Rückenmarks mit anschließender Projektion in den Kortex (somatosensorisch und frontal) und u.a. an das limbische System geleitet. Im Anschluss projizieren zentral-deszendierende modulatorische Steuerimpulse zum Hinterhorn des Rückenmarks, von wo aus sie die nozizeptive Verarbeitung mit resultierender Schmerzwahrnehmung pro- oder antinozizeptiv modulieren. Der ESM Mechanismus wird scheinbar durch komplexe (patho-) physiologische Mechanismen geleitet, wie an zahlreichen Tiermodellen - aber auch humanen behavioralen, pharmakologischen und Bildgebungsstudien - gezeigt wurde. Scheinbar sind u.a. das periaqueduktale Grau (PAG) und die rostrale ventromediale Medulla (RVM) in Konnektivität mit anderen Hirnarealen Schlüsselkerne, welche den endgültigen Transfer nozizeptiver Informationen an das Rückenmark vorantreiben. Die

Bedeutung einzelner Transmitter und spezifischer Rezeptortypen bei der Modulation und Expression der ESM, wird intensiv diskutiert. So wird dem opioiden-Analgetikum Morphin aber auch dem adrenergen Agonisten Clonidin eine zentrale Rolle zugesagt, auch wenn Opioide und adrenergische Wirkstoffe nur einen geringen Bruchteil der heute bekannten Mechanismen ausmachen, um die Schmerzwahrnehmung bei Gesundheit und in Chronizität zu steuern. Forschungsbedarf wird erkenntlich, da bislang unklar ist, welche Faktoren die ESM beeinflussen, sodass manche Menschen intensive und anhaltende Schmerzen entwickeln, wobei andere - bei gleicher Pathologie - geringe Schmerzen äußern und nicht chronifizieren. Ein bemerkenswerter Aspekt ist die Annahme, dass diese Modulation bei Schmerz, aber vor allem bei anhaltenden Schmerzen, plastisch ist und damit beeinflussbar scheint.

1.3. Offset-Analgesie als Paradigma der endogenen Schmerzmodulation

Es existieren zahlreiche Methoden, die ESM zu testen, wobei zwischen Paradigmen, die die Fazilitation messen und solchen, die die Inhibition abbilden, unterschieden werden kann. Letzteres wird häufig mit Messprotokoll der konditionierten Schmerzmodulation (engl. *Conditioned Pain Modulation*, CPM) gemessen, welche mit ‚Schmerz hemmt Schmerz‘ umschrieben werden können. Dieses Phänomen wurde schon vor mehr als 75 Jahren durch die akribische Erforschung an Tiermodellen beschrieben und Le Bars prägte den Begriff *Diffuse Noxious Inhibitory Control* (DNIC). Dies beschreibt im Tiermodell die Schmerzhemmung, welche als Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz durch einen begleitenden anderen, weiter entfernt verabreichten Reiz beobachtet wird. An Menschen wurde der CPM Effekt in zahlreichen Studien bestätigt. In einem standardisierten Prozedere hemmt ein schmerzhafter Reiz (Konditionierungsreiz) die Schmerzreaktion eines entfernten Schmerzreizes (Testreiz).

Ein zunehmend häufig verwendetes Testparadigma der absteigenden Schmerzhemmung ist die Offset-Analgesie (OA), die durch eine unverhältnismäßig große Analgesie nach einer nur geringen Abnahme eines Wärmereizes gekennzeichnet ist. *Offset Trials* (OT), bestehend aus einer noxischen Hitzestimulation (T1), gefolgt von einem um 1 Grad (°C) erhöhten Hitzereiz (T2) und einem weiteren Hitzereiz, welcher identisch zu T1 ist (T3), werden mittels einer Thermode appliziert. Vorherige Studien haben gezeigt, dass eine ausgeprägte Analgesie von T2 zu T3 ein typischer physiologischer Mechanismus bei gesunden schmerzfreien Probanden (oft gemessen am volaren Unterarm) ist. Häufig wird

zur Kontrolle der Schmerzadaptationsfähigkeit ebenfalls ein *Constant Trial* (CT) appliziert, welcher aus einer konstanten Temperatur der Intensität von T1 besteht. Ein OA-Effekt wird u.a. über einen vorhandenen Unterschied zwischen OT und CT definiert. Abbildung 1 stellt OT und CT graphisch dar.

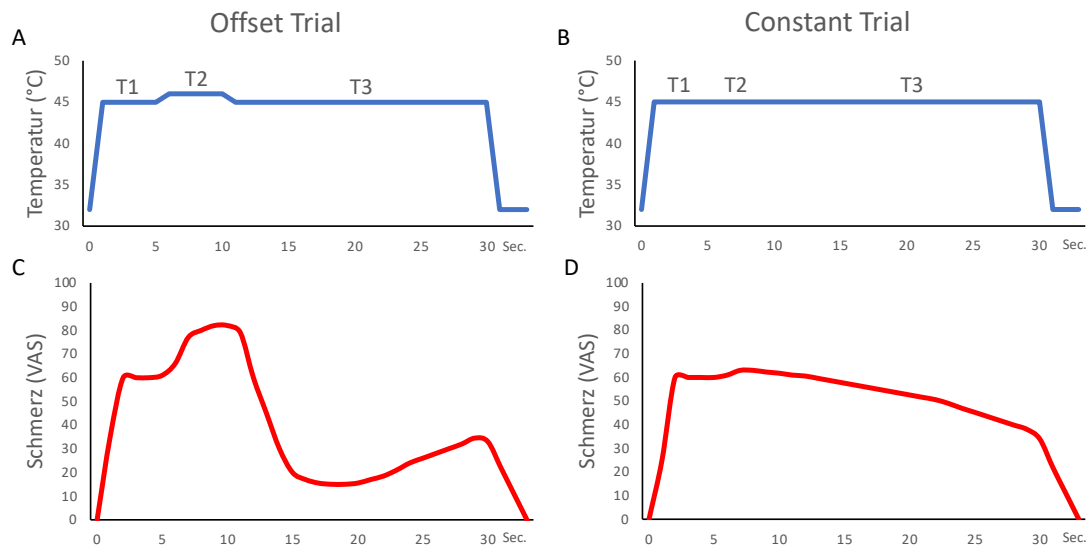


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Offset-Analgesie Paradigmas. Sowohl die Temperaturabfolge des Offset Trials (A), als auch die Temperatur des Constant Trials (B), sowie die typische Schmerzantwort mit der visuellen Analogskala (VAS) der Offset Trials (C) und der Constant Trials (D) sind dargestellt. Zu unterscheiden sind die Zeitintervalle: T1 = 5 Sekunden, T2 = 5 Sekunden und T3 = 20 Sekunden.

