

Aus der
Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
an der Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum
Leiterin: Prof. Dr. Monika I. Hasenbring

**Der Einfluss konditionierter Schmerzmodulation auf die bewegungsinduzierte
Schmerzhemmung –
Hinweise auf einen Erschöpfungseffekt**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Katharina Nahrwold
aus Bochum
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Ralf Gold

Referent: Prof. Dr. Monika I. Hasenbring

Korreferent: Prof. Dr. med. Bert Theodor te Wildt

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2021

Abstract

Nahrwold

Katharina

Der Einfluss konditionierter Schmerzmodulation auf die bewegungsinduzierte Schmerzhemmung – Hinweise auf einen Erschöpfungseffekt

Einleitung: Körpereigene Schmerzhemmung bezeichnet die Fähigkeit eines Organismus, das eigene Schmerzerleben zu verringern. Die Reduktion der Schmerzsensitivität nach einer einzelnen Sportübung wird als bewegungsinduzierte Schmerzhemmung (engl.: „exercise-induced hypoalgesia“, EIH) bezeichnet. Auch Schmerz selbst kann die körpereigene Schmerzhemmung aktivieren. Dieses Phänomen im Sinne von „Schmerz hemmt Schmerz“ wird als konditionierte Schmerzmodulation (engl.: „conditioned pain modulation“, CPM) bezeichnet. Sowohl EIH als auch CPM scheinen also die körpereigene Schmerzhemmung widerzuspiegeln. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, mögliche Zusammenhänge zwischen EIH und CPM weiter zu beleuchten und potentielle Einflussfaktoren beider Phänomene zu untersuchen. Daher wurde in dieser experimentellen Laborstudie die EIH-Antwort nach CPM-Aktivierung durch einen Kälte-Drucktest (engl. „cold pressure test“, CPT) mit der EIH-Antwort nach einer Kontrollbedingung verglichen.

Methode: 31 Probanden (Alter: $27,7 \pm 9,8$; 15 Frauen; Aktivitätslevel: $3,9 \pm 2,9$ h/Woche) absolvierten ein EIH-Protokoll mit vorheriger CPM-Aktivierung durch einen zweiminütigen CPT bei 2°C (CPT-Bedingung) bzw. mit vorheriger zweiminütiger Ruhephase (Kontrollbedingung) an zwei Testtagen in randomisierter Reihenfolge. EIH wurde durch eine 15-minütige Übung auf einem Fahrradergometer mit einer Zielherzfrequenz entsprechend $75\% \text{VO}_2 \text{ max.}$ induziert. Messwiederholungs-ANOVAs der Druckschmerzschwellen (engl.: „pressure pain thresholds“, PPT) mit den Innersubjektfaktoren Zeitpunkt (prä vs. post), Bedingung (CPT vs. Kontrollbedingung) und Messort (Hand vs. Rücken vs. Bein) wurden zur Bestimmung der Auswirkungen des CPTs bzw. der Ruhebedingung auf den EIH-Effekt berechnet. Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen EIH und CPM sowie zwischen CPM/EIH und Alter bzw. Aktivitätslevel der Probanden berechnet.

Ergebnis: Eine signifikante Interaktion der Faktoren Zeit x Bedingung ($F(1, 30) = 43.61, p < .001$, partiell $\eta^2 = .59$) zeigte, dass PPTs nach Bewegung in der Kontrollbedingung anstiegen ($p < .001$), in der CPT-Bedingung jedoch nicht ($p = .125$). Zusätzlich konnte eine moderate positive Korrelation zwischen CPM an der Hand und EIH in der Kontrollbedingung beobachtet werden ($r = .37, p = .043$). Zwischen CPM/EIH und Alter bzw. Aktivitätslevel zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

Diskussion: Der Einfluss einer CPM-Aktivierung auf den EIH-Effekt weist auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Phänomenen hin. Die moderate, signifikante Korrelation zwischen EIH und CPM unterstützt diese Annahme. Der verringerte EIH-Effekt weist darüber hinaus auf eine Erschöpfbarkeit der zu Grunde liegenden Mechanismen hin, also eine Abnahme der Fähigkeit zur endogenen Hypoalgesie nach einer bestimmten Menge an vorangegangener Hemmung. Diese Erkenntnisse sollten weiter erforscht werden und haben potentiell Implikationen in der bewegungsbasierten Therapie chronischer Schmerzen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I	Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen	4
II	Abbildungsverzeichnis	6
III	Tabellenverzeichnis	7
1	Einleitung und Hintergrund	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Hintergrund	10
1.2.1	Schmerz	10
1.2.2	Physiologie des Schmerzes	11
1.2.3	Schmerzsensitivität und Zentrale Sensitivierung	13
1.2.4	Schmerzhemmung	15
1.3	Bewegungsinduzierte Schmerzhemmung (EIH-Effekt)	17
1.3.1	Einflüsse auf den EIH-Effekt	18
1.3.2	Alter	20
1.3.3	Aktivitätslevel	21
1.4	Konditionierte Schmerzmodulation (CPM-Effekt)	22
1.4.1	Einflüsse auf den CPM-Effekt	24
1.4.2	Alter	25
1.4.3	Aktivitätslevel	25
1.5	Gemeinsame Einflussfaktoren von EIH und CPM	27
1.6	Zusammenhänge zwischen EIH und CPM	28
2	Zielsetzung	32
3	Stichprobe und Methoden	34
3.1	Stichprobe	34
3.2	Untersuchungsdesign	34
3.3	Messinstrumente	36
3.3.1	Druckalgometer	36

3.4	Untersuchungsablauf	37
3.4.1	Fahrradergometer	37
3.4.2	Kälte-Drucktest (CPT)	38
3.4.3	Kontrollbedingung	39
3.5	Statistische Auswertung	39
4	Ergebnisse	41
4.1	Deskriptive Statistik	41
4.2	Validierung der durchgeführten Protokolle	43
4.2.1	EIH	43
4.2.2	CPM	43
4.2.3	Kontrollbedingung	44
4.3	Vergleich von EIH zwischen CPT- und Kontrollbedingung	44
4.4	Korrelationen	46
4.4.1	EIH – CPM	46
4.4.2	EIH – Alter	47
4.4.3	EIH – Aktivitätslevel	49
4.4.4	CPM – Alter	49
4.4.5	CPM – Aktivitätslevel	50
5	Diskussion	51
5.1	Abgeschwächte EIH-Antwort nach dem CPT	51
5.1.1	Ortsspezifische Abschwächung des EIH-Effekts nach dem CPT	55
5.2	Korrelationen zwischen EIH und CPM	56
5.3	EIH	57
5.3.1	Ortsspezifische Unterschiede in den EIH-baseline-PPTs	58
5.4	CPM	59
5.5	Einflussfaktoren endogener Schmerzmodulation	59
5.5.1	Alter und EIH	59
5.5.2	Alter und CPM	60
5.5.3	Aktivitätslevel und EIH bzw. CPM	61

5.6	Limitationen	63
6	Zusammenfassung und klinischer Ausblick	65
7	Literaturverzeichnis	67
8	Anhang	78
8.1	Diagramme	78
8.2	Telefonscreening	84
8.3	Händigkeit	87
8.4	Allgemeine Informationen für Teilnehmer*innen der Studie	88
8.5	Einverständniserklärung	90
9	Danksagung	
10	Lebenslauf	

I Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

ACC	anteriorer Gyrus Cinguli
Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of variance
BOLD	blood oxygenation level dependent
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
CFS	chronisches Fatigue Syndrom
CLBP	chronic low back pain
cm	Zentimeter
CPM	conditioned pain modulation
CPT	cold pressure test
d.h.	das heißt
DNIC	diffuse noxious inhibitory controls
dt.	deutsch
EIH	exercise induced hypoalgesia
FM	Fibromyalgie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
h	Stunde
IASP	International Association for the Study of Pain
K ⁺	Kalium
kPa	Kilopascal
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
OIH	opioid-induced hyperalgesia
PAG	Periaquäduktales Grau
PPT	pressure pain thresholds
RA	rheumatoide Arthritis
RPE	rating of perceived exertion
SD	standard deviation

sLORETA	standardized low-resolution brain electromagnetic tomography
SPSS	statistical package for the social sciences
VO _{2max}	maximale Sauerstoffkapazität
vs.	versus
WAP	whiplash associated disorders
z.B.	zum Beispiel

II Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der Nervenbahnen und Hirnregionen, die an der aufsteigenden Verarbeitung von Schmerzsignalen und der absteigenden Modulation dieser Verarbeitung beteiligt sind (Olgart, 2015) 13
- Abbildung 2: Darstellung des Untersuchungsdesigns beider Testtage.
In der CPT-Bedingung wurde ein zweiminütiger Kälte-Drucktest (CPT) unmittelbar vor dem EIH-Paradigma durchgeführt und in der Kontrollbedingung eine zweiminütige Ruhebedingung. Druckschmerzschwellen (PPTs) wurden jeweils vor und unmittelbar nach der CPT- bzw. Kontrollbedingung und nach der Übung auf dem Fahrradergometer an drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) bestimmt 35
- Abbildung 3: Darstellung der Mittelwerte (\pm SD) der Druckschmerzschwellen (PPTs), die jeweils vor und unmittelbar nach einer zweiminütigen Kontroll- oder CPT-Bedingung an drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) zur Validierung des CPM-Effekts erfasst wurden. Darstellung signifikanter Veränderungen der PPTs prä und post ($*p < .001$) 45
- Abbildung 4: Darstellung der Mittelwerte (\pm SD) der Druckschmerzschwellen (PPTs), die jeweils vor und unmittelbar nach Bewegung auf dem Fahrradergometer in der Kontroll- und CPT-Bedingung an drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) zur Untersuchung von EIH nach Durchführung des CPTs im Vergleich zu nach der Ruhebedingung erfasst wurden. Darstellung signifikanter Veränderungen der PPTs prä und post ($*p < .001$) 45
- Abbildung 5: Streudiagramm mit dem EIH-Score an der Hand auf der x-Achse und dem CPM-Score an der Hand auf der y-Achse 47
- Abbildung 6: Streudiagramm mit Alter auf der x-Achse und dem EIH-Score am Bein auf der y-Achse 48

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Deskriptive Statistik zur Stichprobe (n) mit Mittelwerten (M) und Standardabweichungen (SD) von Alter, Trainingseinheiten pro Woche in Stunden [h] und der baseline-PPTs an allen drei Messorten (Hand, Bein, Rücken) in Kilopascal [kPA] sowie Häufigkeiten und prozentuale Verteilung der Probanden bezogen auf das Geschlecht, die Hand- und Beindominanz	41
Tabelle 2:	Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Druckschmerzschwellen (PPTs), baseline, nach der Kontroll- oder CPT-Bedingung und nach Bewegung in der Kontroll- und CPT-Bedingung	42
Tabelle 3:	Korrelationskoeffizienten zwischen den EIH- und CPM-Antworten sowie die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der absoluten Differenzscores, vor und nach dem CPT, ebenso wie vor und nach der Bewegungseinheit in der Kontroll- (EIH (Kontrollbedingung)) und der CPT-Bedingung (EIH (CPT-Bedingung)) an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein)	46
Tabelle 4:	Korrelationskoeffizienten zwischen den absoluten EIH-Scores an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) in der Kontrollbedingung und dem Alter/ Aktivitätslevel der Probanden	47
Tabelle 5:	Korrelationskoeffizienten zwischen den absoluten CPM-Scores an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) und dem Alter/ Aktivitätslevel der Probanden	49

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Einleitung

Statistisch gesehen entwickelt jeder fünfte europäische Erwachsene im Laufe seines Lebens moderate bis starke chronische Schmerzen, d.h. eine Schmerzsymptomatik, die länger als drei Monate besteht (Breivik et al., 2006; Treede, 2013). In Deutschland betrug im Jahr 2006 die Prävalenz chronischer Schmerzen ca. 17%, variierend je nach Ursache (Breivik et al., 2006). Ältere Studien betiteln die Gesamtprevalenz sogar auf bis zu 36,4% (Willweber-Strumpf et al., 2000), wobei die vier häufigsten Schmerzlokalisationen Rücken, Kopf, Gelenke und Beine waren. Aufgrund des hohen Leidensdrucks berichtet ein Großteil der Patienten in diesem Zusammenhang von einer starken Beeinträchtigung des täglichen Lebens, einem hohen Maß an Inanspruchnahme medizinischer Versorgung sowie einem Anstieg der Schmerzempfindlichkeit.

Nichtsdestotrotz berichtet ein Drittel aller Schmerzpatienten von einer grundsätzlich fehlenden hypo- oder analgetischen Therapie und lediglich 2% von einer adäquaten Behandlung durch einen Schmerzspezialisten (Breivik et al., 2006).

Dabei sollte bei Patienten mit beispielsweise muskuloskeletalen Schmerzen, die Risikofaktoren zur Chronifizierung („yellow flags“) aufweisen, nach sechswöchiger Schmerzdauer und alltagsrelevanten Aktivitätseinschränkungen trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie sowie generell nach mehr als zwölf Wochen Beschwerdedauer die Indikation einer multimodalen Therapie geprüft werden. Hierzu zählen neben der konservativen medikamentösen Therapie die Schulung bezüglich Risikofaktoren (wie z.B. Bewegungsmangel), psychotherapeutische Behandlungsmaßnahmen (wie z.B. das Erlernen von Entspannungstechniken zur Stressreduktion) und vor allem die Steigerung des alltäglichen körperlichen Aktivitätslevels sowie die Durchführung spezifischer Trainingsprogramme.

Insbesondere Bewegung als wichtiger Bestandteil des multimodalen Therapiekonstrukts zeigt bei vielen Patienten eine positive Auswirkung auf die Bewältigung chronischer Schmerzen. Sportliche Aktivität mit seiner potentiell hypoalgetischen Wirkung stellt eine wichtige Komponente in der Behandlung und Rehabilitation von Patienten mit chronischen Schmerzen dar (Mannerkorpi und Henriksson, 2007).

Bezüglich kurzfristiger hypoalgetischer Effekte von Bewegung auf das Schmerzempfinden (engl.: „exercise induced hypoalgesia“, EIH) scheint allerdings in chronischen Schmerzpopulationen das Ausmaß der Schmerzhemmung variabel zu sein und mündet sogar gegebenenfalls in einer Hyperalgesie (Naugle et al., 2012). Diese Erkenntnis kann eine Hürde zu langfristig wirksamer und leitliniengerechter Bewegung darstellen. Um den klinischen Nutzen von Bewegung als Bestandteil der Schmerztherapie weiter zu optimieren, ist daher ein genaueres Verständnis über die Art und Weise, wie sie die Schmerzwahrnehmung beeinflusst und wodurch sie selber beeinflusst wird, notwendig.

Neben Bewegung kann auch Schmerz selbst eine Schmerzhemmung herbeiführen. Dieses Phänomen wird als konditionierte Schmerzmodulation (engl.: „conditioned pain modulation“, CPM) bezeichnet und ist ein aktuell häufig erforschtes Paradigma der endogenen Schmerzhemmung. Der potentiell hypoalgetische Effekt wird hierbei durch einen zuvor applizierten, schmerzhaften, konditionierten Stimulus induziert (Graven-Nielsen et al., 1998; Pud et al., 2005). Aktuelle Studien zeigen auf, dass nicht nur der EIH-Effekt, sondern auch die CPM-Antwort in chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu einer schmerzfremen Kontrollgruppe reduziert zu sein scheint (Yarnitsky, 2010). Diese Gemeinsamkeit in der Veränderung des Ausmaßes beider Phänomene ist nur ein Hinweis auf mögliche gemeinsame Mechanismen der Schmerzhemmung. Generell weisen die bisherigen Studienergebnisse darauf hin, dass EIH und CPM ähnlichen Prozessen unterliegen und sich dementsprechend in ihrer Effektstärke beeinflussen können. Sollten beide Phänomene tatsächlich in ihren Wirkungsmechanismen vergleichbar sein, gilt es zu hinterfragen, inwieweit Patienten von Bewegung als schmerzhemmende Therapiemöglichkeit tatsächlich profitieren. In aktuellen Studien wird vermutet, dass die CPM-Antwort in chronischen Schmerzpatienten gestört ist und eine Dysfunktion der schmerzhemmenden Systeme indiziert (Yarnitsky, 2015; Petersen et al., 2019).

Eine Möglichkeit das Therapiekonzept der chronischen Schmerzpatienten zu individualisieren und optimieren wäre vor Therapiebeginn die individuelle Größe des CPMs zu bestimmen. Dadurch könnte im Vorfeld eruiert werden, ob Bewegung für den jeweiligen Patienten potentiell schmerzhemmend oder doch Exazerbation fördernd ist. Ziel der aktuellen Forschung ist es daher grundlegend zu untersuchen, ob

und wie EIH und CPM zusammenhängen und insbesondere welchen Einfluss die konditionierte Schmerzmodulation auf die bewegungsinduzierte Schmerzhemmung hat.

1.2 Hintergrund

Da als zentrales Thema dieser Dissertation der Einfluss eines endogenen, schmerzhemmenden Prozesses auf einen zweiten untersucht werden soll, werden zunächst eine umfassende und allgemeingültige Definition des grundlegenden Begriffs „Schmerz“ erarbeitet und anschließend physiologische Grundlagen der Schmerzverarbeitung beschrieben. Diese werden vor allem in Bezug auf Sensitivierungsprozesse, also Prozesse im Hinblick auf die Empfindlichkeit gegenüber Schmerzen, beleuchtet, um daraufhin aufbauend die Grundlagen der körpereigenen Schmerzhemmung darzustellen. Letztendlich soll der aktuelle Forschungsstand zu Bewegung und Schmerz selbst als zwei viel erforschte Phänomene der körpereigenen Schmerzhemmung und Zusammenhänge zwischen eben diesen Effekten erörtert werden.

1.2.1 Schmerz

Die Weltschmerzorganisation (engl.: „International Association for the Study of Pain“, IASP) definiert Schmerz als

„ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey, 1986).

Aktuelle Literatur betont vor allem die Aversivität von Schmerz („distressing experience“) und aktualisiert bzw. ergänzt die von der IASP vorgenommene Definition vor allem um

„sensorische, emotionale, kognitive und soziale Komponenten“
(Williams und Craig, 2016).

Schmerz als Sinneswahrnehmung unterliegt dementsprechend Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychischen und sozialen Faktoren (Price, 2000). Diese interdisziplinäre Sichtweise auf Schmerzen wird durch zahlreiche wissenschaftliche Belege unterstützt und in nationale Versorgungsleitlinien umgesetzt (Müller-Schwefe et al., 2017).

Die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Schmerz, die in den oben genannten Definitionen zunächst keine Berücksichtigung findet, scheint allerdings insofern sinnvoll, als dass die Faktoren, die eine Schmerzchronifizierung bedingen, gleichzeitig Hinweise für eine adäquate Therapie liefern können. Akute Schmerzen übernehmen vor allem eine Signal- oder Warnfunktion, um den Körper vor potentiellen Gewebsschädigungen zu schützen. Sie klingen für gewöhnlich unmittelbar nach dem Abheilen der auslösenden Schädigung schnell ab. Im Gegensatz hierzu stellen chronische Schmerzen ein biopsychosoziales Phänomen dar, das als eigenständiges, komplexes Krankheitsbild angesehen werden kann (Treede, 2013). Die Ursachen für den Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen sind noch weitestgehend ungeklärt, jedoch scheinen neben psychosozialen Risikofaktoren vor allem physiologische Sensibilisierungsprozesse und deren Interaktion eine wichtige Bedeutung zu haben (Treede, 2013).

Zusammengefasst ist der Schmerz ein hoch komplexes, subjektiv empfundenes Erlebnis, das durch verschiedenste Faktoren beeinflussbar und dementsprechend in seiner Wahrnehmung moduliert werden kann (Schmerzmodulation).

1.2.2 Physiologie des Schmerzes

Bezugnehmend auf die IASP-Definition entsteht Schmerz folglich als Reaktion auf noxische Reize, also Reize, die eine schädigende oder zumindest potentiell schädigende Wirkung auf den Körper zu haben scheinen. Durch sie werden spezialisierte periphere Sensoren, die als Nozizeptoren bezeichnet werden, erregt (Kruger et al., 1981). Diese liegen wiederum als freie, nicht korpuskuläre Nervenendigungen sowohl in der äußeren Hautschicht (Dermis), als auch in inneren Geweben wie Skelettmuskeln, Periost, Sehnen, Faszien, Gelenkkapseln, Gefäßwänden, Hirnhäuten, Rippenfell, Bauchfell und in der Nähe von Mastzellen.

Im Gegensatz zu anderen Sinnessystemen sind die Schmerzrezeptoren nicht auf einen spezifischen, adäquaten Reiz spezialisiert. Vielmehr können alle potentiell noxischen Reize, wie beispielsweise mechanische Reize, chemische Reize, hohe Temperaturen, Kälte oder starker Druck, die Schmerzrezeptoren stimulieren. Nozizeptoren sind also größtenteils nicht auf eine Sinnesmodalität festgelegt und werden deshalb als „polymodale Rezeptoren“ bezeichnet (Handwerker und Schaible, 2006; Mense, 1988).

Wird ein Nozizeptor durch noxische Reize erregt, erfolgt die Erregungsweiterleitung über periphere afferente A- δ - oder C-Fasern zentralwärts. Hierbei werden helle, gut lokalisierbare Schmerzqualitäten über die Fasern der A- δ -Gruppe vermittelt, während der dumpfe, schlecht lokalisierbare Schmerz über marklose Nervenfasern der Gruppe C weitergeleitet wird (Messlinger, 1997). Grundsätzlich werden anschließend alle noxischen Reize über diese aufsteigenden Bahnen Richtung somatosensorischen Kortex geleitet, um dort verarbeitet zu werden (Olgart, 2015, Abbildung 1).

Hierbei gelangen die somato- und viszerosensorische Informationen über die A- δ - oder C-Fasern in die Hinterwurzeln des Rückenmarks (Perl, 2007). Diese werden auf ein zweites Neuron, das nach kontralateral kreuzt und in den Thalamus sowie andere Hirnareale (wie z.B. die dorsolaterale Pons) zieht, verschaltet, um über ein drittes Neuron in den cerebralen Kortex geleitet zu werden (Lima, 2008).

Durch absteigende, schmerzhemmende Bahnen kann die nozizeptive Reizweiterleitung gedämpft werden (Klinke et al., 2009). Die wichtigsten hemmenden Bahnsysteme werden aus dem noradrenergen System vom Locus coeruleus ausgehend sowie dem serotonergen System mit Ursprung in den Raphé-Kernen, in die spinalen Trigemuskern und das Hinterhorn des Rückenmarks ziehend, gebildet (Treede und Apkarian, 2008). Diese wiederum projizieren auf die nozizeptiven Affenzen und inhibitorischen Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Sie hemmen durch prä- und postsynaptische Mechanismen die synaptische Übertragung vom Nozizeptor auf das Projektionsneuron (Klinke et al., 2009). Das Periaquäduktale Grau (PAG) gilt hierbei als Impulsgeber für die Signalweiterleitung mittels opioidergere Prozesse und wird selber durch die kortikalen Zielgebiete der aufsteigenden Bahnen,

wie z.B. dem limbischen System, dem Hypothalamus und dem somatosensorischen Kortex, aktiviert (Klinke et al., 2009).

Schmerzhafte Stimuli werden also sowohl auf peripherer als auch zentraler Ebene verarbeitet, wobei ihre Intensität endogen moduliert werden kann.

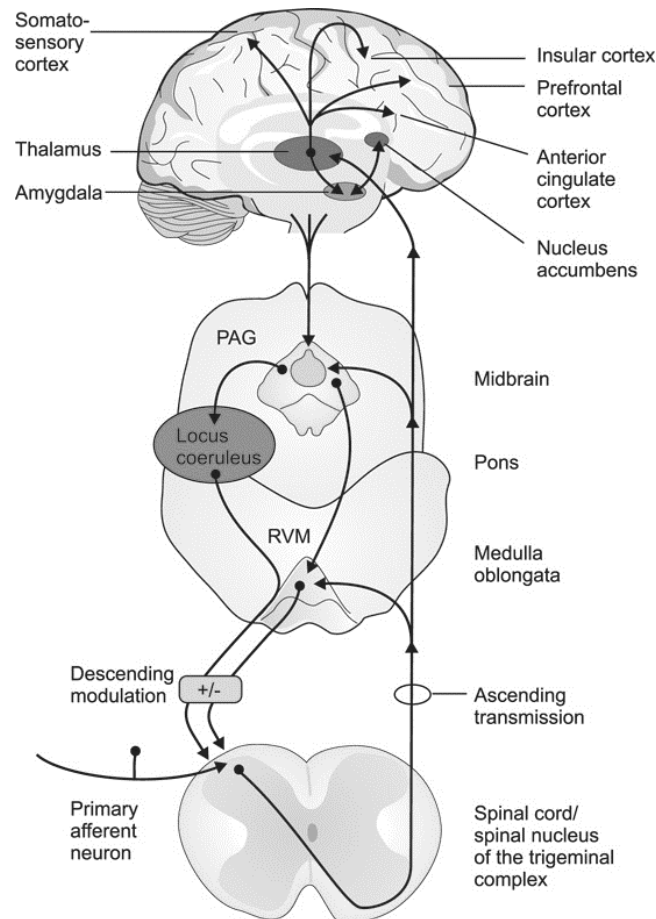


Abbildung 1: Darstellung der Nervenbahnen und Hirnregionen, die an aufsteigenden Verarbeitung von Schmerzsignalen und der absteigenden Modulation dieser Verarbeitung beteiligt sind (Olgart, 2015).

