

Mannheimer sozialwissenschaftliche Abschlussarbeiten, Nr 004/2007

**Chronische Schmerzen:  
Psychoendokrine Stressreaktion, Schmerzwahrnehmung  
und Komorbidität**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Sozialwissenschaften  
der Universität Mannheim

Vorgelegt von

Dipl.-Psych. Dagmar Baus

**Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Mannheim**

**Dekan:** Prof. Dr. Josef Brüderl

**Referent:** Prof. Dr. Rupert Hölzl

**Koreferentin:** Prof. Dr. Herta Flor

**Tag der Disputation:** 14.05.2007

## **Schriftenreihe: Mannheimer sozialwissenschaftliche Abschlussarbeiten**

### **Vorwort**

Die Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Mannheim bildet in den Fächern Politikwissenschaft, Soziologie, Psychologie und Erziehungswissenschaft qualifizierten Forschungs- und Führungsnachwuchs aus. Viele Abschlussarbeiten der Studierenden zeugen von dem hohen wissenschaftlichen Niveau der Mannheimer Ausbildungsinhalte, die insbesondere gekennzeichnet sind von der empirisch-analytischen Ausrichtung unter Betonung quantitativer Methoden.

Die Ergebnisse und Inhalte vieler dieser Arbeiten sind publikationswürdig. Aus diesem Grund bietet die Fakultät für Sozialwissenschaften ihren besten Absolventen die Möglichkeit, ihre Arbeiten einem breiteren Publikum zu präsentieren und hat hierfür diese Schriftenreihe ins Leben gerufen. Diese Schriftenreihe soll dazu beitragen, die wissenschaftlichen Ergebnisse der besten Abschlussarbeiten dem Fachpublikum zugänglich zu machen. Damit sind sie für weitere Untersuchungen verfügbar und können eventuell eine Grundlage für weitere Forschungen bieten.

In dieser Reihe werden nur Abschlussarbeiten veröffentlicht, die von beiden Gutachtern mit „sehr gut“ bewertet und für veröffentlichungswürdig befunden wurden.

Prof. Dr. Josef Brüderl  
Dekan der Fakultät für Sozialwissenschaften

*Für meine Eltern*

## **Vorwort**

Die vorliegende Arbeit entstand durch die Projektförderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 107 „Neuronale Plastizität und Lernprozesse in der Schmerzchronifizierung – Grundlagen, Prävention und Therapie“ (Projekt Ho 904/11-(1-4). Die dargestellte Studie ist Bestandteil des vierten Teilprojekts der Klinischen Forschergruppe mit dem Titel „Sensibilisierung, affektive Schmerzreaktion und Komorbidität bei muskuloskelettalen und viszeralen Schmerzen“ (Projektleitung: Prof. Dr. R. Hölzl), das eng mit einem durch die Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten, Mannheim, Geschäftsbereich Bildung und Organisationsentwicklung geförderten Anwendungsprojekt assoziiert ist.

Die Voraussetzungen dieser Arbeit wurden über unterschiedliche Vorarbeiten der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Hölzl geschaffen. Dazu gehört die Entwicklung der Mehrebenen-Diagnostik somatopsychischer Komorbidität (Hölzl et al. 2000), die in modifizierter Form für die Indexstörung der chronischen muskuloskelettalen Schmerzen in der vorliegenden Untersuchung herangezogen wurde. Weiterhin wurden für die Durchführung der Cortisolmessung und den damit verbundenen Tagebuchdaten die Arbeiten zur Entwicklung des Mannheimer Stress Kits (Bernhardt et al. 2005) aufgegriffen und auf die Anforderungen der Arbeit angepasst. Die Erhebungsmethoden und Paradigmen der experimentellen Schmerzmessung – die Duale Sensibilisierungsprozedur – wurden von PD Dr. Kleinböhl (1996) im Rahmen seiner Dissertation entwickelt und in der vorliegenden Arbeit einbezogen.

An vierter Stelle sind Vorarbeiten zu nennen, die in einem Betreuungsbetrieb der Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten unter Projektförderung derselben bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen durchgeführt wurden (Baus et al. 2003). Die vorliegende Arbeit entspricht hinsichtlich des Erhebungsablaufs und der Diagnostikbatterie weitgehend dem Vorgehen dieser Vorstudie.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben. Dabei gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer und Hauptreferenten der Dissertation Herrn Prof. Dr. Rupert Hölzl, der mich in jeder Phase der Arbeit konzeptuell und inhaltlich mit wertvollen Anregungen und Diskussionen unterstützte und mir ermöglichte, dass ich mich ganz der Dissertation widmen konnte, indem er mich von weiteren Arbeitsaufgaben befreite. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Dieter Kleinböhl bedanken, der mir insbesondere bei Auswertungsfragen immer helfend zur Seite stand. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Andreas

Möltner, der auf meine drängenden SAS-Fragen jederzeit eine hilfreiche Antwort hatte. Ebenfalls danke ich Frau Dr. Sylvia Schaller, Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Olbrich und Fr. Dr. Martina Rabuffetti-Lehle für Ihre kollegiale Unterstützung und Motivation sowie Ihr großes Interesse an meiner Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Annette Stolle, Frau Dr. Alexandra Bernhardt, Frau Dr. Ulrike Kiessling und Frau Dipl. Psych. Judith Leinweber für ihre aufbauende, kollegiale und freundschaftliche Unterstützung bedanken. Sehr hilfreich und motivierend waren die vielen fachlichen Diskussionen sowie die unermüdlichen Rückmeldungen von Frau Dr. Annette Stolle, Frau Dr. Alexandra Bernhardt zu meiner Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem noch den wissenschaftlichen Hilfskräften in L13, auf deren zuverlässige Hilfe und Unterstützung ich mich jederzeit verlassen konnte.

Bei meinem Lebensgefährten und meiner Familie möchte ich mich ebenfalls für den unterstützenden Zuspruch zu allen Phasen der Arbeit bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt nicht zuletzt meinen Studienteilnehmern, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Mannheim, den 19.02.2007

Dagmar Baus

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	I
Inhaltsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abbildungsverzeichnis .....	XIV
Abkürzungsverzeichnis .....	XVIII
1 Einleitung .....	1
2 Theoretischer Hintergrund .....	3
2.1 Chronische Schmerzen .....	3
2.1.1 Merkmale akuter und chronischer Schmerzen .....	3
2.1.2 Multidimensionalität des klinischen Schmerzgeschehens .....	5
2.1.3 Mechanismen der Schmerzchronifizierung.....	7
2.1.4 Indexstörung: Fibromyalgie .....	16
2.1.5 Indexstörung: Chronische Unspezifische Rückenschmerzen .....	20
2.1.6 Vergleich klinischer Schmerzmaße zwischen Patienten mit URS und FMS... ..	24
2.2 Experimentelle Schmerzreizung bei chronischen Schmerzpatienten.....	26
2.2.1 Relevanz experimenteller Schmerzparadigmen .....	26
2.2.2 Experimentelle Schmerzmaße bei Patienten mit Fibromyalgie .....	27
2.2.3 Experimentelle Schmerzmaße bei Patienten mit Rückenschmerzen .....	28
2.2.4 Vergleich experimenteller Schmerzparameter zwischen Patienten mit FMS und Patienten mit Rückenschmerzen .....	29
2.3 Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaßen .....	30
2.4 Stressanalgesie und Schmerzwahrnehmung.....	32
2.5 Stresskonzepte und Allostatic Load .....	32
2.5.1 Ausgewählte Stresskonzepte und ihre Anwendung .....	32
2.5.2 Allostase, Allostatic Load .....	34
2.6 Mehrdimensionalität der Stressreaktion.....	36
2.6.1 Physiologische Ebene der Stressreaktion.....	38
2.6.2 Cortisolausschüttung und Einflussfaktoren.....	43
2.6.3 Stabilität der Cortisolprofile.....	53
2.7 Chronische Erkrankungen und Stress .....	54
2.7.1 Stressbezogene Erkrankungen und Dysregulationen der HPA-Achse.....	54
2.7.2 HPA-Achsenaktivität bei chronischen Schmerzpatienten.....	55

2.7.3	HPA-Achsenaktivität bei weiteren (stressbezogenen) Erkrankungen.....	59
2.8	Komorbidität .....	63
2.8.1	Definition .....	63
2.8.2	Chronische Schmerzen und Komorbidität .....	64
2.8.3	Klinisches Schmerzgeschehen und Komorbiditätsmaße.....	67
2.8.4	Experimentelles Schmerzgeschehen und Komorbiditätsmaße.....	68
2.9	Belastungs- / Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen .....	69
3	Zielsetzungen und Fragestellungen .....	72
3.1	Güte der Cortisoldaten .....	73
3.1.1	Interne Struktur der Cortisoldaten.....	73
3.1.2	Cortisolwerte und deren Einflussfaktoren.....	75
3.1.3	Stabilität der Cortisolprofile.....	78
3.2	Unterschiede in den Cortisolprofilen und -parametern zwischen den Stichproben .	79
3.3	Klinisches und Experimentelles Schmerzgeschehen .....	79
3.3.1	Maße des klinischen Schmerzgeschehens.....	79
3.3.2	Experimentelle Schmerzmaße.....	82
3.3.3	Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße.....	86
3.4	Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter.....	88
3.4.1	Somatische und psychische Komorbidität .....	88
3.4.2	Klinische Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter.....	89
3.4.3	Experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter.....	90
3.4.4	Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter.....	92
3.5	HPA-Achsenaktivität, Schmerzgeschehen und Komorbidität .....	93
3.5.1	HPA-Achsenaktivität und klinisches Schmerzgeschehen.....	93
3.5.2	HPA-Achsenaktivität und experimentelles Schmerzgeschehen.....	94
3.5.3	HPA-Achsenaktivität und Komorbiditätsfaktoren.....	95
3.5.4	HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen – Mediation durch Komorbiditätsfaktoren .....	96
3.5.5	HPA-Achsenaktivität, klinische, experimentelle Schmerzmaße und Komorbidität .....	97
4	Methoden.....	99
4.1	Stichprobe.....	99

4.1.1	Diagnosegruppen.....	100
4.1.2	Soziodemographische Angaben und Arbeitsunfähigkeitstage.....	102
4.1.3	Medikamenteneinnahme .....	104
4.2	Apparatur und Material .....	106
4.2.1	Material zur Salivacortisolmessung .....	106
4.2.2	Apparatur experimentelle Schmerzmessung.....	106
4.3	Untersuchungsablauf und -prozedur .....	108
4.3.1	Rekrutierung.....	108
4.3.2	Ablauf Cortisolmessung.....	108
4.3.3	Ablauf psychologische Diagnostik.....	109
4.3.4	Prozedur experimentelle Schmerzmessung.....	110
4.4	Einfluss- und Messgrößen.....	112
4.4.1	Salivacortisol.....	113
4.4.2	Klinische Schmerzmaße.....	114
4.4.3	Experimentelle Schmerzmaße.....	121
4.4.4	Parameter somatischer Komorbidität.....	123
4.4.5	Parameter psychischer Komorbidität.....	124
4.4.6	Beanspruchungsmaß.....	125
4.5	Design.....	126
4.6	Datenanalyse und statistische Auswertung .....	126
4.6.1	Güte der Cortisoldaten .....	128
4.6.2	Vergleich der Cortisolparameter zwischen den Stichproben .....	131
4.6.3	Klinische und experimentelle Schmerzmaße .....	131
4.6.4	Schmerzmaße – Beeinflussung durch Komorbidität.....	133
4.6.5	Cortisolparameter, Schmerzmaße und Komorbidität.....	135
5	Ergebnisteil I: Güte der Cortisoldaten.....	138
5.1	Interne Struktur Cortisoldaten.....	138
5.1.1	Fehlende Werte, Cortisol-Ausreißerwerte und Probenentnahmezeiten .....	138
5.1.2	Zusammenfassung: Interne Struktur Cortisoldaten.....	161
5.2	Cortisolwerte und Einflussfaktoren.....	162
5.2.1	Zeiten der Probenentnahme und Ausprägung der Cortisolwerte .....	162
5.2.2	Zusammenfassung: Einfluss der Zeiten der Probenentnahme auf die Ausprägung der Cortisolwerte .....	169
5.2.3	Einflussfaktoren: Alter und Geschlecht .....	169