Der OA-Mechanismus ist ebenfalls nicht zufriedenstellend verstanden, obwohl dieser seit seiner Erstbeschreibung von Grill und Coghill im Jahr 2002 intensiv untersucht wird. Die OA wird als robuster Filtermechanismus nozizeptiver Informationen beschrieben, welcher, lokal untersucht, eine zeitliche Schmerzkontrastierung widerspiegelt. Zahlreiche methodische Überlegungen wurden beschrieben und es wurde gezielt nach Einflussgrößen und Störfaktoren des OA-Effektes gesucht. Erstaunlicherweise lassen z. B. Opioide und andere zentral-wirksame Medikamente den OA-Effekt scheinbar ebenso unbeeinträchtigt wie peripher-wirkende Medikamente. Hingegen bestätigen behaviorale Experimente und Bildgebungsstudien sowohl periphere als auch spinale und supra-spinale Mechanismen der OA. Mittels funktioneller Bildgebung konnte eine Verarbeitung des OA-Effektes in der PAG-RVM Schleife bestätigt werden und weiterhin gezeigt werden, dass die temporale Schmerzkontrastverstärkung während der OA bereits auf der Ebene des Rückenmarks

wirksam wird. Zusätzlich wird ein Einfluss verschiedener A-Delta und C-Fasern diskutiert, welche die periphere zugrundeliegende Komponente widerspiegeln.

Nicht nur durch die unterschiedlichen methodischen Prozedere unterscheiden die Phänomene OA und CPM, sondern es wurde ebenfalls gezeigt, dass diese Phänomene auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen. Eine fehlende Korrelation zwischen diesen Paradigmen, unterschiedliche aktivierte Hirnareale und die unterschiedliche Beeinflussbarkeit durch pharmakologische Interventionen begründen die Vermutung, dass OA und CPM unterschiedliche Teilaspekte der Schmerzmodulation darstellen. Während bei CPM der Einfluss u.a. von Schlaf, psychologischen Faktoren und physischer Aktivität beschrieben sind, sind die Störgrößen der OA weitestgehend unbekannt, obwohl zahlreiche Studien versucht haben, solche zu identifizieren. Es existieren konträre Nachweise zu einer Assoziation zwischen dem Geschlecht und des OA-Effektes, aber es wurde wiederholt gezeigt, dass ältere Menschen einen geringeren OA-Effekt vorweisen. Weiterhin existieren ebenfalls Nachweise, dass die OA bei chronischen Schmerzerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie eingeschränkt ist, welche allerdings bislang noch nicht systematisch zusammengeführt wurden. Unklar ist ebenfalls, ob der OA-Effekt schmerzbedingt somatotopisch organisiert ist, also in der relativen Lage des Körpers entsprechend differenziert verarbeitet wird. Eine funktionell-somatotopische Organisation des PAG, einer der Hauptakteure der ESM, wird entsprechend vermutet. Die Somatotopie als neuer Untersuchungsaspekt der ESM wurde hingegen lange außer Acht gelassen, kann aber zum grundlegenden Verständnis beitragen.

1.4. Hypothesenbildung und Forschungsfragen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Folge einer maladaptiven zentralen Sensibilisierung, nozioplastische Verarbeitungsstörungen auftreten können und diese mit chronischen Schmerzerkrankungen assoziiert werden. Wiederum gilt die paradigmengestützte Untersuchung der ESM mittels OA als Surrogatmarker dieser gestörten Schmerzverarbeitung und spiegelt damit einen der dominanten Faktoren für die "Chronifizierung" wider. Somit scheint es unabdingbar, dieses Messverfahren weiter zu untersuchen und gegebenenfalls zu etablieren. Ob allerdings episodische, sowie akut-experimentelle Schmerzen die OA-Antwort beeinflussen und diese abhängig von dem Untersuchungsareal sind, ist bislang unklar. Entscheidend für die Etablierung bleibt dabei

der Kontrast zu standardisierten akut-experimentellen Schmerzen, aber auch zu episodischen Schmerzen.

Daraus ergeben sich verschiedene Forschungsfragen, welche in drei aufeinander folgenden Publikationen untersucht wurden. Zunächst wurde die bisherige Evidenz über das Ausmaß der OA bei gesunden schmerzfreien Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzen systematisch synthetisiert und quantifiziert (siehe **2.1**). Daraufhin wurde überprüft, ob eine reduzierte OA ebenfalls bei Patienten mit episodischen Schmerzen (im schmerzfreien Intervall) vorliegt und ob diese somatotopisch organisiert ist (siehe **2.2**). In einem letzten Schritt wurde untersucht, ob bereits akut-experimentelle Schmerzen die Eigenschaft besitzen, die OA zu beeinflussen, wenn diese somatotopisch herbeigeführt und untersucht werden (siehe **2.3**).

2. Publikationen

2.1. Offset-Analgesie als Maß der endogenen Schmerzmodulation bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzen.

Szicszay TM, Adamczyk WM, Luedtke K. The Magnitude of Offset Analgesia as a Measure of Endogenous Pain Modulation in Healthy Participants and Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Pain 2019;35:189–204.

2.1.1. Methoden

Um das Ausmaß der OA bei gesunden Teilnehmern und chronischen Schmerzpatienten sowie deren Unterschied zu synthetisieren, wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse durchgeführt. Mit einer umfassenden Recherchestrategie u. a. in den Datenbanken PubMed, Web of Science, CINAHL, PEDro, PsycINFO und Cochrane CENTRAL wurde sämtliche relevante Literatur ohne Spracheinschränkung identifiziert. Eingeschlossen wurden sowohl kontrollierte Studien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, Fallserien als auch andere Beobachtungsstudien, welche ein standardisiertes 3-Stimulus OT Paradigma ($\pm 1^\circ\text{C}$) innerhalb desselben Körperteils oder Dermatoms verwendeten. Eine zusätzliche Handsuche wurde durchgeführt. Das OT-Paradigma basierte entweder auf einer vordefinierten Temperatur oder einer individuellen sensorischen Schmerzschwelle (z.B. 50/100 auf einer visuellen Analogskala, VAS). Es wurden sowohl die computergestützte kontinuierliche Bewertung der Schmerzintensität als auch Bewertungen zu festen Zeitpunkten berücksichtigt. Gesunde schmerzfreie Probanden (18 Jahre oder älter) und/oder Personen mit chronischen Schmerzen (über > 3 Monate hinweg) wurden eingeschlossen, wobei andere Erkrankungen ohne chronische Schmerzen ausgeschlossen wurden. Nach den Richtlinien des Cochrane Handbooks, prüften zwei Reviewer unabhängig voneinander sowohl Titel und Abstracts als auch Volltextpublikationen auf ihre Eignung. Ebenfalls wurden alle eingeschlossenen Studien mit der *Downs & Black Scale*, einem Instrument zur Bewertung des methodischen Risikos der Verzerrung (engl. *Risk of Bias*), von zwei Reviewern bewertet. Im nächsten Schritt wurden alle relevanten Studieninformationen und Probanden- und Patientencharakteristiken, sowie Details zum OA Paradigma in einem standardisierten Prozedere extrahiert. Da zahlreiche analytische Prozedere zur Berechnung des OA-Effekts beschrieben wurden, wurden sowohl der absolute und relative Unterschied zwischen der Schmerzbewertung von T2 und T3 als

auch der Unterschied zwischen OT und einer konstanten Temperatur (CT) in T3, extrahiert. Dieser Unterschied konnte dabei sowohl zeitlich-fixiert sein als auch einer minimalen bzw. maximalen Bewertung entsprechen. Sofern ausreichend Homogenität des Paradigmas und der eingeschlossenen Probanden vorhanden war, wurden diese quantitativ mit einer Meta-Analyse (*Random Effect Model*) synthetisiert. Statistische Signifikanz und ausreichende Homogenität wurden demzufolge akzeptiert, wenn der kombinierte mittlere Effekt $p < 0,05$ erreichte und $I^2 < 50\%$ betrug.