Die aufsteigenden Reize werden per A- δ - oder C-Fasern über die Hinterwurzeln des Rückenmarks Richtung bspw. Thalamus und dann zum cerebralen Kortex geleitet. Vom Locus coeruleus oder den Raphé-Kernen ausgehend ziehen die absteigenden Bahnen über die Trigeminikerne und das Hinterhorn des Rückenmarks und projizieren auf inhibitorische Interneurone. Das PAG gilt dabei als Impulsgeber.

1.2.3 Schmerzsensitivität und Zentrale Sensitivierung

In diesem Absatz werden kurzfristige Sensitivierungsprozesse bei wiederholter Stimulation und langfristige Sensitivierungsprozesse, die bei chronischen Schmerzen

eine Rolle spielen, behandelt. Dabei ist die kurzfristige Sensitivierung meistens adaptiv, motiviert, sich dem noxischen Reiz zu entziehen, während langfristige Sensitivierung als Mechanismus für chronische Schmerzen gilt.

Sensitivität bezeichnet dabei die jeweilige Empfindlichkeit gegenüber dem Schmerz als unangenehmes Sinnesgefühl und kann als Nettooutput von schmerzverarbeitenden auf- und absteigenden Bahnen angesehen werden. Je nach Aktivität der auf- und absteigenden Bahnen und des daraus resultierenden Nettooutputs, variiert die Schmerzsensitivität inter- aber auch intraindividuell (Nielsen und Henriksson, 2007).

Da Nozizeptoren sowohl akuten als auch dauerhaften Schmerz signalisieren, unterscheidet sich der Schmerzsinne von anderen Sinnesmodalitäten. Durch anhaltende Reizung der Nozizeptoren kommt es zu einer verstärkten Antwort der Sinneszellen, also einer verstärkten Schmerzsensitivität, wodurch pathophysiologisch verändertes Gewebe vor zusätzlichen schädigenden Einflüssen geschützt wird. Einerseits geschieht dies durch periphere Sensibilisierung, also durch das Herabsetzen der Erregungsschwelle von Transduktionsmolekülen: Während die Reizschwelle in gesundem Gewebe relativ hoch ist, nimmt sie mit dem Ausmaß der pathophysiologischen Veränderung des Gewebes und somit zunehmender Sensibilisierung der Nozizeptoren ab (Klinke et al., 2009). So besitzen in gesundem Gewebe lediglich spezielle Substanzen wie beispielsweise Substanz P, Bradykinin oder Prostaglandine eine exzitatorische Wirkung bezüglich Schmerzreizen. In pathophysiologisch verändertem Gewebe können hingegen auch nicht noxische Reize zur nozizeptorischen Erregung führen. Andererseits kommt es durch anhaltende Reizung der Nozizeptoren zu einer verstärkten Übertragung auf Rückenmarksebene (zentrale Sensibilisierung/zentrale Sensitivierung) (Woolf, 2007).

Hierbei sind als Antwort auf dauerhaft schmerzhaft, periphere Stimuli die aufsteigenden Bahnen in ihrer Aktivität erhöht. Gleichzeitig sind die absteigenden, schmerzhemmenden Bahnen in ihrer Funktionalität gestört. Diese Vorgänge produzieren also entweder eine erhöhte Antwort auf noxische Reize (Hyperalgesie) oder eine erhöhte Schmerzsensitivität gegenüber Reizen, die vorher nicht noxisch waren (Allodynie) (Klinke et al., 2009).

Nicht immer scheint die Anpassung auf dauerhaften Schmerz biologisch sinnvoll, sondern vielmehr eine Art Fehlanpassung zu sein. So können die Mechanismen der verstärkten Transduktion in den Nozizeptoren einerseits, als auch die Transmission entlang der aufsteigenden Schmerzbahnen andererseits, mit Hyperalgesie und Allodynie als Folge in Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen beobachtet werden. Chronischer Schmerz an sich wird dabei von der IASP als

„erhöhte Reaktion der nozizeptiven Neurone des zentralen Nervensystems auf normalen oder unterschwelligen afferenten Input“

definiert. Die Kombination aus erhöhter Aktivität der aufsteigenden Schmerzbahnen und verminderter Aktivität der absteigenden, schmerzhemmenden Bahnen resultiert in einer Dysfunktion der endogenen schmerzhemmenden Kontrolle (Corrêa et al., 2015).

1.2.4 Schmerzhemmung

Kommt es bei erhöhter Aktivierung der aufsteigenden Bahnen zu einem hyperalgetischen Effekt, so kann durch die Kontrolle und Modulation der nozizeptiven Reizweiterleitung eben jener Bahnen der entgegengesetzte, hypoalgetische Effekt entstehen. Die von dem somatosensorischen Kortex, dem Hypothalamus und dem limbischen System absteigenden Schmerzbahnen aktivieren hierbei zunächst das PAG, welches wiederum die Reizweiterleitung in den Hinterstrangkernen und im Hinterhorn modulieren kann (Millan, 2002; Klinker et al., 2009). Dieser Mechanismus bildet die Voraussetzung für eine effektive, schmerzhemmende Therapie.

Die genauen Wirkmechanismen der hemmenden Bahnsysteme sind dabei noch nicht endgültig geklärt. Hemmende Interneurone scheinen allerdings die nozizeptive Reizweiterleitung sowohl auf prä- als auch auf postsynaptischer Ebene zu kontrollieren. Sie enthalten entweder γ -Aminobuttersäure (engl. „ γ -Aminobutyric acid“, GABA) oder endogene Opioide, wie Endorphine, Enkephaline und Dynorphin als hemmende Neurotransmitter (Klinker et al., 2009). Diejenigen Interneurone, die Endorphin produzieren und darüber hemmend auf die nozizeptive Reizweiterleitung

wirken, sind vor allem in hypothalamischen Gebieten, die zum PAG projizieren, lokalisiert. Enkephalin und Dynorphin werden größtenteils von Interneuronen im PAG, den Raphé-Kernen sowie im Rückenmark selbst zur schmerzhemmenden Wirkung ausgeschüttet (Klinke et al., 2009). Opioidrezeptoren finden sich dabei nicht nur in den Ursprungsgebieten der opioidergen Interneuronen, sondern sowohl in anderen zerebralen Gebieten als auch in peripheren Organen. Während präsynaptische Opioidrezeptoren Ca^{2+} -Kanäle und somit die Transmitterfreisetzung hemmen, haben postsynaptische Rezeptoren über die Öffnung von K^{+} -Kanälen eine hyperpolarisierende und somit hemmende Wirkung (Klinke et al., 2009).

Für die Therapie von akuten und chronischen Schmerzen werden eben jene Mechanismen der endogenen Opioidrezeptoren genutzt. Hierbei können entweder natürliche Opioide (wie z.B. Morphin) als auch synthetische Opioide die gewünschten analgetischen Effekte erzielen.

Nicht nur gezielt eingesetzte opioide Substanzen, sondern auch eine gesteigerte endogene Opioidfreisetzung kann einen analgetischen Effekt durch Modulation der nozizeptiven Reizweiterleitung bewirken. So scheint beispielsweise die stressinduzierte Hypoalgesie im Rahmen von schweren körperlichen Belastungssituationen zum Teil auf einer erhöhten Opioidfreisetzung im Gehirn zu beruhen. Es kommt vor, dass Patienten oder Probanden in einem solchen Rahmen trotz polytraumatischer Verletzungszustände, in ausgeprägten Stresssituationen oder während stärkster emotionaler Erregung keine Schmerzen verspüren.

Aber auch weitere endogene Prozesse können die Aktivität der schmerzhemmenden Bahnen modulieren. Zu den beeinflussenden Faktoren zählen hierbei unter anderem Bewegung, thermische Veränderungen, elektrische Stimulationen und Druck. Die grundlegenden Mechanismen und Wirkweisen dieser Faktoren sind dabei Gegenstand aktueller Forschung. In dieser Studie soll der Fokus einerseits auf Bewegung, andererseits auf Gegenschmerz als endogene schmerzhemmende Mechanismen liegen. Beide Faktoren scheinen die körpereigene Schmerzverarbeitung zu modulieren und in der Lage zu sein hypoalgetische Effekte zu induzieren und werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

1.3 Bewegungsinduzierte Schmerzhemmung (EIH-Effekt)

Eines der aktuell viel erforschten Paradigmen zur Messung körpereigener Schmerzmodulation im Menschen ist die bewegungsinduzierte Schmerzhemmung. Sie beschreibt eine Reduktion der Schmerzsensitivität während und nach einer einzelnen dynamischen (z.B. aerobes Fahrradfahren) sowie statischen (z.B. isometrische Kontraktionen) sportlichen Übung (Graven-Nielsen und Arendt-Nielsen, 2014; Koltyn, 2000; Naugle et al., 2012).

Schon Black erforschte 1979 das Phänomen der Schmerzhemmung als umgehende Reaktion auf Bewegung. Erst einige Jahre später wurde von Koltyn (2002) der Begriff „exercise analgesia“ (deutsch: Analgesie durch Bewegung) eingeführt. Da jedoch in Folge körperlicher Bewegung selten eine komplette Analgesie eintritt, hat sich der Begriff der „bewegungsinduzierten Schmerzhemmung“ (engl.: „exercise induced hypoalgesia“, EIH) durchgesetzt (Naugle et al., 2012).

Eine Möglichkeit, den EIH-Effekt zu quantifizieren, ist die Messung von Druckschmerzschwellen (engl.: „pressure pain thresholds“, PPTs) vor und nach der Bewegung. PPTs spiegeln die minimale Intensität eines Stimulus, die als schmerzhaft empfunden wird, wider. Um sie zu bestimmen wird ein potentiell schmerzhafter Reiz, wie z.B. Druck, mit konstant zunehmender Intensität appliziert. Die Schmerzschwelle ist erreicht, wenn der Proband das erste Schmerzempfinden angibt. Eine niedrige Schmerzschwelle indiziert hierbei eine hohe Schmerzsensitivität und dementsprechend umgekehrt eine hohe Schmerzschwelle eine niedrige Schmerzsensitivität. Der potentiell schmerzhafter Reiz in Form von Druck kann hierbei mit dem Kolben eines manuellen Druckalgometers per Hand ausgeübt und gleichzeitig präzise gemessen werden. Dies ist eine häufige und reliable Möglichkeit zur Bestimmung von Schmerzschwellen (Jensen et al., 1986). Neuere Studien konnten zeigen, dass computergesteuerte Druckalgometer im Vergleich zum Handalgometer eine reliablere Methodik zur Schmerzmessung darstellen können (Vaegter et al., 2015a).

Grundsätzlich wurde das Phänomen der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung an heterotopen Körperstellen aufgezeigt (Vaegter et al., 2014). Heterotope Körperstellen sind in diesem Zusammenhang Körperstellen, die nicht Teil der Bewegung sind, beziehungsweise Muskeln, die nicht kontrahiert werden. Ein größerer Anstieg der Schmerzschwellen wurde jedoch lokal, an den an der Bewegung beteiligten

Muskelgruppen, beschrieben (Jones et al., 2016; Koltyn und Umeda, 2007; Micalos und Arendt-Nielsen, 2016). Dementsprechend scheinen dem EIH-Effekt einerseits systemische Prozesse, also Prozesse, die Einwirkungen auf den gesamten Körper haben, zu unterliegen. Gleichzeitig scheinen segmentale bzw. periphere schmerzmodulatorische Prozesse, d.h. Prozesse, die nur dort wirken können, wo die Muskeln bewegt bzw. kontrahiert wurden, beteiligt zu sein.

Der EIH-Effekt lässt sich nicht nur während der jeweiligen körperlichen Übung demonstrieren, sondern auch im Anschluss daran. Vaegter et al. (2014) zeigten in einer aktuellen Studie, dass die Anstiege der PPTs noch 15min nach der Bewegungseinheit messbar waren. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Koltyn et al. in einer älteren Studie von 1996. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stiegen die Druckschmerzschwellen der Probanden nicht nur unmittelbar nach der körperlichen Übung an, sondern waren noch 15-20 min. im Anschluss an die Übung erhöht.

1.3.1 Einflüsse auf den EIH-Effekt

Die Intensität des EIH-Effekts ist von inter- und intraindividuellen Einflüssen abhängig. Die Auswirkung verschiedenster Einflussfaktoren auf den EIH-Effekt, darunter die Art der sportlichen Übung, das Geschlecht, das Alter und das Aktivitätslevel der Probanden, wurde in zahlreichen aktuellen Studien untersucht. Auch der aktuelle Gesundheitszustand und die Schmerzwahrnehmung beispielsweise von chronischen Schmerzpatienten wurden als Einflussfaktoren auf das Ausmaß der Schmerzhemmung erforscht.

Generell spiegelt ein kurzfristiger Anstieg der Druckschmerzschwellen (PPT) nach der Ausführung körperlicher Übungen die bewegungsinduzierte Schmerzhemmung wider. Dieser PPT-Anstieg kann während und in Folge von verschiedenen Bewegungsformen gemessen werden, wobei grob zwischen dynamischen und isometrischen Bewegungsformen unterschieden wird. In Folge beider Bewegungsformen kann ein EIH-Effekt bei Gesunden aufgezeigt werden (Naugle et al., 2012). Sowohl Vaegter et al. (2017) als auch Vierck et al. (2001) konnten in ihren Studien mit chronischen Schmerzpatienten jedoch darstellen, dass das Ausmaß der Schmerzhem-

mung im Anschluss an dynamische Bewegungseinheiten größer als nach isometrischen Übungen ist. Der Effekt der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung im Rahmen von dynamischen, oder auch aeroben Übungen, wird in einem Großteil der Studien in Folge von Fahrradfahren auf einem Fahrradergometer oder nach Laufeinheiten auf einem Laufband untersucht. Die Reduktion der Schmerzsensitivität durch statische Übungen wird einerseits mittels isometrischer Kontraktionen, d.h. Muskelkontraktionen ohne Gelenkbeteiligung (Kosek und Lundberg, 2003; Gajjar et al., 2017), andererseits mit Hilfe von Gewichtstraining, also Muskelkontraktionen mit Gelenkbeteiligung (Focht und Koltyn, 2009), erforscht.

Grundsätzlich scheint bei beiden Bewegungsformen die Intensität der jeweiligen körperlichen Übung einen Einfluss auf das Ausmaß des EIH-Effekts zu haben. Nach aeroben Übungen mit hoher Intensität konnte in mehreren Studien eine reduzierte Schmerzsensitivität beschrieben werden (Koltyn et al., 1996; Naugle et al., 2014). Zusätzlich zeigten Naugle et al. (2014), dass im Gegensatz zu wenig intensiven aeroben Übungen nach hochintensiven Übungen ein Anstieg der Druckschmerzschwellen messbar ist. Auch bei statischen Bewegungseinheiten wurde die Abhängigkeit der Übungsintensität zum Effektausmaß untersucht. So demonstrierten Misra et al. (2014) größere EIH-Effekte in Folge von hochintensiven, isometrischen Kontraktionen im Vergleich zu Übungen mit niedriger Intensität.

Nicht nur die Intensität der jeweiligen Bewegung, sondern auch die Übungsdauer bzw. die Interaktion zwischen Intensität und Dauer beeinflussen die Stärke des EIH-Effekts. In einigen Studien wird eben diese Interaktion zwischen Intensität und Dauer in Bezug auf die Reduktion der Schmerzschwellen nach dynamischen, körperlichen Übungen diskutiert (Hoffman et al., 2004; Naugle et al., 2014). Es konnte lediglich bei hochintensiven ($75\% \text{VO}_{2\text{max}}$) und lang andauernden (30min) aeroben Übungen ein EIH-Effekt nachgewiesen werden (Hoffman et al., 2004). Neuere Studien konnten diesen Befund allerdings nicht belegen (Vaegter et al., 2014). Auch bei statischen Bewegungen hat die Kombination aus Dauer und Intensität der Übungen einen Einfluss auf das Ausmaß des EIH-Effekts. So konnten Hoeger Bement et al. (2008) zeigen, dass Muskelkontraktionen, die weniger intensiv sind, dafür aber länger durchgeführt werden, einen höheren Anstieg der PPTs verzeichnen als Kontraktionen kurzer Dauer, unabhängig ihrer Intensität.

Inwieweit das Geschlecht einen Einfluss auf die Ausprägung des EIH-Effekts hat, ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung, wobei die Studienergebnisse bislang uneindeutig sind. In einigen Studien konnte eine Vergleichbarkeit der EIH-Antworten zwischen Frauen und Männern aufgezeigt werden (Kosek und Lundberg, 2003; Umeda et al., 2010). Andere Studien beschreiben hingegen einen größeren PPT-Anstieg nach Bewegung bei Frauen (Koltyn et al., 2001; Gajjar et al., 2017). Die verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus der Probandinnen scheinen die Effektstärke der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung dabei jedoch nicht zu beeinflussen (Hoeger Bement et al., 2009).

Bewegungsinduzierte Schmerzhemmung wird nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei chronisch kranken Schmerzpatienten, wie Fibromyalgiepatienten oder Patienten mit Ganzkörperschmerzen, untersucht (Kadetoff und Kosek, 2007; Newcomb et al., 2011; Meeus et al., 2010). Unter anderem Naugle et al. (2012) stellten in einer aktuellen Metaanalyse dar, dass ein Großteil der chronischen Schmerzpatienten einen beeinträchtigten EIH-Effekt oder sogar eine gesteigerte Schmerzsensitivität im Gegensatz zu asymptomatischen Kontrollgruppen aufweisen. Hierbei wurde ein gestörter EIH-Effekt vorrangig bei Schmerzpatienten mit Ganzkörperschmerzen, wie z.B. Fibromyalgiepatienten oder Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom, beobachtet (Kosek et al., 1996; Meeus et al., 2010; Lannersten und Kosek, 2010). Gleichwohl konnte eine gestörte EIH-Antwort auch bei Patienten mit Muskel-Skelett-Erkrankungen, also mit eher lokaler Schmerzsymptomatik, demonstriert werden. Hierzu zählen vor allem Patienten mit Schulterschmerzen (Lannersten und Kosek, 2010) oder Kniearthrose (Burrows et al., 2014).

1.3.2 Alter

Darüber hinaus wurde ein möglicher Einfluss des Probandenalters auf die Stärke des EIH-Effekts in aktuellen Studien untersucht.

Hierbei zeigen Lemley et al. (2014) und Burrows et al. (2014) auf, dass der Anstieg der Schmerzschwellen nach isometrischen Übungen vom Alter der jeweiligen Probanden unabhängig ist. Dagegen postuliert eine aktuelle Studie von Ohlman et al.

(2018), dass ältere Erwachsene keinen hypoalgetischen Effekt in Folge einer submaximalen, isometrischen Sporteinheit aufweisen. Hingegen konnte bei jüngeren chronischen Schmerzpatientinnen ein größerer schmerzhemmender Effekt nach isometrischen Kontraktionen als bei älteren Fibromyalgiepatientinnen nachgewiesen werden (Hoeger Bement et al., 2011).

Erstmalig demonstrierte Naugle et al. (2016), dass nicht nur in Folge isometrischer, sondern ebenso nach aeroben Sporteinheiten eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der EIH-Antwort und dem Alter messbar ist. Sowohl junge als auch ältere gesunde Probanden durchliefen hierbei an verschiedenen Testtagen jeweils submaximale isometrische, moderate und intensive aerobe Übungen oder die Kontrollbedingung. Unabhängig von der Art der sportlichen Übung zeigten die Ergebnisse Altersunterschiede in dem Ausmaß der EIH-Antwort je nach Altersklasse. Zusammenfassend gibt es Hinweise darauf, dass jüngere Erwachsene höhere EIH-Effekte im Vergleich zu älteren Erwachsenen aufweisen.

1.3.3 Aktivitätslevel

Auch regelmäßige körperliche Aktivität scheint das Schmerzerleben des Menschen zu beeinflussen. Beispielsweise weisen Athleten im Gegensatz zu inaktiven Probanden eine höhere Toleranz gegenüber Schmerzen auf (Tesarz et al., 2012). Zusätzlich berichten sie von einer geringeren Schmerzintensität während experimentell zugefügtem Schmerz (Sternberg et al., 2001). Deswegen wurde untersucht, inwieweit das individuelle Aktivitätslevel einen Einfluss auf den EIH-Effekt hat. Øktedalen et al. führten bereits 2001 eine Studie durch, in der bei 20 körperlich aktiven und 9 inaktiven Probanden Druckschmerzschwellen jeweils vor und nach einer maximalen körperlichen Belastung auf dem Laufband gemessen wurden. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied in der Effektstärke des EIH-Phänomens.

Zu dem gleichen Ergebnis kam Vaegter et al. in einer im Jahr 2015 durchgeführten Studie. Hierzu wurden die Probanden ebenfalls zunächst in körperlich aktiv und inaktiv unterteilt. Gaben die Studienteilnehmer im Selbstbericht eine durchschnittliche wöchentliche körperliche Aktivität von weniger als 30min an, wurden sie

der inaktiven Probandengruppe zugeordnet. Bei einer im Durchschnitt wöchentlichen Bewegungseinheit von moderater bis hoher Intensität länger als 60min galten die Probanden als aktiv. Dynamische bzw. aerobe körperliche Übungen verursachten vergleichbare multisegmentale Anstiege der Druckschmerzschwellen bei beiden Probandengruppen.

Auch eine aktuellere Studie von Black et al. (2017) zeigt, dass sich der EIH-Effekt je nach Aktivitätslevel der Probanden nicht unterscheidet. 50 Probandinnen trugen sieben Tage lang einen Beschleunigungsmesser, der dazu diente, die körperliche Aktivität der Frauen zu bestimmen. Anhand der Ergebnisse wurden die Studienteilnehmerinnen in vier verschiedenen Gruppen mit vier unterschiedlich hohen Aktivitätsleveln eingeteilt. Der EIH-Effekt wurde anhand von PPT-Messungen jeweils vor und nach einer isometrischen Übung bestimmt und variierte nicht unter den vier Probandengruppen.

Grundsätzlich scheint EIH als ein viel erforschtes Paradigma zur Bestimmung körpereigener Schmerzmodulation in seinem Ausmaß als endogenes, schmerzhemmendes Phänomen von diversen sowohl intra- als auch interindividuellen Einflussfaktoren abhängig zu sein. Dabei beeinflussen Intensität und Dauer der jeweiligen Bewegungseinheit das Ausmaß des EIH-Effekts größtenteils positiv (Hoffman et al., 2004; Misra et al., 2014; Naugle et al., 2014). Während bei Frauen eine größere EIH-Antwort als bei Männern gemessen werden konnte (Koltyn et al., 2001; Gajjar et al., 2017), wird älteren Erwachsenen eine geringere Fähigkeit der endogenen Schmerzhemmung nach Bewegung als jüngeren Probanden zugeschrieben (Naugle et al., 2016). Darüber hinaus weisen ein Großteil der chronischen Schmerzpatienten einen beeinträchtigten EIH-Effekt bzw. eine gesteigerte Schmerzsensitivität auf (Naugle et al., 2012). Lediglich das Aktivitätslevel der Probanden scheint das Ausmaß des EIH-Effekts nicht zu beeinflussen (Vaegter et al., 2015).

1.4 Konditionierte Schmerzmodulation (CPM-Effekt)

Nicht nur Bewegung, sondern auch Schmerz selbst kann eine körpereigene Schmerzhemmung aktivieren. Dieses Phänomen spiegelt einen bereits wesentlich länger be-

forschten Effekt wider und ist in der Literatur dementsprechend prominenter im Vergleich zur bewegungsinduzierten Schmerzhemmung. So hat Le Bars et al. bereits 1979 als Erster das Phänomen „pain inhibits pain“ (dt: „Schmerz hemmt Schmerz“) benannt. Er zeigte auf, dass ein noxischer Reiz, der an verschiedenen Körperstellen appliziert wurde, zu einer Reduktion elektrophysiologischer Antworten von nozizeptiven Hinterhornneuronen bei Ratten im Tiermodell führte. Aufgrund der Tatsache, dass nicht-noxische Stimuli diesen Effekt nicht bewirken wurde zunächst der Begriff „diffuse noxious inhibitory controls“ (DNIC) eingeführt. Heutzutage ist diese Bezeichnung einschließlich für die von Le Bars beschriebenen, durch den Hirnstamm vermittelten inhibitorischen Mechanismen vorgesehen. Allerdings sind noch nicht alle vermittelnden Mechanismen des Phänomens der körpereigenen Schmerzhemmung durch einen noxischen Reiz aufgeklärt. Deshalb und weil die körpereigene Schmerzhemmung beim Menschen möglicherweise auch kortikal vermittelt wird (Bogdanov et al., 2015), wird nun der Begriff konditionierte Schmerzmodulation (engl.: conditioned pain modulation, CPM) verwendet (Pud et al., 2009). CPM bezeichnet eine akute Reduktion der Schmerzsensitivität durch einen zuvor applizierten, schmerzhaften, konditionierten Stimulus beim Menschen (Graven-Nielsen et al., 1998; Pud et al., 2005).

Mit folgendem Versuchsaufbau wird CPM in laborexperimentellen Studien häufig untersucht: Der konditionierende Stimulus wird häufig in Form eines starken Kältereizes durch ein Eiswasserbad für die Hand oder den Fuß appliziert (Vaegter et al., 2014). Alternativ können andere Schmerzreize, wie zum Beispiel chemische (Graven-Nielsen et al., 1998) oder elektrische Reize (Vo und Drummond, 2014), Hitze (Nir et al., 2012) beziehungsweise Druckschmerz (Meeus et al., 2015) als konditionierter Stimulus angewandt werden. Vor, während oder nach Applikation des schmerzhaften Reizes wird die Schmerzsensitivität erfasst. Eine signifikant reduzierte Schmerzsensitivität in Folge des schmerzhaften Stimulus beschreibt hierbei den Effekt der konditionierten Schmerzmodulation.