5.2.4	Einflussfaktoren: Wochentag und Arbeitsschicht .....	176
5.2.5	Einfluss von Beanspruchung auf den Cortisolverlauf.....	184
5.3	Stabilität Cortisolprofile .....	188
5.3.1	Stabilität Einzelwerte Cortisol .....	188
5.3.2	Stabilität Cortisolparameter.....	190
6	Ergebnisteil II: Cortisolprofile und Cortisolparameter – Ausprägungen in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht.....	193
6.1	Cortisolprofile: Ausprägung in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht.....	193
6.2	Cortisolparameter: Ausprägung in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht	195
6.2.1	Absoluter Morgenanstieg .....	196
6.2.2	Cortisol-Morgenausschüttung .....	199
6.2.3	Mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung.....	203
6.2.4	Area Under the Curve der totalen Cortisolausschüttung.....	207
7	Ergebnisteil III: Klinische und experimentelle Schmerzmaße.....	212
7.1	Klinische Schmerzmaße .....	212
7.1.1	Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente .....	212
7.1.2	Motivational-affektive Schmerzkomponente .....	214
7.1.3	Kognitiv-evaluative Schmerzkomponente .....	216
7.1.4	Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen.....	216
7.1.5	Motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente .....	218
7.1.6	Psychosoziale und soziokulturelle Faktoren .....	218
7.1.7	Chronifizierung und multidimensionale Schmerzklassifikation .....	220
7.1.8	Zusammenfassung Ergebnisse klinisches Schmerzgeschehen.....	223
7.2	Zusammenhänge klinischer Schmerzmaße .....	225
7.3	Experimentelle Schmerzmaße.....	232
7.3.1	Thermo-nozizeptive Schwellen.....	232
7.3.2	Sensibilisierungsparameter: $\Delta T$ und $\Delta S$ .....	239
7.4	Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße .....	246
7.4.1	Korrelative Zusammenhänge .....	246
7.4.2	Vorhersage experimenteller durch klinische Schmerzmaße .....	254
7.4.3	Vorhersage klinischer durch experimentelle Schmerzmaße .....	260
8	Ergebnisteil IV: Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter.....	264
8.1	Somatische und psychische Komorbidität – Ausprägung in den Stichproben.....	264

8.1.1	Somatische Komorbidität .....	264
8.1.2	Psychische Komorbidität.....	278
8.2	Klinische Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter .....	284
8.3	Experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter.....	288
8.4	Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsfaktoren.....	295
9	Ergebnisteil V: HPA-Achsenaktivität, Schmerzgeschehen und Komorbidität .....	296
9.1	HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen.....	296
9.1.1	HPA-Achsenaktivität und klinische Schmerzmaße .....	296
9.1.2	HPA-Achsenaktivität und experimentelle Schmerzmaße .....	299
9.2	HPA-Achsenaktivität und Komorbidität .....	301
9.2.1	Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und Komorbiditätsmaßen ...	301
9.2.2	Ausprägung der Cortisolparameter – Depressivität als Moderatorvariable ...	302
9.3	HPA-Achsenaktivität und Schmerzmaße – Untersuchung von Mediator-effekten	304
9.3.1	HPA-Achsenaktivität und klinische Schmerzmaße: Mediation durch Komorbiditätsfaktoren .....	304
9.3.2	HPA-Achsenaktivität und experimentelle Schmerzmaße: Mediation durch Komorbiditätsfaktoren .....	305
9.4	HPA-Achsenaktivität, klinische und experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsvariablen.....	306
9.4.1	Multifaktorielle Determination der Cortisolparameter .....	306
9.4.2	Multifaktorielle Determination klinischer Schmerzmaße .....	309
10	Diskussion .....	312
10.1	Güte der Cortisoldaten .....	312
10.1.1	Interne Struktur Cortisoldaten.....	312
10.1.2	Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung.....	316
10.1.3	Stabilität .....	322
10.2	Cortisolprofile und Cortisolparameter – stichprobenspezifische Unterschiede.....	326
10.3	Klinisches und Experimentelles Schmerzgeschehen .....	329
10.3.1	Unterschiede der klinischen Schmerzmaßen zwischen den Stichproben.....	329
10.3.2	Chronifizierung .....	333
10.3.3	Multidimensionale Schmerzklassifikation .....	334
10.3.4	Zusammenhänge klinischer Schmerzmaße in den Stichproben.....	335
10.3.5	Experimentelle Schmerzmaße.....	338

10.3.6	Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße .....	343
10.4	Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter .....	350
10.4.1	Somatische und psychische Komorbidität .....	350
10.4.2	Zusammenhänge von Schmerz- und Komorbiditätsmaßen.....	355
10.4.3	Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter .....	360
10.5	HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen.....	361
10.5.1	HPA-Achsenaktivität und klinische Schmerzmaße .....	361
10.5.2	HPA-Achsenaktivität und experimentelle Schmerzmaße .....	363
10.6	HPA-Achsenaktivität und Komorbiditätsfaktoren .....	364
10.7	HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen: Mediation durch Komorbiditätsfaktoren .....	365
10.8	HPA-Achsenaktivität, Schmerzmaße und Komorbidität .....	366
10.8.1	Multifaktorielle Determination von Cortisolparametern.....	366
10.8.2	Multifaktorielle Determination klinischer Schmerzmaße .....	367
11	Zusammenfassende Diskussion.....	369
12	Zusammenfassung und Fazit .....	384
13	Literatur .....	388
14	Anhang .....	418

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Cortisolparameter zur Quantifizierung von Cortisolwerten.....	42
<b>Tabelle 2</b>	Zusätzliche Schmerzdiagnosen bei Patienten mit FMS.....	100
<b>Tabelle 3</b>	Häufigkeiten ICD-10 Schmerzdiagnosen bei Patienten mit URS.....	101
<b>Tabelle 4</b>	Soziodemographische Merkmale in den Stichproben.....	102
<b>Tabelle 5</b>	Schulbildung: Häufigkeitsverteilung.....	103
<b>Tabelle 6</b>	Beschäftigungsstatus bzw. Tätigkeitsstatus der Studienteilnehmer.....	103
<b>Tabelle 7</b>	Medikamenteneinnahme in den drei Stichproben.....	105
<b>Tabelle 8</b>	Variablen des klinischen Schmerzgeschehens.....	119
<b>Tabelle 9</b>	Multidimensional Pain Inventory – Fragebogenteile und Skalen.....	121
<b>Tabelle 10</b>	Designzellen der Sensibilitäts- und Sensibilisierungskennwerte.....	126
<b>Tabelle 11</b>	Fehlende Cortisolwerte und Monitorzeiten.....	139
<b>Tabelle 12</b>	Verteilung der Missing Values .....	139
<b>Tabelle 13</b>	Verteilung fehlender Cortisolwerte pro Tag.....	140
<b>Tabelle 14</b>	Cortisol-Ausreißerwerte über das Kriterium der SD pro Tag und MZP.....	145
<b>Tabelle 15</b>	Cortisol-Ausreißerwerte über das Kriterium der SD pro MZP.....	146
<b>Tabelle 16</b>	Probanden mit Cortisol-Ausreißerwerten über das Kriterium der SD.....	147
<b>Tabelle 17</b>	Extreme Cortisol-Ausreißerwerte nach Laurikkala et al. (2000).....	148
<b>Tabelle 18</b>	Häufigkeit Cortisol-Ausreißerwerte nach Laurikkala et al. (2000).....	150
<b>Tabelle 19</b>	Häufigkeit Cortisol-Ausreißerwerte nach Rousseeuw et al. (1999).....	152
<b>Tabelle 20</b>	Entnahmezeiten Cortisolproben pro Stichprobe relativ zum 1. Messzeitpunkt.....	156
<b>Tabelle 21</b>	Zeit-Ausreißerwerte (Laurikkala et al. 2000) pro Tag und Stichprobe.....	158
<b>Tabelle 22</b>	Zeit-Ausreißerwerte (Laurikkala et al. 2000) unabhängig von Tag / Stichprobe.....	158
<b>Tabelle 23</b>	Korrelation Aufwachzeitkategorie und Cortisolwerte.....	164
<b>Tabelle 24</b>	Korrelation Aufwachzeit und Cortisol-Morgenreaktion.....	165
<b>Tabelle 25</b>	Korrelation Cortisolwert und jeweiliger Probenentnahmezeit.....	167
<b>Tabelle 26</b>	Cortisolwerte pro MZP und Stichprobe getrennt für Männer und Frauen.....	170
<b>Tabelle 27</b>	Cortisolwerte pro MZP getrennt nach Geschlecht.....	171

<b>Tabelle 28</b>	Einfluss des Geschlechts auf den Cortisolverlauf bei Patienten mit URS.....	172
<b>Tabelle 29</b>	Einfluss des Geschlechts auf den Cortisolverlauf bei Kontrollpersonen.....	174
<b>Tabelle 30</b>	Einfluss des Alters auf den Cortisolverlauf in der Gesamtstichprobe.....	175
<b>Tabelle 31</b>	Häufigkeiten der Wochentage der Cortisolprobenentnahme.....	176
<b>Tabelle 32</b>	Probenentnahmetage kategorisiert nach „Werktag“ und „Wochenende“.....	177
<b>Tabelle 33</b>	Cortisolwerte pro Messzeitpunkt zu Werktagen und Wochenenden.....	177
<b>Tabelle 34</b>	Einfluss des Wochentags auf den Cortisolverlauf bei Patienten mit URS.....	179
<b>Tabelle 35</b>	Einfluss des Wochentags auf den Cortisolverlauf bei Patienten mit FMS.....	179
<b>Tabelle 36</b>	Einfluss des Wochentags auf den Cortisolverlauf bei Kontrollpersonen.....	179
<b>Tabelle 37</b>	Verteilung der Arbeitsschichtkategorien während der Cortisolmessung.....	182
<b>Tabelle 38</b>	Häufigkeit der Tage für die Kategorien „Arbeitsschicht“ und „Wochentag“.....	183
<b>Tabelle 39</b>	Beanspruchungsangaben: Einflüsse von Tag/MZP/Stichprobe.....	184
<b>Tabelle 40</b>	Cortisolwerte bei Schmerzpatienten: Einflüsse von Tag/MZP/Beanspruchung.....	187
<b>Tabelle 41</b>	Cortisolwerte bei Kontrollpersonen: Einflüsse von Tag/MZP/Beanspruchung.....	187
<b>Tabelle 42</b>	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten der Cortisolwerte.....	189
<b>Tabelle 43</b>	Cortisol-Einzelwerte: Einfluss des Tages pro Messzeitpunkt.....	190
<b>Tabelle 44</b>	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten der Cortisolparameter.....	191
<b>Tabelle 45</b>	Cortisolparameter: Einflüsse der Tages- und Stichprobenzugehörigkeit.....	192
<b>Tabelle 46</b>	Cortisol-Einzelwerte: Einflüsse der Tages- und Stichprobenzugehörigkeit.....	193
<b>Tabelle 47</b>	Cortisol-Einzelwerte: Einflüsse der Geschlechts- und Stichprobenzugehörigkeit....	195
<b>Tabelle 48</b>	Absoluter Morgenanstieg (State): Deskriptive Statistik.....	196
<b>Tabelle 49</b>	Absoluter Morgenanstieg (State): Einflüsse von Geschlecht/Stichprobe/Tag.....	198
<b>Tabelle 50</b>	Absoluter Morgenanstieg (Trait): Deskriptive Statistik.....	198
<b>Tabelle 51</b>	Cortisol-Morgenausschüttung (State): Deskriptive Statistik.....	200
<b>Tabelle 52</b>	Cortisol-Morgenausschüttung (State): Einflüsse von Geschlecht/Stichprobe/ Tag...	202
<b>Tabelle 53</b>	Cortisol-Morgenausschüttung (Trait): Deskriptive Statistik.....	202
<b>Tabelle 54</b>	Cortisol-Gesamtausschüttung (State): Deskriptive Statistik.....	204
<b>Tabelle 55</b>	Cortisol-Gesamtausschüttung (State): Einflüsse von Geschlecht/Stichprobe/ Tag...	206

<b>Tabelle 56</b>	Cortisol-Gesamtausschüttung (Trait): Deskriptive Statistik.....	206
<b>Tabelle 57</b>	Cortisol AUC (State): Deskriptive Statistik.....	208
<b>Tabelle 58</b>	Cortisol AUC (State): Einflüsse von Geschlecht/Stichprobe/ Tag.....	209
<b>Tabelle 59</b>	Cortisol AUC (Trait): Deskriptive Statistik.....	210
<b>Tabelle 60</b>	Cortisol AUC (Trait): Einflüsse von Geschlecht/Stichprobe.....	211
<b>Tabelle 61</b>	Fear-Avoidance Belief Questionnaires (FABQ): Deskriptive Statistik.....	215
<b>Tabelle 62</b>	Skalen des Multidimensional Pain Inventory (MPI) : Deskriptive Statistik.....	220
<b>Tabelle 63</b>	Chronifizierungsgrade: Stichprobenverteilung.....	221
<b>Tabelle 64</b>	Cluster des MPI (Turk et al. 1996): Stichprobenverteilung.....	223
<b>Tabelle 65</b>	Zusammenfassung der Analysen zum klinischen Schmerzgeschehen.....	224
<b>Tabelle 66</b>	Interkorrelation klinischer Schmerzmaße bei Frauen mit FMS.....	227
<b>Tabelle 67</b>	Interkorrelation klinischer Schmerzmaße bei Frauen mit URS.....	229
<b>Tabelle 68</b>	Interkorrelation klinischer Schmerzmaße bei Männern mit URS.....	231
<b>Tabelle 69</b>	Deskriptive Statistik der thermo-nozizeptiven Schwellenmaße.....	232
<b>Tabelle 70</b>	Vergleiche der Schmerzschwelle $PT_{ton}$ zwischen den Gruppen.....	234
<b>Tabelle 71</b>	Vergleiche der Schmerzschwelle $PT_{lim}$ zwischen den Gruppen.....	236
<b>Tabelle 72</b>	Vergleiche der Schmerzschwelle $PT_{adj}$ zwischen den Gruppen.....	237
<b>Tabelle 73</b>	Interkorrelation der Schwellenmaße $PT_{ton}$ , $PT_{lim}$ und $PT_{adj}$ .....	238
<b>Tabelle 74</b>	Sensibilisierungsparameter $\Delta T$ : Einfluss der „Reizstufe“ und „Stichprobe“.....	240
<b>Tabelle 75</b>	Vorhersage von $\Delta T$ durch den Faktor „Reizstufe“.....	241
<b>Tabelle 76</b>	Sensibilisierungsparameter $\Delta S$ : Einfluss der „Reizstufe“ und „Stichprobe“.....	243
<b>Tabelle 77</b>	Vorhersage von $\Delta S$ durch den Faktor „Reizstufe“.....	244
<b>Tabelle 78</b>	Übersicht Variablen klinisches und experimentelles Schmerzgeschehen.....	246
<b>Tabelle 79</b>	Frauen mit FMS: Korrelation klinischer und experimenteller Schmerzmaße.....	247
<b>Tabelle 80</b>	Frauen mit URS: Korrelation klinischer und experimenteller Schmerzmaße.....	250
<b>Tabelle 81</b>	Männer mit URS: Korrelation klinischer und experimenteller Schmerzmaße.....	253
<b>Tabelle 82</b>	Vorhersage experimenteller Schmerzmaße durch klinische Schmerzmaße.....	255
<b>Tabelle 83</b>	Vorhersage experimenteller durch klinische Schmerzmaße bei Ptn mit URS.....	257