2.1.2. Ergebnisse

Mit der zuvor beschriebenen Literaturrecherche und dem Auswahlverfahren konnten 26 Studien (gesunde Probanden $n = 758$; chronische Schmerzpatienten $n = 134$) in die deskriptive Synthese und zwölf in die quantitative Synthese (Meta-Analyse) einbezogen werden (gesunde Teilnehmer $n = 366$; chronische Schmerzpatienten $n = 73$). Die Charakteristiken der eingeschlossenen Studien wurden umfassend in verschiedenen Tabellen dargestellt. Dabei wurde unterschieden, ob während des OA-Paradigmas eine kontinuierliche Schmerzbewertungen unter Verwendung einer computerisierten VAS (CoVAS) oder ob eine zeitlich-fixierte Schmerzbewertung (alle 5 Sekunden) durchgeführt wurde. In fünf Studien wurde die OA von Patienten mit chronischen Schmerzen ($n = 80$) und gesunden Kontrollen ($n = 79$) verglichen und in zwei Studien wurden nur Daten für Patienten mit chronischen Schmerzen berichtet ($n = 54$). Es wurden chronische Schmerzpatienten mit unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen, welche Fibromyalgie ($n = 45$), neuropathisches Schmerzsyndrom ($n = 37$), lumbosakrale Radikulopathie ($n = 31$), komplexes regionales Schmerzsyndrom ($n = 10$), chronische Kreuzschmerzen ($n = 4$), Spinalkanalstenose ($n = 2$), Gliederschmerzen ($n = 2$), Phantomschmerzen ($n = 1$), zervikale Spondylose ($n = 1$) und Migräne ($n = 1$) umfassten. Bei der Mehrheit der Studien wurden die Hitzestimuli auf den volaren Unterarm appliziert. Vereinzelt wurden aber auch andere Regionen genutzt. Ein Vergleich zwischen schmerzhaft betroffenen und nicht-betroffenen Körperarealen wurde nicht durchgeführt. Ebenfalls applizierte die überwiegende Mehrheit neben dem OT-Paradigma zusätzlich ein CT und verwendete standardisierte Zeitintervalle von 5 Sekunden für T1, 5 Sekunden für T2 und 20 Sekunden für T3. Nahezu ausgeglichen war die Anzahl der Studie, welche eine feste Hitzeintensität und welche eine individuell auf die Probanden kalibrierte Hitzeintensität verwendeten. Hinsichtlich der *Risk of Bias*-Beurteilung galt das Risiko von vier Studien als hoch, 16 Studien als moderat und sechs Studien als gering. Deutlich wurde u. a. eine fehlende statistische Fallzahlberechnung.

Bei der Extraktion des OA-Effektes der eingeschlossenen Studien wurde deutlich, dass unterschiedliche analytische Methoden existieren. So wurde u.a. der OA-Effekt sowohl als die absolute oder relative Differenz der Schmerzbewertung von T2 und T3 dargestellt als auch als die Differenz der Schmerzbewertungen von OT und CT. Diese erfolgten als kontinuierliche Schmerzbewertung (Minimal- oder Maximalwerte) oder als zeitlich fixierte Schmerzbewertung z. B. alle 5 Sekunden. Ein signifikanter Unterschied zwischen OT und CT wurde bei gesunden Probanden für die kontinuierliche Bewertung der Schmerzintensität (Minimalschmerzbewertung innerhalb T3) unmittelbar nach einer Temperaturabsenkung um 1°C gefunden (-0,46 [VAS 0 bis 10]; 95% Konfidenzintervall, -0,75 bis -0,17; $p = 0,002$; $I^2 = 43\%$). Weder ein signifikanter Unterschied noch eine ausreichende Homogenität waren nach einer festgelegten Zeitspanne von 5 Sekunden vorhanden. Darüber hinaus wurde ein signifikanter Unterschied in einer weiteren Größenordnung der OA (relativer, prozentualer Unterschied zwischen T2 und T3) zwischen chronischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollen berechnet (-29,9%; 95% Konfidenzintervall, -40,3 bis -19,5; $P < 0,00001$). Die Homogenität war ebenfalls akzeptabel ($I^2 = 44\%$). Dies betraf Patienten mit neuropathischen Schmerzen, Fibromyalgie und zwei Gruppen von Patienten mit unterschiedlichen Schmerzerkrankungen. Andere analytische Methoden waren zu heterogen für die quantitative Synthese und wurden deskriptiv zusammengefasst. Unter methodisch-konsequenten Bedingungen deuten also die Ergebnisse dieser Meta-Analyse auf einen geringeren OA-Effekt bei Patienten mit chronischen Schmerzen hin, allerdings kann weder eine Aussage über eine somatotopische Organisation noch über den Einfluss von episodischen und akuten Schmerzen gemacht werden.

2.2. Somatotopische Organisation der Offset-Analgesie bei episodischer Migräne

Szikszay TM, Adamczyk WM, Carvalho GF, May A, Luedtke K. Offset analgesia: somatotopic endogenous pain modulation in migraine. Pain 2020;161:557-564.

2.2.1. Methoden

Im Folgenden wurde die Migräne als Modell für episodische Schmerzen gewählt, da diese als eine zuverlässig wiederkehrende und über Jahre konstant in einem Körperbereich auftretende Schmerzerkrankung beschrieben ist. Es wurde ebenfalls beschrieben, dass die Pathophysiologie der Migräne die potentielle Eigenschaft besitzt, schmerz-assoziierte Verarbeitungsstörungen zu beeinträchtigen.

Um den OA-Effekt und eine mögliche Somatotopie bei Patienten mit Migräne und gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen, wurde eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt. Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne während des kopfschmerzfreien Intervalls (keine Kopfschmerzen 48 Stunden vor und nach der Untersuchung) und alters- und geschlechtsangepasste (kopf-) schmerzfreie Kontrollen wurden über eine Kopfschmerzambulanz und den universitären Campus rekrutiert. Zu den Ausschlusskriterien gehörten u. a. die vorige Einnahme einer medikamentösen Migräneprophylaxe und die Diagnose anderer Kopfschmerzarten oder muskuloskelettaler, internistischer, psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen.

Alle Probanden durchliefen ein individualisiertes und standardisiertes OA-Paradigma, welches den Erkenntnissen aus der vorherigen Übersichtsarbeit entsprach. Die OA wurde bei Patienten mit Migräne auf der dominanten Kopfschmerzseite an der Stirn und bei gesunden Kontrollen auf einer zufällig ausgewählten Stirnseite erfasst (trigeminal). Der volare Unterarm auf der kontralateralen Seite (extra-trigeminal) wurde ebenfalls untersucht. Alle Hitzestimuli wurden mit einer Thermode appliziert. Eine computerisierte visuelle Analogskala (CoVAS) mit den Werten 0 "keine Schmerzen" und 100 "unerträgliche Schmerzen" wurde zur kontinuierlichen Bewertung der Schmerzintensität während der Hitzereize verwendet. Drei OTs und drei CTs wurden im trigeminalen und extra-trigeminalen Areal durchgeführt. *Offset Trials* beinhalteten ein 5-Sekunden-Intervall der individualisierten Schmerztemperatur von 60 von 100 (*pain60*, T1), 5-Sekunden-Intervall bei einer um 1°C höheren Temperatur als T1 (T2) und 20 Sekunden bei der gleichen Temperatur wie T1 (T3). *Constant Trials* entsprachen 30 Sekunden der Intensität von *pain60*

(T1). Sowohl die Reihenfolge des Untersuchungsareals als auch die Reihenfolge von OTs und CTs wurde randomisiert und ausbalanciert. Die Teilnehmer waren hinsichtlich des OA-Paradigmas und des Studienziels verblindet. Zusätzlich wurden nach dem standardisierten Protokoll für quantitativ sensorische Testung (QST) sowohl die Wärmedetektionsschwelle, die Hitzeschmerzschwelle als auch die mechanische Detektions- und Schmerzschwelle bestimmt. Neben soziodemographischen und migräne-relevanten Daten wurden ebenfalls mittels validierter Fragebögen Daten zur Allodynie-Symptomatik, zur Beeinträchtigung aufgrund der Migräne, zur Beurteilung einer potentiell bestehenden Depression und zur Beurteilung der Schlafqualität erhoben. Eine Übersicht über den Untersuchungsablauf gibt Abbildung 2.