Obwohl in älteren Studien eine homotope Hypoalgesie, das heißt Schmerzhemmung an den Körperstellen, an denen der Reiz ausgeübt wird, berichtet wurde (Pud et al., 2005), wies das Phänomen der konditionierten Schmerzmodulation in neueren Studien keine körperliche Seitendifferenz auf (Vaegter et al., 2014).

Anders als beim EIH-Effekt wird der Effekt der konditionierten Schmerzmodulation in einem Großteil der Studien ausschließlich während bzw. unmittelbar nach dem noxischen Stimulus aufgezeigt (Oono et al., 2011; Pud et al., 2005; Vaegter et al., 2014). Lediglich vereinzelte Studien beschreiben eine erfolgreiche Aktivierung der konditionierten Schmerzmodulation nach dem jeweiligen Schmerzstimulus (Washington et al., 2000).

1.4.1 Einflüsse auf den CPM-Effekt

Die Größe des CPM-Effekts ist durch diverse Faktoren beeinflussbar. Auch zu den Einflussfaktoren auf den CPM-Effekt wurden einige aktuelle Studien durchgeführt. Hierbei wurden ebenfalls das Geschlecht, der Gesundheitszustand der Probanden sowie das Alter und das Aktivitätslevel berücksichtigt.

Ähnlich den Studienergebnissen zum Einfluss des Geschlechts auf den EIH-Effekt variieren die Resultate aktueller Studien zur Bedeutung des Geschlechts in Bezug auf die Ausprägung der konditionierten Schmerzmodulation, allerdings in entgegengesetzter Richtung. So zeigten beispielsweise Arendt-Nielsen et al. (2008) und Honigman et al. (2013), dass es Geschlechterunterschiede im CPM-Effekt gibt. Sie beschreiben in ihren Studien, dass Männer durchschnittlich einen signifikant höheren CPM-Effekt als Frauen aufweisen. Dem gegenüber stehen die Studienergebnisse von Nahman-Averbuch et al. (2014) und Zheng et al. (2014), die einen fehlenden Einfluss des Geschlechts auf die Ausprägung der CPM-Antwort deklarieren. Aktuelle Literatur bestärkt letzere Hypothese. Riley et al. (2020) konnten keinen signifikanten Geschlechtereffekt bezüglich der CPM-Antwort sowohl nach einem Hitzestimulus als auch dem Kälteindrucktest aufzeigen. Zwar konnte das größte Ausmaß der CPM-Antwort bei jungen, männlichen Probanden gemessen werden, allerdings schien hier der Alterseffekt größer als der Geschlechtereffekt zu sein.

Nicht nur Gesunde, sondern auch Schmerzpatienten, zeigen einen CPM-Effekt. Allerdings scheint dieser laut zahlreicher klinischer Studien bei Patienten mit chronischen Schmerzen, ähnlich dem EIH-Effekt, geringer als bei schmerzfreen Probanden der jeweiligen Kontrollgruppen zu sein (Yarnitsky, 2010). Dieses Ergebnis konnte an diversen Patientengruppen mit den unterschiedlichsten Arten chronischer

Schmerzen aufgezeigt werden. Hierzu zählen unter anderem Patienten mit Fibromyalgie (Paul-Savoie et al., 2012), Patienten mit Osteoarthritis (Graven-Nielsen et al., 2012) oder Spannungskopfschmerzen (Cathcart et al., 2010), aber auch Patienten mit chronischer Pankreatitis (Bouwense et al., 2013) oder Reizdarmsyndrom (Heymen et al., 2010).

1.4.2 Alter

Inwieweit das Alter der Probanden die Antwort auf einen nozizeptiven Reiz beeinflusst, wurde ebenfalls zahlreich untersucht. Die aktuelle Studienlage weist hierbei am ehesten auf eine negative Korrelation zwischen Probandenalter und CPM-Antwort hin.

Zur Bestimmung eines möglichen Einflusses durch das Alter auf den CPM-Effekt wurden vor allem Hitzeschmerz oder manueller Druckschmerz als noxische Teststimuli eingesetzt. Sowohl Lemley et al. (2014) als auch Riley et al. (2010) beschreiben an dieser Stelle, dass steigendes Alter mit einer reduzierten CPM-Antwort assoziiert ist. Diese Ergebnisse werden durch aktuelle Literatur bekräftigt. So konnten Riley et al. (2020) nachweisen, dass junge, männliche Probanden die größte CPM-Antwort erfahren, während ältere, weibliche Studienteilnehmerinnen die geringsten Schmerzschwellen angeben. Die Unterschiede in dem Ausmaß der CPM-Antwort scheinen hierbei vor allem auf einen Alters- und nicht auf einen Geschlechtereffekt zurückzuführen zu sein.

Im Gegensatz zu den oben genannten Befunden konnte eine Studie, in der der Teststimulus mittels computergesteuerter Manschette appliziert wurde, keine Korrelation zwischen Alter und Ausprägung des hypoalgetischen Effekts in Folge des noxischen Reizes erkennen (Nahman-Averbuch et al., 2014).

1.4.3 Aktivitätslevel

Die Studienlage zu einer möglichen Korrelation zwischen dem Aktivitätslevel der Probanden und dem Ausmaß der CPM-Antwort ist uneindeutig. Allerdings scheint die

Größe des CPM-Effekts nicht eindeutig mit selbst berichteter, regelmäßiger körperlicher Bewegung assoziiert zu sein.

Einerseits zeigten Probanden, die eine hohe körperliche Aktivität im Selbstbericht angaben, während des Kälte-Drucktests einen größeren CPM-Effekt (Naugle und Riley, 2014). Eine ähnliche Tendenz beschreiben Geva und Defrin (2013) in einer Studie an Triathleten. Der CPM-Effekt der Triathleten war deutlich höher im Vergleich zu dem der Kontrollgruppe. In dieser Studie korrelierte die Höhe des CPM-Effekts jedoch signifikant mit der Angst vor Schmerz und dem mentalen Stress während der Übung. Die Triathleten gaben durchschnittlich eine geringere Angst vor Schmerzen an, was die stärker ausgeprägte Hypoalgesie erklären könnte und zeigt, dass die Effektgröße möglicherweise von psychologischen Faktoren abhängig sein könnte. Die Ergebnisse von Flood et al. (2017) bekräftigen allerdings die vorangegangenen Studienresultate. Auch in dieser Studie zeigten Athleten im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen höheren CPM-Effekt unmittelbar nach dem Kälte-Drucktest.

Andererseits weisen Schwimmer mit größerem Trainingsumfang zwar eine geringere Schmerzempfindlichkeit im Sinne von höheren Schmerzwellen auf, jedoch korreliert das Trainingsmaß nicht mit der Kapazität der endogenen Schmerzhemmung (Kuppens et al., 2019). Alsouhibani et al. (2019) erfragten ebenfalls vor Studienbeginn die körperliche Aktivität ihrer Probanden mittels Selbstreport. Auch er und seine Kollegen konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem Aktivitätslevel und dem Ausmaß der CPM-Antwort nachweisen. Zusätzlich lieferten Studien eindeutige Hinweise, dass die CPM-Antworten zwischen körperlich aktiven und weniger aktiveren Probanden miteinander vergleichbar sind (Vaegter und Graven-Nielsen, 2016). Sowohl Athleten auch Kontrollpersonen zeigten nach dem CPM-Protokoll eine ähnliche endogene schmerzhemmende Funktion (Peterson et al., 2019).

Im Gegensatz hierzu indizieren die Studienergebnisse von Tesarz et al. (2013) eine größere CPM-Antwort der weniger aktiven Probanden gegenüber den aktiveren. Die Ausdauersportler zeigten eine geringere Reduktion des Hitzeschmerzes nach einem Kälte-Drucktest als die Kontrollgruppe.

Schließlich scheint auch CPM als ein schon lang erforschtes und dementsprechend prominentes Phänomen der körpereigenen Schmerzhemmung, ausgelöst

durch die Applikation eines zweiten noxischen Stimulus, durch diverse Einflussfaktoren in seiner Größe und somit in seinem Ausmaß der Schmerzmodulation beeinflussbar. Während sowohl ältere Erwachsene als auch chronische Schmerzpatienten zu einer abgeschwächten CPM-Antwort fähig zu sein scheinen (Lemley et al., 2014; Riley et al., 2010; Yarnitsky, 2010), ist die aktuelle Studienlage bezüglich eines möglichen Einflusses von Geschlecht und Aktivitätslevel auf den CPM-Effekt eher uneindeutig (Alsouhibani et al., 2019; Arendt-Nielsen et al., 2008; Naugle und Riley, 2014; Riley et al., 2020).

1.5 Gemeinsame Einflussfaktoren von EIH und CPM

Einige Gemeinsamkeiten in der Veränderung des Ausmaßes von EIH und CPM durch ähnliche Einflussfaktoren können einen Hinweis auf gemeinsame Mechanismen der Schmerzhemmung geben. Nicht nur EIH, sondern ebenfalls CPM korrelieren negativ mit dem Alter der Probanden. Das steigende Alter ist also mit einer geringeren Größe sowohl des EIH-Effekts als auch der CPM-Antwort assoziiert (Lemley et al., 2014; Riley et al., 2010). Zusätzlich scheint das Ausmaß der Hypoalgesie sowohl nach Bewegung als auch in Folge eines noxischen Stimulus bei größerer Reizintensität stärker zu sein. Darüber hinaus scheinen beide schmerzhemmenden Effekte nicht eindeutig mit dem selbst berichteten Aktivitätslevel der Probanden zusammenzuhängen. Im chronischen Schmerz sind beide schmerzhemmenden Effekte im Vergleich zu schmerzfreien Kontrollprobanden reduziert (Graven-Nielsen et al., 2012; Naugle et al., 2012).

Unterschiede in der Veränderung des Ausmaßes beider Effekte durch einzelne Einflussfaktoren können wiederum einen Hinweis auf unterschiedliche schmerzhemmende Mechanismen geben. So scheinen die Effekte von CPM und EIH bezüglich des Einflussfaktors „Geschlecht“ gegenläufig zu sein. Auch wenn die Studienlage diesbezüglich eher uneindeutig scheint, konnte bei Frauen ein vergleichsweise größerer EIH-Effekt als bei Männern gemessen werden. Währenddessen scheint das Ausmaß des CPM-Effekts bei männlichen Probanden tendenziell größer zu sein als bei weiblichen Teilnehmerinnen. Zusätzlich scheint es einen Unterschied in der Dauer der beiden hypoalgetischen Phänomene zu geben. Während der EIH-Effekt noch im An-

schluss an die Bewegungseinheit bestimmt werden kann, kann die CPM-Antwort vorrangig während bzw. unmittelbar nach Applikation des zweiten noxischen Stimulus gemessen werden.

Während die Annahmen möglicher Gemeinsamkeiten oder Unterschiede hierbei lediglich auf der Veränderung der Effektstärke von EIH und CPM durch diverse Einflussfaktoren beruhen, untersuchten wenige Studien direkte Zusammenhänge zwischen den beiden schmerzhemmenden Phänomenen. Diese werden in dem folgenden Kapitel dargestellt.

1.6 Zusammenhänge zwischen CPM und EIH

Ob und inwieweit CPM und EIH als zwei Phänomene der körpereigenen Schmerzhemmung zusammenhängen oder in ihrem hypoalgetischen Effekt sogar ähnlichen Mechanismen unterliegen, wurde in wenigen aktuellen Studien untersucht (Alsouhibani et al., 2019; Ellingson et al., 2014; Fingleton et al., 2017; Lemley et al., 2015; Meeus et al., 2015; Smith et al., 2017; Vaegter et al., 2015c). Aus bisherigen Studienergebnissen ergeben sich einige Hinweise darauf, dass EIH und CPM, zumindest teilweise, den gleichen Prozessen unterliegen. Diese Hinweise ergeben sich jedoch größtenteils aus korrelativen Befunden. Bislang gibt es kaum experimentelle Studien, die Interaktionen zwischen EIH und CPM untersucht haben.

Im Rahmen der korrelativen Studien konnten Lemley et al. (2015) beispielsweise zeigen, dass anhand der Größe der CPM-Antwort das Ausmaß der EIH-Antwort bei schmerzfreien Probanden vorhersagbar ist. Hierbei wurden an zwei unterschiedlichen Untersuchungstagen die Effektgrößen von zunächst CPM und anschließend EIH in Abhängigkeit der Altersklasse (jüngere vs. ältere Erwachsene) bestimmt. Nach Kontrolle für Alter und Grundschmerz konnte mittels einer Regressionsanalyse aufgezeigt werden, dass sich die Größe des EIH-Effekts anhand der CPM-Antwort prognostizieren lässt.

Auch Vaegter et al. (2015c) konnten eine positive Korrelation von EIH und CPM aufzeigen. In ihrer Studie führten aktive und inaktive gesunde Erwachsene aufeinander folgend jeweils ein CPM- und ein EIH-Protokoll durch. Sowohl der Kälte-drucktest als CPM-Protokoll als auch die aerobe Übung im Sinne des EIH-Protokolls

bewirkten PPT-Anstiege in beiden Probandengruppen. Die CPM- und die EIH-Antwort korrelierten hierbei miteinander, was ebenfalls auf gemeinsame, zugrundeliegende Mechanismen von CPM und EIH hinweisen könnte. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass PPT-Anstiege sowohl nach dem Kälte-Drucktest als auch im Anschluss an die aerobe Übung an Körperstellen, an denen weder Bewegung noch Stimulation durch Kälte stattfand, verzeichnet werden konnten. Dies legt nahe, dass EIH und CPM multisegmental wirken und ihnen dementsprechend zumindest teilweise systemisch wirkende Mechanismen zugrunde liegen könnten. Diese Annahme wiederum deutet auf einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hin.

Während die oben genannten korrelativen Befunde auf eine Vergleichbarkeit von EIH und CPM hinweisen, gibt es im Gegensatz dazu jedoch auch eine geringe Anzahl an experimentellen Studien mit chronischen Schmerzpatienten, deren Ergebnisse keine Korrelation zwischen den beiden hypoalgetischen Phänomenen aufweisen. Smith et al. (2017) konnten in ihrer Studie mit Patienten, welche an Schmerzsymptomen in Folge von Schleudertraumata (engl. whiplash associated disorders (WAP)) leiden, keine Zusammenhänge zwischen EIH und CPM aufzeigen. Sowohl WAP-Patienten als auch eine Kontrollgruppe, bestehend aus schmerzfreien Probanden, durchliefen zwei Testungstage mit jeweils einer aeroben bzw. einer isometrischen sportlichen Übung. Zusätzlich fand die CPM-Aktivierung aller Probanden über ein Thermostatsystem im Sinne von Hitze- bzw. Kälteschmerzen an der mittleren Halswirbelsäule statt. Unabhängig von der Art der sportlichen Einheit korrelierten die Ausmaße des EIH-Effekts und der CPM-Antwort in der Patientengruppe nicht miteinander.

Lediglich zwei aktuelle experimentelle Studien haben die Interaktion beider hypoalgetischer Effekte bei schmerzfreien Probanden untersucht. Die Ergebnisse einer dieser beiden Studien geben unter anderem einen deutlichen Hinweis, dass EIH, zumindest im Falle schmerzhafter Bewegungsübungen möglicherweise durch CPM selbst vermittelt wird (Ellingson et al., 2014). 16 Probandinnen absolvierten drei Sitzungen, in denen sie entweder eine schmerzhafte, eine nicht-schmerzhafte sportliche Übung oder eine Ruhebedingung absolvierten. Im Gegensatz zur Ruhebedingung trat nach den sportlichen Übungen ein hypoalgetischer Effekt im Sinne einer EIH-Antwort ein. Nach der schmerzhaften sportlichen Übung war dieser jedoch signifikant

größer als der moderate EIH-Effekt im Anschluss an die nicht-schmerzhafte Sporteinheit. Dieses Ergebnis lässt sich durch einen möglichen additiven Effekt von CPM und EIH im Rahmen der schmerzhaften Übung interpretieren. Allerdings schließt diese Annahme nicht aus, dass EIH und CPM teilweise die gleichen zugrundeliegenden Mechanismen haben.

Auch die Ergebnisse der zweiten experimentellen Studie mit schmerzfreien Probanden weist auf eine Vergleichbarkeit zwischen EIH und CPM hin (Alsouhibani et al., 2019). In dieser Studie wurde CPM in einem Prä-Post-Design vor und nach einer isometrischen Übung bestimmt. Eine gewisse Anzahl der Probanden zeigte lediglich einen lokalen, die anderen Probanden zusätzlich einen systemischen EIH-Effekt. Diejenigen Probanden, bei denen eine systemische EIH-Antwort aufgezeigt werden konnte, wurden als Responder bezeichnet. Die anderen, bei denen nur lokale EIH-Effekte gemessen wurden, wurden der Non-Responder-Gruppe zugeordnet. Während die Responder im Anschluss an die sportliche Übung einen abgeschwächten CPM-Effekt zeigten, unterschied sich die CPM-Antwort der Non-Responder nach der isometrischen Einheit nicht von der vor der sportlichen Einheit. Die abgeschwächte CPM-Antwort der Responder könnte hierbei durch einen sich ausschöpfenden Mechanismus in Bezug auf die Schmerzsensitivität erklärt werden. Einerseits würde dies bedeuten, dass CPM und EIH den gleichen Prozessen unterliegen. Andererseits und in deutlicher Abgrenzung zu Ellingson et al. (2014) haben die Autoren geschlossen, dass EIH und CPM sich zu beeinflussen scheinen und keine zwei voneinander unabhängige Effekte darstellen.

In einer aktuellen experimentellen Studie wurde zusätzlich die Vergleichbarkeit von EIH und CPM in Probanden mit chronischen Schmerzen untersucht. Auch deren Ergebnisse weisen auf ein mögliches Überschneiden der Mechanismen beider schmerzhemmender Effekte hin (Fingleton et al., 2017). In dieser Studie wurden 40 Probanden mit Kniearthrose in zwei Subgruppen mit jeweils normwertigen und abnormen CPM-Antworten unterteilt. Das Ausmaß des CPM-Effekts wurde hierbei durch die Änderung der Druckschmerzschwellen im Anschluss an den Kälte-Drucktest definiert. Arthrosepatienten mit einer geringen CPM-Antwort, die als CPM-Non-Responder bezeichnet wurden, zeigten einen geringeren EIH-Effekt. Arthrosepatienten, bei denen jedoch eine normale CPM-Antwort vor der sportlichen Übung gemessen

werden konnte, also CPM-Responder, zeigten eine reduzierte Schmerzsensitivität und somit ein größeres Ausmaß der EIH-Antwort. Ein möglicher Zusammenhang in den Mechanismen von EIH und CPM könnte den Zusammenhang zwischen der gleichzeitig auftretenden Dysfunktion im CPM- und EIH-Effekt bzw. der normwertigen CPM- und EIH-Antwort erklären.

Meeus et al. (2015) untersuchten CPM als abhängige Variable auf eine submaximale sportliche Übung in zwei verschiedenen chronischen Schmerzpopulationen (chronisches Müdigkeitssyndrom/Fibromyalgie (CFS/FM) und rheumatoide Arthritis (RA)) und in einer schmerzfreien Kontrollgruppe. Das CPM-Phänomen wurde hierbei vor und nach der submaximalen sportlichen Übung gemessen. Es wurde erwartet, dass der CPM-Effekt nach der sportlichen Übung als Reflektion einer aktivierten endogenen Schmerzhemmung zunimmt. Im Gegensatz zu dieser Annahme konnte jedoch beobachtet werden, dass das Ausmaß der CPM-Antwort im Anschluss an die sportliche Übung abnahm. Zwar scheint der CPM-Mechanismus folglich nach der sportlichen Übung weniger wirksam zu sein, allerdings basieren diese Studienergebnisse auf einer nicht-signifikanten Korrelation.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der korrelativen und experimentellen Untersuchungen darauf hin, dass CPM und EIH möglicherweise auf gemeinsamen grundlegenden Mechanismen beruhen. Zum Teil vergleichbare Veränderungen beider schmerzhemmenden Effekte durch gewisse Einflussfaktoren scheinen diese Annahme zu unterstützen. Allerdings wurde bisher in keiner Studie der direkte Einfluss von konditionierter Schmerzmodulation auf den EIH-Effekt untersucht. Ob und inwieweit die beiden schmerzhemmenden Phänomene tatsächlich in ihrer Wirkungsweise vergleichbar sind und sich in ihrem Ausmaß gegenseitig beeinflussen ist Gegenstand aktueller Forschung und soll daher auch in dieser Studie behandelt werden.

2 Zielsetzung

Die bisherigen Studien zur Vergleichbarkeit von EIH und CPM basieren größtenteils auf korrelativen Befunden. Nur zwei aktuelle experimentelle Studien haben untersucht, ob sich EIH und CPM gegenseitig beeinflussen (Alsouhibani et al., 2019; Ellingson et al., 2014). Zudem wurde CPM in manchen Studien bereits als abhängige Variable in EIH-Paradigmen integriert (Meeus et al., 2015), ohne, dass es genauere Erkenntnisse über den Zusammenhang der beiden Paradigmen in einem kurzfristigen Zeitraum gibt. Zur Schlussfolgerung über mögliche Gemeinsamkeiten und in Bezug auf die kurzfristige Beeinflussung der beiden Phänomene ist als weiterer Schritt zu beleuchten, welchen Einfluss konditionierte Schmerzmodulation auf den EIH-Effekt hat. Dadurch kann möglicherweise auch zu einem besseren Verständnis des EIH-Effekts in chronischen Schmerzpatienten, der womöglich mit einer abweichenden CPM-Antwort verbunden ist, beigetragen werden. Demzufolge soll in der geplanten Studie der Faktor der konditionierten Schmerzmodulation manipuliert werden. Hierdurch kann eine kausale Aussage gemacht werden, ob CPM den EIH-Effekt beeinflusst. Gleichzeitig soll so eine erschwerte Interpretation, begründet auf der Stichprobensensitivität bei korrelativen Maßen in Kombination mit einer geringen Anzahl von Probanden, vermieden werden.

Folglich war das Ziel der Studie EIH-Antworten an lokalen und entfernten Körperstellen im Anschluss an CPM-Aktivierung in schmerzfreien Probanden zu bestimmen.

In Anlehnung an die Studienergebnisse von Alsouhibani et al. (2019) stellten wir die Hypothese auf, dass es zu einer Ausschöpfung des EIH-Effekts nach zuvor aktivierter CPM-Antwort kommt. Wir erwarteten folglich eine Reduktion des Ausmaßes des EIH-Phänomens bei Absolvierung der Bewegungseinheit unmittelbar nach CPM-Aktivierung. Nach der Bewegungseinheit in der Kontrollbedingung wurde hingegen ein Anstieg der Druckschmerzschwellen im Sinne eines uneingeschränkten EIH-Effekts prognostiziert. Darüber hinaus nahmen wir an, dass die CPM-Aktivierung die nachfolgende EIH-Antwort an den heterogenen Körperstellen stärker als an den lokalen Muskelpartien beeinflusst. Zusätzlich erwarteten wir für das Ausmaß der Effektstärke beider hypoalgetischer Phänomene eine Reduktion bei steigendem Probandenalter. Letztendlich war hinsichtlich des Aktivitätslevels der Studienteilnehmer

in Bezug auf den EIH-Effekt am ehesten eine fehlende Korrelation anzunehmen. Gleichzeitig deutete die zwar uneindeutige aktuelle Studienlage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen CPM-Antwort und Aktivitätslevel am ehesten auf eine negative Korrelation zwischen CPM und Probandenalter hin.

3 Stichprobe und Methoden

3.1 Stichprobe

Die Stichprobe umfasst 31 gesunde Probanden, worunter 15 Frauen und 16 Männer waren.

Alle Studienteilnehmer wurden aus dem persönlichen Umfeld der Doktorandin rekrutiert und gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Sie wiesen seit mindestens 14 Tagen keine akute sowie seit 6 Monaten keine chronische Schmerzsymptomatik auf. Keiner der Studienteilnehmer litt an einer psychischen oder neurologischen Störung oder an kardiovaskulären Vorerkrankungen. Mindestens 24h vor den jeweiligen Testungen verzichteten die Probanden auf Sport und die Einnahme von Analgetika sowie mindestens 4h vor Testbeginn auf den Konsum von Kaffee. Keiner der Probanden hat vor Studienbeginn an experimentellen Schmerzmessungen teilgenommen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und gemäß den ethischen Grundsetzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Datenerhebung, welche Testungen und Messungen an 30 Versuchspersonen umfasst, wurde von der Doktorandin im Labor im Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt. Eine weitere Versuchsperson wurde von einer Mitarbeiterin des Instituts (HG) im gleichen Labor getestet.

3.2 Untersuchungsdesign

Alle Probanden wurden an zwei verschiedenen Testungstagen mit einem maximalen Abstand von sechs Wochen getestet.

An jedem der beiden Testungstage absolvierten die Studienteilnehmer eine 15-minütige Übung auf dem Fahrradergometer. Jeweils vor der sportlichen Übung wurden ein zweiminütiger Kälte-drucktest oder die ebenfalls zweiminütige Kontrollbedingung durchgeführt (Abbildung 1). Die Reihenfolge der beiden Testungstage war randomisiert und ausgeglichen.