<b>Tabelle 84</b>	Vorhersage MPI-Cluster durch experimentelle Schmerzmaße.....	261
<b>Tabelle 85</b>	Giessener Beschwerdebogen: „Herzbeschwerden“ : Deskriptive Statistik.....	265
<b>Tabelle 86</b>	Giessener Beschwerdebogen: Gruppenvergleiche „Herzbeschwerden“.....	265
<b>Tabelle 87</b>	Giessener Beschwerdebogen: „Magenbeschwerden“ : Deskriptive Statistik.....	266
<b>Tabelle 88</b>	Giessener Beschwerdebogen: Gruppenvergleiche „Magenbeschwerden“.....	267
<b>Tabelle 89</b>	Giessener Beschwerdebogen: „Erschöpfungsneigung“: Deskriptive Statistik.....	268
<b>Tabelle 90</b>	Giessener Beschwerdebogen: Gruppenvergleiche „Erschöpfungsneigung“.....	269
<b>Tabelle 91</b>	Giessener Beschwerdebogen: „Gliederschmerzen“ : Deskriptive Statistik.....	269
<b>Tabelle 92</b>	Giessener Beschwerdebogen: Gruppenvergleiche „Gliederschmerzen“.....	270
<b>Tabelle 93</b>	Giessener Beschwerdebogen: „Gesamtbeschwerdedruck“: Deskriptive Statistik....	271
<b>Tabelle 94</b>	Giessener Beschwerdebogen: Gruppenvergleiche „Gesamtbeschwerdedruck“.....	272
<b>Tabelle 95</b>	"Schmerzen im Oberbauch/Magengrube" (FGID).....	272
<b>Tabelle 96</b>	"Schmerzen im Unterbauch" (FGID).....	273
<b>Tabelle 97</b>	"Schmerzen im Ober und/oder Unterbauch" (FGID).....	274
<b>Tabelle 98</b>	Diagnosegruppen Reizmagen und IBS (FGID).....	275
<b>Tabelle 99</b>	„Körperliches Befinden“: Deskriptive Statistik.....	277
<b>Tabelle 100</b>	SF-36: Gruppenvergleiche „Körperliches Befinden“.....	277
<b>Tabelle 101</b>	Ängstlichkeit (STAI-Trait) und Depressivität (ADS): deskriptive Statistik.....	278
<b>Tabelle 102</b>	Gruppenvergleiche zur Ängstlichkeit (STAI).....	280
<b>Tabelle 103</b>	Gruppenvergleiche zur Depressivität (ADS).....	281
<b>Tabelle 104</b>	Kritischer Wert der Depressivität (ADS) nach Hautzinger & Bailer (1993).....	282
<b>Tabelle 105</b>	„Psychisches Befinden“: Deskriptive Statistik.....	282
<b>Tabelle 106</b>	SF-36: Gruppenvergleiche „Psychisches Befinden“.....	283
<b>Tabelle 107</b>	Korrelation klinischer Schmerzmaße und Komorbidität bei Frauen mit FMS.....	285
<b>Tabelle 108</b>	Korrelation klinischer Schmerzmaße und Komorbidität bei Frauen mit URS.....	286
<b>Tabelle 109</b>	Korrelation klinischer Schmerzmaße und Komorbidität bei Männern mit URS.....	288
<b>Tabelle 110</b>	Korrelation experimenteller Schmerzmaße und Komorbidität bei Frauen mit FMS.	289
<b>Tabelle 111</b>	Korrelation experimenteller Schmerzmaße und Komorbidität bei Frauen mit URS.	290

<b>Tabelle 112</b>	Korrelation experimenteller Schmerzmaße und Komorbidität bei Männern mit URS.....	291
<b>Tabelle 113</b>	Korrelation experimenteller Schmerzmaße und Komorbidität bei Frauen ohne Schmerzen.....	293
<b>Tabelle 114</b>	Korrelation experimenteller Schmerzmaße und Komorbidität bei Männern ohne Schmerzen.....	294
<b>Tabelle 115</b>	Korrelation klinischer Schmerzmaße und Cortisolparameter bei Schmerzpatienten	297
<b>Tabelle 116</b>	Korrelation experimenteller Schmerzmaße und Cortisolparameter.....	299
<b>Tabelle 117</b>	Korrelation Cortisolparameter und Komorbidität.....	302
<b>Tabelle 118</b>	Cortisolparameter und hohe vs. niedrige Depressivität bei Frauen mit URS.....	303
<b>Tabelle 119</b>	Cortisolparameter und hohe vs. niedrige Depressivität bei Männern mit URS.....	303
<b>Tabelle 120</b>	Cortisolparameter und hohe vs. niedrige Depressivität bei Frauen mit FMS.....	303
<b>Tabelle 121</b>	Cortisolparameter und hohe vs. niedrige Depressivität bei gesunden Männern.....	303
<b>Tabelle 122</b>	Cortisol-Morgenanstieg und Coping: Mediationseffekte bei Frauen mit FMS.....	305
<b>Tabelle 123</b>	Prädiktionsmodelle für die Cortisolparameter „AMA“ und „CGA“.....	308

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Konzept des Allostatic Load nach McEwen (1998a).....	37
<b>Abbildung 2</b>	Mehrdimensionalität der Stressreaktionen .....	38
<b>Abbildung 3</b>	Belastungs- / Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen.....	71
<b>Abbildung 4</b>	Manipulandum experimenteller Schmerzmessung.....	107
<b>Abbildung 5</b>	Duale Sensibilisierungsprozedur nach Kleinböhl (1996, 1999).....	112
<b>Abbildung 6</b>	Deskriptive Kennwerte des Boxplots.....	127
<b>Abbildung 7</b>	Cortisolwerte: Missing Values in den Stichproben.....	141
<b>Abbildung 8</b>	Cortisolwerte: Missing Values in den Geschlechtsgruppen.....	141
<b>Abbildung 9</b>	Cortisolwerte: Missing Values in den Stichproben pro MZP.....	142
<b>Abbildung 10</b>	Korrelation Alter und der Zahl vollständiger Datensätze.....	143
<b>Abbildung 11</b>	Cortisolprofil mit Markierung der Ausreißerwerte: Kriterium der SD.....	145
<b>Abbildung 12</b>	Cortisolprofil mit Ausreißerwerten nach verschiedenen Ausreißerkriterien.....	153
<b>Abbildung 13</b>	Verteilung der Cortisolwerte und Probenentnahmezeiten.....	155
<b>Abbildung 14</b>	Probenentnahmezeiten zum 1. MZP pro Tag.....	159
<b>Abbildung 15</b>	Probenentnahmezeiten zum 1. MZP pro Stichprobe und pro Tag.....	159
<b>Abbildung 16</b>	Aufwachzeitkategorien der Cortisolmessungen zum 1. MZP.....	160
<b>Abbildung 17</b>	Aufwachzeitkategorien der Cortisolmessung zum 1. MZP pro Tag.....	161
<b>Abbildung 18</b>	Mittlerer Cortisolverlauf an Tag 3 getrennt nach Aufwachzeit-Kategorie.....	163
<b>Abbildung 19</b>	Mittlerer Cortisolverlauf an Tag 4 getrennt nach Aufwachzeit-Kategorie.....	163
<b>Abbildung 20</b>	Mittlerer Cortisolverlauf an Tag 5 getrennt nach Aufwachzeit-Kategorie.....	164
<b>Abbildung 21</b>	Korrelation Cortisol-Morgenreaktion und Zeitabstand 1. und 2. Messung.....	166
<b>Abbildung 22</b>	Korrelation Cortisolwerte zum 3./4. MZP und rel. Zeiten der Probenentnahme	168
<b>Abbildung 23</b>	Cortisolprofile in der Gesamtstichprobe: Geschlechtsgruppen.....	170
<b>Abbildung 24</b>	Cortisolprofile bei Patienten mit URS: Geschlechtsgruppen.....	172
<b>Abbildung 25</b>	Cortisolprofile bei Patienten mit FMS: Geschlechtsgruppen.....	173
<b>Abbildung 26</b>	Cortisolprofile bei Kontrollpersonen: Geschlechtsgruppen.....	174
<b>Abbildung 27</b>	Cortisolprofile in der Gesamtstichprobe: Altersgruppen.....	176

<b>Abbildung 28</b>	Cortisolprofile: Werktag versus Wochenenden.....	178
<b>Abbildung 29</b>	Cortisolprofile bei Patienten mit URS: Arbeitszeiten.....	180
<b>Abbildung 30</b>	Cortisolprofile bei Patienten mit FMS: Arbeitszeiten.....	181
<b>Abbildung 31</b>	Cortisolprofile bei Kontrollpersonen: Arbeitszeiten.....	183
<b>Abbildung 32</b>	„Aktuelle Beanspruchung“ (KAB) bei Patienten mit URS.....	185
<b>Abbildung 33</b>	„Aktuelle Beanspruchung“ (KAB) bei Patienten mit FMS.....	185
<b>Abbildung 34</b>	„Aktuelle Beanspruchung“ (KAB) bei Kontrollpersonen.....	186
<b>Abbildung 35</b>	Vergleich der Cortisolprofile zwischen den Stichproben.....	194
<b>Abbildung 36</b>	Absoluter Morgenanstieg (State): Stichprobe/Geschlecht.....	197
<b>Abbildung 37</b>	Absoluter Morgenanstieg (Trait): Stichprobe/Geschlecht.....	199
<b>Abbildung 38</b>	Cortisol-Morgenausschüttung (State): Stichprobe/Geschlecht.....	200
<b>Abbildung 39</b>	Cortisol-Morgenausschüttung (Trait): Stichprobe/Geschlecht.....	203
<b>Abbildung 40</b>	Cortisol-Gesamtausschüttung (State): Stichprobe/Geschlecht.....	204
<b>Abbildung 41</b>	Cortisol-Gesamtausschüttung (Trait): Stichprobe/Geschlecht.....	207
<b>Abbildung 42</b>	Cortisol AUC (State): Stichprobe/Geschlecht.....	208
<b>Abbildung 43</b>	Cortisol AUC (Trait): Stichproben/Geschlecht.....	210
<b>Abbildung 44</b>	Momentane Schmerzstärke.....	213
<b>Abbildung 45</b>	Temperaturbezogenes Schmerzempfinden (SES).....	214
<b>Abbildung 46</b>	Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI).....	217
<b>Abbildung 47</b>	Erlebte Unterstützung (MPI).....	219
<b>Abbildung 48</b>	MPI-Profile getrennt nach den drei Clustern des MPI.....	222
<b>Abbildung 49</b>	Korrelation „Arztbesuche“ und „soziale Unterstützung“ bei Frauen mit FMS...	226
<b>Abbildung 50</b>	Korrelation „Katastrophisieren“ und „Schmerzempfindung“ bei Frauen mit FMS.....	226
<b>Abbildung 51</b>	Korrelation „Katastrophisieren“ und „Schmerzintensität“ bei Frauen mit URS	228
<b>Abbildung 52</b>	Korrelation „Arztbesuche“ und „Beeinträchtigung“ bei Frauen mit URS.....	228
<b>Abbildung 53</b>	Korrelation „Katastrophisieren“ und „Beeinträchtigung“ bei Männern mit URS	230
<b>Abbildung 54</b>	Korrelation „Konstrukt. Coping“ und „soziale Unterstützung“ bei Männern mit URS.....	230