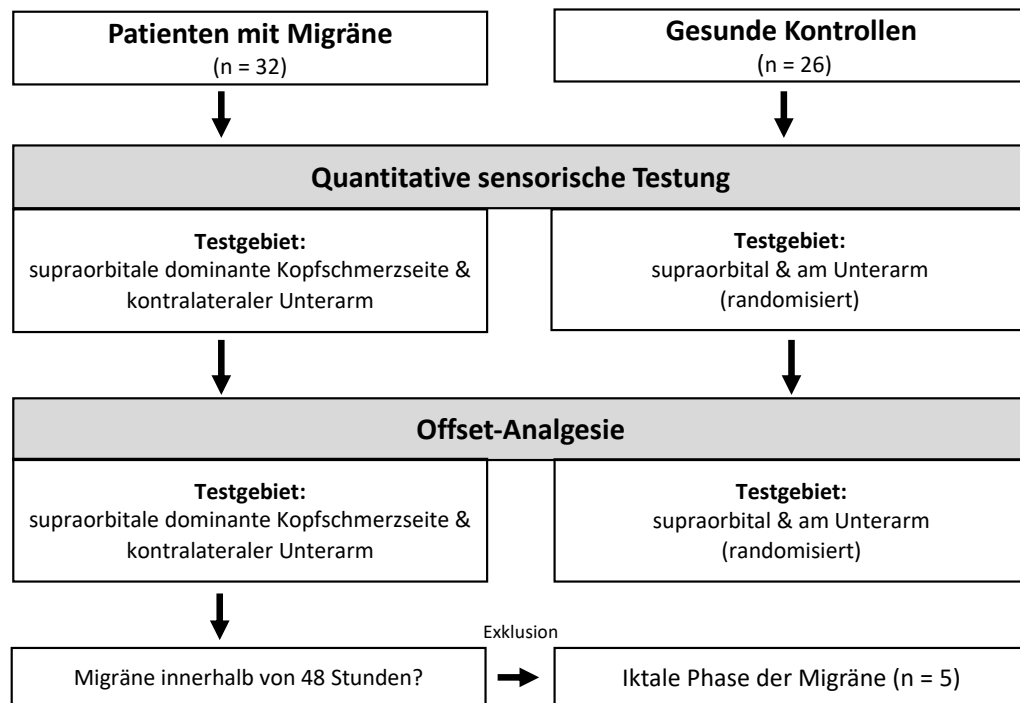


Abbildung 2: Flussdiagramm der Fallkontrollstudie. Insgesamt wurden 32 Patienten mit Migräne und 26 gesunde, alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpersonen rekrutiert. Alle Probanden durchliefen ein Testprozedere aus quantitativer sensorischer Testung und Offset-Analgesie. Fünf Patienten berichteten den Beginn einer Migräne-Attacke innerhalb der nächsten 48 Stunden und wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem IBM Statistical Package for Social Science (SPSS Version 24, Armonk, NY) durchgeführt. Ein unabhängiger t-Test wurde verwendet, um Gruppenunterschiede bei parametrischen Daten zu überprüfen, während der

Mann-Whitney U-Test für nichtparametrische Daten verwendet wurde. Nominale Daten wurden mit dem Chi²-Test analysiert. Der OA-Effekt wurde mittels der Differenz zwischen einem definierten Zeitintervall von der Schmerzbewertung in T3 von OT und CT bestimmt. Um den primären Endpunkt des OA-Effektes zu untersuchen, wurde eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (ANOVA) durchgeführt, wobei die "Gruppen" (Migräne; Kontrolle) als Zwischenfaktor und das "Testgebiet" (trigeminal; extra-trigeminal) als Faktoren innerhalb des Subjekts betrachtet wurden. Anschließend wurde dieser Test für die Haupteffekte der OA mit potenziellen Störfaktoren unter Verwendung einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) wiederholt. Wenn nötig, wurden Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests durchgeführt. Alle zusätzlichen QST-Parameter wurden logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung zu gewährleisten. Da auch nach diesem Prozedere keine Normalverteilung vorlag, wurde die Analyse auf Basis des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt.

2.2.2. Ergebnisse

Anhand einer vorherigen Fallzahlberechnung wurden insgesamt 26 Patienten mit episodischer Migräne und 26 kopfschmerzfreie Kontrollpersonen ($n = 26$) eingeschlossen. Ausschließlich der Charakteristiken für Schlafqualität und Depression waren diese beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit Migräne zeigten eine milde Depression und eine reduzierte Schlafqualität und berichteten über durchschnittlich 7,5 (SD 3,2) monatliche Kopfschmerztag mit einer moderaten bis starken Intensität, über eine schwere migränebedingte Beeinträchtigung und eine geringe Allodynie in Verbindung mit ihrer Migräne. Im Gegensatz zum extra-trigeminalen Bereich zeigte sich im trigeminalen Bereich bei Patienten mit Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein reduzierter OA-Effekt ($p < 0,01$; Mittelwertsdifferenz: 13,7 VAS; 95% Konfidenzintervall: 3,8 - 23,6). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem trigeminalen Bereich und dem extra-trigeminalen Bereich wurden weder bei gesunden Kontrollen noch bei Patienten mit Migräne gezeigt ($p > 0,05$). Bei der Wiederholung der Analyse unter Verwendung einer Kovarianzanalyse mit dem Depressionslevel und der Schlafqualität als Kovariaten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Die zuvor genannten QST-Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder Testgebieten ($p > 0,05$). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass gemessen mittels OA Patienten mit episodischer Migräne somatotopisch-spezifische Unterschiede der endogenen Schmerzmodulation im schmerzhaft-betroffenen Schmerzareal aufwiesen.

2.3. Einfluss der Schmerzinhibition durch trainingsinduzierte Schmerzen

Szikszy TM, Adamczyk WM, Wojtyna E, Luedtke K. Pain inhibition is not affected by exercise-induced pain. PAIN Rep 2020; 29;5:e817.