Zur Beurteilung der Schmerzsensitivität wurden vor und nach dem Kälte- druck- test bzw. der Kontrollbedingung sowie der Übung auf dem Fahrradergometer Druck- schmerzschwellen (engl.: „pressure pain thresholds“, PTTs) gemessen. An jedem Te- stungstag wurden die Probanden durch eine zusätzliche Messung der Druckschmerz- schwellen fünf Minuten vor dem eigentlichen Testbeginn an das Messverfahren ge- wöhnt.

Zu Beginn beider Testungstage füllten die Probanden demografische Fragebö- gen aus und gaben in diesem Zusammenhang an, wie viele Stunden Sport pro Woche sie durchschnittlich trieben.

Das Untersuchungsdesign wurde von der Doktorandin in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Mind and Pain in Motion“ der Abteilung für Medizinische Psycho- logie und Medizinische Soziologie der Ruhr-Universität Bochum erstellt.

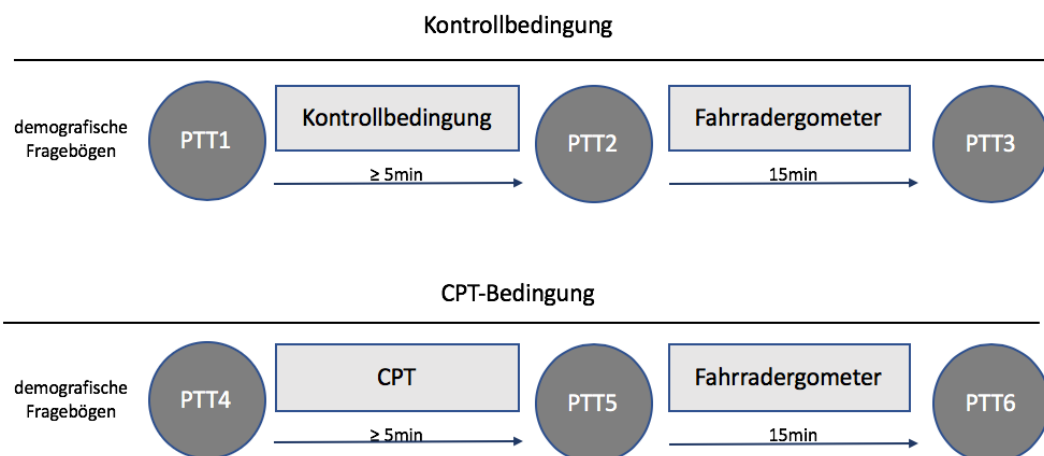


Abbildung 2: Darstellung des Untersuchungsdesigns beider Testtage.

In der CPT-Bedingung wurde ein zweiminütiger Kälte- druck- test (CPT) unmittelbar vor dem EIH-Para- digma durchgeführt und in der Kontrollbedingung eine zweiminütige Ruhebedingung. Druckschmerz- schwellen (PPTs) wurden jeweils vor und unmittelbar nach der CPT- bzw. Kontrollbedingung und nach der Übung auf dem Fahrradergometer an drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) bestimmt.

3.3 Messinstrumente

3.3.1 Druckalgometer

Druckschmerzschwellen (PPTs) wurden mit einem Handalgometer (Somedic Sales AB, Horby, Schweden) an drei verschiedenen Messorten bestimmt. Hierzu zählen der Daumenballen der nicht-dominanten Hand, der Lendenwirbelbereich der nicht-dominanten Seite etwa 2cm neben der Wirbelsäule auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers und die Mitte des nicht-dominanten Oberschenkelmuskels „Musculus biceps femoris“. Während der Druckschmerzschwellenmessung lagen die Probanden in Bauchlage auf einer Untersuchungsliege. Die Messreihenfolge war randomisiert und nahezu ausgewogen.

Die Auflagefläche des Algometers, mit der der Druck auf die Areale ausgeübt wurde, betrug 1cm² und der ausgeübte Druck wurde in Kilopascal [kPa] gemessen. Es wurde mit einem nahezu konstanten Druckanstieg von 50 kPa/s gearbeitet.

Pro Messdurchgang wurden zwei PPT-Messungen durchgeführt, wobei der Mittelwert der beiden Messwerte für die statistische Auswertung verwendet wurde. Zwischen den beiden PPT-Messungen wurde jeweils eine 20-sekündige Pause eingehalten.

Vor Messbeginn wurde allen Probanden das Protokoll zur Messung der Druckschmerzschwellen vorgestellt. Alle Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass der mit dem Algometer durch die Versuchsleiterin ausgeübte Druck auf die drei verschiedenen Muskelpartien langsam und kontinuierlich zunehmen werde. Die Probanden sollten genau dann „Stopp“ sagen, sobald der zunächst als Druck wahrgenommene Stimulus in eine Schmerzempfindung überging. Die Versuchsleiterin machte deutlich, dass die Druckschmerzschwellen nicht mit der maximal aushaltbaren Schmerzempfindung (d.h. Schmerztoleranz) gleichzusetzen seien.

3.4 Untersuchungsablauf

Alle Probanden wurden vor Testbeginn von der Doktorandin mittels Screening in Bezug auf ihre körperliche und psychische Gesundheit sowie zuletzt empfundene chronische und akute Schmerzsymptomatiken selektiert und über die oben genannten Testungsbedingungen informiert.

Am ersten Testungstag wurden die Probanden vor Messbeginn in die Studie eingeführt und alle Studienteilnehmer gaben ihr Einverständnis zur Partizipation. Mit Hilfe eines Fragebogens zur Händigkeit wurde die dominante Hand und per Schubstest das dominante Bein des jeweiligen Probanden definiert. Die Messorte zur Bestimmung der Druckschmerzschwellen wurden auf der nicht-dominanten Körperseite der Studienteilnehmer festgelegt und markiert. Das Protokoll zur Messung der Druckschmerzschwellen wurde allen Probanden, wie oben beschrieben, vorgestellt und demonstriert.

Die eigentliche Testung begann an jeweils beiden Testungstagen mit einer PPT-Bestimmung nach dem oben genannten Verfahren zur Gewöhnung der Probanden an das Messverfahren. Bis zur Messung der baseline-PPTs wurde eine fünfminütige Pause eingehalten, in der die Studienteilnehmer in sitzender Position demografische Fragebögen am Computer beantworteten. Im Anschluss an die Bestimmung der baseline-PPTs absolvierten die Probanden entweder eine zweiminütige Kontrollbedingung oder den Kälte drucktest. Unmittelbar nach den Bedingungen wurden erneut PPTs gemessen, wobei zur Bestimmung der baseline-PPTs ein zeitlicher Abstand von mindestens fünf Minuten eingehalten wurde. Für die anschließende 15-minütige Übung auf dem Fahrradergometer wurde den Probanden ein Pulsgurt um die Brust angelegt. Die Bewegungseinheit auf dem Fahrradergometer folgte. 30 Sekunden vor Übungsende bewerteten die Studienteilnehmer ihre subjektiv empfundene Trainingsintensität anhand der Borg-Skala. PPTs wurden wie beschrieben unmittelbar nach der Übung gemessen.

3.4.1 Fahrradergometer

Die Übung auf dem Fahrradergometer dauerte 15min und wurde von allen Studienteilnehmern jeweils an beiden Testungstagen durchgeführt.

Vor Übungsbeginn wurde am ersten Testungstag die altersabhängige Zielherzfrequenz jedes einzelnen Probanden bestimmt. Basierend auf einem bereits zuvor durchgeführten Protokoll, das einen robusten EIH-Effekt aufzeigen konnte (Vaegter et al., 2015b), wurde die Zielherzfrequenz durch 85,9% der maximalen altersabhängigen Herzfrequenz definiert. Diese Frequenz stimmt mit 75% VO_{2max} überein (Swain DP, Abernathy KS, Smith CS, Lee SJ, Bunn SA, 1994).

Den Studienteilnehmern wurde vor Übungsstart ein Pulsgurt um die Brust angelegt (Corival cpet, Lode, Groningen, Niederlande), der über das Fahrradergometer mit einem Computer verbunden war und die Frequenzdaten an diesen weiterleitete.

Während der 15-minütigen Übung sollten die Probanden mit einer möglichst konstanten Trittfrequenz von 70 Runden/min die Pedale treten.

Die Übung begann mit einer zweiminütigen Aufwärmphase. Im Anschluss wurde der Widerstand des Fahrradergometers so weit erhöht, dass nach weiteren drei Minuten die Zielherzfrequenz des jeweiligen Probanden erreicht wurde. Während der folgenden zehn Minuten wurde der Widerstand des Fahrradergometers bei Bedarf individuell so angepasst, dass die Zielherzfrequenz des jeweiligen Studienteilnehmers aufrechterhalten wurde. Dreißig Sekunden vor Übungsende bewerteten die Probanden ihre subjektiv empfundene Trainingsintensität (Borg 6-20 RPE Skala). PPTS wurden wie beschrieben vor und unmittelbar nach der Übung gemessen.

3.4.2 Kälte-Drucktest (CPT)

Alle Probanden absolvierten an jeweils einem der beiden Testungstage den Kälte-Drucktest. Die Studienteilnehmer nahmen eine sitzende Haltung ein und tauchten ihre dominante Hand bis 2cm oberhalb des Handgelenks in das Eiswasserbad. Die Wassertemperatur von annähernd 2°C wurde durch Zirkulation des Eiswassers konstant gehalten. Die Probanden sollten während des Kälte-Drucktests weder das Handgelenk noch Fingergelenke im Wasser bewegen. Alle Studienteilnehmer wurden unmittelbar vor Testende gebeten die Intensität der durch das Eiswasser entstandenen Schmerzen auf einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10, wobei 0 keinen und 10 den maximalen vorstellbaren Schmerz widerspiegelt, einzuordnen.

PPTs wurden wie beschrieben vor und unmittelbar nach dem Kälteindruck gemessen, wobei zwischen den jeweiligen Messungen der Druckschmerzschwellen eine Zeitspanne von mindestens fünf Minuten eingehalten wurde.

3.4.3 Kontrollbedingung

Für die zweiminütige Kontrollbedingung wurden Probanden instruiert, in einer für sie komfortablen sitzenden Haltung in ungestörter Umgebung zu verweilen. PPTs wurden wie oben beschreiben jeweils vor und nach der Ruhebedingung bestimmt.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde von der Doktorandin in Zusammenarbeit mit HG mit Hilfe von SPSS (Version 23, IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Mittelwert und Standardabweichung (engl.: standard deviation, SD) angegeben, sofern nicht anders spezifiziert.

Um beurteilen zu können, ob es Unterschiede in den baseline-Druckschmerzschwellen gab, wurde eine Messwiederholungs-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Messort (Hand, Rücken und Bein), Zeit (prä und post) und Bedingung (Kontrollbedingung und CPT) durchgeführt. Zur Validierung der einzelnen Bedingungen wurden die Effekte des CPTs sowie der Kontrollbedingung auf die Schmerzsensitivität mit separaten Messwiederholungs-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren Zeit (prä und post) und Seite (Hand, Rücken und Bein) untersucht. Hierbei waren alle Residuen nach Kolmogorov-Smirnov normalverteilt und im Fall von Verletzungen der Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt. Mit Hilfe des partiellen η^2 (η_p^2) wurde die Effektstärke der Haupteffekte sowie der Interaktionen in den Messwiederholungs-ANOVAs abgeschätzt. Im Falle von signifikanten Haupteffekten oder Interaktionen in den Messwiederholungs-ANOVAs wurden post-hoc Vergleiche inklusive Bonferroni-Korrekturen für Mehrfachvergleiche mittels gepaarten t-Tests durchgeführt.

Zusätzlich wurden absolute Differenzscores, fortan jeweils als EIH- oder CPM-Score bezeichnet, bestimmt. Anhand dieser Scores sollten die EIH-Antworten sowohl

nach der Kontroll- als auch nach der CPT-Bedingung sowie die CPT-Bedingung selbst quantifiziert werden. Hierbei wurde die EIH-Antwort nach der Kontrollbedingung als PPT3 minus PPT2 und die EIH-Antwort nach der CPT-Bedingung als PPT6 minus PPT5 berechnet. Die CPM-Antwort ließ sich durch PPT5 minus PPT4 bestimmen.

Um den Zusammenhang zwischen CPM und EIH Effekten zu untersuchen, die zeitlich unabhängig voneinander erhoben wurden, wurde eine Korrelation zwischen den Differenzscores für EIH und CPM berechnet. Waren die Differenzscores normalverteilt, wurden die Korrelationen per Pearson-Korrelation-r berechnet. Bei nicht normalverteilten Differenzscores wurde die Spearmans-rho-Berechnung herangezogen.

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen möglichen Einflussfaktoren von EIH und CPM wurden die Variablen Alter und Aktivitätslevel ebenfalls zunächst auf Normalverteilung geprüft. Bei Verletzung der Normalverteilung wurde anstelle der Pearson-Korrelation-r eine nicht-parametrische Spearman-rho-Korrelation (über alle Messorte) berechnet. Korrelationskoeffizienten von ca. .3 wurden als kleiner linearer Zusammenhang, Korrelationskoeffizienten von $<.6$ als mittelstarker positiver und von $>.6$ als starker positiver Zusammenhang interpretiert. Korrelationskoeffizienten nahe 0 spiegelten dabei keine Korrelation wider. P-Werte $<.05$ werden als signifikant erachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 31 Probanden teil, wobei die Geschlechterverteilung mit 15 weiblichen und 16 männlichen Teilnehmern ausgeglichen war (Gajjar et al., 2018). Zwei Probanden waren Links- und 29 Rechtshänder, sodass bei 93,5% der Studienteilnehmer die Druckschmerzschwellen mittels Handalgometer am linken Handballen entsprechend der nicht-dominanten Seite gemessen wurden. Das linke Bein war bei 11 Probanden dominant, das rechte entsprechend bei 20 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Deskriptive Statistik zur Stichprobe (n) mit Mittelwerten (M) und Standardabweichungen (SD) von Alter, Trainingseinheiten pro Woche in Stunden [h] und der baseline-PPTs an allen drei Messorten (Hand, Bein, Rücken) in Kilopascal [kPA] sowie Häufigkeiten und prozentuale Verteilung der Probanden bezogen auf das Geschlecht, die Hand- und Beindominanz.

	M	SD
Alter	27,7	9,8
Training pro Woche [h]	3,9	2,9
PPT Hand baseline	302	103
PPT Rücken baseline	414	168
PPT Bein baseline	391	178
Geschlecht	n = 15 weiblich	48,4% weiblich
Händigkeit	n = 29 rechts	93,5% rechts
dominantes Bein	n = 20 rechts	64,5% rechts

Zum Zeitpunkt der Testung waren die Probanden durchschnittlich $27,7 \pm 9,8$ Jahre alt und gaben im Selbstbericht an $3,9 \pm 2,9$ h Sport wöchentlich zu treiben. Bezüglich der baseline konnte ein signifikanter Haupteffekt des Messorts ($F(2,58) = 24,91, p < .001, \eta_p^2 = .46$) mit höheren PPTs am Rücken und am Bein als an der Hand aufgezeigt werden (Tabelle 1). Die baseline-PPTs waren in der CPT-Bedingung höher als in der Kontrollbedingung, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant und hatte eine kleine Effektstärke ($F(1, 30) = 3.31, p = .086, \eta_p^2 = .10$) (Gajsar et al., 2018).

Tabelle 2: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Druckschmerzschwellen (PPTs), baseline, nach der Kontroll- oder CPT-Bedingung und nach Bewegung in der Kontroll- und CPT-Bedingung (Gajsar et al., 2018).

Bedingung	Messort	baseline	nach der Kontroll- oder CPT-Bedingung	
		M (SD)		
		CPM-Score		EIH-Score
		PPT1	PPT2	PPT3
Kontrollbedingung	Hand	287.68 (107.47)	272.13 (101.71)	312.31 (99.76)
	Rücken	377.95 (179.11)	380.73 (184.12)	444.50 (210.59)
	Bein	388.63 (169.67)	387.18 (175.86)	440.77 (187.50)
		PPT4	PPT5	PPT6
CPT- Bedingung	Hand	315.77 (109.63)	373.66 (116.48)	332.73 (103.20)
	Rücken	404.87 (201.57)	465.31 (184.44)	457.56 (197.71)
	Bein	439.37 (197.45)	452.50 (171.25)	465.44 (216.95)

Die PPT-Nummerierungen (PPT1-PP6) entsprechen denen aus dem Untersuchungsdesign (Abb. 2).

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der PPTs sowie die Standardabweichungen (SD) hinsichtlich der Zeit, der Bedingung und der Messorte.

4.2 Validierung der durchgeführten Protokolle

4.2.1 EIH

Die PPTs unmittelbar nach der sportlichen Übung auf dem Fahrradergometer im Vergleich zu vorher zeigten einen signifikanten Anstieg an der Hand ($p < .001$, Cohen's $d = .40$), am Rücken ($p < .001$, Cohen's $d = .29$) und am Bein ($p < .001$, Cohen's $d = .29$) (Gajsar et al., 2018).

Die Effektstärken zwischen den jeweiligen Messorten unterschieden sich nicht (Hand (Δ PPT $40,18 \pm 42,49$, ES (d) $0,37$), Bein (Δ PPT $53,60 \pm 67,98$, ES (d) $0,29$)).

4.2.2 CPM

Die während des Kälte-drucktests durchschnittlich berichtete Schmerzintensität lag bei $7,48 \pm 1,67$.

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der PPTs sowie die Standardabweichungen (SD) hinsichtlich der Zeit, der Bedingung und der Messorte. Eine signifikante Zeit x Bedingung x Messort-Interaktion konnte in der Messwiederholungs-ANOVA mit den Faktoren Zeit (prä, post), Bedingung (Kontrollbedingung, CPT-Bedingung) und Messort (Hand, Rücken, Bein) aufgezeigt werden (Abb. 2; $F(2, 60) = 6,78$, $p = .002$, $\eta_p^2 = .18$).

Die PPTs unmittelbar nach dem Kälte-drucktest im Vergleich zu vorher zeigten einen signifikanten Anstieg an der Hand ($p = .001$, Cohen's $d = .28$) und am Rücken ($p = .001$, Cohen's $d = .31$), jedoch nicht am Bein ($p = .344$, Cohen's $d = .07$) (Gajsar et al., 2018).

4.2.3 Kontrollbedingung

Post-hoc-Tests mit einem Bonferroni-angepassten α -Niveau von $\alpha=0,008$ zeigten keine signifikante Veränderung der PPTs unmittelbar nach der Kontrollbedingung im Vergleich zu den baseline-PPTs an allen drei Messorten (Hand ($p = .022$, Cohen's $d = .15$), Rücken ($p = .700$, Cohen's $d = .02$), Bein ($p = .892$, Cohen's $d = .01$)) (Gajsar et al., 2018).

4.3 Vergleich von EIH zwischen CPT- und Kontrollbedingung

Die von den Probanden am Ende der Übung auf dem Fahrradergometer erfahrene Anstrengung wurde mit $15,87 \pm 1,23$ auf der Borg 6-20 RPE-Skala bewertet. Die erfahrene Anstrengung während der Fahrradübung nach der Kontrollbedingung ($15,94 \pm 1,36$) war dabei mit derjenigen nach der CPT-Bedingung ($15,81 \pm 1,42$; $p = .587$, Cohen's $d = .09$) vergleichbar.

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der PPTs sowie die Standardabweichungen (SD) hinsichtlich der Zeit, der Bedingung und der Messorte. Es konnte eine Interaktion zwischen den Faktoren Zeit x Bedingung ($F(1, 30) = 43,61$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .59$) in der Messwiederholungs-ANOVA aufgezeigt werden. Post-hoc-Tests mit einem Bonferroni-angepassten α -Niveau von $\alpha=0,025$ indizieren einen signifikanten Anstieg der PPTs nach der Übung auf dem Fahrradergometer in der Kontrollbedingung ($p < .001$, Cohen's $d = .34$), im Gegensatz hierzu jedoch keine signifikante Veränderung der PPTs nach der sportlichen Einheit in der CPT-Bedingung ($p = .125$, Cohen's $d = .07$).

Zusätzlich konnte eine Tendenz Richtung signifikanter Interaktion bezüglich den Faktoren Zeit x Bedingung x Messort dargestellt werden ($F(1,54, 46,06) = 2,72$, $p = .089$, $\eta_p^2 = .083$). Post-hoc-Tests mit einer Bonferroni-Korrektur ($\alpha = .008$) demonstrieren einen Anstieg der PPTs nach der Übung auf dem Fahrradergometer an allen drei Messorten in der Kontrollbedingung (Hand: $p < .001$, Cohen's $d = .40$; Rücken: $p < .001$, Cohen's $d = .29$; Bein: $p < .001$, Cohen's $d = .29$; Abbildung 4). Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der CPT-Bedingung nach der sportlichen Einheit ein Abfall der PPTs an der Hand ($p < .001$, Cohen's $d = .36$). Sowohl am Rücken ($p = .448$, Cohen's $d = .04$) als auch am Bein ($p = .401$, Cohen's $d = .06$) kam es jedoch zu keiner signifikanten Veränderung der PPTs (Abbildung 3) (Gajsar et al., 2018).

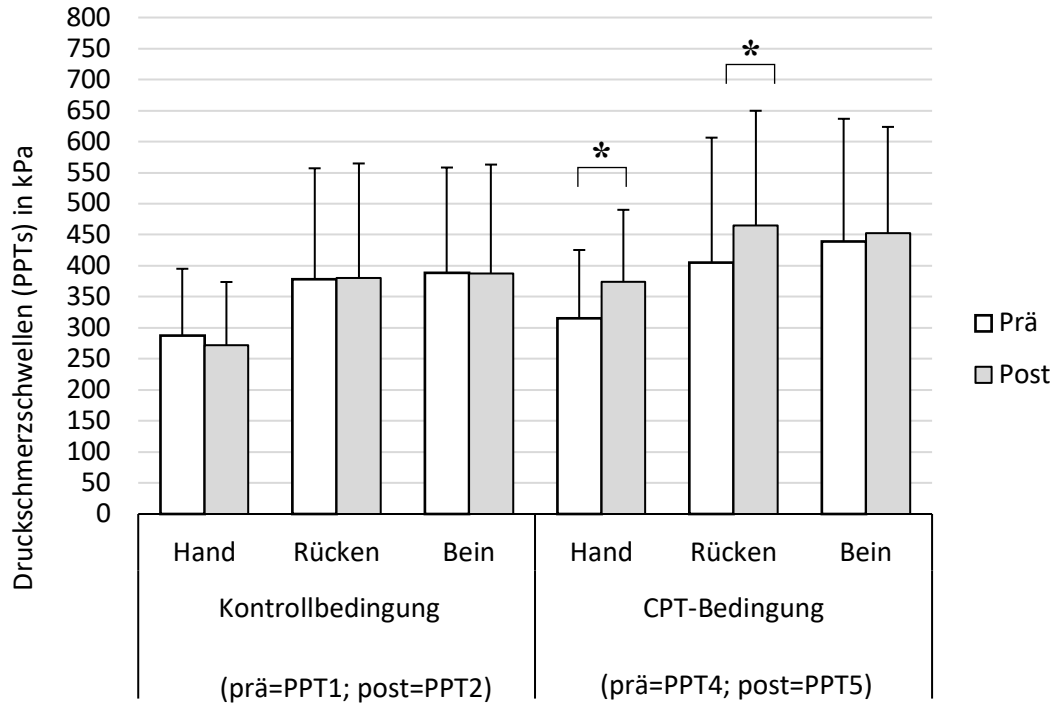


Abbildung 3: Darstellung der Mittelwerte (\pm SD) der Druckschmerzschwellen (PPTs), die jeweils vor und unmittelbar nach einer zweiminütigen Kontroll- oder CPT-Bedingung an drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) zur Validierung des CPM-Effekts erfasst wurden. Darstellung signifikanter Veränderungen der PPTs prä und post ($*p < .001$) (Gajsar et al., 2018).

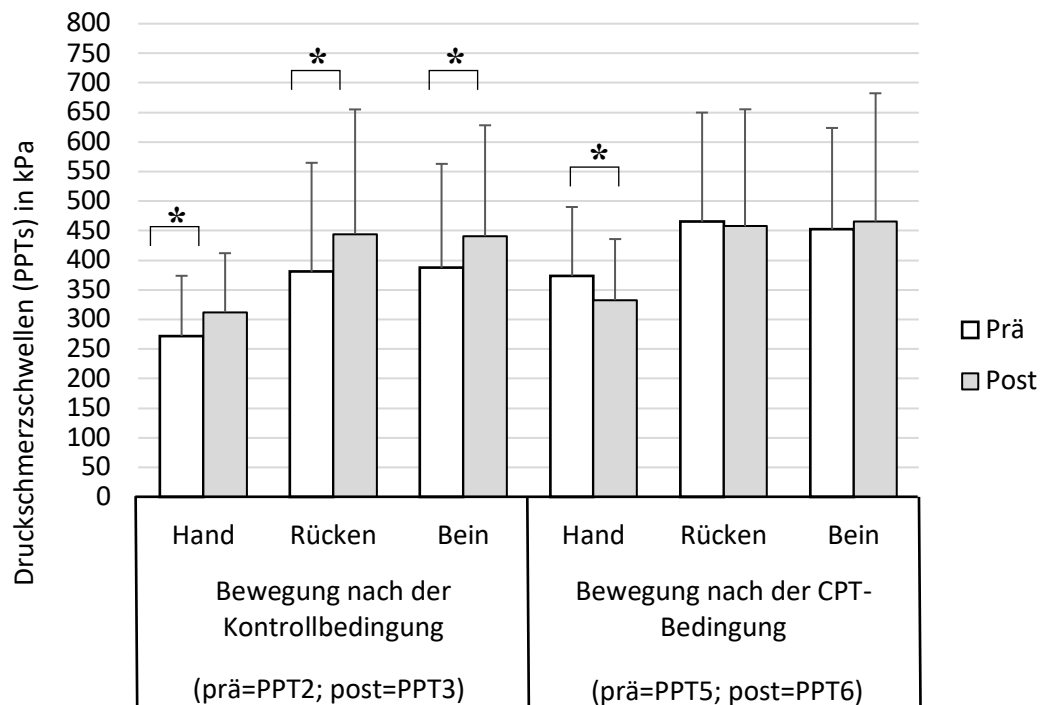


Abbildung 4: Darstellung der Mittelwerte (\pm SD) der Druckschmerzschwellen (PPTs), die jeweils vor und unmittelbar nach Bewegung auf dem Fahrradergometer in der Kontroll- und CPT-Bedingung an drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) zur Untersuchung von EIH nach Durchführung des CPTs im Vergleich zu nach der Ruhebedingung erfasst wurden. Darstellung signifikanter Veränderungen der PPTs prä und post ($*p < .001$) (Gajsar et al., 2018).