<b>Abbildung 55</b>	Tonische Schmerzschwelle ( $PT_{ton}$ ).....	233
<b>Abbildung 56</b>	Phasische Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ).....	235
<b>Abbildung 57</b>	Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ).....	238
<b>Abbildung 58</b>	Lineare Regression $\Delta T$ über die relative Reiztemperatur bei Patienten.....	241
<b>Abbildung 59</b>	Lineare Regression $\Delta T$ über die relative Reiztemperatur bei Kontrollen.....	242
<b>Abbildung 60</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur bei Patienten.....	244
<b>Abbildung 61</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur bei Kontrollen.....	245
<b>Abbildung 62</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit vom „Katastrophisieren“ bei Frauen mit FMS.....	248
<b>Abbildung 63</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit von der „sozialen Unterstützung“ bei Frauen mit URS.....	249
<b>Abbildung 64</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit vom „Katastrophisieren“ bei Männern mit URS.....	251
<b>Abbildung 65</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit von „Fear-Avoidance Beliefs“ bei Männern mit URS.....	252
<b>Abbildung 66</b>	Vorhersage $PT_{ton}$ durch klinische Schmerzmaße bei Frauen mit FMS.....	255
<b>Abbildung 67</b>	Vorhersage $\Delta S_{slope}$ durch klinische Schmerzmaße bei Frauen mit FMS.....	256
<b>Abbildung 68</b>	Vorhersage $\Delta S_{slope}$ durch klinische Schmerzmaße bei Frauen mit URS.....	258
<b>Abbildung 69</b>	Vorhersage $\Delta S_{slope}$ durch klinische Schmerzmaße bei Männern mit URS.....	259
<b>Abbildung 70</b>	Vorhersage $PT_{lim}$ durch klinische Schmerzmaße bei Männern mit URS.....	259
<b>Abbildung 71</b>	Vorhersage Cluster MPI durch experimentelle Schmerzmaße bei Ptn mit URS.	262
<b>Abbildung 72</b>	Vorhersage Cluster MPI durch experimentelle Schmerzmaße bei Männern mit URS.....	263
<b>Abbildung 73</b>	Skala „Magenbeschwerden“ des GBB.....	266
<b>Abbildung 74</b>	Skala „Erschöpfungsneigung“ des GBB.....	268
<b>Abbildung 75</b>	Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ des GBB.....	271
<b>Abbildung 76</b>	Kategorien: Beschwerden im „Oberbauch/Unterbauch“.....	274
<b>Abbildung 77</b>	„Irritable Bowel Syndrome“: Diagnoseverteilung.....	276
<b>Abbildung 78</b>	„Ängstlichkeit“ (STAI-Trait).....	279

<b>Abbildung 79</b>	„Depressivität“ (ADS).....	280
<b>Abbildung 80</b>	„Psychisches Befinden“ (SF-36).....	283
<b>Abbildung 81</b>	Korrelation „Beeinträchtigung“ und „Ängstlichkeit“ bei Frauen mit FMS.....	284
<b>Abbildung 82</b>	Korrelation „Katastrophisieren“ und Komorbiditätsmaße bei Frauen mit URS..	287
<b>Abbildung 83</b>	Korrelation „Konstruktives Coping“ und Komorbiditätsmaße bei Männern mit URS.....	287
<b>Abbildung 84</b>	Lineare Regression $\Delta T$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit vom „körperlichen Gesamtbeschwerdedruck“ bei Frauen mit FMS.....	289
<b>Abbildung 85</b>	Korrelation „Ängstlichkeit“ und experimentelle Schmerzschwellen bei Frauen mit URS.....	290
<b>Abbildung 86</b>	Korrelation $PT_{lim}$ und „Depressivität“ bei weiblichen Kontrollen.....	292
<b>Abbildung 87</b>	Lineare Regression $\Delta S$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit von der „Depressivität“ bei Frauen ohne Schmerzen.....	292
<b>Abbildung 88</b>	Lineare Regression $\Delta T$ über die relative Reiztemperatur in Abhängigkeit von der „Ängstlichkeit“ bei Männern ohne Schmerzen.....	294
<b>Abbildung 89</b>	Korrelation „Absoluter Cortisol-Morgenanstieg“ und „konstruktives Coping“ bei Frauen mit FMS.....	296
<b>Abbildung 90</b>	Korrelation „Cortisol-Morgenausschüttung“ und „Katastrophisieren“ bei Frauen mit URS.....	298
<b>Abbildung 91</b>	Korrelation „Cortisol-Morgenausschüttung“ und „Schmerzintensität“ bei Männern mit URS.....	298
<b>Abbildung 92</b>	Korrelation „AUC“ und „Depressivität“ bei Frauen mit URS.....	301
<b>Abbildung 93</b>	Cortisol-Morgenausschüttung und Cortisol-Gesamtausschüttung: Analyse in Abhängigkeit von der Depressivität bei Frauen mit URS.....	302
<b>Abbildung 94</b>	Vorhersage des „Absoluten Morgenanstiegs“ bei Schmerzpatienten.....	307
<b>Abbildung 95</b>	Vorhersage der „Cortisol-Gesamtausschüttung“ bei Schmerzpatienten.....	309
<b>Abbildung 96</b>	Vorhersage des „Chronic Pain Grades“ bei Schmerzpatienten.....	310
<b>Abbildung 97</b>	Vorhersage der Cluster des MPI bei Schmerzpatienten.....	311
<b>Abbildung 98</b>	Belastungs- / und Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen – ausgewählte Wechselwirkungen.....	369

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Vollständiger Text
AAS	Allgemeines Adaptationssyndrom
abs.	absolut
AC	Gruppe Schmerzpatienten: „Adaptive Copers“
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adreno-Corticotropes-Hormon
ADS	Allgemeine Depressionsskala
AMA	Absoluter Morgenanstieg
AME	Absolute Magnitude Estimation
Arztbes.	Anzahl der Arztbesuche
AR(1)	Mixed Model mit autoregressiver Varianz-/ Kovarianzmatrix
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CGA	Cortisol-Gesamtausschüttung
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
CMA	Cortisol-Morgenausschüttung
CPG	Chronic Pain Grade
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
Modell CS	Mixed Model – Varianz Kovarianzmatrix: Compound Symmetry
CPP	Chronic Pelvic Pain
CR	Konditionierte Reaktion
CS	Konditionierter Stimulus
DGSS	Schmerzfragebogen zur Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
$df_{\text{num}}$	Zählerfreiheitsgrad
$df_{\text{den}}$	Nennerfreiheitsgrad
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer

## Störungen – Version IV

DYS	Gruppe Schmerzpatienten: „Dysfunctional“
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potential
FABQ	Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire
FABQ <sub>VAK</sub>	Skala des FABQ: „Verursachung durch Aktivität“
FGID	Fragebogen zu funktionellen Magen-Darm Erkrankungen
FM	Fibromyalgie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FMS	Fibromyalgie Syndrom
FMS-F	Frauen mit Fibromyalgie
FMS-M	Mann mit Fibromyalgie
FSS	Fragebogen schmerzbezogener Selbstinstruktion
FSS <sub>Konstr.C.</sub>	Skala des FSS: „Konstruktives Coping“
FSS <sub>Katastroph.</sub>	Skala des FSS: „Katastrophisieren“
GBB	Giessener Beschwerdebogen
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
IASP	International Association for the Study of Pain
IBS	Irritable Bowel Syndrome
ICC	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient
IEG	Immediate Early Genes
IP	Gruppe Schmerzpatienten: „Interpersonally Distressed“
IQA	Interquartilsabstand
ITF	Induzierbare Transkriptionsfaktoren
KAB	Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung
KON	Gesunde Kontrollpersonen
KON-F	Weibliche gesunde Kontrollpersonen
KON-M	Männliche gesunde Kontrollpersonen
LBP	Low Back Pain
LTP	Long Term Potentiation
MD	Median
MR	Mineralocorticoid-Rezeptor
MPI-D	Multidimensional Pain Inventory – deutsche Version

MPI <sub>Unterstütz.</sub>	Skala aus MPI-D: „Unterstützung durch Bezugsperson“
MSP	Muskuloskelettale Schmerzen
MZP	Messzeitpunkt
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Non-Steroidale Antirheumatika
PDI	Pain Disability Index
PR	Prozentrang
Ptn	Patienten
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
$r_s$	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SAS	Statistical Analytic System
SES	Schmerzempfindungsskala
SES <sub>Temp.</sub>	Sensorische Schmerzangabe der Temperatur
SI <sub>momentan</sub>	Momentane Schmerzintensität
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
STAI-X1	State Trait Angstinventar – State Version
STAI-X2	State Trait Angstinventar – Trait Version
S1	Primärere somatosensorischer Cortex
S2	Sekundärere somatosensorischer Cortex
TBS	Tübinger Bogen zur Erfassung des Schmerzverhaltens
TICS	Trierer Inventar zur Erfassung chronischen Stress
TSST	Trier Social Stress Test
UCR	Unkonditionierte Reaktion
UCS	Unkonditionierter Stimulus
UN	Mixed Model – Varianz Kovarianzmatrix: Unstructured
URS	Unspezifischen Rückenschmerzen
URS-F	Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen
URS-M	Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen
VAS	Visuelle Analogskala
$\Delta S$	Änderung der Temperaturempfindung (S= Sensation)
$\Delta T$	Änderung der eingeregeltel Ausgangstemperatur (T= Temperature)

## 1 Einleitung

Das chronische Schmerzgeschehen, das auf individueller Ebene mit hohen Alltagsbeeinträchtigungen und –belastungen einhergeht, steht angesichts der großen ökonomischen und gesellschaftlichen Auswirkungen stark im Blickpunkt des öffentlichen Interesses. Parallel wird eine Diskussion über die Einflüsse von Mehrbelastungen und –beanspruchungen auf das körperliche und psychische Wohlbefinden der Menschen vor dem Hintergrund sozialer und wirtschaftlicher Umstrukturierungen geführt. Bei diesen Debatten wird häufig der Begriff „Stress“ zur Beschreibung unterschiedlicher Dimensionen des Belastungs- und Beanspruchungserlebens herangezogen.

Eine gemeinsame Betrachtung der beiden Themenbereiche Schmerz und Stress aus verhaltensmedizinischer Perspektive und weniger aus globaler gesellschaftspolitischer Sicht führt zu der Frage, welche Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen Dimensionen der Entstehung und Aufrechterhaltung sowie dem Erleben des chronischen Schmerzes und Stress bestehen.

Seit der für die damalige Zeit des 17. Jahrhunderts sehr fortschrittlichen Vorstellung von Descartes (1664 in Handwerker 1999), nach der die Schmerzentstehung im Sinne eines „Klingelzugmodells“ funktioniert und die Zirbeldrüse als Endschaltstelle körperlicher Vorgänge und Ort der Schmerzempfindung angesehen wurde, wurde durch die für die Schmerzforschung nahezu revolutionären Gate-Control-Theorie von Melzack und Wall (1965) der Grundstein für die heutigen Ansätze der modernen Schmerzforschung gelegt.

Die Herausforderungen der aktuellen Untersuchungen zum chronischen Schmerz bestehen vor allem darin, die komplexen Interaktionen der unterschiedlichen Dimensionen und deren Auswirkungen auf das Schmerzerleben und –verhalten aufzudecken und im Hinblick auf ihre Plastizität und Modifizierbarkeit in therapeutischen Ansätzen zu nutzen.

Die Vorstellung des Gehirns als einer „Body-Self Neuromatrix“ (Melzack 1999), in der multiple Informationen wie sensorischer und visueller Input, kognitive und emotionale Einflüsse, intrinsische neuronale inhibitorische Modulationsmechanismen und der Einfluss des körperlichen Stress-Regulationssystems in ein genetisch determiniertes neuronales Netzwerk integriert werden, dort zusammenwirken und die Qualität und Quantität des Schmerzerlebens und Verhaltens determinieren, verdeutlicht die Komplexität dieses Vorhabens.

In gleichem Maße handelt es sich auch bei dem Stresserleben um ein mehrdimensionales Konstrukt mit komplexen Interaktionen zwischen den jeweiligen Dimensionen (Fehm-Wolfsdorf 1994). Allerdings können in der vorliegenden Arbeit nicht beide Konzepte zu

Stress und Schmerz in ihrer Multidimensionalität erfasst und untersucht werden. Vielmehr sollen die Ausprägungen spezifischer physiologischer Aspekte des Stressgeschehens und deren Wechselwirkungen mit unterschiedlichen Dimensionen des chronischen Schmerzerlebens und –verhaltens sowie Ergebnissen experimenteller Schmerzreizung bei Patienten mit Fibromyalgie und Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen untersucht werden.

Daher kann für die Erfassung der Ebenen des Stress- und Schmerzgeschehens kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden. Vielmehr erlaubt diese Arbeit einen explorativen Einblick in das komplexe Wirkungsgefüge zwischen speziellen Aspekten von Stressreaktionen und chronischem Schmerzgeschehen und deren Beeinflussung durch komorbide Faktoren. Bevor die ausgewählten Dimensionen der Bereiche im Detail vorgestellt werden, erfolgt jeweils einleitend eine Darstellung der für diese Arbeit relevanten Schmerz- und Stresskonzepte.