2.3.1. Methoden

In einem randomisiert-kontrollierten Prozedere wurde untersucht, ob die Paradigmen OA und CPM durch trainingsinduzierte Muskelschmerzen (engl. *delayed-onset muscle soreness*, DOMS) an einer lokalen oder entfernten Körperstelle beeinflusst werden können. Zweiundvierzig gesunde, schmerzfreie Probanden zwischen 18 und 45 Jahren wurden zu drei Untersuchungstagen eingeladen: Einem Erstuntersuchungstermin (Tag I), einem Termin am Folgetag (Tag II) und einem Termin 7 Tage später (Tag III). Ausgeschlossen wurden Probanden mit akuten und chronischen Schmerzzuständen bzw. mit muskuloskelettaler, internistischer, psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip in eine Ruhegruppe (n = 21) und eine Übungsgruppe (n = 21) eingeteilt. Letztere führte eine intensive Kraftausdauerübung für den unteren Rücken durch. Vor, unmittelbar nach und an den folgenden Untersuchungstagen wurden OA und CPM am nicht-dominanten volaren Unterarm und am unteren Rücken von einem verblindeten Prüfer gemessen. Sowohl die Reihenfolge der Untersuchungen als auch die Reihenfolge der OTs und CTs und die Körperregionen wurden randomisiert und nach identischer Anzahl ausbalanciert. Die Studiensequenz wurde in Abbildung 3 zusammengefasst.

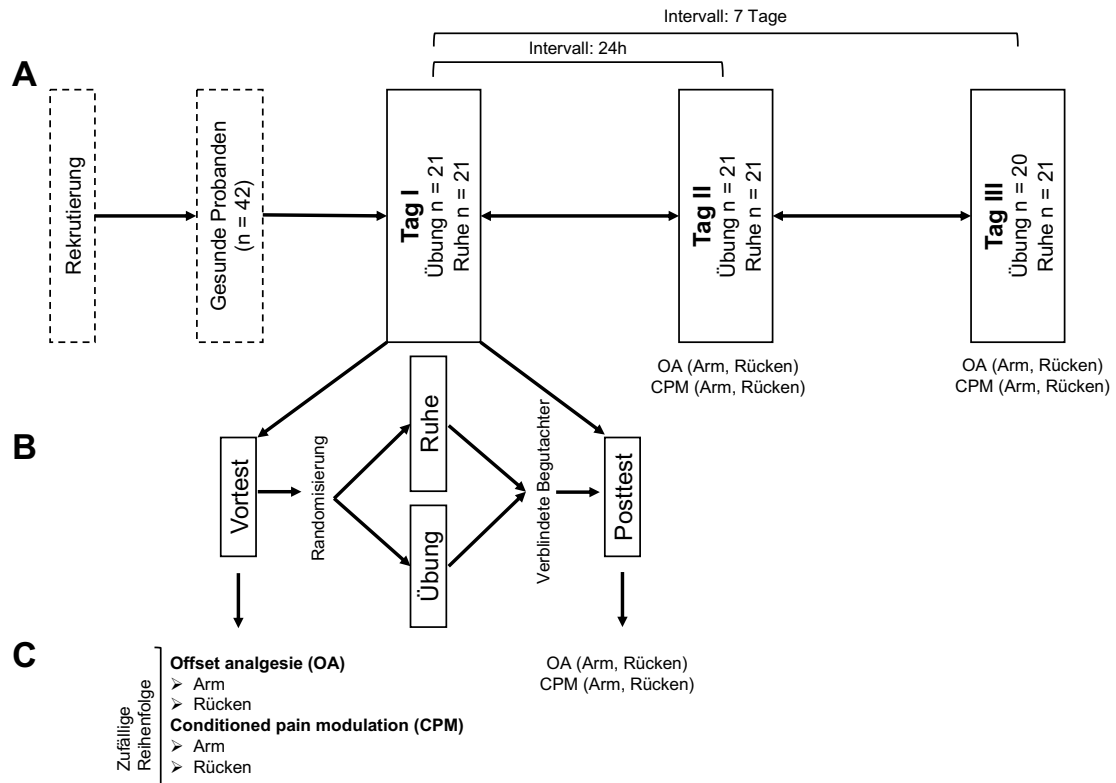


Abbildung 3: Flussdiagramm der randomisiert-kontrollierten Studiensequenz. Die Übungsgruppe (n=21) führte ein Übungsprotokoll für den unteren Rücken durch, während die andere Gruppe (n=21) sich ausruhte. Die Offset-Analgesie (OA) und die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) wurden vor, unmittelbar nach und an den folgenden Untersuchungstagen am Unterarm und am Rücken erhoben (Adaptierte Abbildung aus Szikszay et al. 2020, Fig. 1).

Es wurde das in 2.2.1. beschriebene OA-Paradigma aus OT und CT wiederholt durchgeführt. Auch hier folgte die Bewertung der Schmerzintensität simultan mit der CoVAS. Zusätzlich wurde ein standardisiertes CPM-Paradigma, bestehend aus druckbasiertem Testreiz und kältebasiertem Konditionierungsreiz, verwendet. Als Testreiz wurde ein tragbares Druckalgometer verwendet, durch dessen Hilfe der Druck langsam bis zu einer Schmerzintensität von Pain40 (40 von 100 auf einer Schmerz-VAS) erhöht wurde. Den Konditionierungsreiz stellte ein 60 Sekunden langes Eintauchen der dominanten Hand in kaltes Wasser (ca. 8°C) dar. Nach Beendigung des Kältebades beurteilten die Probanden die durch den Konditionierungsreiz hervorgerufene Schmerzhaftigkeit (VAS) erneut. Anschließend wurde der Testreiz wiederholt. Es wurden die gleichen Testgebiete wie für das OA-Paradigma verwendet.

Mittels einer intensiven isometrischen und dynamischen (exzentrisch und konzentrischen) Trainingssequenz wurde anschließend versucht, der Übungsgruppe einen DOMS am Folgetag zu induzieren, wobei sich die Ruhe-Gruppe in dieser Zeit entspannen durfte. Alle Probanden wurden gebeten, direkt im Anschluss an das Training, an Tag II und an Tag III, die aktuell wahrgenommene Intensität der Muskelschmerzen (Muskelkater und Muskelermüdung im unteren Rücken) auf einer VAS zu bewerten. Darüber hinaus wurden Fragebögen zu demographischen Merkmalen, körperlicher Aktivität der Schlafqualität und dem Level der Depressionen an Tag I bereitgestellt. Die Probanden waren sowohl hinsichtlich des Studienziels als auch hinsichtlich der Reihenfolge von OA- und CPM-Paradigma verblindet.

Mit identischen Verfahren wie in 2.2.1 wurden in SPSS *Baseline*-Gruppenunterschiede verifiziert. Das Ausmaß des OA-Effektes wurde als Differenz zwischen OT und CT angegeben. Hier wurde der relative Unterschied zwischen der Schmerzbewertung in T2 und T3 verwendet. Das Ausmaß des CPM-Effektes wurde als die relative Differenz zwischen der Schmerzantwort auf den Testreize vor und nach dem Konditionierungsreiz definiert. Sowohl für das OA als auch für das CPM-Paradigma erfolgte eine ANOVA mit den Faktoren „Gruppe“ (Übung, Ruhe) und „Zeit“ (Tag I-III) separat am unteren Rücken und am Unterarm. Eine zusätzliche explorative Analyse wurde nur für DOMS-Responder (d.h. Probanden, die nach eigenen Angaben, DOMS-ähnliche Symptome im Rückenbereich hatten) durchgeführt. Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests wurden je nach Bedarf durchgeführt. Für die Analysen wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant angesehen.