4.4 Korrelationen

4.4.1 EIH – CPM

Tabelle 3 stellt sowohl die absoluten EIH-Scores als auch die absoluten CPM-Scores in Bezug auf die jeweilige Bedingung und alle drei Messorte dar. Zusätzlich werden die Korrelationskoeffizienten zwischen den EIH-Antworten unter beiden Bedingungen und den CPM-Effekten hinsichtlich des jeweiligen Messorts aufgezeigt.

An der Hand ($r = .37, p = .043$) konnte eine kleine positive Korrelation bezüglich der Korrelation zwischen der EIH-Antwort in der Kontrollbedingung und der CPM-Antwort berechnet werden. Sowohl am Rücken ($\rho = .09, p = .641$) als auch am Bein ($\rho = .25, p = .179$) konnte keine positive Korrelation beobachtet werden. Im Gegensatz dazu konnte in der CPT-Bedingung an der Hand ($r = -.50, p = .004$) eine moderate negative Korrelation zwischen EIH- und CPM-Scores aufgezeigt werden (Abbildung 5). Am Rücken ($r = .37, p = .036$) gab es eine kleine negative signifikante Korrelation und am Bein ($r = -.35, p = .054$) konnte eine grenzwertig signifikante negative Korrelation beobachtet werden (Gajsar et al., 2018).

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten zwischen den EIH- und CPM-Antworten sowie die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der absoluten Differenzscores, vor und nach dem CPT, ebenso wie vor und nach der Bewegungseinheit in der Kontroll- (EIH (Kontrollbedingung)) und der CPT-Bedingung (EIH (CPT-Bedingung)) an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) (Gajsar et al., 2018).

	CPM	EIH (Kontrollbedingung)			EIH (CPT-Bedingung)		
		Hand	Rücken	Bein	Hand	Rücken	Bein
	M (SD)	40.18 (42.49)	63.77 (70.15)	53.60 (67.98)	-40.94 (45.77)	-7.74 (56.02)	12.94 (84.56)
Hand	57.89 (54.81)	$r = .37^b$	-	-	$r = -.50^a$	-	-
Rücken	60.44 (73.47)	-	$\rho = -.09$	-	-	$\rho = -.37^b$	-
Bein	13.13 (76.03)	-	-	$\rho = .25$	-	-	$\rho = -.35^c$

Signifikante Korrelationskoeffizienten (^a $p < .001$; ^b $p < .05$; ^c $p < .100$).

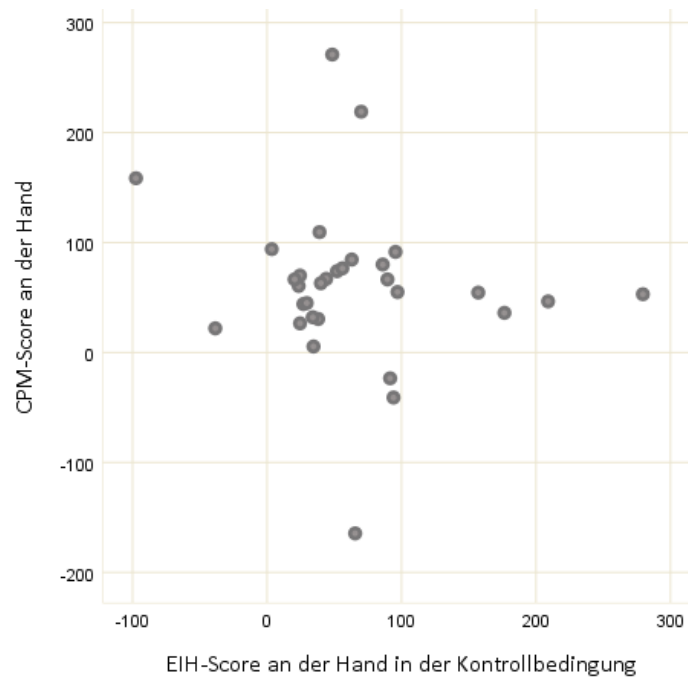


Abbildung 5: Streudiagramm mit dem EIH-Score an der Hand auf der x-Achse und dem CPM-Score an der Hand auf der y-Achse.

Die bis hierher beschriebenen Ergebnisse wurden 2018 von Gajjar et al. publiziert.

4.4.2 EIH – Alter

Tabelle 4 stellt die Korrelationskoeffizienten zwischen den EIH-Antworten in der Kontrollbedingung und dem Alter sowie dem Aktivitätslevel der Probanden hinsichtlich des jeweiligen Messorts (Hand, Rücken und Bein) dar.

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten zwischen den absoluten EIH-Scores an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) in der Kontrollbedingung und dem Alter/ Aktivitätslevel der Probanden

	absolute EIH-Scores (Kontrollbedingung)		
	Hand	Rücken	Bein
Alter	<i>rho</i> =.04	<i>rho</i> =.18	<i>rho</i> =.09
Aktivitätslevel	<i>rho</i> =.06	<i>rho</i> =.06	<i>rho</i> =.07

Signifikanter Korrelationskoeffizient (* $p < .01$)

Sowohl an der Hand ($\rho = .04$), am Rücken ($\rho = .18$) als auch am Bein ($\rho = .9$) konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem jeweiligen absoluten EIH-Score und dem Alter beobachtet werden (Abbildung 6).

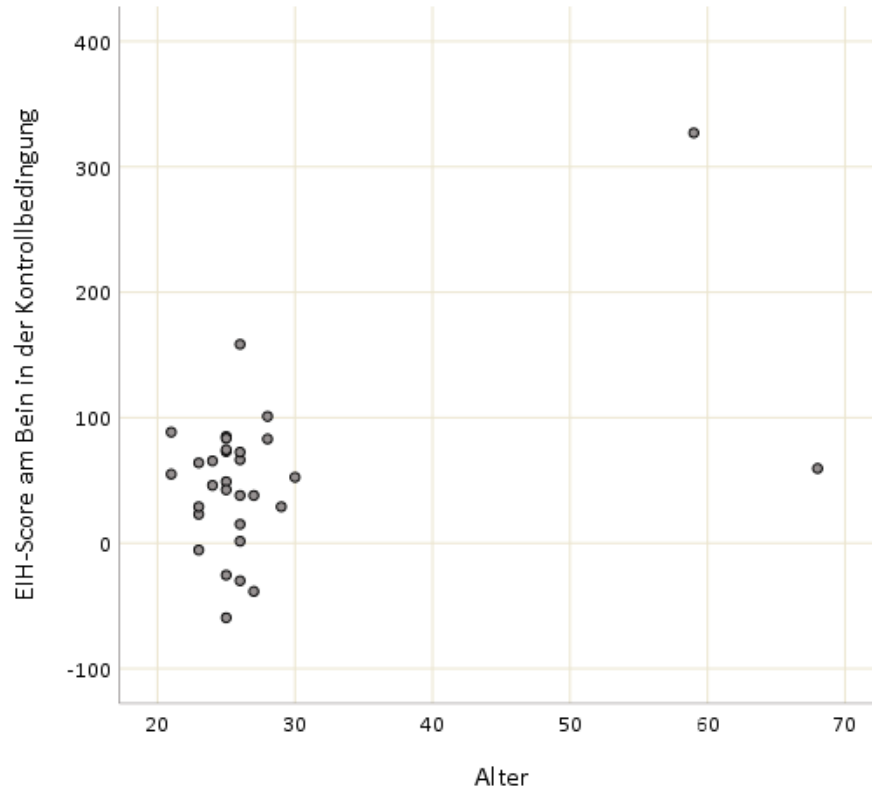


Abbildung 6: Streudiagramm mit Alter auf der x-Achse und dem EIH-Score am Bein auf der y-Achse

In der zum Vergleich berechneten Pearson-Korrelation zeigte sich hingegen eine signifikante positive Korrelation zwischen dem EIH-Score am Bein und dem Alter ($r=0,47$, $p < .01$). Im Streudiagramm mit dem Alter auf der x-Achse und dem EIH-Score am Bein auf der y-Achse (Abbildung 6) wird deutlich, dass der Unterschied zwischen dem Spearman-Korrelationskoeffizienten und dem Pearson-Korrelationskoeffizienten durch einen Ausreißer bedingt ist, der ein hohes Alter und einen hohen EIH-Score aufweist. Da der Spearman-Korrelationskoeffizient robuster gegenüber Ausreißern ist, wird geschlussfolgert, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem EIH-Score am Bein und dem Alter zu geben scheint.

4.4.3 EIH – Aktivitätslevel

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den EIH-Antworten der Kontrollbedingung und dem Aktivitätslevel sowie dem Alter der Probanden werden in Bezug auf den jeweiligen Messort (Hand, Rücken und Bein) in Tabelle 4 aufgeführt.

Es konnte hinsichtlich aller drei Messorte, der Hand ($\rho = .06$), dem Rücken ($\rho = .06$) sowie dem Bein ($\rho = .07$), keine positive Korrelation zwischen dem jeweiligen EIH-Score und dem Aktivitätslevel erkannt werden.

4.4.4 CPM – Alter

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den CPM-Antworten und dem Alter sowie dem Aktivitätslevel der Probanden werden hinsichtlich des jeweiligen Messorts (Hand, Rücken und Bein) in Tabelle 5 dargestellt.

Die Berechnung der Spearman-Korrelation ergab sowohl in Bezug auf die Hand ($\rho = .02$), den Rücken ($\rho = .19$) als auch das Bein ($\rho = .06$) keine signifikante Korrelation zwischen dem jeweiligen absoluten CPM-Score und dem Alter.

Tabelle 5: Es werden die Korrelationskoeffizienten zwischen den absoluten CPM-Scores an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) und dem Alter/ Aktivitätslevel der Probanden dargestellt

	absolute CPM-Scores		
	Hand	Rücken	Bein
Alter	$\rho=.02$	$\rho=.19$	$\rho=.06$
Aktivitätslevel	$\rho=.15$	$\rho=.32$	$\rho=-.15$

Signifikanter Korrelationskoeffizient ($*p < .01$)

4.4.5 CPM – Aktivitätslevel

Tabelle 5 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen den CPM-Antworten und dem Aktivitätslevel sowie dem Alter der Probanden in Bezug auf den jeweiligen Messort (Hand, Rücken und Bein).

An dem Rücken ($\rho = .32$) konnte ein kleiner positiver Zusammenhang zwischen dem absoluten EIH-Score und dem Aktivitätslevel beobachtet werden. Diese Korrelation war allerdings nicht signifikant. Sowohl an der Hand ($\rho = .15$) als auch am Bein ($\rho = -.15$) konnte keine positive Korrelation dargestellt werden.

5 Diskussion

Übergeordnetes Ziel dieser Dissertation ist die Vergleichbarkeit von bewegungsinduzierter Schmerzhemmung (EIH) und konditionierter Schmerzmodulation (CPM) bei schmerzfreien Patienten näher zu untersuchen. Um einen möglichen Zusammenhang der beiden hypoalgetischen Effekte darzustellen, sollte insbesondere der Einfluss von konditionierter Schmerzmodulation auf den EIH-Effekt betrachtet werden. Zusätzlich sollten Einflussfaktoren auf beide schmerzhemmenden Effekte geprüft werden. Die dazu durchgeführte Studie sowie deren zentralen Ergebnisse werden im weiteren Verlauf diskutiert.

Das folgende Kapitel dient der Einordnung der oben beschriebenen Studienergebnisse in die derzeitige Literatur. Dazu werden sowohl Haupt- als auch Nebenergebnisse der aktuellen Studie separat erörtert und in den Kontext des derzeitigen Forschungsstandes eingeordnet. Zuletzt sollen die Limitationen der Studie kritisch betrachtet, ein Fazit gezogen sowie ein forschungsrelevanter und klinischer Ausblick gegeben werden.

5.1 Abgeschwächte EIH-Antwort nach dem CPT

Um als maßgebliches Ziel der durchgeführten Studie den Einfluss von CPM auf den EIH-Effekt bestimmen zu können, wurde der Faktor der konditionierten Schmerzmodulation manipuliert. Letztendlich konnten so die Effektstärken der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung mit und ohne eine vorangegangene Aktivierung der konditionierten Schmerzmodulation durch den Kälte-Drucktest verglichen werden.

In Übereinstimmung mit der initialen Hypothese ist die nach Aktivierung der konditionierten Schmerzmodulation gemessene EIH-Antwort, verglichen mit derjenigen, der kein CPM-Protokoll vorausgegangen ist, abgeschwächt. Dass die Aktivierung des CPM-Systems die Stärke der EIH-Antwort negativ beeinflusst, kann ein Hinweis auf gemeinsame, grundlegende Mechanismen von EIH und CPM sein.

Die Beobachtung, dass ähnliche reizweiterleitende Mechanismen bzw. anatomische Pfade der endogenen, schmerzhemmenden Prozesse unterliegen, unterstützt diese These. Zwar konnte in einigen Studien lokal ein größerer Anstieg der Schmerz-

schwelen nach Durchführung des CPM- und EIH-Protokolls dargestellt werden, jedoch zeigen sowohl die bewegungsinduzierte Schmerzhemmung als auch die konditionierte Schmerzmodulation systemische Effekte (Pud et al., 2005; Vaegter et al., 2014). Zusätzlich scheinen beide hypoalgetischen Effekte ähnliche zerebrale Strukturen, die jeweils mit endogener Schmerzhemmung assoziiert sind, zu aktivieren (Moont et al., 2011; Scheef et al., 2011). Das Periaquäduktale Grau (PAG) ist hierbei die maßgeblich erforschte neuroanatomische Struktur. Dieser opioidsensitive Teil des Mittelhirns wird von den aufsteigenden Schmerzbahnen aktiviert und gilt als Impulsgeber für die Signalweiterleitung an die absteigenden Schmerzbahnen (Ossipov et al., 2014). Das PAG nimmt somit eine entscheidende Bedeutung in der Weiterleitung der schmerzhemmenden Stimuli ein (Basbaum und Fields, 1978; Ossipov et al., 2014). So konnten sowohl Arendt-Nielsen et al. (2008) als auch Keay und Bandler (1993) nachweisen, dass der durch einen Kälte-Drucktest empfundene Schmerz, der im Rahmen des CPM-Protokolls appliziert wurde, die Richtung PAG projizierenden, aufsteigenden, thermischen Schmerzbahnen aktiviert. Zusätzlich scheint die konditionierte Schmerzmodulation mit Aktivitätsveränderungen im PAG als Schlüsselregion der absteigenden, antinozizeptiven Leitungsbahnen zusammenzuhängen (Moont et al., 2011; Piché et al., 2009; Sprenger et al., 2011; Wilder-Smith et al., 2004). Auch die EIH-Studien weisen auf eine verminderte Aktivität der zentral schmerzverarbeitenden Hirnareale, wie der Insula und dem anterioren cingulären Kortex, und eine gleichzeitig erhöhte Hirnaktivität in schmerzhemmenden Strukturen hin, wie dem PAG (Scheef et al., 2011) hin. Außerdem projizieren die durch Bewegung stimulierten Muskelafferenzen über das Hinterhorn ebenso, wie die aufsteigenden Schmerzbahnen Richtung PAG (Keay und Bandler, 1993). Diese Erkenntnisse weisen auf mögliche neurophysiologische Gemeinsamkeiten von EIH und CPM im zentralen Nervensystem, vor allem in der Verarbeitung der Schmerzstimuli im PAG, hin. Daher ist es anzunehmen, dass die hypoalgetischen Effekte der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung sowie der konditionierten Schmerzmodulation durch opioiderge Prozesse, vom PAG ausgehend, ausgelöst werden.

Die Reduktion des EIH-Effekts in Folge der CPM-Aktivierung gibt einen Hinweis darauf, dass diese gemeinsamen Mechanismen möglicherweise erschöpfbar sind. Diese These kann durch frühere Studien gestützt werden. Gesunde Probanden, bei denen im Anschluss einer isometrischen Bewegungseinheit eine systemische EIH-Antwort gemessen wurde, zeigten nach eben dieser sportlichen Übung eine abgeschwächte CPM-Antwort (Alsouhibani et al., 2019). Auch Meeus et al. (2015) konnte entgegen der initialen Annahme eine Abnahme des Ausmaßes des CPM-Effekts nach einer sportlichen Übung nachweisen, wobei hierbei die Befunde nicht signifikant miteinander korrelieren. Die Zusammenhänge zwischen EIH und CPM erscheinen also komplexer als ursprünglich angenommen. CPM sollte daher nicht wie bei Meeus et al. (2015) als abhängige Variable im EIH-Paradigma eingesetzt werden. Darüber hinaus untersuchten Valencia et al. (2013) die Stabilität des CPM-Paradigmas. Wurde das CPM-Protokoll innerhalb eines Testtages zweimal durchgeführt, war die Effektstärke der zweiten CPM-Antwort im Vergleich zur initial gemessenen verringert. Die Ergebnisse lassen sich mit denen von Arendt-Nielsen et al. (2008) in Bezug auf eine mögliche Ausschöpfung des schmerzhemmenden Systems vergleichen. In dieser Studie führten sowohl der Kälte-drucktest als auch ein durch hypertonsche Salzsäure induzierter Schmerz zu dem im Sinne des CPM-Protokolls zu erwartenden hypoalgetischen Effekt. Wurden hingegen beide Schmerzstimuli gleichzeitig verabreicht, wurde eine reduzierte CPM-Antwort gemessen.

Zusammenfassend scheinen also sowohl zwei aufeinander folgende konditionierte Schmerzstimuli als auch ein CPM-Protokoll im Anschluss an eine sportliche Übung, oder ein, wie in der hier durchgeführten Studie, konditionierter Schmerzstimulus eine Reduktion des Ausmaßes des jeweils zweiten endogenen, schmerzhemmenden Effekts zu haben. Diese Erkenntnis gibt folglich einen Hinweis auf die Erschöpfbarkeit des schmerzhemmenden Systems, das sowohl EIH- als auch CPM-Effekten unterliegen könnte.

Bezugnehmend auf die Annahme der mechanistischen Basis von EIH und CPM durch vom PAG ausgehende, opioiderge Projektionen kann die Erschöpfungshypothese durch Forschung bzgl. klinischer Studien bekräftigt werden. Beispielsweise führten Ram et al. (2008) eine Studie durch, die eine eben solche Beteiligung des opioidergen Systems an sich ausschöpfender Schmerzhemmung suggeriert. Grundlage

der Studie ist die Erkenntnis, dass Opioide unerwartete Veränderungen der Schmerzempfindlichkeit im Sinne einer Opioid-induzierten Hyperalgesie (engl.: „opioid-induced hyperalgesia“, OIH) hervorrufen können (Chia et al., 1999; Guignard et al., 2000; Laulin et al., 2002). Eine Regressionsanalyse zeigte, dass eine kontinuierliche Opioideinnahme durch chronische Schmerzpatienten zu einer reduzierten CPM-Antwort führt und somit eine mögliche Ursache der OIH sein kann. In der Zusammenchau mit dieser Erkenntnis kann die in der aktuellen Studie aufgezeigte Ausschöpfung der körpereigenen Schmerzhemmung zielführend für das Verständnis des eingeschränkten hypoalgetischen Effekts bei chronischen Schmerzpatienten sein. Die Wirkrichtung des Zusammenhangs ist allerdings noch unklar. Yarnitsky stellte bereits 2010 die These auf, dass die verminderte Fähigkeit körpereigene Schmerzhemmung zu erfahren, weniger ein Resultat des chronischen Schmerzes selbst ist, sondern ihm vielmehr vorausgeht. Wiederum zeigte im Gegensatz hierzu eine Studie von Kosek und Ordeberg (2000), dass das Ausmaß der CPM-Antwort bei Arthrosepatienten, die aktuell Schmerzen erfahren, reduziert ist. In Folge einer Operation und somit einer erlebten Schmerzlinderung erholten sich die CPM-Antworten jedoch wieder. Die dauerhafte Stimulation der nozizeptiven Afferenzen, die zu einer permanenten CPM-Aktivierung führt, könnte also grundlegend für den ausgeschöpften Zustand der absteigenden schmerzhemmenden Bahnen und somit der ausgeschöpften endogenen Schmerzhemmung bei einigen chronischen Schmerzpatienten sein.

Auf die Klinik übertragen könnten chronische Schmerzpatienten von einer primären Evaluation bezüglich ihrer Fähigkeit, endogene Schmerzhemmung zu produzieren, profitieren. Bei einigen Patienten scheint das körpereigene, schmerzhemmende System durch kontinuierliche nozizeptive Stimulation im Rahmen chronischer Schmerzen erschöpft zu sein. Diese Patientengruppe könnte folglich mit Hyperalgesie auf Bewegung reagieren. Lediglich bei Patienten mit intakter Schmerzhemmung scheint durch die Integration von sportlichen Übungen in das Therapiekonzept ein schmerzhemmender Effekt kurz nach Bewegung zu erwarten zu sein.

5.1.1 Ortsspezifische Abschwächung des EIH-Effekts nach dem CPT

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass die nach der aeroben Trainingseinheit gemessenen PPTs im CPT-Zustand zwar an den nicht trainierenden Körperteilen abnahmen, im Gegensatz hierzu lokal jedoch stabil blieben. Es wurde eine Abschwächung des EIH-Effekts am Rücken und am Bein beobachtet, während es an der Hand als heterotope Körperstelle sogar eine Umkehrung des Effekts im Sinne einer Sensitivierung gab. Die Bewegungseinheit auf dem Fahrradergometer scheint in der CPT-Bedingung also eine Hyperalgesie an der Hand zu hervorzurufen. Die in der gleichen Bedingung sowohl am Rücken als auch am Bein gemessenen stabilen PPTs deuten jedoch auf eine lediglich reduzierte EIH-Antwort an lokalen Körperstellen hin.

Prinzipiell erzeugen die CPM-Protokolle eine sehr kurz anhaltende hypoalgetische Wirkung, die nur während oder unmittelbar nach Applikation des jeweiligen noxischen Stimulus aufgezeigt werden kann (Oono et al., 2011; Pud et al., 2005; Vaegter et al., 2014). In der aktuellen Studie scheint die der CPT-Bedingung folgende sportliche Übung die CPM-Reaktion zu stabilisieren, die andernfalls rückläufig gewesen wäre. Möglicherweise sind segmentale bzw. periphere schmerzmodulatorische Prozesse, also Prozesse, die im Rahmen der Muskelkontraktion eine lokale Wirkung zeigen, Grundlage für diesen Effekt. Diese Annahme wird durch die Erkenntnisse früherer Studien gestützt. Grundsätzlich konnte das Phänomen der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung an heterotopen Körperstellen aufgezeigt werden. Ein größerer Anstieg der Schmerzschwellen wurde jedoch, wie bereits zuvor erwähnt, lokal beschrieben (Jones et al., 2016; Koltyn und Umeda, 2007; Micalos und Arendt-Nielsen, 2016). Zusätzlich stützt eine aktuelle Studie von Fingelton et al. (2017) die Annahme der Stabilisierung des CPM-Effekts durch die Bewegungseinheit auf dem Fahrradergometer. Diese Studie stellt dar, dass Arthrosepatienten mit einer regulären CPM-Antwort, sogenannte CPM-Responder, nach der sportlichen Einheit eine reduzierte Schmerzsensitivität, also einen reduzierten EIH-Effekt aufzeigten. Diejenigen Schmerzpatienten, die jedoch initial ein beeinträchtigtes Ausmaß der CPM-Reaktion aufwiesen, sogenannte CPM-Non-Responder, zeigten nach der isometrischen Übung eine systemische, hyperalgetische Reaktion. Dabei nahmen die PPTs der CPM-Non-Responder nach der isometrischen Übung an heterotopen Körperstellen ab. Die lokal gemessenen Schmerzwellen blieben jedoch stabil. Bezugnehmend auf die Annahme,

dass bei CPM-Non-Respondern die Fähigkeit zur systemischen, absteigenden Schmerzhemmung erschöpft ist, ist diese Erkenntnis mit den Ergebnissen der aktuellen Studie in gewisser Weise vergleichbar.