Zielsetzung ist die Entwicklung eines Stressmodells bzw. eines Belastungs- und Beanspruchungsmodells chronischer Schmerzen dessen Gültigkeit im Rahmen der folgenden explorativen Auswertungen für einzelne Wirk- und Wechselwirkungspfade überprüft werden soll. Erst die Aufklärung der verstärkenden und aufrechterhaltenden Faktoren des chronischen Schmerzgeschehens, d.h. durch die Identifikation von relevanten Belastungs- und Beanspruchungsparametern, ermöglicht die Entwicklung adäquater Interventionsansätze für die Kontrolle oder Modifikation des Schmerz- und damit verbundenen Chronifizierungsgeschehens. Dabei stellt sich natürlich auch die Frage nach der Ermittlung von Mechanismen des Zusammenwirkens wie z.B. die Ermittlung der Art der wirksamen Konditionierungsprozesse, über die das Schmerzgeschehen teilweise determiniert wird.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Chronische Schmerzen**

In Abgrenzung zu den im folgenden Kapitel dargestellten Aspekten experimenteller Schmerzreizung werden im Folgenden die unterschiedlichen Dimensionen des chronischen Schmerzgeschehens als klinische Schmerzen bezeichnet.

In den folgenden Abschnitten werden nach einem Überblick über die Schmerzdefinition sowie die Abgrenzung zwischen akuten und chronischen Schmerzen die unterschiedlichen Dimensionen des chronischen Schmerzes sowie Besonderheiten der Chronifizierung des Schmerzgeschehens dargestellt. Daran schließt sich eine Übersicht über Klassifikationskriterien der Indexstörungen „Fibromyalgie“ und der „chronischen unspezifischen Rückenschmerzen“ an.

#### **2.1.1 Merkmale akuter und chronischer Schmerzen**

##### **Schmerzdefinition**

In der Schmerzdefinition der International Association for the Study of Pain (IASP), nach der Schmerz als „(...) an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage“ definiert wird (Merskey & Bogduk, 1994, S. 210), werden zwei wesentliche Eigenschaften des Schmerzgeschehens betont: Zum einen wird der emotionale Aspekt bzw. das affektive Erleben des Schmerzes als wichtiger Bestandteil des Schmerzgeschehens hervorgehoben, zum anderen wird betont, dass dem Schmerzerleben nicht unbedingt eine somatische Schädigung zugrunde liegen muss, das Erleben eines körperlichen Phänomens ist hinreichend (Flor 2003b, Fordyce 1995, Kröner-Herwig 2004). Diese Definition der IASP legt die Grundlage für eine multifaktorielle bzw. multidimensionale Erforschung des Schmerzgeschehens, da das Schmerzerleben nicht nur einseitig als sensorisch-diskriminative Reizwahrnehmung beurteilt wird (Kröner-Herwig 2004). Schwächen dieser Definition sind allerdings in der fehlenden Abgrenzung des akuten vom chronischen Schmerzgeschehen sowie in der fehlenden Verhaltenskomponente des Schmerzes zu sehen (Kröner-Herwig 2004).

##### **Akutes versus chronisches Schmerzgeschehen**

Im Gegensatz zum akuten Schmerz definiert Bonica bereits 1953 den chronischen Schmerz als Schmerz, der über den normalen Zeitpunkt der Heilung hinausgeht. Welcher Zeitraum allerdings unter dem Begriff „normale Heilung“ zu verstehen ist, wird von Bonica nicht

festgelegt (Kröner-Herwig 2004). Ab welcher zeitlichen Grenze Schmerz als chronisch betrachtet wird, variiert je nach Fragestellung oder Forschungstradition: Während einerseits Schmerzen mit einer Dauer von drei Monaten als chronisch eingestuft werden (IASP Task Force siehe Frymoyer 1988, Kröner-Herwig 2004), gehen andere Studien von einem sechs-Monatskriterium zur Definition chronischer Schmerzen aus (Philips & Grant 1991). Wichtig ist, dass bei diesem Kriterium nicht nur stabile, beständige und vorhersagbare Schmerzen als chronisch bezeichnet werden, sondern auch intervallartig auftretende (z.B. Migräne), die sich eher durch Variabilität auszeichnen (Cedraschi et al. 1999).

Weitere wichtige Unterscheidungskriterien zwischen akuten und chronischen Schmerzen sind neben der zeitlichen Dimension die Ursachen – bei akuten Schmerzen liegt meist eine eindeutige und therapierbare Ursache vor, bei chronischen Schmerzen hingegen häufig unbekannte Ursachen oder bekannte Ursachen, die nicht therapierbar sind (Kröner-Herwig 2004). Weiterhin berichtet Kröner-Herwig (2004) in einer Übersicht noch vier weitere Unterscheidungskriterien zwischen akutem und chronischem Schmerzgeschehen:

- Akute Schmerzen haben eine Warnfunktion, die beim chronischen Schmerz nicht mehr auszumachen ist.
- Die Intervention bei akuten Schmerzen zielt auf eine Behandlung der Ursache ab und basiert häufig auf Schonung des betroffenen Organbereichs, während bei chronischen Schmerzen der Abbau schmerzaufrechterhaltender Faktoren wie z.B. katastrophisierender Gedanken im Zentrum der Intervention stehen.
- Zusätzlich soll bei der Behandlung akuter Schmerzen eine Schmerzfreiheit erzielt werden, während bei der Behandlung chronischer Schmerzen die Verbesserung im Umgang mit dem Schmerz sowie die Reduktion der Beeinträchtigung angestrebt wird.
- Abschließend betont Kröner-Herwig (2004) noch unterschiedliche psychologische Konsequenzen im kognitiv-emotionalen Bereich, die beim akuten Schmerz in einer Hoffnung auf erfolgreicher Behandlung gemeinsam mit hoher Kontrollüberzeugung bestehen und beim chronischen Schmerz häufig durch Kontrollverlust erleben und Hoffnungslosigkeit gekennzeichnet sind.

Kröner-Herwig (2004) vergleicht die psychologischen Konsequenzen beim chronischen Schmerzgeschehen mit der Erschöpfungsphase, die Selye (siehe Kapitel 2.6.1) im Rahmen seines Stresskonzepts vorstellt, während die Auseinandersetzung mit dem akuten Schmerz als Widerstandsphase im Sinne von Selye zu sehen ist.

Insgesamt zeigt sich für den chronischen Schmerz eine deutliche Entkopplung der nozizeptiven Stimulation von der Schmerzantwort bzw. dem Schmerzempfinden (Fordyce 1995).

Alleine aus der Gegenüberstellung der Charakteristika akuter und chronischer Schmerzen zeigt sich, dass eine eindimensionale Betrachtungsweise der Schmerzen nicht ausreicht, um diese hinreichend zu beschreiben. Aus diesem Grund wird in der Schmerzdefinition der IASP der Multidimensionalität des Schmerzgeschehens Rechnung getragen und der ursprüngliche biomedizinische Erklärungsansatz durch ein verhaltensmedizinisches oder psychobiologisches Schmerzmodell ersetzt. Während bei akuten Schmerzen sowohl im Erleben als auch in der Behandlung vor allem sensorisch-diskriminative Aspekte des Schmerzgeschehens betont werden, treten bei chronischen Schmerzen weitere Dimensionen wie z.B. die kognitiv-evaluative (z.B. wahrgenommene Kontrollüberzeugung) oder die motivational-affektive Dimension (z.B. Hilflosigkeit oder Traurigkeit) in den Vordergrund.

### **2.1.2 Multidimensionalität des klinischen Schmerzgeschehens**

Bereits 1965 unterscheiden Melzack und Wall in ihrer Gate-Control Theorie (siehe Kapitel 2.1.3) eine sensorisch-diskriminative von einer motivational-affektiven und einer kognitiv-bewertenden Schmerzkomponente (siehe Flor 2003a). Diese multidimensionale Sichtweise ermöglicht eine Aufhebung der traditionellen dualistischen Fragestellung nach der Schmerzverursachung durch Körper oder Psyche, da Melzack und Wall (1965) von einer Interaktion somatischer und psychischer Faktoren bei der Schmerzentstehung und deren Aufrechterhaltung ausgehen und somit eine biopsychosoziale Sichtweise des chronischen Schmerzgeschehens prägen (Jacobson & Mariano 2001).

Die im Folgenden erläuterten Ebenen verhaltensmedizinischer Schmerzmodelle betonen die Mehrdimensionalität des Schmerzgeschehens sowie die Interaktion der unterschiedlichen Dimensionen. Dabei müssen die unterschiedlichen Dimensionen von der Art der Erfassung des Schmerzgeschehens abgegrenzt werden. Turk und Rudy (1987) sprechen in diesem Zusammenhang von einer multiaxialen Erfassung, die Informationen zu einer Schmerzdimension aus unterschiedlichen Quellen wie der medizinischen, psychosozialen und behavioralen erfasst. Flor (2003a) unterscheidet insgesamt vier Achsen: die medizinisch-somatische Ebene, die psychosoziale bzw. verbal-subjektive Ebene, die Verhaltensebene und die psychophysiologische Ebene. Die von Melzack und Wall (1965) dargestellten Dimensionen des Schmerzgeschehens können demnach auf unterschiedlichen Achsen der Schmerzdiagnostik erfasst werden. So lassen sich beispielsweise Bereiche der sensorisch-diskriminativen Dimension über Selbstauskünfte, d.h. der verbal-subjektiven, aber auch über die psychophysiologische Achse ermitteln. Flor (2003a) ordnet der psychosozialen oder verbal-subjektiven Ebene Fragen nach der Beeinträchtigung, der Wahrnehmung des

Schmerzeschehens, der Schmerzbewältigung, der Stressverarbeitung und der depressive Symptomatik zu. Die Verhaltensebene besteht aus Angaben des Schmerzverhaltens (z.B. Befühlen der schmerzhaften Stelle siehe Flor 1991), der Medikamenteneinnahme, Arztbesuche, Aktivitäten, sowie das Partnerverhalten. Die physiologische Ebene kann über psychophysiologische Parameter wie die EMG-Stressreaktion, die Spannungswahrnehmung und –kontrolle, die EMG-Ruhewerte operationalisiert werden, aber auch durch physiologische Laborparameter wie Entzündungsparameter oder weitere Daten medizinischer Untersuchungsergebnissen, die der Ebene des medizinisch somatischen Befunds im Rahmen der multiaxialen Schmerzdiagnostik zugeordnet wird (Flor 2003a). Die meisten Veröffentlichungen weisen jedoch nicht explizit auf die beiden Modellkomponenten „Schmerzdimension“ und Art der Erfassung im Rahmen der multiaxialen Diagnostik hin. Diese Informationen können jedoch i.d.R. über die Art der Operationalisierungen der Dimensionen abgeleitet werden.

Turk und Monarch (2002) beschreiben vier Schmerzdimensionen aus der biopsychosozialen Perspektive des chronischen Schmerzes: die physiologische Reaktion (z.B. Muskelspannung), die kognitive (z.B. Überzeugungen zum Schmerzgeschehen) und die affektive Ebene (z.B. Ängstlichkeit, Ärger, Depression) sowie soziokulturelle Faktoren (soziales Lernen, externe Verstärkung des Schmerzverhaltens). Damit erweitern sie das von Melzack und Wall (1965) dargestellte mehrdimensionale Schmerzkonzept um eine weitere Komponente, wobei gleichzeitig eine Modifikation der Bezeichnungen stattfindet.

Kerns et al. (2002) betonen bei der exemplarischen Beschreibung eines Diathese-Stress-Modells (weitere Erläuterungen siehe Kapitel 2.1.3) für Patienten mit Multipler Sklerose die Gleichwertigkeit der unterschiedlichen Schmerzdimensionen, zu denen sie neben der affektiven, kognitiven, behavioralen, sozialen und biologischen Ebene auch den Aspekt der schmerzbezogenen Behinderung bzw. Beeinträchtigung zählen.

In der hier vorliegenden Arbeit wird eine Kombination der unterschiedlichen Schmerzdimensionen aus den vorgestellten Modellen herangezogen. Dabei werden insgesamt sechs Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens ausgewählt und erfasst:

- sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente,
- kognitiv-evaluative Schmerzkomponente,
- motivational-affektive Schmerzkomponente,
- Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen,
- motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente,
- soziokulturelle Faktoren des chronischen Schmerzgeschehens

Die in dieser Aufstellung nicht berücksichtigte physiologische oder biologische Ebene des Schmerzgeschehens wird indirekt über psychophysiologische Messungen im Rahmen experimenteller Schmerzreizung (siehe Kapitel 2.2) erfasst. Zusätzlich wird der physiologische „Stressparameter“ Cortisol erhoben (Erläuterungen siehe Kapitel 2.7.1 ff.) und dessen Zusammenhang zum klinischen Schmerzgeschehen untersucht.

Diese unterschiedlichen Schmerzdimensionen werden in Abhängigkeit vom Erklärungsansatz bei der Darstellung unterschiedlicher Mechanismen der Schmerzchronifizierung relevant.