2.3.2. Ergebnisse

Unmittelbar nach der Trainingseinheit provozierte der Trainingsreiz eine moderate Schmerzwahrnehmung 50,9 (SD 23,6; VAS) und eine moderate bis starke Muskelermüdung des Rückens 63,4 (SD 23,4; VAS). Am folgenden Tag (Tag II) berichteten die Probanden über eine durchschnittliche Rückenschmerzintensität von 17,3 (SD 16,3; VAS) und eine Ermüdung im unteren Rückenbereich von 14,3 (SD 19,9; VAS), die am letzten Bewertungstag deutlich geringer war. Die Responderanalyse zeigte, dass 81,0% (n = 17) der Probanden der Übungsgruppe DOMS-ähnliche Beschwerden an Tag II hatten. Bei allen Probanden wurde vor dem Trainingsreiz sowohl eine CPM- als auch ein OA-Effekt in beiden Körperteilen beobachtet. Das Resultat der ANOVA zeigte keinen statistisch signifikanten

Haupteffekt für OA oder CPM am unteren Rücken und am Unterarm ($p > 0,05$). Auch die Responderanalyse änderte nichts an dieser Aussage. Zusammengefasst beeinflusst ein verzögert einsetzender Muskelkater weder lokal (an der schmerzenden Körperstelle) noch entfernt (hier: am Unterarm) das hemmende Schmerzmodulationssystem, wenn dieses anhand von OA- und CPM-Paradigmen gemessen wird.

3. Diskussion

Erstmals wurden die bisherige Evidenz zu der OA bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzen systematisch zusammengefasst. Es konnte gezeigt werden, dass die OA als Maßstab der endogenen Schmerzinhibition bei gesunden-schmerzfreien Menschen ein real existierendes Phänomen ist und damit von einem klassischen Schmerzadaptationsverhalten abzugrenzen ist. Bei chronischen Schmerzerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie hingegen scheint die OA - gemessen am Unterarm - beeinträchtigt zu sein. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe scheint bei Patienten mit episodischer Migräne ausschließlich das schmerzhaft-betroffene Gebiet von einer Reduktion der OA betroffen zu sein, was auf eine somatotopisch organisierte Verarbeitungsstörung des trigeminalen Bereiches hindeutet. Keinen Einfluss dagegen hatten akut-experimentelle Schmerzen, sowohl auf OA als auch auf CPM, unabhängig vom untersuchten Gebiet. Diese richtungsweisenden Aspekte der somatotopischen ESM und die erstmalige Untersuchung von episodischen Schmerzerkrankungen mittels OA leisten somit einen Beitrag zu einem grundlegenden Verständnis der ESM.

3.1 Somatotopische Organisation der endogenen Schmerzinhibition

3.1.1. Chronische Schmerzen

In früheren Studien wurde wiederholt eine eingeschränkte Schmerzmodulation mittels OA bei chronischen Schmerzen, wie Fibromyalgie oder neuropathischen Schmerzen, gezeigt. Interessanterweise berichtete eine neuere Studie dies nicht bei chronischen temporomandibulären Beschwerden. Trotzdem werden diese Erkrankungen mit einer eingeschränkten Schmerzverarbeitung in Form von noziplastischen Veränderungen und psychosozialen Belastungen assoziiert. Dieser Widerspruch kann u. a. durch das Messareal der OA erklärt werden. Sowohl bei Patienten mit Fibromyalgie, neuropathischen Schmerzen und temporomandibulären Beschwerden, wurde die OA am Unterarm erhoben. Bei Fibromyalgie und neuropathischen Schmerzen wurden zudem Patienten mit einer

Beteiligung des Unterarms eingeschlossen, wobei sich die Beschwerden in der Studie bei temporomandibulären Beschwerden ausschließlich auf das Gesicht beschränkten. Nicht auszuschließen ist also auch bei chronischen Schmerzen eine somatotopische Schmerzhemmung mit lokalen nozioplastischen Veränderungen.

3.1.2. Episodische Schmerzen der Migräne

Bei den eingeschlossenen Patienten mit Migräne (siehe 2.2) beschränkten sich die Beschwerden auf das trigeminale System, wobei die Patienten sich in einem kopfschmerzfreien Intervall befanden. Ausschließlich in diesem Bereich konnte eine eingeschränkte Schmerzmodulation gezeigt werden, hingegen nicht aber entfernt gemessen am Unterarm. Das sensorische System gemessen mit verschiedenen Methoden der QST blieb unbeeinträchtigt und deutet darauf hin, dass unterschiedliche Konstrukte mit der OA und der QST gemessen wurden.

Es ist allerdings nicht möglich eine eingeschränkte OA bei Migräne - im Vergleich zu chronischen Schmerzen - alleinig mit dem Untersuchungsareal zu begründen. Zahlreiche Unterschiede werden deutlich: So haben Patienten mit Migräne die bedeutsame Eigenschaft, dass teilweise völlig schmerzfreie Intervalle über mehrere Tage auftreten. Eine eingeschränkte Schmerzverarbeitung kann ebenfalls mit wiederkehrenden Schmerzereignissen und dessen neurogenen Reaktionen erklärt werden. Weiterhin kann die komplexe pathophysiologische Natur der Migräne mit ihren zentralen Prozessen diesen Effekt beeinflussen. Funktionelle Bildgebungsstudien deuten darauf hin, dass sowohl bei der Migräne als auch der zugrundeliegende Mechanismus der OA zentral u.a. vom PAG gesteuert wird. Auch die einzigartige Rolle des trigeminalen Systems bei der Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation wurde bereits mit anderen ESM-Paradigmen beschrieben.

3.1.3. Akut-experimentelle Schmerzen

Akut-experimentelle Schmerzmodelle eignen sich, um kontrollierte psychophysische, verhaltensbezogene oder neurophysiologische Reaktionen mit reduzierten psychologischen, kognitiven und sozialen Teilaspekten von Schmerzen zu untersuchen. Da ein häufiger Kritikpunkt von experimentellen Schmerzmodellen die mangelnde klinische Vergleichbarkeit ist, wurde in diesem Experiment (siehe 2.3.) ein Schmerzmodell mit hoher klinischer Übertragbarkeit gewählt, welches einen tiefen, bewegungsbedingten aber milden,

unspezifischen Kreuzschmerz mit funktioneller Beeinträchtigung nachahmt. Vorherige Studien konnten zeigen, dass selbstberichtete Schmerzen und Behinderungen zwischen akuten klinischen Schmerzzuständen und DOMS vergleichbar sind. Weitere Studien zeigten, dass neuroplastische Veränderungen der kortikalen sensorischen Erregbarkeit mittels transkranieller Magnetstimulationskartierung der kortikalen Muskelaktivierung und somatosensorisch evozierte Potentiale sowie funktionelle Veränderungen zwischen Hirnregionen (u.a. des Nucleus-Accumbens und der Insula), die auch an der Schmerzmodulation beteiligt sind, mit dem DOMS-Modell übereinstimmen.

In dieser Studie konnte nicht gezeigt werden, dass DOMS als Schmerzmodell die OA oder die CPM beeinflusst. Dies war weder lokal im betroffenen Bereich der Fall noch entfernt. So wurden die Ergebnisse anderer Studien repliziert, welche eine intakte OA-Antwort während tonischer Kälteschmerzen oder einem anderen isometrischen Trainingsreiz untersuchten. Hier wiederum wurde dies nur an dem nicht-betroffenen entfernten Bereich untersucht. Auch konnte gezeigt werden, dass akut-klinische Schmerzen nicht das CPM-Ausmaß beeinflussen. Beide Paradigmen sind scheinbar äußerst robust, so dass intensivere, andere oder längere Schmerzen benötigt werden, um dieses Phänomen zu modulieren.