Zusammengefasst legen diese Befunde nahe, dass sich EIH auf systemischer Ebene und CPM erschöpfend beeinflussen können. Gleichzeitig weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass der erschöpfende Effekt von CPM auf EIH auf lokaler Ebene schwächer ist. Dies könnte durch zusätzliche, periphere Mechanismen erklärt werden, die nicht mit CPM in Zusammenhang stehen.

Weiterführende Forschung sollte vermehrt den Zusammenhang von EIH und CPM in Hinblick auf ortsspezifische Aspekte untersuchen, um differentiellere Unterschiede bezüglich der Korrelationen untereinander zu verdeutlichen.

5.2 Korrelationen zwischen EIH und CPM

Im Rahmen der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen EIH und CPM wurde auch in dieser Studie eine Korrelation zwischen den beiden endogenen, schmerzhemmenden Phänomenen berechnet.

Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl nach Durchführung des EIH- als auch des CPM-Protokolls die erwarteten hypoalgetischen Effekte zumindest weitgehend nachgewiesen werden, wobei hierbei die jeweiligen Protokolle zunächst unabhängig voneinander betrachtet wurden. Bereits frühere Studien zeigten eine kleine, positive Korrelation zwischen den jeweils unabhängig voneinander gemessenen EIH- und CPM-Effekten auf. Laut Lemley et al. (2015) lässt sich die Größe des EIH-Effekts anhand der zuvor bestimmten CPM-Antwort bestimmen und auch Vaegter et al. (2015c) konnten eine positive Korrelation der PPT-Anstiege nach den unabhängig voneinander durchgeführten EIH- und CPM-Protokollen nachweisen. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis auf mögliche gemeinsame Mechanismen der endogenen, schmerzhemmenden Effekte. Auch in dieser Studie konnte eine eben solche Korrelation berechnet werden.

Allerdings wurde eine stärkere Korrelation zwischen EIH und CPM an der Hand als heterotope Körperstelle, im Vergleich zu den an der Bewegung beteiligten Muskelgruppen des Rückens und des Beins gemessen. Auch Stolzman et al. konnten 2015

ähnliche ortsspezifische Korrelationen zwischen den beiden körpereigenen schmerzhemmenden Effekten beobachten. Diese Feststellung bekräftigt die Annahme, dass segmentale Prozesse einen stärker ausgeprägten Zusammenhang beider endogener, hypoalgetischer Mechanismen auf systemischer Ebene untergraben können. Allerdings konnte Vaegter et al. (2015c) die jeweiligen Unterschiede in den Korrelationen zwischen EIH und CPM je nach lokalem oder heterotropen Körperteil in seiner Studie nicht bestätigen.

Die größere Korrelation zwischen EIH und CPM an der heterotopen Körperstelle unterstreicht das bereits oben dargestellte Anliegen in zukünftigen Studien vermehrt den Zusammenhang von EIH und CPM in Hinblick auf ortsspezifische Aspekte zu untersuchen.

5.3 EIH

Um den Einfluss der konditionierten Schmerzmodulation auf das Ausmaß des EIH-Effekts untersuchen zu können, galt es zusätzlich die beiden dazu grundlegenden Protokolle zu validieren. Hierzu diente das EIH-Protokoll in der Kontrollbedingung, d.h. ohne vorherige Aktivierung von CPM.

Unmittelbar nach der Bewegungseinheit auf dem Fahrradergometer zeigte sich ein signifikanter Anstieg der PPTs im Vergleich zu den gemessenen Schmerzschwellen vor der sportlichen Übung sowohl an der Hand als auch am Rücken und am Bein. Diese Ergebnisse deuten in Übereinstimmung mit vorherigen Studien auf eine systemische Aktivierung der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung hin (Graven-Nielsen und Arendt-Nielsen, 2014; Koltyn, 2000; Naugle et al., 2012).

Obwohl die absoluten Druckschmerzschwellen in dieser Studie ortsspezifische Unterschiede zeigten, waren die Effektstärken der EIH-Antworten über die Messorte hinweg vergleichbar. Es konnte kein Unterschied in der EIH-Effektstärke zwischen der Hand als heterotopen und dem Bein als lokalen Messort beobachtet werden. Diese Ergebnisse waren unerwartet. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, weist ein Großteil der bisherigen Studien auf eine größere Effektstärke nach einem Training von lokalen Muskelpartien hin, während die Effektstärke bei an der Bewegung nicht

beteiligten Muskelgruppen abnimmt. Aus diesen Befunden wurde erneut geschlussfolgert, dass der EIH-Effekt sowohl aus einer systemischen Komponente besteht, die Grundlage für die EIH-Antwort an entfernten Körperregionen ist, als auch aus zusätzlichen peripheren Komponenten, die zu größeren lokalen EIH-Effekten führt (Jones et al., 2016; Koltyn und Umeda, 2007; Micalos und Arendt-Nielsen, 2016).

Die aktuellen Ergebnisse deuten darauf hin, dass zumindest in der Kontrollbedingung vorrangig systemische Mechanismen und keine zusätzlich lokalen, peripheren Komponenten durch die aerobe Übung auf dem Fahrradergometer aktiviert wurden. Bereits einige andere Studien konnten vergleichbare Effekte zwischen den Effektstärken lokaler und entfernter Messorte darstellen (Kosek und Lundberg, 2003; Lanefelt et al., 2019; Lannersten und Kosek, 2010; Löfgren et al., 2018). Welche Faktoren letztendlich zu einer peripheren Beteiligung am EIH-Effekt führen, scheint aktuell unklar, sodass zum Verständnis dieser Prozesse weiterführende Forschung notwendig erscheint.

5.3.1 Ortsspezifische Unterschiede in den EIH-baseline-PPTs

Wie bereits in früheren Studien beobachtet, wurden sowohl vor als auch nach der Bewegung niedrigere Druckschmerzwellen an der Hand als am Rücken und am Bein gemessen (Gajsar et al., 2017). Hierbei wurden die PPTs mittels Druckalgometer durch einen nahezu konstanten Druckanstieg bestimmt. Grundsätzlich wird die Sinnesmodalität „Druck“ sowohl von Nozi- als auch von Mechanorezeptoren wie Merkel-Zellen oder Ruffini-Körperchen erfasst (Lang und Lang, 2007). Diese sind über die gesamte Körperoberfläche verteilt, wobei die Rezeptordichte an den Handflächen größer als am Bein oder am Rücken ist. Dementsprechend ist bei Afferenzen der Hand einerseits die räumliche Auflösung größer und andererseits die Übertragungssicherheit im ZNS höher. Möglicherweise wird dadurch an der Hand eine so hohe Reizintensität vermittelt, dass der zunächst als Druck wahrgenommene Stimulus früher als am Rücken oder Bein in eine Schmerzempfindung übergeht (Lang und Lang, 2007).

Obwohl die absoluten Druckschmerzschwellen in dieser Studie ortsspezifische Unterschiede zeigten, waren die Effektstärken der EIH-Antworten über die Messorte hinweg vergleichbar.

5.4 CPM

Unmittelbar nach dem Kälte-Drucktest zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Schmerzschwellen sowohl an der Hand als auch am Rücken, was auf eine erfolgreiche Aktivierung der konditionierten Schmerzmodulation hinweist. Hierbei war das Ausmaß der PPT-Anstiege aller Körperteile miteinander vergleichbar. Dies ist im Einklang mit der gut untersuchten Beobachtung eines systemischen CPM-Effekts (Pud et al., 2005).

Im Gegensatz hierzu wurde im Anschluss an das CPM-Protokoll am Bein kein signifikanter Anstieg der Schmerzschwellen gemessen. Dieser Befund ist unerwartet. Ursache könnte jedoch der sequentielle Ablauf des CPM-Protokolls sein. So wurde in der aktuellen Studie im Einklang mit den Richtlinien zur Durchführung des CPM-Protokolls (Pud et al., 2005; Yarnitsky, 2010) der Teststimulus, also die Messung der PPTs, unmittelbar nach und nicht während des noxischen Stimulus, d.h. dem Kälte-Drucktest, gemessen (Yarnitsky, 2015). In einem Großteil der Studien konnte der CPM-Effekt allerdings ausschließlich während bzw. unmittelbar nach Applikation des noxischen Stimulus gemessen werden (Oono et al., 2011; Pud et al., 2005; Vaegter et al., 2014). Lediglich vereinzelte Studien beschreiben eine erfolgreiche Aktivierung der konditionierten Schmerzmodulation nach dem Schmerzstimulus (Washington et al., 2000). Da sich der Kälte-Drucktest aber im Vergleich zur Kontrollbedingung auf das Ausmaß des EIH-Effekts am Bein auswirkte, bestehen Hinweise auf eine erfolgreiche, aber niedrigschwellige CPM-Aktivierung am Bein.

5.5 Einflussfaktoren endogener Schmerzmodulation

5.5.1 Alter und EIH

Um mögliche Einflussfaktoren auf die in dieser Studie durchgeführten körpereigenen, schmerzhemmenden Prozesse (EIH und CPM) zu untersuchen, wurden Korrelationen zwischen den beiden Parametern Alter bzw. Aktivitätslevel und jeweils dem EIH- oder CPM-Score berechnet.

Die bisherige Literatur postuliert hinsichtlich des Alters als möglichen Einflussfaktor auf das Ausmaß der bewegungsinduzierten Schmerzhemmung einen weitestgehend verminderten EIH-Effekt bei älteren Erwachsenen (Hoeger Bement et al., 2011; Ohlman et al., 2018). Unabhängig von der Art der körperlichen Übung scheinen das Probandenalter und die EIH-Größe negativ miteinander zu korrelieren (Naugle et al., 2016). Im Gegensatz zu der bisherigen Studienlage konnte in der aktuellen Untersuchung keine signifikante (negative) Korrelation zwischen den absoluten EIH-Scores an allen drei Messorten (Hand, Rücken, Bein) und dem Alter beobachtet werden. Entgegen der Erwartungen waren stattdessen vor allem die beiden älteren Probanden in einem vergleichsweise hohen Maß an bewegungsinduzierter Schmerzhemmung fähig. Besonders die am Bein bestimmten EIH-Effekte waren gegenüber denen der wesentlich jüngeren Studienteilnehmer deutlich größer.

Diese Ergebnisse scheinen für die Spearman-Berechnung bezüglich einer möglichen positiven Korrelation irrelevant zu sein. Sie führten allerdings zu einer signifikanten, kleinen positiven Korrelation in einer für Ausreißer anfälligeren Pearson-Berechnung. Laut dieser Berechnung wären folglich ältere Probanden zu einem größeren Ausmaß an endogener Schmerzhemmung in Folge einer aeroben Bewegungseinheit fähig.

Aufgrund der geringen Anzahl älterer Probanden und einer insgesamt nicht normalverteilten Altersvariablen sollen diese Ergebnisse zunächst einen Anstoß für weitere Forschung geben. Bislang bildet die Studie von Naugle et al. (2016) die einzige Grundlage für die Annahme, dass gesunde, ältere Erwachsene nach einer aeroben Übung einen geringeren EIH-Effekt im Vergleich zu einer jüngeren Probandengruppe zeigen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden der aktuellen Studie, sodass die Hypothese von Naugle et al. (2016) gerade in Hinblick der hier dargestellten Ergebnisse in zukünftiger Forschung validiert werden sollte.

5.5.2 Alter und CPM

Ein möglicher Einfluss des Probandenalters auf die Aktivierung der körpereigenen Schmerzhemmung wurde nicht nur hinsichtlich des EIH-Effekts, sondern auch in Bezug auf die konditionierte Schmerzmodulation untersucht.

Hierzu wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und der CPM-Antwort an Hand, Rücken und Bein untersucht. Während es in der bisherigen Literatur am ehesten Hinweise auf eine negative Korrelation zwischen dem Probandenalter und der CPM-Größe gibt, konnten die aktuellen Studienergebnisse diese Annahme nicht bekräftigen. Sowohl Lemley et al. (2014) als auch Riley et al. (2010) beschreiben eine Assoziation zwischen steigendem Probandenalter und reduzierter CPM-Antwort. Die gegenwärtigen Ergebnisse zeigen dagegen eine fehlende signifikante Korrelation zwischen Alter und CPM-Score an allen drei Messorten. Eine mögliche Ursache für diesen nicht messbaren Zusammenhang könnte auch hierbei die größtenteils homogene Altersverteilung bzw. eine fehlende Varianz sein. Mit einer Großzahl von jüngeren Probanden und lediglich wenigen älteren Studienteilnehmern war, wie bereits zuvor angemerkt, die Altersvariable nicht normalverteilt. Um eine genauere Aussage über eine mögliche (negative) Korrelation zu treffen, wäre in zukünftiger Forschung eine bezüglich des Alters heterogenere Stichprobe wünschenswert.

5.5.3 Aktivitätslevel und EIH bzw. CPM

Ein weiteres Ergebnis der aktuellen Studie ist, dass die Größe beider hier untersuchten schmerzhemmenden Effekte (EIH und CPM) unabhängig von den im Selbstbericht angegebenen wöchentlichen Trainingsstunden der Probanden ist. Hinsichtlich aller drei Messorte, sowohl der Hand, dem Rücken als auch dem Bein, konnte keine signifikante, positive Korrelation zwischen dem jeweiligen EIH- bzw. CPM-Score und dem Aktivitätslevel der Studienteilnehmer gemessen werden.

Die fehlende Korrelation zwischen EIH-Größe und Aktivitätslevel stimmt dabei mit dem aktuellen Forschungsstand überein. Bereits in mehreren Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des schmerzhemmenden Effekts nach einer sportlichen Einheit und dem Trainingsniveau der Probanden untersucht (Black et al., 2017; Øktedalen et al., 2001; Vaegter et al., 2015c). Dazu wurden die Studienteilnehmer initial jeweils nach entsprechendem Aktivitätslevel in verschiedenen Probandengruppen unterteilt. Grundsätzlich wird postuliert, dass sich die multisegmentalen An-

stiege der PPTs und somit die Effektstärke des EIH-Phänomens unabhängig vom jeweiligen Messort zwischen den aktiven und inaktiven Teilnehmern nicht unterschiedet. Auch in dieser Studie variierte die Größe der EIH-Effekte zwischen den Probanden mit hoher Trainingsaktivität und denen ohne wöchentliche Sporteinheiten nicht.

Im Gegensatz hierzu ist die aktuelle Studienlage zu einer möglichen Korrelation zwischen Aktivitätslevel der Probanden und CPM-Größe als wesentlich uneinheitlicher anzusehen. Vor allem aktuelle Literatur beschreibt einen fehlenden Zusammenhang zwischen wöchentlichem Trainingsmaß und der Fähigkeit endogene Schmerzhemmung im Sinne von CPM zu aktivieren (Alsouhibani et al., 2019; Kuppens et al., 2019). Zusätzlich scheint die Effektgröße zwischen aktiven und inaktiven Probandengruppen nicht zu variieren (Peterson et al., 2019; Vaegter und Graven-Nielsen, 2016). Demgegenüber stehen die Studienergebnisse von Naugle und Riley (2014) sowie Flood et al. (2017). Größere CPM-Effekte werden sowohl während als auch nach dem CPT mit höherer körperlicher Aktivität im Selbstbericht assoziiert. Darüber hinaus wird älteren Erwachsenen ein geringeres körperliches Aktivitätslevel als jüngeren Probanden zugeschrieben. Gleichzeitig wird größtenteils eine reduzierte CPM-Antwort mit steigendem Probandenalter assoziiert (Lemley et al., 2014); (Riley et al., 2010; Riley et al., 2020)). Die weitestgehend verminderten CPM-Effekte bei gesunden Älteren könnten dementsprechend auch auf die mangelnde Bewegung und die geringere Aktivität zurückzuführen sein (Law und Sluka, 2017). Insgesamt scheint die Fähigkeit CPM stärker zu aktivieren tendenziell mit dem Aktivitätslevel der Probanden zusammenzuhängen, während die aktuelle Literatur inkonsistente Beziehungen zwischen Schmerzempfindlichkeit und Trainingsniveau beschreibt (Alsouhibani et al., 2019; Kuppens et al., 2019). In dieser Studie konnte ein solcher Zusammenhang nicht dargestellt werden. Das Ausmaß der CPM-Antwort unterschied sich zwischen denjenigen Probanden, die lediglich wenige Stunden Sport in der Woche trieben, nicht von denen mit einem hohen Aktivitätslevel im Selbstbericht. Ähnlich der Alterskorrelationen sollte in zukünftigen Studien eine ausgewogene Verteilung der Aktivitätslevel der Probanden grundlegend für weitere Korrelationsberechnungen sein.

Der Zusammenhang von EIH und CPM mit Aktivität wurde lediglich mit Ausnahme der Fingelton-Studie an gesunden Kontrollgruppen durchgeführt. Ziel weiterer Forschung könnte die Untersuchung der hier bestimmten Zusammenhänge bei Patienten mit chronischen Schmerzen sein.

5.6 Limitationen

Die vorliegende Studie unterliegt einigen methodischen Limitationen, die bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Zunächst wäre vor allem im Hinblick auf die korrelativen Berechnungen eine größere Power der Stichprobe mit normalverteilten Variablen bezüglich des Alters und des Aktivitätslevels erstrebenswert gewesen und sollte angesichts zukünftiger Forschung berücksichtigt werden.

Des Weiteren könnte eine zusätzliche Kontrollbedingung im Untersuchungsdesign eine genauere Interpretationsmöglichkeit bezüglich des Einflusses von CPM auf den anschließenden EIH-Effekt ermöglichen. Diese Kontrollbedingung sollte dann im Sinne einer Ruhebedingung nach dem CPT anstelle der Übung auf dem Fahrradergometer durchgeführt werden. Vor allem in Bezug auf die ortsspezifische Auswirkung des CPM-Effekts auf das Ausmaß der nachfolgenden EIH-Antwort könnte eine solche Kontrollbedingung eine bessere Ergebnisinterpretation erlauben. Die Ergebnisse der aktuellen Studie, denen eine fehlende Ruhebedingung zwischen dem CPM- und EIH-Protokoll zugrunde liegt, sollten daher insbesondere hinsichtlich der ortsspezifischen Interaktion vorsichtig interpretiert werden.

Im Gegensatz zu der Annahme, dass die Veränderung oder Abnahme der Schmerzempfindlichkeit nach der sportlichen Übung im CPT-Zustand auf sich ausschöpfenden Mechanismen beruht, können Deckeneffekte als weiterer Grund für die PPT-Veränderung diskutiert werden. Die unmittelbar nach dem Kälte-Drucktest und somit vor der sportlichen Einheit gemessenen Druckschmerzschwellen waren im Vergleich zu denen, die nach der Kontrollbedingung bestimmt wurden, erhöht. Möglicherweise haben die PPTs zu diesem Zeitpunkt bereits ein bestimmtes Maximum erreicht und konnten nicht weiter ansteigen. Diese These würde die vorliegenden Stu-

dienergebnisse erklären, ohne von einem gemeinsamen, sich ausschöpfenden Mechanismus auszugehen (Alsouhibani et al., 2019). Grund für einen solchen Deckeneffekt könnte wiederum das hier angewandte Handdruckalgometer als Messinstrument für die Druckschmerzschwellen sein. Je höher die PPTs werden, desto mehr Druck muss durch den Versuchsleiter auf die jeweiligen Muskelpartien ausgeübt werden. Die Druckschmerzschwellen hängen also zunehmend von der manuellen Kraft des Versuchsleiters ab. Jedoch gibt es auch Ergebnisse, die gegen einen Deckeneffekt der PPTs aufgrund von Grenzen der Druckausübung sprechen: Während des gesamten Experiments waren die PPTs an der Hand signifikant niedriger als am Rücken oder am Bein. Nach der sportlichen Einheit kam es bei den Probanden im CPT-Zustand sogar zu einer Abnahme der Druckschmerzschwellen an der Hand, während die PPTs sowohl am Rücken als auch am Bein stabil blieben. Würden Deckeneffekte tatsächlich die PPT-Veränderungen bedingen, würden die stärksten Effekte an den Körperteilen gemessen werden, an denen die höchsten PPTs bestimmt wurden. Nichtsdestotrotz könnte in zukünftigen Studien das Handalgometer durch ein computergesteuertes Druckalgometer ersetzt werden. Mittels dieses Instruments können PPTs unabhängig von der maximalen Muskelkraft des Versuchsleiters bestimmt werden. In aktuellen Studien wird das computergesteuerte Druckalgometer daher im Vergleich zum Handalgometer als standardisierter und als die reliablere Methodik beschrieben (Vaegter et al., 2015a).

6 Zusammenfassung und klinischer Ausblick

Als übergeordnetes Ziel wurde in der aktuellen Studie im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen, die lediglich auf korrelativen Befunden beruhen, erstmalig die direkte Beeinflussung der EIH-Reaktion durch einen zuvor applizierten, schmerzhaften Stimulus bei schmerzfreien Probanden untersucht.

Einerseits legen die Studienergebnisse wie initial hypothetisiert einen Zusammenhang zwischen EIH und CPM nahe. Das unmittelbar nach Aktivierung des CPM-Systems gemessene Ausmaß der EIH-Antwort ist verglichen mit derjenigen nach der Ruhebedingung reduziert. Der negative Einfluss von CPM auf die Stärke des EIH-Effekts gibt folglich einen Hinweis auf gemeinsame grundlegende Mechanismen beider endogener, schmerzhemmender Phänomene. Gleichzeitig deutet die Reduktion des EIH-Effekts in Folge der CPM-Aktivierung darauf hin, dass eben diese gemeinsamen Mechanismen erschöpfbar sind. Auf systemischer Ebene könnte diese Erschöpfbarkeit sogar zu einer Umkehr des schmerzhemmenden Effekts in eine hyperalgetische Reaktion führen. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass die Zusammenhänge zwischen EIH und CPM deutlich komplexer erscheinen als initial angenommen. Daher sollte CPM nicht wie bei Meeus et al. (2015) als abhängige Variable in EIH-Paradigmen eingesetzt werden.

Sollten nun die Prozesse, die CPM zugrunde liegen, kontinuierlich aktiviert sein, kann dies zu reduzierten CPM-Antworten bei chronischen Schmerzpatienten führen. Es ist daher anzunehmen, dass genau diese Patientengruppe nicht von Bewegung als Teil des Therapiekonzeptes zur Schmerzreduktion profitiert. Wie bereits in manchen aktuellen Studien impliziert, könnte somit bei chronischen Schmerzpatienten vor Therapiebeginn eine initiale CPM-Messung erfolgen (Edwards et al., 2016; Vaegter und Graven-Nielsen, 2016; Yarnitsky, 2010). Sie spiegelt die Fähigkeit zur endogenen, absteigenden Schmerzhemmung des jeweiligen Patienten wider und kann als Prädiktor für den hypoalgetischen Erfolg von Bewegungstherapien dienen. Das jeweilige Ausmaß der CPM-Antwort deutet darauf hin, inwieweit Bewegung und wenn welche Art von sportlichen Übungen zur Reduktion der Schmerzsensitivität in den Therapieplan integriert werden soll, oder ob hyperalgetische Effekte zu erwarten sind.

In zukünftiger Forschung sollte vor allem die zeitliche Komponente bezüglich der Ausschöpfbarkeit beider endogener, schmerzhemmender Effekte untersucht werden. Je nachdem in welchem zeitlichen Zusammenhang die Wechselwirkungen von EIH und CPM stehen, sollte vor allem der Zeitrahmen der Bewegung im Rahmen des Therapiekonzepts angepasst werden.