### **2.1.3 Mechanismen der Schmerzchronifizierung**

Allgemein lassen sich Hinweise auf Prozesse der Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen auf unterschiedlichen Ebenen des Schmerzgeschehens finden. Zunächst werden Prozesse der Schmerzchronifizierung auf neurophysiologischer Ebene dargestellt. Daran schließt sich eine Zusammenfassung der psychologischen Modelle der Schmerzchronifizierung an.

#### **a) Neurophysiologische Konzepte – Ebenen der Plastizität**

Melzack und Wall (1965) legten mit ihrer Gate Control Theorie einen wichtigen Grundstein für die heutige Sichtweise der Schmerzweiterleitung und Verarbeitung, indem sie das zentrale Nervensystem als ein aktives System betrachten, das afferenten Input selektiert und moduliert (Melzack 1999). Auch wenn die Gate Control Theorie in einigen grundlegenden physiologischen Annahmen heute als widerlegt gilt, wurde durch die Einbeziehung der unterschiedlichen Modellkomponenten (biologisch-physiologisch, soziale und psychologische) ein biopsychosoziales Verständnis des Schmerzgeschehens geprägt und ein Anstoß für die weitere Untersuchung der zentralen Schmerzverarbeitungsprozesse gelegt (Melzack 1999, Flor 1991).

Neben Veränderungen im peripheren Nervensystem, die lange Zeit als die prominenten Prozesse bei der Entwicklung bzw. Aufrechterhaltung des chronischen Schmerzgeschehens diskutiert wurden, werden heute unterschiedliche Mechanismen der zentralen Sensitivierung, die sich u.a. in Form von Änderungen synaptischer Übertragungsvorgänge auf allen Ebenen des schmerzverarbeitenden Systems äußern – so genannte aktivitätsabhängige neuronal plastische Veränderungen – als biologische Erklärungsgrundlagen der Chronifizierung von Schmerzen herangezogen (Tölle & Berthele 2004). Dabei unterscheiden Tölle und Berthele (2004) die Prozesse der funktionellen und der strukturellen neuronalen Plastizität. Während sich der Begriff der funktionellen Plastizität auf eine schnelle adaptive Antwort in Form von veränderter Neurotransmitterausschüttung auf schmerzhafte Reizung sowie der Verän-

derungen von Rezeptoreigenschaften bezieht, umfasst die strukturelle Plastizität anatomische / biochemischen Veränderungen, die als mittel- oder langfristige Anpassung an geänderte Anforderungen zu bewerten sind (Tölle & Berthele 2004).

### **Funktionelle Plastizität**

Die nach repetitiver elektrischer Reizung der C-Fasern eintretende Steigerung der Antwort spinaler Hinterhornneurone (in Lamina II) wurde als erster Hinweis zentraler Sensitivierung und neuronaler „Kurzzeit-Plastizität“ gewertet (Sandkühler 2000, Tölle & Berthele 2004, Woolf 1983). Bereits 1966 beschrieb Mendell diesen Prozess der Sensitivierung als „Wind-up“. Untersuchungen zeigten, dass der „Wind-up“-Prozess auch noch nach Blockade der myelinisierten Fasern auftritt (Tölle & Berthele 2004). Allerdings weisen Herrero und Kollegen (2000) darauf hin, dass „Wind-up“ und zentrale Sensitivierung nicht identisch sind, auch wenn sie gemeinsame Eigenschaften teilen. D.h. eine zentrale Sensitivierung kann auch ohne den Mechanismus des „Wind-up“ auftreten. Dabei wird das Phänomen der „Wind-up-Aufrechterhaltung“, d.h. die Tatsache, dass eine gesteigerte Antwort von Wide Dynamic Range-Neuronen (= Class 2-Neurone des Hinterhorns, Handwerker 1999) nach Auftreten eines „Wind-up“ für eine Dauer von mehr als 100 Sekunden auch mit niedriger Reizfrequenz, die alleine nicht ausreichen würde, um eine „Wind-up“ auszulösen, bestehen bleiben kann, als neuronaler Mechanismus gewertet, der mit frühen Phasen der zentralen Sensitivierung verwandt ist (Ji & Woolf 2001).

Woolf und Salter (2000) bezeichnen den Vorgang des „Wind-up“ als aktivitätsabhängige Plastizität und beschreiben diesen im Zusammenhang mit Prozessen der Autosensitivierung, bei dem ein Absinken der Schwelle der Nozizeptorendigungen aufgrund vorangegangener Aktivierung erreicht wird. Ein wichtiges Merkmal dieser Prozesse sind ihr schnelles Einsetzen (bereits bei Reizdauer < 1min) sowie ihre Reversibilität nach Beendigung der Stimulation (Woolf & Salter 2000).

Auf neurophysiologischer Ebene erfolgt bei zentraler Sensitivierung an Neuronen des Hinterhorns des Rückenmarks eine dauerhafte Depolarisation durch wiederholte langsame exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP). Über Mechanismen der zeitlichen Summation dieser langsamen EPSPs und u.a. über Aktivierung des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors durch Glutamat verbunden mit einem dadurch getriggerten  $Ca^{2+}$ -Einstrom sowie einer verstärkten Aktivierung von metabotropen Glutamat- und NK-1-Rezeptoren werden über Phosphorylierung von Membranrezeptoren die Rezeptoreigenschaften nachhaltig verändert (Tölle & Berthele 2004, Woolf & Salter 2000).

Weitere relevante Überträgerstoffe, Prozesse und Mechanismen im Rahmen des „Wind-up“ Phänomens sind demnach die Aktivierung des NK<sub>1</sub>-Rezeptors durch vermehrte Ausschüttung von Substanz P in Folge einer gesteigerten nozizeptiven Reizung sowie die Freisetzung des Radikals Stickstoffmonoxid (NO). Die Relevanz des letzteren konnte durch die Gabe von NO-Inhibitoren gezeigt werden, da diese eine NMDA-induzierter Bahnung nozizeptiver Reflexe und Hyperalgesie blockierten (Tölle & Berthele 2004).

Woolf und Salter (2000) beschreiben mit der „Modulation des Schmerzsystems“ neben der aktivitätsabhängigen noch eine weitere Ebene der Plastizität. Auf perzeptiver Ebene äußern sich die Modulationen des Schmerzsystems in Allodynie (nicht-schmerzhafte Reize werden als schmerzhaft empfunden) und der primären bzw. sekundären Hyperalgesie (erhöhte Schmerzempfindlichkeit im Bereich einer Gewebsschädigung bzw. unmittelbar in der Umgebung einer primären Verletzung oder primären Hyperalgesie). Die Autoren fassen darunter reversible Vorgänge, durch die funktionelle Eigenschaften der primären sensorischen Neuronen oder der Hinterhornneurone auf Rückenmarksebene über Mechanismen der Phosphorylierung von Rezeptor-/ Ionenkanälen geändert werden. Der Prozess der Modulation der peripheren Nozizeptorendigungen wird als Heterosensitivierung bezeichnet (Woolf & Salter 2000). Der Anstieg der Erregbarkeit der Nozizeptorendigungsmembran und die damit verbundene reduzierte Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials wird auf die Wirksamkeit von entzündlichen Mediatoren wie z.B. Bradykinin oder Adenosin zurückgeführt, die im Rahmen von Entzündungsprozessen oder bei Gewebsverletzungen ausgeschüttet werden (primäre Hyperalgesie).

Auf Ebene der zentralnervösen Reizweiterleitung treten ebenfalls Modulationsprozesse auf, die durch peripheren Input der Nozizeptoren getriggert werden (aktivitätsabhängige Plastizität und periphere Heterosensitivierung), und entweder den peripheren Informationseinstrom überdauern oder einen peripheren Input auf niedrigem Niveau benötigen, um bestehen zu bleiben (Woolf & Wall 1983, Woolf & Salter 2000). Über Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden werden durch Modulationsprozesse exzitatorische synaptische Antworten verstärkt bzw. inhibitorische unterdrückt und dadurch Reaktionen auf schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Reize verstärkt. Dieses Phänomen kann sich auf die aktivierte Synapse beschränken (homosynaptisch) oder auf benachbarte Synapsen überspringen (heterosynaptisch). Insgesamt treten im Rahmen der zentralen Sensitivierung Signalantworten auf niederschwelligen bzw. unterschwelligen afferenten Input auf und verursachen eine Hypersensibilität in Regionen, die an die verletzten Areale angrenzen (sekundäre Hyperalgesie) (Woolf & Salter 2000). Für die Entwicklung einer zentralen Sensitivierung spielen

nach Angaben von Sandkühler (2000) die Prozesse der Langzeitpotenzierung (LTP) auf spinaler Ebene eine wichtige Rolle, wobei eine Untersuchung von Treede und Magerl (2000) eine heterosynaptische LTP als Grundlage der Entwicklung einer sekundären Hyperalgesie sehen. Die Dauer der Folgen einer LTP hängt von der Art der Stimulation ab. Vergleiche aus Tierversuchen belegen bei hippocampalen LTP lebenslang andauernde Potenzialveränderungen bzw. lebenslang andauernde LTP. In Abhängigkeit von der Art der Schmerzstimulation wird auch eine Variation der Dauer der LTP spinaler Synapsen berichtet (Sandkühler & Liu 1998, Sandkühler 2000). Diese zuletzt genannten Veränderungen sind in der Einteilung von Tölle und Berthele (2004) in einem Übergangsbereich von funktionellen zu strukturell plastischen Veränderungen zu sehen.

### **Strukturelle Plastizität**

Unter struktureller Plastizität verstehen Tölle und Berthele (2004) „die durch Schmerz ausgelöste Induktion von iTF (induzierbaren Transkriptionsfaktoren bzw. „immediate early genes“, IEG), die als Transkriptionsregulation die Transaktivierung von Zielgenen steuern können“ (S. 84). Es handelt sich dabei um irreversible Modifikationen zentralnervöser und auch peripherer Strukturen (Woolf & Salter 2000). Tölle und Berthele (2004) beschreiben die bislang noch nicht vollständig belegte, aber dennoch sehr wahrscheinliche Hypothese, nach der die Transaktivierung von iTF zu peripheren Schädigungen in zentralen Neuronen führt und wenigstens z.T. für Langzeiteffekte des Schmerzgeschehens verantwortlich ist. Zusätzlich treten Veränderungen der Konnektivität im Nervensystem auf. Bei neuropathischen Schmerzen werden Prozesse der zentralen Reorganisation beschrieben, die in einer kompensatorischen Ausbreitung von A-Fasern, nach einem Verlust von C-Fasern auf Ebene des Hinterhorns bestehen (Woolf & Salter 2000, Woolf & Mannion 1999). Nach dieser Modifikation der neuroanatomischen Verschaltung tritt Schmerzempfinden auch ohne zentrale Sensitivierung im Rückenmark in Folge von Druck oder Berührungsreizen auf, da nicht-nozizeptive afferente Reize auf Neurone umgeschaltet werden, die ausschließlich mit der Verarbeitung nozizeptiver Information befasst sind (Tölle & Berthele 2004).

Weitere Beispiele dynamischer Veränderungen von Neurotransmittersystemen im Rückenmark sind der Anstieg der Opioidsynthese in spinalen Neuronen nach nozizeptiver Reizung sowie eine selektive Reduktion der AMPA-Rezeptor mRNA (GluR-A-mRNA), durch die eine verminderte Ansprechbarkeit der AMPA-Rezeptoren auf Glutamat und somit ein autoprotektiver Mechanismus gegen eine zu starke glutamerge Aktivierung wirksam wird (Tölle & Berthele 2004, AMPA:  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure). Außerdem beschreiben die Autoren die Bedeutung des Anstiegs der GABA-immunoreaktiven

Neurone im dorsalen Horn des Rückenmarks nach akuten und chronischen Entzündungsreizen, die durch primär afferenten Fasern induziert wird und in Folge einer verstärkten Transkription des GAD-Gens auftritt, wobei der nach verstärkter Freisetzung zu erwartende inhibitorische Effekt des GABA auf Rückenmarksebene noch in weiteren Untersuchungen belegt werden muss (Tölle & Berthele 2004).

Die Darstellung psychologischer und biologischer Modelle der Schmerzchronifizierung wird aus Übersichtsgründen getrennt voneinander vorgenommen. Aus inhaltlicher Sicht ist jedoch eine Verknüpfung beider Modellkomponenten dringend notwendig. In der aktuellen Forschungsdiskussion wird den operanten Konditionierungsprozessen eine maßgebliche Funktion bei der Schmerzchronifizierung zugesprochen. Diese der psychologischen Ebene der Chronifizierung zugeordneten Prozesse äußern sich jedoch in physiologischen Korrelaten wie den funktionell und strukturell neuroplastischen Veränderungen.