3.2. Zugrundeliegende Mechanismen der Offset-Analgesie

Zahlreiche Studien untersuchten die zugrundeliegenden Mechanismen der OA, aber dennoch ist das Paradigma nicht ausreichend verstanden. Ein wissenschaftlicher Konsens besteht allerdings darin, dass die OA sowohl peripher, spinal, als auch supra-spinal verarbeitet wird. Mit einer gegebenen Somatotopie mit regionalen Unterschieden des OA-Effektes, zumindest bei Patienten mit Migräne, können periphere Mechanismen der OA bestätigt werden. Frühere Studien bestätigen ebenfalls eine periphere Beteiligung, u.a. durch die Anwendung thermischer Schmerzreize auf die ipsilateralen und bilateralen Unterarme innerhalb des OA-Paradigmas. Allerdings ist ebenso unklar, ob das PAG - und damit ein bedeutendes Hirnareal für die ESM - topographisch organisiert ist und so auf eine supra-spinale Somatotopie hinweist.

Scheinbar bedarf es also chronischer oder episodisch-rezidivierender Schmerzen, um die endogene Schmerzmodulation zu beeinflussen, so dass v.a. neuroplastische Veränderungen, die einen zeitlich konstanten oder zeitlich wiederholten Charakter

erfordern, als zugrundeliegender Mechanismus für eine beeinträchtigte Schmerzmodulation angesehen werden können. Eine intakte ESM bei experimentell induzierten Muskelschmerzen kann also darauf hinweisen, dass veränderte Schmerzhemmmechanismen bei chronischen Schmerzen ein Phänomen sind, das "zeitabhängig" und nicht zwangsläufig "schmerzabhängig" ist. Diese temporäre Antwort neuroplastischer und funktioneller Veränderungen auf Schmerzreize konnte zuvor häufig gezeigt werden.

3.3. Limitationen

Neben zahlreichen methodischen Stärken, welche vor allem durch die zuerst erfolgte methodische Beurteilung veröffentlichter Studien identifiziert und implementiert wurden, müssen allerdings auch einzelne Limitationen aufgezeigt werden. So ist die Aussagekraft der Meta-Analyse reduziert, da es bislang nur eine geringe Anzahl an Studien mit verschiedenen OA-Paradigmen, unterschiedlicher Darstellung des OA-Effektes und heterogenen Patienten mit chronischen Schmerzen existieren. Unklar ist auch, ob die gefundene Somatotopie eine spezifische Charakteristik allgemeiner (episodischer) Schmerzen ist oder die pathophysiologische Charakteristik der Migräne. Obwohl DOMS mit klinischen Symptomen vergleichbar ist, ist die Intensität des Schmerzerlebnisses mild und könnte erklären, warum die Schmerzmodulation nicht wie bei chronischen klinischen Schmerzen beeinträchtigt wird.

3.4. Zukünftige Forschung und Translation für die klinische Praxis

Da die systematische Übersichtsarbeit/Meta-Analyse zwar einen reduzierten OA-Effekt bei chronischen Schmerzpatienten zeigte, aber die Somatotopie bei chronischen Schmerzen bislang nicht Gegenstand einer Untersuchung war, zeigt sich hier immenser Forschungsbedarf. Weiterhin sollte ebenfalls überprüft werden, ob sich verschiedene klinische Schmerzerkrankungen dahingehend unterscheiden. Bei der Betrachtung akut-experimenteller Schmerzen ist weiterhin zu klären, ob intensivere Schmerzen die Fähigkeit besitzen, den OA-Effekt zu beeinflussen und, ob Schmerzen eventuell einen Grenzwert übersteigen müssen, um die ESM zu verändern. In Anbetracht der Tatsache, dass das PAG sowohl bei der Pathophysiologie von Migräne als auch beim zugrundeliegenden Mechanismus der OA eine zentrale Rolle spielt, sollte dieser Zusammenhang mit einer funktionellen Bildgebungsstudie verifiziert werden. Entscheidend dabei ist ebenfalls, ob dieser Effekt durch die Pathophysiologie der Migräne oder der Untersuchung des

trigeminalen Bereichs erklärt werden kann. Hierzu sollten verschiedene Areale bei verschiedenen Schmerzzuständen untersucht werden.

Eine Translation aus der Grundlagenwissenschaft in die klinische Praxis ergibt sich, wenn Paradigmen routinemäßig eingesetzt werden, um eine Schmerzverarbeitungsstörung mittels der endogenen Schmerzmodulation zu diagnostizieren. In zahlreichen Studien wurden so u.a. für CPM prädiktive Eigenschaften gezeigt, welche z.B. einen chronisch-postoperativen Schmerz vorhersagen können und dadurch alternative Therapiemöglichkeiten in Frage kommen. Da scheinbar verschiedene Paradigmen unterschiedliche Teilaspekte der ESM darstellen, ist es ebenfalls notwendig, mehrere Paradigmen in die Diagnostik zu integrieren, um die ESM holistisch zu durchleuchten. Die OA ist allerdings noch nicht als Ergebnismessung etabliert, könnte aber - analog zu anderen Messmethoden der endogenen Schmerzmodulation, wie z.B. CPM oder der temporalen oder der räumlichen Summation von Schmerz - die Wirksamkeit von Therapien erhöhen.

4. Fazit

Studien haben eine ausgeprägte OA-Reaktion bei gesunden Menschen und eine reduzierte Reaktion bei Personen mit chronischen Schmerzen beschrieben. Im Gegensatz zu chronischen Schmerzen zeigte sich bei episodischer Migräne im kopfschmerzfreien Intervall eine eingeschränkte OA nur im betroffenen Areal. Diese Somatotopie wurde bislang bei chronischen Schmerzen noch nicht untersucht. Unabhängig vom Untersuchungsareal zeigten akut-experimentelle Schmerzen keinen Einfluss auf die OA, sodass die OA wahrscheinlich intensivere, andere oder längere Schmerzen benötigt, um moduliert zu werden.

5. Anhang

6. Übersicht der Originalarbeiten

1. Publikation

Szicszay TM, Adamczyk WM, Luedtke K. The Magnitude of Offset Analgesia as a Measure of Endogenous Pain Modulation in Healthy Participants and Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Pain 2019;35:189–204. doi: 10.1097/AJP.0000000000000657.

- Journal Impact Factor: 2,893
- Registrierung: PROSPERO: CRD42018086886
- Ethikvotum: nicht erforderlich

2. Publikation

Szicszay TM, Adamczyk WM, Carvalho GF, May A, Luedtke K. Offset analgesia: somatotopic endogenous pain modulation in migraine. Pain 2020;161:557-564. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001739.

- Journal Impact Factor: 6,029
- Registrierung: Deutsches Register für klinische Studien: DRKS00015050
- Ethikvotum: Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg: PV5811 (30.07.2018)

3. Publikation

Szicszay TM, Adamczyk WM, Wojtyna E, Luedtke K. Pain inhibition is not affected by exercise-induced pain. Pain Rep 2020; 29;5:e817. doi: 10.1097/PR9.0000000000000817

- Journal Impact Factor: Noch nicht etabliert (neue Zeitschrift)
- Registrierung: Deutsches Register für klinische Studien: DRKS00014755
- Ethikvotum: Ethikkommission der Universität zu Lübeck: 18-006 (06.02.2018)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Tibor Maximilian Szikszay, geboren am 06.08.1986 in Pinneberg, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten Hilfen oder Hilfsmittel verwendet habe.