7 Literaturverzeichnis

- Alsouhibani A, Vaegter HB, Hoeger Bement M (2019) Systemic Exercise-Induced Hypoalgesia Following Isometric Exercise Reduces Conditioned Pain Modulation. *Pain Med* 20:180–190
- Arendt-Nielsen L, Sluka KA, Nie HL (2008) Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *PAIN* 140:465–471
- Basbaum AI, Fields HL (1978) Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 4:451–462
- Black CD, Huber JK, Ellingson LD, Ade CJ, Taylor EL, Griffeth EM, Janzen NR, Sutterfield SL (2017) Exercise-Induced Hypoalgesia Is Not Influenced by Physical Activity Type and Amount. *Med Sci Sports Exerc* 49:975–982
- Black J (1979) The painlessness of the long distance runner. *The Medical journal of Australia*
- Bogdanov VB, Viganò A, Noirhomme Q, Bogdanova OV, Guy N, Laureys S, Renshaw PF, Dallel R, Phillips C, Schoenen J (2015) Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects. *Behav Brain Res* 281:187–198
- Bouwense SA, Ahmed Ali U, Broek RP ten, Issa Y, van Eijck CH, Wilder-Smith OH, van Goor H (2013) Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 100:1797–1804
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10:287–333
- Burrows NJ, Booth J, Sturnieks DL, Barry BK (2014) Acute resistance exercise and pressure pain sensitivity in knee osteoarthritis: a randomised crossover trial. *Osteoarthr Cartil* 22:407–414
- Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P (2010) Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache. *Headache* 50:403–412

- Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST (1999) Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 46:872–877
- Corrêa JB, Costa LOP, Oliveira NTB de, Sluka KA, Liebano RE (2015) Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic non-specific low back pain: a case-control study. *Exp Brain Res* 233:2391–2399
- Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, Hansson P, Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Attal N, Baron R, Brell J et al (2016) Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *PAIN* 157:1851–1871
- Ellingson LD, Koltyn KF, Kim J-S, Cook DB (2014) Does exercise induce hypoalgesia through conditioned pain modulation? *Psychophysiology* 51:267–276
- Fingleton C, Smart KM, Doody CM (2017) Exercise-induced Hypoalgesia in People With Knee Osteoarthritis With Normal and Abnormal Conditioned Pain Modulation. *Clin J Pain* 33:395–404
- Flood A, Waddington G, Thompson K, Cathcart S (2017) Increased conditioned pain modulation in athletes. *J Sports Sci* 35:1066–1072
- Focht BC, Koltyn KF (2009) Alterations in pain perception after resistance exercise performed in the morning and evening. *J Strength Cond Res* 23:891–897
- Gajsar H, Nahrwold K, Titze C, Hasenbring MI, Vaegter HB (2018) Exercise does not produce hypoalgesia when performed immediately after a painful stimulus. *Scandinavian Journal of Pain* 18:311–320
- Gajsar H, Titze C, Hasenbring MI, Vaegter HB (2017) Isometric Back Exercise Has Different Effect on Pressure Pain Thresholds in Healthy Men and Women. *Pain Med* 18:917–923
- Geva N, Defrin R (2013) Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *PAIN* 154:2317–2323
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L (2014) *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms & Implications*. IASP Press
- Graven-Nielsen T, Babenko V, Svensson P, Arendt-Nielsen L (1998) Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain Research* 787:203–210

- Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL (2012) Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum* 64:2907–2916
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M (2000) Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 93:409–417
- Handwerker HO, Schaible H-G (2006) Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt F, Schaible H-G (Hrsg) *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 229–242
- Heymen S, Maixner W, Whitehead WE, Klatzkin RR, Mechlin B, Light KC (2010) Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. *Clin J Pain* 26:104–109
- Hoeger Bement MK, DiCapo J, Rasiarmos R, Hunter SK (2008) Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 40:1880–1889
- Hoeger Bement MK, Rasiarmos RL, DiCapo JM, Lewis A, Keller ML, Harkins AL, Hunter SK (2009) The role of the menstrual cycle phase in pain perception before and after an isometric fatiguing contraction. *Eur J Appl Physiol* 106:105–112
- Hoeger Bement MK, Weyer A, Hartley S, Drewek B, Harkins AL, Hunter SK (2011) Pain perception after isometric exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 92:89–95
- Hoffman MD, Shepanski MA, Ruble SB, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS (2004) Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. *Arch Phys Med Rehabil* 85:1183–1187
- Honigman L, Yarnitsky D, Sprecher E, Weissman-Fogel I (2013) Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia. *Exp Brain Res* 228:493–501
- Jensen K, Andersen HØ, Olesen J, Lindblom U (1986) Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *PAIN* 25:313–323

- Jones MD, Booth J, Taylor JL, Barry BK (2016) Limited Association Between Aerobic Fitness and Pain in Healthy Individuals: A Cross-Sectional Study. *Pain Med* 17:1799–1808
- Kadetoff D, Kosek E (2007) The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain* 11:39–47
- Keay KA, Bandler R (1993) Deep and superficial noxious stimulation increases Fos-like immunoreactivity in different regions of the midbrain periaqueductal grey of the rat. *Neurosci Lett* 154:23–26
- Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (2009) *Physiologie*. Georg Thieme Verlag
- Koltyn KF (2000) Analgesia Following Exercise. *Sports Medicine* 29:85–98
- Koltyn KF (2002) Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise. *Sports Medicine* 32:477–487
- Koltyn KF, Garvin AW, Gardiner RL, Nelson TF (1996) Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc*
- Koltyn KF, Umeda M (2007) Contralateral attenuation of pain after short-duration submaximal isometric exercise. *J Pain* 8:887–892
- Koltyn, Kelli F., M. R. Trine, A. J. Stegner, D. A. Tobar (2001) Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. *Med Sci Sports Exerc*:282–290
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P (1996) Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *PAIN* 64:415–423
- Kosek E, Lundberg L (2003) Segmental and plurisegmental modulation of pressure pain thresholds during static muscle contractions in healthy individuals. *European Journal of Pain* 7:251–258
- Kosek E, Ordeberg G (2000) Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *PAIN* 88:69–78
- Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ (1981) Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. *J Comp Neurol* 198:137–154

- Kuppens K, Feijen S, Roussel N, Nijs J, Cras P, van Wilgen P, Struyf F (2019) Training volume is associated with pain sensitivity, but not with endogenous pain modulation, in competitive swimmers. *Phys Ther Sport* 37:150–156
- Lanefelt SV, Mélo-Gómez M, Chizari M, Krsek M, Christidis N, Kosek E, Ernberg M (2019) Tooth Clenching Until Exhaustion Evokes Exercise-Induced Hypoalgesia in Healthy Persons and in Patients with Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache* 33:14–24
- Lang Florian LP (2007) *Basiswissen Physiologie*. Springer-Verlag
- Lannersten L, Kosek E (2010) Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. *PAIN* 151:77–86
- Laulin J-P, Maurette P, Corcuff J-B, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G (2002) The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 94:1263-9, table of contents
- Law LF, Sluka KA (2017) How does physical activity modulate pain? *PAIN* 158:369–370
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-m (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *PAIN* 6:305–327
- Lemley KJ, Drewek B, Hunter SK, Hoeger Bement MK (2014) Pain relief after isometric exercise is not task-dependent in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 46:185–191
- Lemley KJ, Hunter SK, Bement MKH (2015) Conditioned pain modulation predicts exercise-induced hypoalgesia in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 47:176–184
- Lima D (2008) *Ascending Pathways: Anatomy and Physiology The Senses: A Comprehensive Reference*. Elsevier, 477–526
- Löfgren M, Opava CH, Demmelmaier I, Fridén C, Lundberg IE, Nordgren B, Kosek E (2018) Pain sensitivity at rest and during muscle contraction in persons with rheumatoid arthritis: a substudy within the Physical Activity in Rheumatoid Arthritis 2010 study. *Arthritis Res Ther* 20:48

- Mannerkorpi K, Henriksson C (2007) Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:513–534
- Meeus M, Hermans L, Ickmans K, Struyf F, van Cauwenbergh D, Bronckaerts L, Clerck LS de, Moorken G, Hans G, Grosemans S, Nijs J (2015) Endogenous pain modulation in response to exercise in patients with rheumatoid arthritis, patients with chronic fatigue syndrome and comorbid fibromyalgia, and healthy controls: a double-blind randomized controlled trial. *Pain Pract* 15:98–106
- Meeus M, Roussel NA, Truijen S, Nijs J (2010) Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 42:884–890
- Mense S (1988) Verhalten von Nozizeptoren im normalen und entzündeten Muskel. In: Spintge R, Droh R (Hrsg) *Schmerz und Sport*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 199–206
- Merskey H (1986) Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *PAIN*:226
- Messlinger K (1997) Was ist ein Nozizeptor? *Anaesthesist* 46:142–153
- Micalos PS, Arendt-Nielsen L (2016) Differential pain response at local and remote muscle sites following aerobic cycling exercise at mild and moderate intensity. *Springerplus* 5:91
- Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* 66:355–474
- Misra G, Paris TA, Archer DB, Coombes SA (2014) Dose-response effect of isometric force production on the perception of pain. *PLoS ONE* 9:e88105
- Moont R, Crispel Y, Lev R, Pud D, Yarnitsky D (2011) Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *PAIN* 152:1469–1477
- Müller-Schwefe G, Morlion B, Ahlbeck K, Alon E, Coaccioli S, Coluzzi F, Huygen F, Jaksch W, Kalso E, Kocot-Kępska M, Kress H-G, Mangas AC et al (2017) Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms. *Curr Med Res Opin* 33:1199–1210

- Nahman-Averbuch H, Martucci KT, Granovsky Y, Weissman-Fogel I, Yarnitsky D, Coghill RC (2014) Distinct brain mechanisms support spatial vs temporal filtering of nociceptive information. *PAIN* 155:2491–2501
- Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL (2012) A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain* 13:1139–1150
- Naugle KM, Naugle KE, Fillingim RB, Samuels B, Riley JL (2014) Intensity thresholds for aerobic exercise-induced hypoalgesia. *Med Sci Sports Exerc* 46:817–825
- Naugle KM, Naugle KE, Riley JL (2016) Reduced Modulation of Pain in Older Adults After Isometric and Aerobic Exercise. *J Pain* 17:719–728
- Naugle KM, Riley JL (2014) Self-reported physical activity predicts pain inhibitory and facilitatory function. *Med Sci Sports Exerc* 46:622–629
- Newcomb LW, Koltyn KF, Morgan WP, Cook DB (2011) Influence of preferred versus prescribed exercise on pain in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc* 43:1106–1113
- Nielsen LA, Henriksson KG (2007) Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:465–480
- Nir R-R, Sinai A, Moont R, Harari E, Yarnitsky D (2012) Tonic pain and continuous EEG: prediction of subjective pain perception by alpha-1 power during stimulation and at rest. *Clin Neurophysiol* 123:605–612
- Ohlman T, Miller L, Naugle KE, Naugle KM (2018) Physical Activity Levels Predict Exercise-induced Hypoalgesia in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc* 50:2101–2109
- Øktedalen O, Solberg EE, Haugen AH, Opstad PK (2001) The influence of physical and mental training on plasma beta-endorphin level and pain perception after intensive physical exercise. *Stress and Health* 17:121–127
- Olgart L (2015) General considerations - from acute to chronic pain. *Tandlaegebladet*
- Oono Y, Nie H, Matos RL, Wang K, Arendt-Nielsen L (2011) The inter- and intra-individual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scandinavian Journal of Pain* 2:162–169

- Ossipov MH, Morimura K, Porreca F (2014) Descending pain modulation and chronicification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 8:143–151
- Paul-Savoie E, Marchand S, Morin M, Bourgault P, Brisette N, Rattanavong V, Cloutier C, Bissonnette A, Potvin S (2012) Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *Open Rheumatol J* 6:296–302
- Perl ER (2007) Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 8:71–80
- Petersen KK, McPhee ME, Hoegh MS, Graven-Nielsen T (2019) Assessment of conditioned pain modulation in healthy participants and patients with chronic pain: manifestations and implications for pain progression. *Curr Opin Support Palliat Care* 13:99–106
- Peterson JA, Schubert DJ, Campbell J, Bembem MG, Black CD (2019) Endogenous Pain Inhibitory Function: Endurance-Trained Athletes vs Active Controls. *Pain Med* 20:1822–1830
- Piché M, Arsenault M, Rainville P (2009) Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 29:14236–14246
- Price DD (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288:1769–1772
- Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D (2009) The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *PAIN* 144:16–19
- Pud D, Sprecher E, Yarnitsky D (2005) Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 380:209–213
- Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D (2008) Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *PAIN* 139:431–438
- Riley JL, Cruz-Almeida Y, Staud R, Fillingim RB (2020) Age does not affect sex effect of conditioned pain modulation of pressure and thermal pain across 2 conditioning stimuli. *Pain Rep* 5:e796
- Riley JL, King CD, Wong F, Fillingim RB, Mauderli AP (2010) Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *PAIN* 150:153–160
- Scheef L, Daamen M, Boecker H (2011) Neuroimaging in Exercise Sciences. *Fortschr Röntgenstr* 183

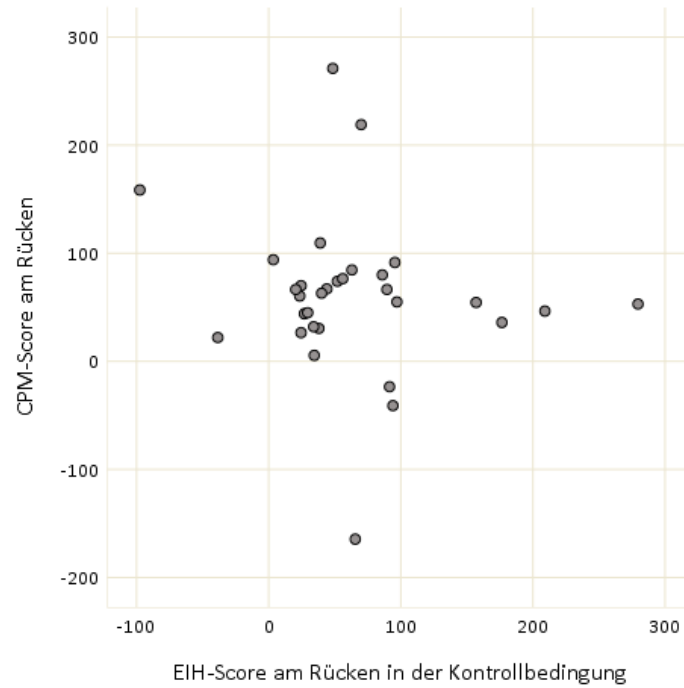
- Smith A, Ritchie C, Pedler A, McCamley K, Roberts K, Sterling M (2017) Exercise induced hypoalgesia is elicited by isometric, but not aerobic exercise in individuals with chronic whiplash associated disorders. *Scandinavian Journal of Pain* 15:14–21
- Sprenger C, Bingel U, Büchel C (2011) Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *PAIN* 152:428–439
- Sternberg WF, Bokar C, Kass L, Alboyadjian A, Gracely RH (2001) Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition. *J Pain* 2:65–74
- Stolzman S, Danduran M, Hunter SK, Bement MH (2015) Pain Response after Maximal Aerobic Exercise in Adolescents across Weight Status. *Med Sci Sports Exerc* 47:2431–2440
- Swain DP, Abernathy KS, Smith CS, Lee SJ, Bunn SA (1994) Target heart rates for the development of cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc*:112–116
- Tesarz J, Gerhardt A, Schommer K, Treede R-D, Eich W (2013) Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. *PAIN* 154:1022–1029
- Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W (2012) Pain perception in athletes compared to normally active controls: a systematic review with meta-analysis. *PAIN* 153:1253–1262
- Treede RD, Apkarian AV (2008) Nociceptive Processing in the Cerebral Cortex The Senses: A Comprehensive Reference. Elsevier, 669–697
- Treede R-D (2013) Entstehung der Schmerzchronifizierung. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (Hrsg) *Praktische Schmerzmedizin*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 3–13
- Umeda M, Newcomb LW, Ellingson LD, Koltyn KF (2010) Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women. *Biol Psychol* 85:90–96
- Vaegter HB, Graven-Nielsen T (2016) Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *PAIN* 157:1480–1488

- Vaegter HB, Handberg G, Emmeluth C, Graven-Nielsen T (2017) Preoperative Hypoalgesia After Cold Pressor Test and Aerobic Exercise is Associated With Pain Relief 6 Months After Total Knee Replacement. *Clin J Pain* 33:475–484
- Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T (2014) Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *PAIN* 155:158–167
- Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T (2015a) Isometric exercises reduce temporal summation of pressure pain in humans. *Eur J Pain* 19:973–983
- Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T, Edwards R (2015b) Hypoalgesia After Exercise and Cold Pressor Test are Reduced in Chronic Musculoskeletal Pain Patients with High Pain Sensitivity. *Clin J Pain*
- Vaegter HB, Handberg G, Jørgensen MN, Kinly A, Graven-Nielsen T (2015c) Aerobic exercise and cold pressor test induce hypoalgesia in active and inactive men and women. *Pain Med* 16:923–933
- Valencia C, Kindler LL, Fillingim RB, George SZ (2013) Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskelet Disord* 14:182
- Vierck CJ, Staud R, Price DD, Cannon RL, Mauderli AP, Martin AD (2001) The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2:334–344
- Vo L, Drummond PD (2014) Analgesia to pressure-pain develops in the ipsilateral forehead after high- and low-frequency electrical stimulation of the forearm. *Exp Brain Res* 232:685–693
- Washington LL, Gibson SJ, Helme RD (2000) Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *PAIN* 89:89–96
- Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkko A (2004) Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 53:1595–1601
- Williams ACdC, Craig KD (2016) Updating the definition of pain. *PAIN* 157:2420–2423

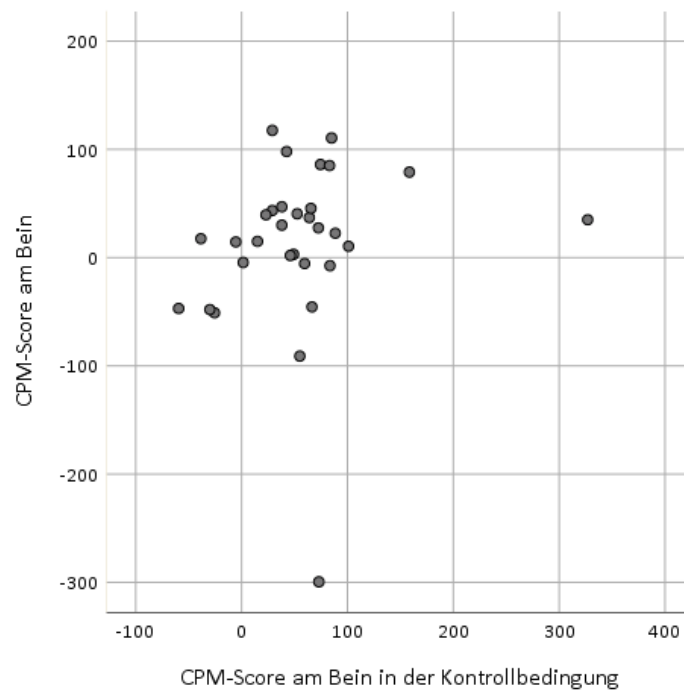
- Willweber-Strumpf A, Zenz M, Bartz D (2000) Epidemiologie chronischer Schmerzen. *Der Schmerz* 14:84–91
- Woolf CJ (2007) Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology* 106:864–867
- Yarnitsky D (2010) Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 23:611–615
- Yarnitsky D (2015) Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *PAIN* 156 Suppl 1:31
- Zheng Z, Wang K, Yao D, Xue CCL, Arendt-Nielsen L (2014) Adaptability to pain is associated with potency of local pain inhibition, but not conditioned pain modulation: a healthy human study. *PAIN* 155:968–976

8 Anhang

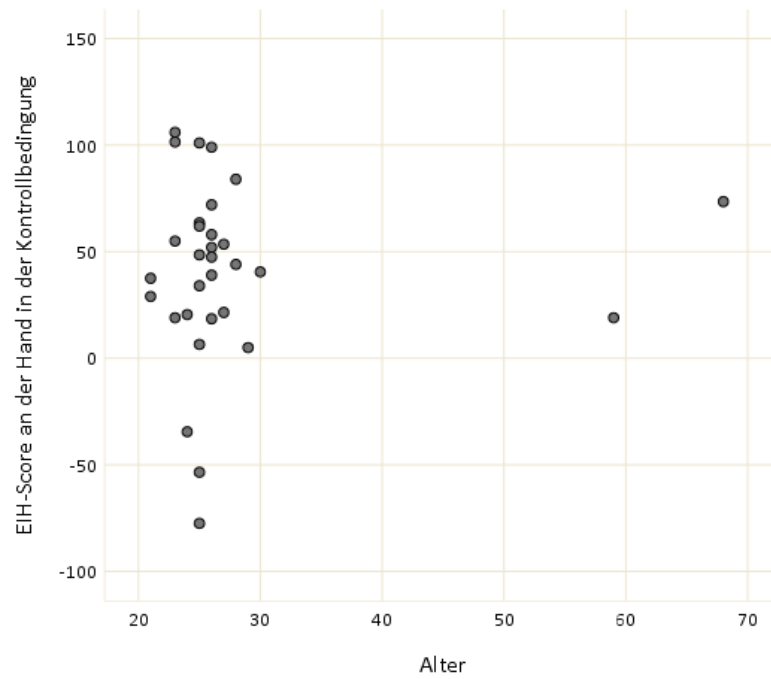
8.1 Diagramme



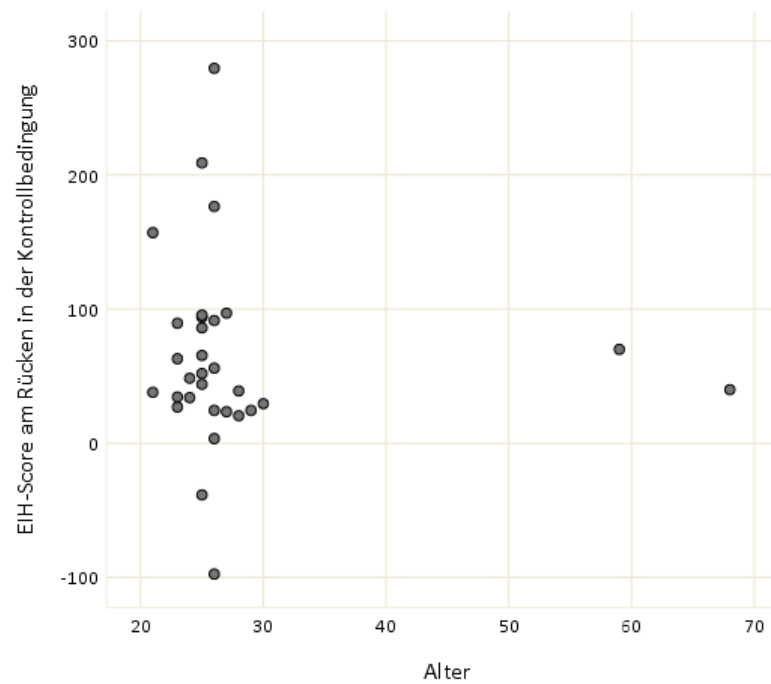
A1: Streudiagramm mit dem EIH-Score am Rücken in der Kontrollbedingung auf der x-Achse und dem CPM-Score am Rücken auf der y-Achse.



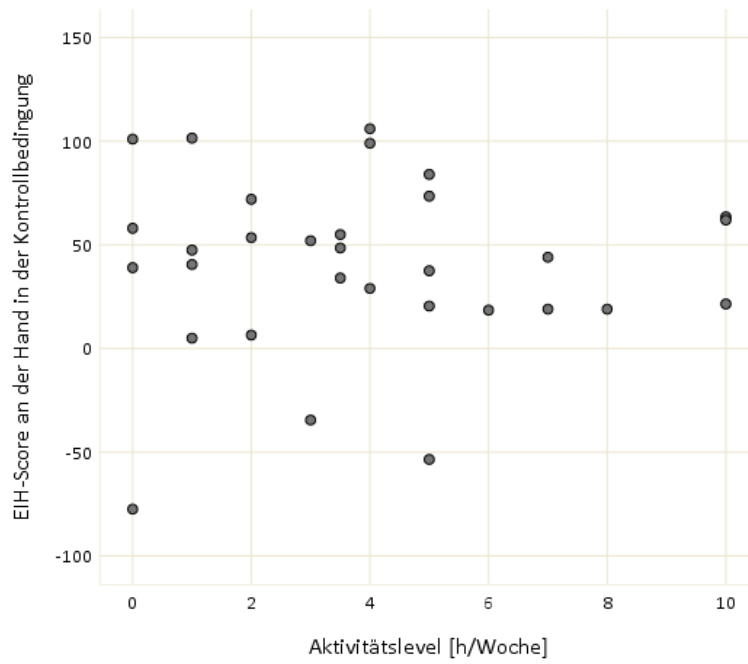
A2: Streudiagramm mit dem EIH-Score am Bein in der Kontrollbedingung auf der x-Achse und dem CPM-Score am Bein auf der y-Achse.



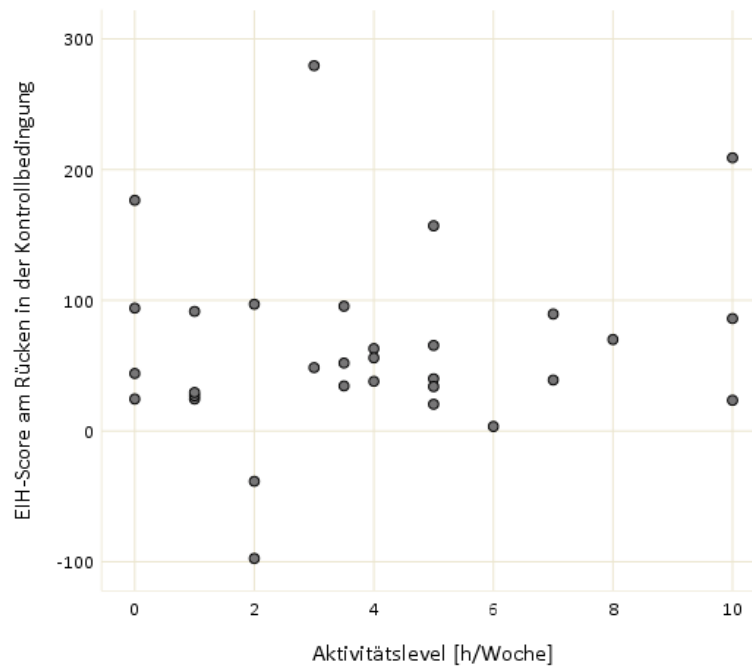
A3: Streudiagramm mit dem Alter auf der x-Achse und dem EIH-Score an der Hand in der Kontrollbedingung auf der y-Achse.