#### **b) Psychologische Modelle der Schmerzchronifizierung**

An dieser Stelle erfolgt eine Übersicht über Konzepte der Schmerzchronifizierung aus verhaltenstherapeutischer Sicht. Auf eine Darstellung systemischer, familientherapeutischer oder psychosomatischer Modelle der Schmerzchronifizierung wird hier verzichtet, da eine Vorstellung sowie Diskussion der Relevanz dieser Forschungsansätze zu weit führen würde. Eine Einbeziehung dieser Modelle in die hier vorliegende Arbeit wird als nicht sinnvoll erachtet, da das für diese Fragestellungen zugrunde gelegte biopsychosoziale Verständnis des Schmerzgeschehens in Teilen z.B. der psychosomatischen Herangehensweise widerspricht: Zimmermann (1996) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Ergebnisse zu klinisch-psychophysiologischen Mechanismen des Schmerzgeschehens in der Psychosomatik teilweise noch immer keine Beachtung finden. Im Gegensatz zu der häufig noch bestehenden dualistischen Sichtweise psychosomatischer Konzepte schließt die verhaltensmedizinische Sichtweise eine einseitig körperliche oder psychische Verursachung des Schmerzgeschehens aus, es wird vielmehr von einer wechselseitigen Beeinflussung der einzelnen Faktoren ausgegangen. Eine Übersicht über unterschiedliche psychologische Erklärungsansätze chronischer Schmerzen findet sich bei Gamsa (1994). Zusätzlich geben bei Hoffmann und Egle (2004) eine Übersicht über psychodynamische Erklärungsansätze bei somatoformen Schmerzen.

#### **Behavioraler Erklärungsansatz der Schmerzchronifizierung**

Fordyce (1976) beschreibt die Entstehung chronischer Schmerzen mit Hilfe eines operanten Schmerzmodells: Darin geht er von einer kontingenten Verstärkung des Schmerzverhaltens

durch die Umwelt (u.a. soziale Umwelt) und folglich einer Aufrechterhaltung des Schmerzverhaltens unabhängig von dem ursprünglich bestehenden organischen Zustand aus. Diese Entkopplung des Schmerzverhaltens vom körperlichen Korrelat des Schmerzes wird durch positive Konsequenzen des krankheits- oder schmerzbezogenen Verhaltens ermöglicht und wurde von Fordyce (1976) als Grundlage der Chronifizierung des Schmerzgeschehens beschrieben. Als Beispiele des Schmerz- bzw. Krankheitsverhaltens sind Schonung schmerzender Körperteile, häufige Arztbesuche oder Klagen über den Schmerz zu nennen, wobei die positive Verstärkung dieses Verhaltens häufig in Form von Zuwendung über den Partner besteht. Dementsprechend konnten Studien intensiveres Schmerzerleben bzw. in experimentellen Untersuchungen zur Schmerzwahrnehmung niedrigere Schmerzschwellen finden, wenn ein besorgter Partner anwesend war (Block et al. 1980, Flor et al. 1995).

Aktuelle Untersuchungen belegen die Bedeutung behavioraler Schmerzmodelle bei der Schmerzchronifizierung, wobei eine alleinige Betrachtung dieser Mechanismen zu kurz greift, da ebenfalls wirksame physiologische und kognitive Prozesse sowie deren Interaktion in diesem Modell noch nicht berücksichtigt sind (Flor 1991). Das im Folgenden dargestellte Fear-Avoidance Modell basiert ebenfalls auf den klassischen respondenten und operanten Lernprinzipien, bezieht aber zusätzlich noch Faktoren u.a. der kognitiven und affektiven Schmerzkomponente mit ein.

### **Rolle der Fear-Avoidance Beliefs bei der Chronifizierung**

Das „Fear-Avoidance Model of Exaggerated Pain Perception“ von Lethem et al. (1983) verknüpft im Gegensatz zu älteren Modellen erstmals den Zusammenhang zwischen Furcht und Schmerzen mit dem Verhalten über den Pfad des Vermeidungslernens (Lethem et al. 1983, Vlaeyen & Linton 2000). Lethem und Kollegen (1983) beschreiben, wie Furcht vor Schmerzen und die daraus resultierende Vermeidung zur Aufrechterhaltung von Schmerzverhalten und Schmerzerleben beitragen. Die Autoren sprechen in diesem Zusammenhang von einer Desynchronisation der organischen / physiologischen / sensorischen Schmerzkomponente und dem emotionalen Schmerzerleben, die bei vielen Patienten durch Vermeidung von physischen und sozialen Aktivitäten in einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung mündet.

Die Wirkmechanismen des Fear-Avoidance Modells sind über lerntheoretische Prinzipien zu erklären. Dabei können sowohl klassisches als auch operantes Konditionieren zur Erklärung der Schmerzaufrechterhaltung und damit Chronifizierung herangezogen werden (Vergleiche Darstellung Vlaeyen & Linton 2000):

So kann eine Verletzung (UCS= unconditioned stimulus), die zu automatischen körperlichen Reaktionen wie Erhöhung der Muskelspannung und sympathischer Aktivierung verbunden mit dem Empfinden von Ängstlichkeit oder Furcht führt (UCR= unconditioned response), mit einem externen Stimulus im Sinne des klassischen Konditionierens assoziiert werden (CS= conditioned stimulus). Dieser CS (z.B. Steuern eines Autos) kann als Folge des Konditionierungsprozesses selbst eine Furchtreaktion (CR= conditioned response) auslösen. Um diese antizipierte Furchtreaktion zu verhindern, kommt es nach dem Fear-Avoidance Modell zur Aktivitätsvermeidung wie z.B. dem Autofahren. Neben den Prinzipien des klassischen Konditionierens werden bei diesem skizzierten Beispiel auch Mechanismen des operanten Konditionierens wirksam: Durch die Vermeidung der mit Furcht assoziierten Aktivität hat das Individuum durch den operanten Konditionierungsprozess der negativen Verstärkung gelernt, dass folglich ein antizipiertes aversives Erleben ausbleibt (Vlaeyen & Linton 2000).

Auf der Basis der Publikation von Philips (1987) sowie der bereits zitierten Arbeit von Lethem et al. (1983) beschreiben Vlaeyen und Linton (2000) unterschiedliche Wege wie sich aus schmerzbezogener Furcht Behinderungen entwickeln können:

Es handelt sich dabei um die Annahme negativer Bewertungen des Schmerzes und die damit verbundenen Konsequenzen wie katastrophisierende Gedanken, die Vlaeyen und Linton als Vorläufer schmerzbezogener Furcht bewerten. Das mit der Furcht verbundene Vermeidungsverhalten führt zu einer Reduktion der Alltagsaktivitäten, was wiederum die Entwicklung oder Aufrechterhaltung funktioneller Behinderungen begünstigt. Aufgrund der Wirksamkeit der ausbleibenden antizipierten negativen Folge durch das Vermeidungsverhalten im Sinne einer negativen Verstärkung nimmt das Individuum keine Realitätsüberprüfung vor, so dass das schmerzbezogene Vermeidungsverhalten weiter aufrechterhalten und kaum in Frage gestellt wird. Weitere Folge des persistierenden physischen und sozialen Vermeidungsverhaltens sind ausbleibende soziale Verstärker mit der Gefahr der Entwicklung einer depressiven Symptomatik (Romano & Turner 1985) sowie Schädigungen im kardiovaskulären und muskuloskelettalen Bereich („disuse Syndrom“ nach Bortz 1984 aus Vlaeyen & Linton 2000). Diese furchtbezogene Einengung auf das Schmerzgeschehen geht nach Vlaeyen und Linton (2000) aus kognitiv-behavioraler Sicht mit einer stärkeren Fokussierung der Aufmerksamkeit auf schmerzbezogene Informationen und einer damit verbundenen selektiven Hypervigilanz einher. Gleichzeitig berichten die Autoren von einer gesteigerten psychophysiologischen Reaktivität im Zusammenhang mit schmerzbezogener Furcht. Ein zusätzlicher Beitrag zur Aufrechterhaltung des Schmerzes besteht in der positiven Verstärkung der Umwelt für das Vermeidungsverhalten (Philips 1987).

Ergebnisse zur Rolle der Fear-Avoidance Beliefs sowie der katastrophisierenden Gedanken bei Patienten mit FMS und chronischen Rückenschmerzen werden in Kapitel 2.1.4 bzw. 2.1.5 dargestellt. Neben der Furcht vor Schmerzen werden derzeit in aktuellen Studien auch weitere Aspekte der Furcht, die über die alleinige schmerzbezogene affektive Reaktion hinausgehen untersucht bzw. deren Berücksichtigung empfohlen. Vlaeyen und Linton (2006) weisen in einem kürzlich erschienen Editorial auf die Notwendigkeit hin, neben der für einige chronische Schmerzbilder umfassend untersuchten Furcht vor Schmerz oder Verletzung auch Konzepte der potentiell verhaltens- und reaktionsrelevanten Furcht im Zusammenhang mit Bewertung von Kollegen oder Furcht der Schmerzpatienten vor übersehenen Diagnosen zu berücksichtigen. Zusätzlich bestehen Hinweise auf vielfältige diskriminative Stimuli, wie z.B. Gesichtsausdruck des Arztes, über die das „Furchtnetzwerk“ aktiviert werden kann (Boston & Sharpe 2005).

Dieses dargestellte Modell der Fear-Avoidance Beliefs ermöglicht ausgehend von einzelnen behavioralen, kognitiven und affektiven Charakteristika chronischer Schmerzpatienten Erklärungs- und Prognoseansätze für unterschiedliche Aspekte des Schmerzerlebens und Verhaltens und bietet wichtige Hinweise zur Entwicklung effizienterer (verhaltens-)therapeutischer Behandlungsansätze (Basler et al. 2006). Wichtige Belege der Wirksamkeit operanter Mechanismen bei der Schmerzaufrechterhaltung und der Modifizierbarkeit des Schmerzerlebens und Verhaltens über operante Lernmechanismen lassen sich aus Studien von Flor et al. (2002) und Hölzl et al. (2005) ableiten. So zeigten sich Veränderungen auf zerebraler Ebene in Form von Modifikationen früher N150-Komponenten im EEG nach einem Verhaltenstraining, in dem Schmerzäußerungen durch Belohnungs- und Bestrafungsreize modifiziert wurden (Flor et al. 2002). Weiterhin wiesen Hölzl et al. (2005) die Modifizierbarkeit von Sensibilisierungsprozessen bei gesunden Personen durch den Einsatz von starken bzw. schwachen Schmerzintensitätsreizen im Sinne von Belohnungs- und Bestrafungsreizen nach.

Eine Erweiterung der Aussagen zu Ätiologie und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen wird durch eine Integration dieses Erklärungsansatzes in ein übergeordnetes verhaltensmedizinisches Modell chronischer Schmerzen eröffnet, das im folgenden Abschnitt erläutert wird.

### **Diathese-Stress-Modell chronischer Schmerzen**

Zielsetzung dieser integrativen mehrdimensionalen Sichtweise ist die Entwicklung eines verhaltensmedizinischen Diathese-Stress-Modells chronischer Schmerzen, das vielfältige Aussagen zur Ätiologie und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen ermöglicht (Dworkin et al. 1999, Flor et al. 1990, Flor 2003a, Kerns et al. 2002).

Flor et al. (1990) gehen von einer physiologischen Diathese aus, durch die das Individuum zur Reaktion in einem bestimmten Körperbereich prädisponiert ist und die Entwicklung einer physiologischen Reaktionsstereotypie bedingt. Als prädisponierende Faktoren gelten genetische Faktoren, Lernen am Modell oder frühe Traumata, die mit Schmerz verbunden sind (Flor 2003a). Als auslösende Faktoren eines chronischen Schmerzgeschehens werden aversive interne oder externe Stimuli sowie die damit einhergehenden Verarbeitungs- und Bewertungsprozesse genannt. Ein wiederholt auftretender Schmerzreiz setzt schmerzbezogene kognitive Verarbeitungsprozesse in Gang und trägt im Sinne des transaktionalen Stressmodells (siehe Kapitel 2.5.1) zur Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens bei, da die Stärke der Stressreaktion entscheidend durch kognitive Bewertungsprozesse beeinflusst wird. Flor (2003a) weist in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung eines einseitig somatischen Krankheitsmodells bei chronischen Schmerzpatienten hin. Derartig schmerzbezogene Kausalattributionen beeinflussen das Bewältigungsverhalten des betroffenen Schmerzpatienten, das mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Suche nach einer eindeutigen körperlichen Ursache des Schmerzes und einer zunehmenden Schonung des betroffenen Organsystems ausgerichtet sein könnte. Demnach spielen die durch externe oder interne Stimuli ausgelösten Schmerzreaktionen auf verbal-subjektiver, physiologischer und motorisch-verhaltensmäßiger Ebene eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens. Weiterhin haben modellbezogene operante und respondentere Lernprozesse einen wichtigen Einfluss auf die Aufrechterhaltung des Schmerzes (Flor et al. 1990, Flor 1991, Flor 2003a). Dazu gehört die Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses, die mit einer Fokussierung auf das Schmerzgeschehen und i.d.R. angstbesetzten Antizipation des Schmerzerlebens zu einer erhöhten physiologischen Reaktion auf tatsächliche oder antizipierte Schmerzreize beitragen und eine verstärkte Sensibilisierung auf schmerzhafte Stimulation bewirken. Ergebnisse zur Wirksamkeit operanter Konditionierungsprozesse im Rahmen der Untersuchung schmerzaufrechterhaltender Faktoren betonen die Bedeutung der Reaktionen der Bezugspersonen auf Schmerzverhalten (Flor et al. 1995, Flor & Hermann 2006, Kerns et al. 2002, Philips 1987, Thieme et al. 2005).