06.07.2020

Ort, Datum



Unterschrift (Doktorand)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Kerstin Lüttke für die Möglichkeit zur Promotion und der großartigen Unterstützung dabei. Ein ganz herzliches Dankeschön für Ihre engagierte persönliche Betreuung, Ihre stetige Motivation und Ihre Begeisterung für die Wissenschaft. Sie haben mir gezeigt, dass Forschung und Spaß keineswegs gegensätzlich sein müssen. Ohne Ihr Leitbild an wissenschaftlich-fundiertem Arbeiten und methodischem Vorgehen wäre diese Arbeit in ihrer Form nicht möglich gewesen. Ich bin Frau Prof. Lüttke hierfür sehr dankbar. Weiterhin Danke ich Prof. Arne May für die Propädeutik und die methodische Beratung und allgemein dem Institut für Systemische Neurowissenschaften des UKE.

Gabriela Carvalho und Waclaw Adamczyk danke ich für die wunderbare Bekanntschaft, für unzählige inspirierende Gespräche, verrückte Forschungsideen (von denen uns Prof. Lüttke zum Glück abgehalten hat), die gemeinsame Datenerhebung und einfach für die gemeinsame Zeit. Weiterhin danke ich Gabriela für die Zubereitung des besten brasilianischen Kaffees.

Meiner Familie, meinen Eltern und besonders meiner Frau Anna-Lena und meinem Sohn Henri Pál danke ich für die Unterstützung und die Rücksicht aufgrund der zahlreichen Arbeitsstunden an Sonn- und Feiertagen.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Tibor Maximilian Szikszay

Geburtsdatum / -ort: 06.08.1986 in Pinneberg



Berufserfahrung

Seit 2020	Institut für systemische Neurowissenschaften – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gastwissenschaftler
Seit 2017	Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie – Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wissenschaftlicher Mitarbeiter
Seit 2017	Georg Thieme Verlag (Stuttgart), Herausgeber der Zeitschrift <i>Der Schmerzpatient</i>
2016 – 2017	Rückenzentrum am Michel (Hamburg), wissenschaftlicher Mitarbeiter
2014 – 2017	Rückenzentrum am Michel (Hamburg), Physiotherapeut
2013	The-George-Institute-for-Global-Health – Centre for Evidence- Based Physiotherapy (Sydney), wissenschaftlicher Mitarbeiter
2011 – 2013	Therapiezentrum Matties (Hamburg), Physiotherapeut

Bildungsweg

Seit Okt 2017	Promotion (Dr. rer. hum. biol.), Universität zu Lübeck
2013 – 2017	Masterstudiengang Manuelle Therapie (M.Sc. OMT), Hochschule Osnabrück
2007 – 2011	Bachelorstudiengang Physiotherapie (B.Sc.), Hochschule 21 (Buxtehude).
2006 - 2007	Freiwilliges Soziale Jahr (Kummerfeld)
1997 - 2006	Abitur an der Johannes-Brahms-Schule (Pinneberg)

10 relevante Publikationen

- 2020 **Szikszy TM**, Adamczyk WM, Carvalho GF, May A, Luedtke K. Offset analgesia: somatotopic endogenous pain modulation in migraine. *Pain* 2020;161:557–564.
- Szikszy TM**, Adamczyk WM, Wojtyna E, Luedtke K. Pain inhibition is not affected by exercise-induced pain. *PAIN Reports* 2020 [Epub ahead of print].
- 2019 Adamczyk WM, Budzisz A, Saulicz O, **Szikszy TM**, Saulicz E, Luedtke K. Tactile Precision Remains Intact When Acute Neck Pain Is Induced. *J Pain* 2019;20:1070–1079.
- Carvalho GF, Schwarz A, **Szikszy TM**, Adamczyk WM, Bevilaqua-Grossi D, Luedtke K. Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. *Braz J Phys Ther* 2019 [Epub ahead of print].
- Szikszy TM**. Identifikation zentraler Sensibilisierungsmechanismen. *Der Schmerzpatient* 2019;2:18–22.
- Szikszy TM**, Adamczyk WM, Luedtke K. The Magnitude of Offset Analgesia as a Measure of Endogenous Pain Modulation in Healthy Participants and Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain* 2019;35:189–204.
- Szikszy TM**, Hoenick S, von Korn K, Meise R, Schwarz A, Starke W, Luedtke K. Which Examination Tests Detect Differences in Cervical Musculoskeletal Impairments in People With Migraine? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* 2019;99:549–569.
- 2018 **Szikszy TM**, Luedtke K, von Piekartz H. Increased mechanosensitivity of the greater occipital nerve in subjects with side-dominant head and neck pain—a diagnostic case-control study. *J Man Manip Ther* 2018;26:237–248.
- Luedtke K, Adamczyk W, Mehrkens K, Moeller I, Rosenbaum L, Schaefer A, Schroeder J, **Szikszy TM**, Zimmer C, Wollesen B. Upper cervical two-point discrimination thresholds in migraine patients and headache-free controls. *J Headache Pain* 2018;19:47.
- 2017 **Szikszy TM**, Hall T, von Piekartz H. In vivo effects of limb movement on nerve stretch, strain, and tension: A systematic review. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2017;30:1171–1186.

10 relevante Präsentationen

Juni 2020	Offset analgesia: somatotopic endogenous pain modulation in migraine (Vortrag - European Headache Congress, online)
Nov 2019	<i>Update aus der Grundlagenforschung: endogene Schmerzmodulation & physiotherapeutische Interventionen</i> (Workshop - Forschungssymposium Physiotherapie, Hildesheim)
Sept 2019	<i>Influence of Exercise-Induced Muscle Pain and Delayed Onset Muscle Soreness on Offset Analgesia and Conditioned Pain Modulation</i> (Poster - Congress of the European Pain Federation EFIC, Valencia Spain)
Sept 2019	<i>Endogene Schmerzmodulation – was wir aus der Grundlagenforschung für die klinische Praxis lernen können</i> (Vortrag - Deutscher Kongress für Physikalische und Rehabilitative Medizin, München)
Jun 2019	<i>Offset analgesia in patients with migraine and healthy controls</i> (Vortrag - Pain Science in Motion colloquium, Savona, Italien)
Jun 2019	<i>Offset analgesia: affected by exercise and delayed onset muscle soreness?</i> (Poster - Pain Science in Motion colloquium, Savona, Italien)
Nov 2018	<i>Endogene Schmerzmodulation – Chancen und Nutzen für die klinische Praxis</i> (Vortrag - Medica Physio Conference, Düsseldorf)
Okt 2018	<i>Offset Analgesie als Maß für die endogene Schmerzmodulation bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzen</i> (Poster - Deutscher Schmerzkongress, Mannheim)
Sept 2018	<i>The magnitude of offset analgesia as a measure of endogenous pain modulation in healthy subjects and patients with chronic pain – systematic review and meta-analysis</i> (Poster - IASP world congress on pain, Boston, USA)
Jan 2018	<i>Diagnose Migräne. Aber ist es immer „richtige“ Migräne?</i> (Vortrag - Theraprophysiokongress, Stuttgart)