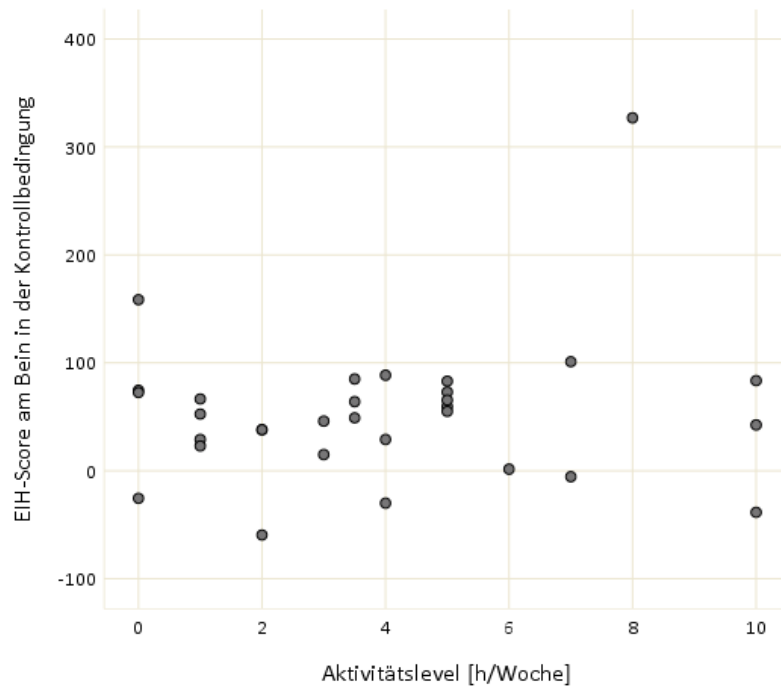
A4: Streudiagramm mit dem Alter auf der x-Achse und dem EIH-Score am Rücken in der Kontrollbedingung auf der y-Achse.



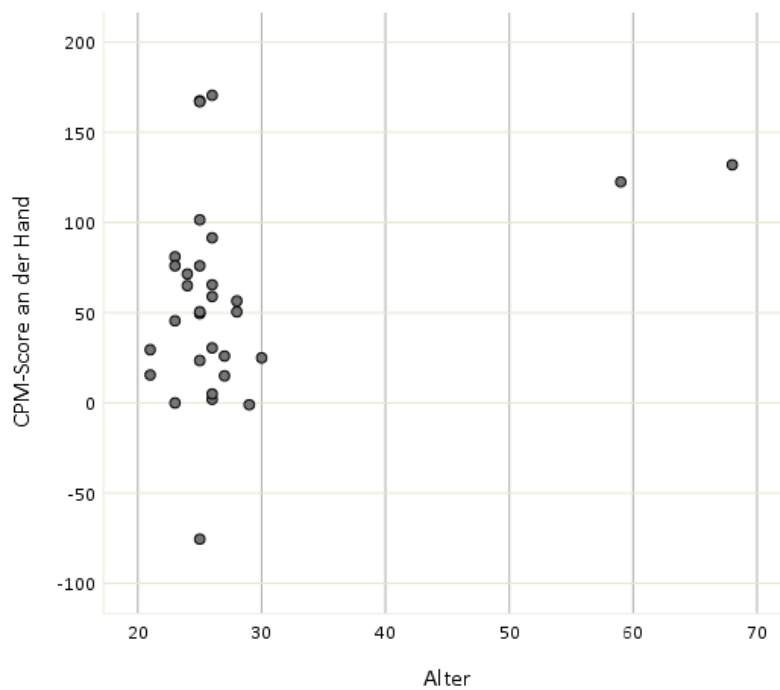
A5: Streudiagramm mit dem Aktivitätslevel [h/Woche] auf der x-Achse und dem EIH-Score an der Hand in der Kontrollbedingung auf der y-Achse.



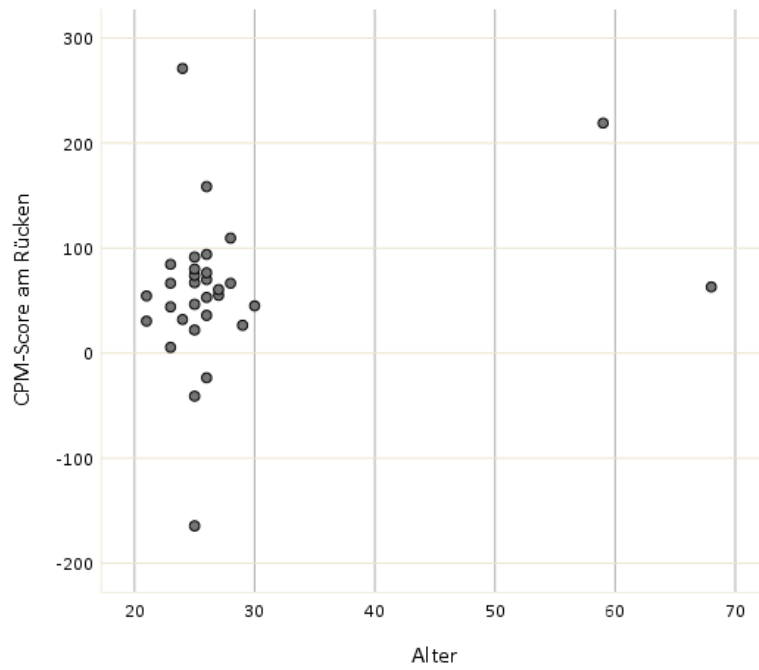
A6: Streudiagramm mit dem Aktivitätslevel [h/Woche] auf der x-Achse und dem EIH-Score am Rücken in der Kontrollbedingung auf der y-Achse

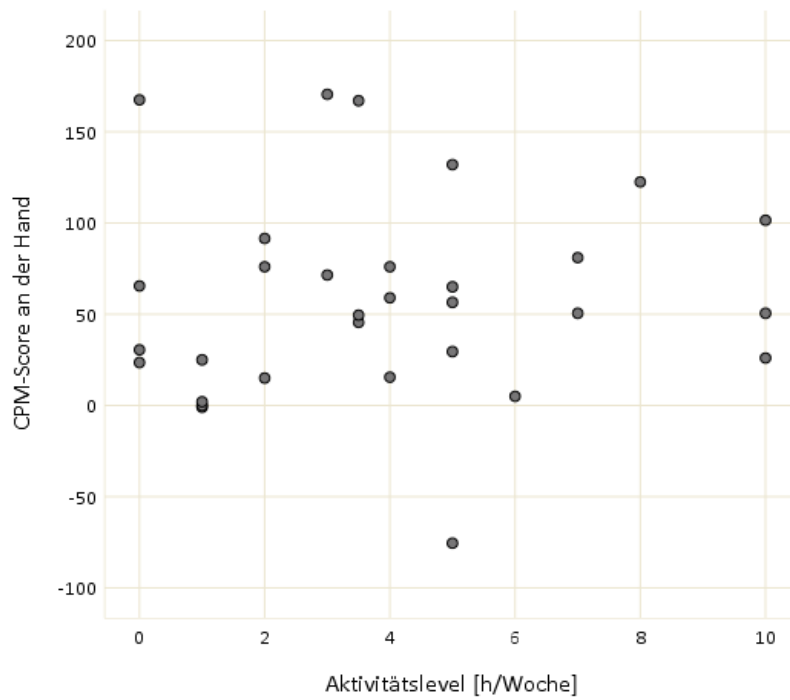


A7: Streudiagramm mit dem Aktivitätslevel [h/Woche] auf der x-Achse und dem EIH-Score am Bein in der Kontrollbedingung auf der y-Achse

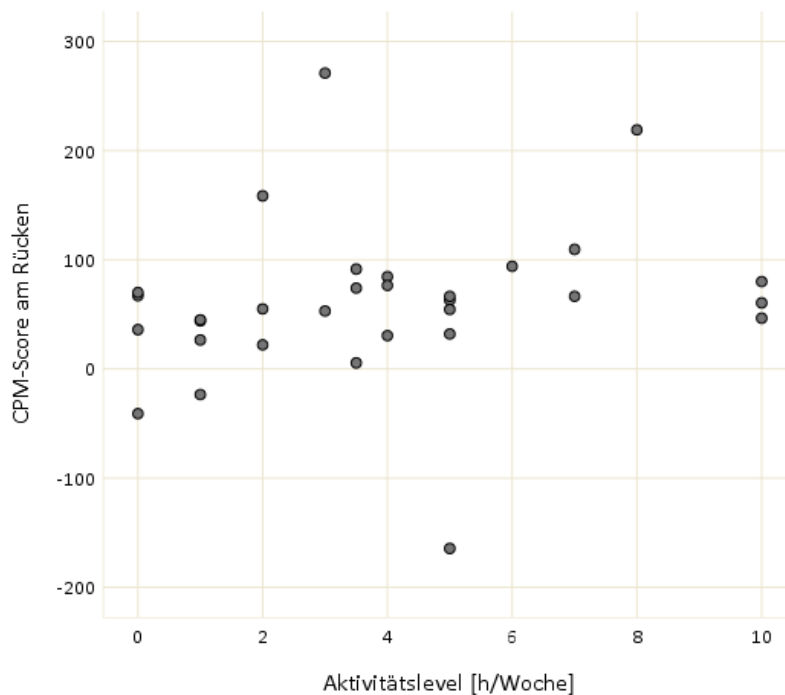


A8: Streudiagramm mit dem Alter auf der x-Achse und dem CPM-Score an der Hand auf der y-Achse

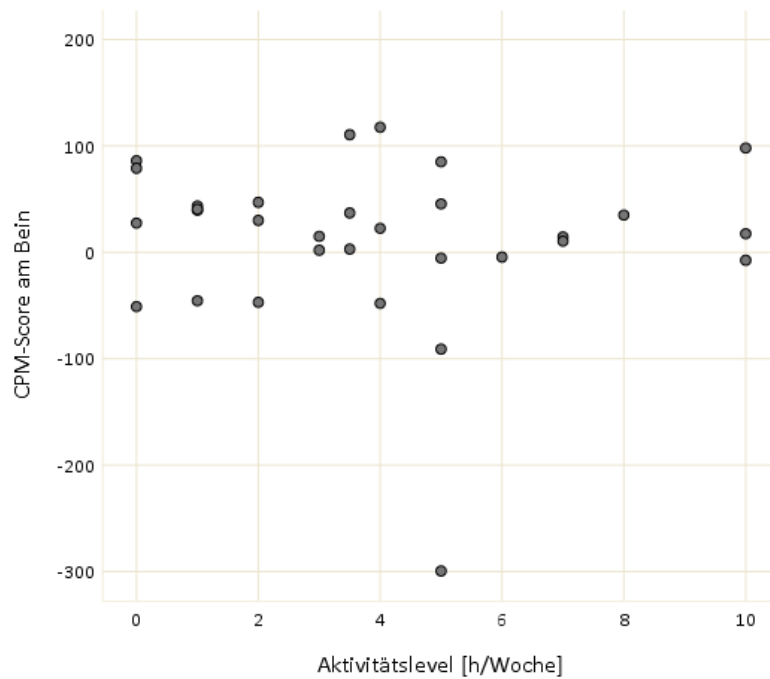




A11: Streudiagramm mit dem Aktivitätslevel [h/Woche] auf der x-Achse und dem CPM-Score an der Hand auf der y-Achse



A12: Streudiagramm mit dem Aktivitätslevel [h/Woche] auf der x-Achse und dem CPM-Score am Rücken auf der y-Achse



A13: Streudiagramm mit dem Aktivitätslevel [h/Woche] auf der x-Achse und dem CPM-Score am Bein auf der y-Achse

8.2 Telefonscreening

[Ausschlusskriterien sind *kursiv* markiert]

VP Nr.:

Name:

Email:

Telefon:

Alter:

Gewicht in kg:

Größe in cm:

BMI:

Geschlecht: männlich weiblich

Testzeit:

T01: Im Rahmen der Studie sind wir leider an bestimmte Tageszeiten gebunden, weshalb wir die Testungen nur spätnachmittags/abends ab frühestens 17 Uhr durchführen können. Wäre ein Termin in diesem Zeitfenster prinzipiell für Sie möglich?

nein

ja

Fragen für ALLE VPn:

Instruktion: Bestimmte Erkrankungen können die körperliche Belastbarkeit beeinflussen. Um sicherzugehen, dass Sie bedenkenlos an der Studie teilnehmen können, würde ich Ihnen nun einige private Fragen zu Ihren Lebensumständen und Ihrer Gesundheit stellen. Sind Sie damit einverstanden?

F01: Trinken Sie Alkohol?

nein ja

Wie häufig?

F02: Nehmen Sie Rauschmittel zu sich oder haben Sie schon einmal Rauschmittel zu sich genommen?

nein ja *(regelmäßiger Drogenkonsum ist ein Ausschlusskriterium; im Zweifelsfall Rücksprache halten)*

Welche und wie häufig?

F03: Waren Sie oder sind Sie in psychotherapeutischer, psychiatrischer oder nervenärztlicher Behandlung?

nein ja

Falls „ja“: Ist die Behandlung bereits abgeschlossen? nein ja

Falls die Behandlung abgeschlossen ist: Wie viele Jahre liegt die Behandlung mittlerweile zurück?

Welche Diagnose hatten Sie? **(ggf. Rücksprache halten)**

Wenn Proband die Diagnose nicht kennt: Weswegen wurden Sie behandelt? **(Beispiele nennen:** Ging es z.B. eher in Richtung Ängste oder depressive Stimmung?)

[Eine Anpassungsstörung ist eher eine „mildere“ Diagnose. Hier nachfragen:

- 1.) *In welche Richtung gingen Ihre Symptome?*
- 2.) *Gab es einen bestimmten Anlass für Ihre Symptome?*

3.) *Hatte der behandelnde Therapeut/Arzt etwas dazu gesagt, wieso die Diagnose zustande gekommen ist? Haben z.B. eine spätere Verbeamtung oder eine private Krankenversicherung eine Rolle gespielt?]*

Chronische Krankheiten:

F04: Leiden Sie an einer kardiovaskulären Erkrankung (z.B. Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt)?

nein ja

Welche? Medikation?

F05: Leiden Sie an einer chronischen Schmerzerkrankung (z.B. Fibromyalgie, chronische Rücken- oder Kopfschmerzen)?

nein ja

Welche? Dauer? Medikation?

F06: Leiden Sie an einer neurologischen Erkrankung (z.B. Schlaganfälle, Epilepsie, multiple Sklerose)?

nein ja

Welche? Medikation?

VP informieren:

Am Tag vor den Testungen:	Am Tag der Testung selbst:
- keinen Sport treiben	- keinen Sport treiben
	- kein Koffein zu sich nehmen
	- keinen Alkohol trinken
	- kein Nikotin zu sich nehmen
	- generell keine Drogen einnehmen

Außerdem beachten:

- Bitte im Falle einer Krankheit, auch einer Erkältung oder Medikamenteneinnahme, vorher abmelden!
- Falls Termin nicht eingehalten werden kann oder verschoben werden soll, bitte rechtzeitig Bescheid sagen!

Bitte mitbringen:

- Sportschuhe
- eine kurze Sporthose

8.3 Fragebogen zur Händigkeit

Im Rahmen der Studie ist es für uns außerdem wichtig zu wissen, welche Hand Ihre dominante Hand ist. Ich werde Ihnen nun einige Tätigkeiten oder Objekte nennen. Bitte geben Sie dann an, ob Sie die linke oder rechte Hand hierfür gebrauchen. (Instruktion: „+“ in die jeweilige Spalte eintragen)

Ist Ihre Präferenz für die linke/rechte Hand so stark, dass Sie niemals versucht haben, die andere Hand zu gebrauchen? (Instruktion: „++“ in die jeweilige Spalte eintragen)

(Instruktion: Nur wenn VP wirklich unentschlossen ist, ein „+“ in beide Kästchen eintragen. Einige von den nachfolgenden Aktivitäten erfordern beide Hände. In diesem Fall steht der Teil der Aufgabe in Klammern, für den die Handpräferenz gesucht ist.)

		Links	Rechts
H01	Schreiben		
H02	Zeichnen		
H03	Werfen		
H04	Schere		
H05	Zahnbürste		
H06	Messer (ohne Gabel)		

H07	Löffel		
H08	Besen (oberste Hand)		
H09	Streichholz anzünden (Streichholz)		
H10	Dose öffnen (Deckel)		

8.4 Allgemeine Informationen für Teilnehmer*innen

Sehr geehrte Teilnehmer und Teilnehmerinnen,

wir laden Sie ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung dieser Untersuchung ist jedoch, dass Sie Ihr schriftliches Einverständnis erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text zur Aufklärung sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen, wenn etwas unklar geblieben ist.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur dann, wenn...

- ... Art und Ablauf der Untersuchung für Sie ausreichend erklärt und nachvollziehbar sind,
- ... Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- ... Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Diese Untersuchung, die Probandeninformation und die Einwilligungserklärung wurden von der zuständigen Ethikkommission geprüft und zugelassen.

Ziele und Hintergrund der Studie

In diesem Experiment sollen die Auswirkungen von Bewegung und Gegensmerz auf die Schmerzwahrnehmung untersucht und zueinander in Bezug gebracht werden. Dazu werden sowohl eine dynamische Bewegungsübung (Fahren auf einem Fahrradergometer) als auch ein Kälte-Drucktest durchgeführt.

Voraussetzungen

Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie nicht an

- einer akuten (seit 14 Tagen bestehenden) oder chronischen (seit sechs Monaten bestehenden) Schmerzsymptomatik,
- psychischen oder neurologischen Erkrankungen sowie
- Herz- oder Gefäßerkrankungen (z.B. Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck) leiden.

Dauer

Die Untersuchung wird an zwei Tagen stattfinden. Die Dauer der Einzeluntersuchungen liegt jeweils bei einer Stunde. Durchgeführt wird die Studie in den Räumen der Medizinischen Fakultät von instruierten Untersuchungsleitern. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie die Termine einhalten. Diese Termine, einschließlich der Anweisungen der Studienleiter, sind von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Studie.

Ablauf

An beiden Untersuchungstagen werden Sie eine dynamische Bewegungsübung durchführen. Sowohl vor als auch nach der Bewegungsübung wird Ihre aktuelle Schmerzwahrnehmung erfasst (siehe unten). Nach jeder Schmerzmessung wird außerdem Ihr Blutdruck gemessen.

Da wir zudem den Einfluss eines zusätzlich applizierten, schmerzhaften Reizes untersuchen wollen, werden Sie an einem der beiden Untersuchungstage vor der Bewegungsübung einen Kälte-Drucktest (siehe unten) durchführen. Vor dem Test wird ebenfalls Ihre aktuelle Schmerzwahrnehmung erfasst.

Abschließend erhalten Sie Fragebögen zu Gedanken und Gefühlen, die Sie ausfüllen sollen.

- Bestimmung der Schmerzwahrnehmung:
Die Messung der Schmerzwahrnehmung findet jeweils dreimal vor und zweimal nach jeder Übung statt. Mittels eines Druckalgometers (einem breiten

Metallstift) wird sowohl in der Handinnenfläche und an der Oberschenkelrückseite als auch am Rücken Druck ausgeübt, bis Sie erstmals einen leichten Schmerz wahrnehmen. Diese Druckintensität wird als sogenannte Schmerzschwelle bezeichnet. Das Verfahren ist im Forschungsbereich sehr gut erprobt, mit lediglich minimalem Schmerzempfinden verbunden und völlig ungefährlich.

- **Bewegungsübung:**

Bei der dynamischen Bewegung handelt es sich um das Fahren auf einem Fahrradergometer. Während der Untersuchung sollen Sie für die Dauer von 15 Minuten in einer bestimmten Intensität auf dem Fahrradergometer fahren.

- **Kälte-Drucktest:**

Für den Kälte-Drucktest wird ein Eiswasserbad mit 2°C vorbereitet. Sie werden gebeten Ihre Hand für 2min in dieses Wasserbad zu legen. Kurz vor Beenden des Tests sollen Sie zusätzlich Ihr aktuelles Schmerzempfinden anhand einer Schmerzskala einschätzen.

Da die Schmerzschwelle auch an der Oberschenkelrückseite erfasst werden soll, bitten wir Sie, eine kurze Sporthose zu beiden Terminen mitzubringen.

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Mit freundlichen Grüßen

8.5 Einverständniserklärung

Bitte nehmen Sie des Weiteren folgende Informationen zur Kenntnis:

- Sie haben jederzeit die Möglichkeit, das Experiment ohne Angaben von Gründen zu beenden, ohne, dass sich daraus negative Folgen für Sie ergeben.
- Die Daten, die in diesem Experiment erfasst werden, werden anonymisiert in einer wissenschaftlichen Studie ausgewertet. Während der Auswertung der anonymisierten Daten wird die Zuordnung zu personenbezogenen Daten

möglich sein. Nach Beendigung des Projektes werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Sie können die Speicherung der von Ihnen erfassten Daten jederzeit widerrufen.

- Die Anfahrtswege zum Experiment sind nicht durch die Projektleitung versichert.
- Während der Untersuchung werden Sie keinen Gefahren oder Risiken ausgesetzt. Alle durchgeführten Aufgaben werden unter kontrollierten Bedingungen und unter ständiger Aufsicht von geschulten Untersuchungsleitern durchgeführt. Die verwendeten Methoden wurden bereits in anderen Studien angewendet, wissenschaftlich untersucht und für völlig unbedenklich befunden.

Name, Vorname:

Alter: Geschlecht: m..... w.....

Probanden-ID:

Hiermit erkläre ich, dass meine Teilnahme am Experiment freiwillig erfolgt und von mir jederzeit ohne die Angabe von Gründen abgebrochen werden kann.

Ich wurde über die Speicherung meiner personenbezogenen Daten aufgeklärt.

Ich habe zur Kenntnis genommen, dass die Anfahrtswege zum Experiment nicht durch die Projektleitung versichert sind.

.....

.....

Ort, Datum

Unterschrift des Teilnehmers

9 Danksagung

Vor allem danke ich meiner Doktormutter Prof. Dr. Monika I. Hasenbring für die bedeutende Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation. Die angenehmen, konstruktiven Gespräche nicht nur während der Lab Meetings, die Aufnahme in ihr wunderbares Team zur wissenschaftlichen Zusammenarbeit und nicht zuletzt das mir entgegengebrachte Vertrauen während meiner gesamten Promotionszeit, haben einen großen Teil zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Mein herzlicher Dank gilt dem Korreferenten, der sich bereit erklärt hat, das zweite Gutachten zu übernehmen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Hannah Gajsar für die hervorragende Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Dissertation. Insbesondere die Weiterbildung im wissenschaftlichen Arbeiten und Schreiben, die zahlreichen, außerordentlich wertvollen Feedbacks, die gegenseitige Wertschätzung während unserer Zusammenarbeit und ihre kontinuierliche Motivation haben mich stets in meiner Arbeit ermutigt und waren mir eine große Hilfe.

Ich danke auch dem Team der Medizinischen Psychologie und Medizinischen Soziologie der Ruhr-Universität Bochum, speziell der Arbeitsgruppe „Mind and Pain in Motion“ für die kollegiale, freundliche Arbeitsatmosphäre. Vor allem danke ich Dr. Kerstin Konietzny, die mir als enge Freundin einen ersten Zugang zu dieser Arbeit geschaffen hat.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Probanden, die erst durch ihre uneigennütige Teilnahme an der Studie die Umsetzung des Projekts ermöglicht haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Familie für die grenzenlose, emotionale Unterstützung, Liebe und Motivation. Auch meinen Freunden danke ich für uneingeschränkten Rückhalt, auch in stressigen Arbeitsphasen.

PERSÖNLICHE DATEN

Katharina Nahrwold	Name
10.07.1990	Geburtstag
Deutsch	Staatsangehörigkeit
Ledig	Familienstand

BERUFLICHER WERDEGANG

Assistenzärztin in der Weiterbildung in der Kinderklinik
Agaplesion Allgemeines Krankenhaus Hagen seit November 2017

PRAKTISCHES JAHR

PJ-Studentin in der Kinderklinik
Agaplesion Allgemeines Krankenhaus Hagen 12.2016 – 04.2017

PJ-Studentin in der Allgemein- und Viszeralchirurgie
Agaplesion Allgemeines Krankenhaus Hagen 09.2016 – 12.2016

PJ-Studentin in der Medizinischen Klinik
Knappschaftskrankenhaus Bochum 05.2016 – 09.2016

PRAKTIKA UND FAMULATUREN

Famulantin in der
Praxis Dr. Standke (Bochum) – Kinderchirurgie 03.2015

Praktikantin in der
Praxis Seeliger (Bochum) – Innere Medizin 02.2015

Famulantin im
St. Elisabeth-Hospital Bochum – Neonatologie 09.2014

Famulantin in der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln – Pädiatrie	07.2014 – 08.2014
Famulantin im Kantonsspital St. Gallen (CH) – Neurochirurgie	02.2014 – 03.2014
Famulantin in der Kinderarztpraxis Dr. Dönig & Dr. Kling (Bochum)	07.2013 – 08.2013
Pflegepraktikantin in der Klinik Blankenstein	07.2010 – 09.2010
Pflegepraktikantin im Universitätsklinikum Bergmannsheil	03.2010 – 04.2010

NEBENTÄTIGKEITEN

Studentische Aushilfe im St. Maria-Hilf-Krankenhaus (Bochum) – Venenzentrum	01.2013 – 10.2017
Studentische Aushilfe in der Klinik Blankenstein	10.2010 – 01.2014

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Studienabschluss Ruhr-Universität Bochum	06.2017
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Ruhr-Universität Bochum	10.2015
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Ruhr-Universität Bochum	08.2012
Medizinstudentin des Studiums der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum	10.2009 – 06.2017
Schülerin mit Erhalt der Allgemeinen Hochschulreife am Heinrich-von-Kleist-Gymnasium Bochum	08.2000 – 06.2009

Austauschschülerin am
Goethe Institut Buenos Aires (Argentinien)

07.2006 – 09.2006

PUBLIKATIONEN

Hannah Gajsar, **Katharina Nahrwold**, Christina Titze,
Monika I. Hasenbring, Henrik B. Vaegter (2018). Exercise
does not produce hypoalgesia when performed
immediately after a painful stimulus. *Scand J Pain*

02.2018

MITGLIEDSCHAFTEN

Ärztchammer Westfalen – Lippe

seit 10.2017

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGKJ

seit 05.2019