## **2.1.4 Indexstörung: Fibromyalgie**

### **a) Diagnosekriterien**

Die Diagnose des Fibromyalgiesyndroms wird seit 1990 nach den Kriterien des American College of Rheumatology vorgenommen (Wolfe et al. 1990; siehe auch Bennett 2004, Leventhal 1999, Winfield 1999). Diese bestehen in ausgedehnten bzw. generalisierten Schmerzen verteilt über die rechte und linke sowie die obere und untere Körperhälfte in mehr als drei Körperregionen / -quadranten mit einer Dauer von mehr als drei Monaten. Bei der Schmerzempfindung müssen auch Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule (Hals-, Brust- oder Lendenwirbelsäule) oder im vorderen Brustbereich auftreten (Leventhal 1999, Wolfe et al. 1990). Die Schmerzempfindung muss zusätzlich für mindestens elf von 18 definierten Druckschmerzpunkten („Tender Punkte“) bei einer Druckausübung von  $4\text{kg/cm}^2$  am Ursprung und Ansatz der Muskulatur bestehen. Kennzeichnend sind ebenfalls fehlende Hinweise auf ein entzündlich-rheumatisches Geschehen bzw. eine fehlende eindeutige körperliche Pathologie (Egle et al. 2004). Eine Erweiterung der Diagnosekriterien wurde durch die Einführung der Kontrollpunkte vorgenommen. Diese erlauben eine Diagnose des FMS nur bei einer Druckschmerzhaftigkeit für maximal drei der 13 Kontrollpunkte (Müller & Lautenschläger 1990).

Neben den genannten Klassifikationskriterien werden von zahlreichen Patienten mit FMS noch weitere fakultative Symptome bzw. Syndrome berichtet. Wolfe (1989) beschreibt bei 75% der Patienten zusätzliche Symptome von Müdigkeit, Gelenksteifigkeit beim Aufwachen am Morgen sowie ein nicht erholsames Schlafmuster.

Weitere häufig berichtete Symptome bzw. Erkrankungen sind generalisierte Schmerzen, die mit Allodynie und Hyperalgesie verbunden sind, ein Gefühl von Schwäche, Parästhesien, kognitive Defizite (z.B. Konzentrations- und Merkschwierigkeiten), Beschwerden im auditorischen, vestibulären oder visuellen Bereich, chronische Rhinitis oder andere Allergien, Irritable Bowel Syndrome (IBS), regionale Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen, pelvische Schmerzen, temporomandibuläre Schmerzen) sowie das subjektive Gefühl geschwollener Gelenke (Winfield 1999). Die häufig komorbide depressive Symptomatik bei Patienten mit FMS ist ebenfalls Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und wird gesondert in Kapitel 2.8.2 diskutiert.

Die Komplexität und Multidimensionalität des FMS wird angesichts der zahlreichen komorbiden Erkrankungen und Begleitsymptome deutlich. Daher sollte bei Untersuchungen zum FMS die unterschiedlichen biomedizinischen und psychosozial-behavioralen Dimensionen berücksichtigt werden (Turk et al. 1996).

## **b) Ätiologie und Pathogenese**

Die Frage nach der Ursache des Fibromyalgiesyndroms kann nicht eindeutig beantwortet werden. Das jeweilige Fazit unterschiedlicher Konsensustreffen variiert deutlich. Während bei Rankin (1999) beschrieben ist, dass für die Diagnose des FMS keine Ursache gefunden werden kann, wurde als Ergebnis des Arbeitskreises der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) festgehalten, dass endokrine Störungen der HPA-Achse, psychosoziale Belastungsfaktoren und „fakultativ“ frühere oder aktuelle psychische Störungen im Rahmen der Pathogenese des FMS zu berichten sind (Conrad 2001).

Bradley et al. (2002) führen einen multifaktoriellen Erklärungsansatz zur Entstehung und Aufrechterhaltung des FMS an. Darin gehen die Autoren von einer Interaktion exogener (Umweltstressoren) sowie endogener Faktoren (wie z.B. neuroendokrinen Veränderungen, siehe Okifuji & Turk 2002) aus, wobei insgesamt eine genetische Prädisposition des FMS angenommen wird. Das Zusammenwirken dieser unterschiedlichen Faktoren führt zu Veränderungen im zentralen Nervensystem, was sich z.B. in verstärkter Sensibilisierungseigung auf schmerzhaft Reize äußert (siehe Kapitel 2.2.2).

Bennett (2004) diskutiert in seiner Übersichtsarbeit die Rolle der genetischen Prädisposition zur Entwicklung des FMS. Die geschätzten Odds-Ratios für Verwandte von Patienten mit FMS ebenfalls am FMS zu erkranken liegt 8.5 mal höher als die Odds des Auftretens von Fibromyalgie bei einem Verwandten eines Probanden mit Rheumatoider Arthritis (Bennett 2004). In genetischen Studien konnte eine höhere Prävalenz bestimmter Genotypen von Neurotransmittern und deren Rezeptoren in der Patientenstichprobe mit FMS gefunden werden. Eine ausführliche Darstellung der Befunde genetischer Untersuchungen bei Patienten mit FMS würde an dieser Stelle zu weit führen. Exemplarisch wird auf eine Studie von Offenbaecher et al. (1999) verwiesen, die sich wie auch in einer späteren Veröffentlichung von Cohen und Kollegen (2002) auf die Untersuchung der Serotonin Transporter Promoter Region (5-HTTLPR) konzentrieren, da diese als relevant für die Entstehung der Fibromyalgie erachtet wird.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass im Sinne des Diathese-Stress Modells bei der Entwicklung der FM von einem prädisponierenden genetischen Hintergrund auszugehen ist und dieser in Wechselwirkung zu unterschiedlichen Umweltbedingungen steht (Bennett et al. 2004, Bradley et al. 2002). Gleichzeitig wird auf Ebene des zentralen Nervensystems bei Patienten mit FMS auf pathophysiologische Prozesse hingewiesen, die u.a. mit Hilfe experimenteller Schmerzparadigmen nachgewiesen werden können (Crofford & Clauw 2002, Staud et al. 2001, siehe Kapitel 2.2.2).

### **c) Prävalenz**

Die Punktprävalenz des FMS in Nordamerika wird mit 2% angegeben, wobei die der Frauen mit 3.4% deutlich höher als die der Männer mit 0.5% liegt (Bennett 2001, Schochat & Beckman 2003, Wolfe et al. 1995). Müller und Lautenschläger (1990) berichten von einer deutlich höheren Rate weiblicher Erkrankter im Verhältnis 6:1, wobei die Erkrankung durchschnittlich mit dem 35. Lebensjahr beginnt und mit bzw. nach dem Klimakterium die höchste Prävalenzrate erreicht (Egle et al. 2004, Müller & Lautenschläger 1990). Bei einer Untersuchung an einer deutschen weiblichen Schmerzpatientenstichprobe (N= 653) erfüllten 5.5% das Kriterium des FMS (Alter 35-74 Jahre, Schochat & Beckmann 2003).

Neben der Prävalenz des FMS, die sich aus der Untersuchung der ACR-Kriterien ergeben, sind vor allem die unterschiedlichen Facetten des klinischen Schmerzgeschehens relevant, die bereits in Kapitel 2.1.2 aufgezählt wurden und deren Ausprägungen maßgeblich die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch die Schmerzen prägen.

### **d) Merkmale des klinischen Schmerzgeschehens und deren Zusammenhänge**

Zu den in Kapitel 2.1.2 dargestellten Dimensionen des Schmerzgeschehens werden im Folgenden Untersuchungsergebnisse insbesondere zu den Ausprägungen der Fear-Avoidance Beliefs (Erläuterungen siehe Kapitel 2.1.3b), dem Ausmaß katastrophisierender Gedanken, sowie den Behinderungen oder Beeinträchtigungen durch Schmerzen bei Alltagsaktivitäten und dem Schmerzverhalten der Patienten mit FMS vorgestellt. Katastrophisierende Gedanken werden als negative schmerzbezogene Kognitionen beschrieben, die mit einer gesteigerten negativen Orientierung bezüglich aktuellem und antizipiertem Schmerzerlebens einhergehen (Crombez et al. 2002, Sullivan et al. 1995). Die Frage nach den Zusammenhängen der unterschiedlichen Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens wurde vielfach untersucht, wobei ein komplexes Gefüge von Interaktionen zwischen den jeweiligen Dimensionen berichtet wird.

So werden kognitive Faktoren wie katastrophisierende Gedanken gemeinsam mit depressiver Symptomatik als bessere Prädiktoren des subjektiven Schmerzgeschehens im Vergleich zu soziodemographischen Variablen oder der Dauer der Erkrankung ermittelt (Hassett et al. 2000). Vergleiche der Ausprägung katastrophisierender Gedanken bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigen deutlich höhere Angaben des Katastrophisierens bei Patienten mit FMS (Hassett et al. 2000). Die Autoren führen diese Unterschiede u.a. auf den Eindruck zahlreicher Patienten zurück, von Vertretern des Gesundheitssystems in ihrer Erkrankung nicht ausreichend verstanden zu werden sowie auf die begrenzten Behandlungsangebote, die

in den Augen der Patienten zur Reduktion ihrer jeweiligen Schmerzsymptomatik als nicht ausreichend eingeschätzt werden (Hassett et al. 2000).

Untersuchungen zur Furcht vor Schmerzen und Aktivitäten bei weiblichen Patienten mit FMS ergeben ein moderates Furchtniveau, wobei insgesamt 38.6% der Teilnehmer ein hohes Furchtniveau erreichten (Turk et al. 2004). Bei der Untersuchung des Einfluss der Furcht vor Schmerzen auf Leistungen bei körperlichen Aktivitäten und auf die Reaktionszeit bei der Durchführung kognitiver Aufgaben zeigt sich, dass Patienten mit hoher schmerzbezogener Furcht langsamere Reaktionszeiten bei einer kognitiven Aufgabe aufweisen als Patienten mit niedrigeren Furchtwerten, was auf eine verminderte Aufmerksamkeitskapazität für kognitive Leistungen zu Gunsten einer erhöhten körperlichen Vigilanz zurückzuführen ist (de Gier et al. 2003). Weitere positive Zusammenhänge bestehen zwischen schmerzbezogener Furcht und der Angabe der Tender Points sowie der höheren Sensitivität bei Untersuchungen der Tender Points (de Gier et al. 2003).

Vergleiche des Kontrollerlebens über Schmerzen zeigen ein deutlich höheres Kontrollerleben bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Lupus-Erkrankung verglichen mit Patienten mit FMS (Burckhardt & Bjelle). Weiterhin werden Defizite in der positiven Affektregulation (wie z.B. Empfinden von Stolz, Interesse) bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit chronischer Osteoarthritis insbesondere in Zeiten mit vielen als persönlich stressend erlebten Ereignissen berichtet (Zautra et al. 2005). Unterschiede im Hinblick auf depressive oder Angstsymptomatik zwischen beiden Schmerzstichproben wurden allerdings nicht gefunden.

Gracely et al. (2004) konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken und dem zerebralen Aktivierungsmuster unter Applikation schmerzhafter Druckreize bei Patienten mit FMS ermitteln: In einer Gruppe von Patienten mit besonders hohem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken zeigte sich eine stärkere Aktivierung in kontralateralen rostralen anterioren cingulären cortex, im prämotorischen Cortex, im inferioren parietalen Lobulus, im superioren und medialen frontalen Gyrus, im ipsilateralen sekundären somatosensorischen Cortex, wobei einige dieser Regionen vor allem mit Aufmerksamkeitsprozessen und emotionalen Schmerzaspekten assoziiert sind (Gracely et al. 2004).

Bei weiblichen Patienten mit FMS wurden statistisch signifikant positive Zusammenhänge zwischen den Angaben zur Furcht vor Bewegung mit der Behinderung durch Schmerzen (Oswestry Disability Index, Le Claire et al. 1997) und der Schmerzschwere (erfasst mit dem Multidimensional Pain Inventory, MPI, Kerns et al. 1985) gefunden (Turk et al. 2004). In der gleichen Studie zeigten sich signifikant positive Zusammenhänge zwischen einer im MPI

ermittelten Patientensubgruppe, die als „Dysfunktional“ bezeichnet wird, mit der Ausprägung der Furcht der Patientinnen (Turk et al. 2004). Ebenfalls positiv ist der Zusammenhang zwischen Behinderungsangaben durch Schmerzen und katastrophisierenden Gedanken bei Patienten mit FMS (Martin et al. 1996).

Vergleiche des Schmerzverhaltens zwischen Patientengruppen mit FM zeigen einen Anstieg des Schmerzverhaltens mit steigenden Behinderungsangaben durch den Schmerz (Baumstark et al. 1993). In einer prospektiven Studien wird die Nutzung von Gesundheitseinrichtungen gemeinsam mit dem Vorliegen komorbider Erkrankungssymptome als relevanter Prädiktor für eine hohe Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen nach einem Jahr ermittelt (Cronan et al. 2002). Gleichzeitig berichten die Autoren, dass ein guter Gesundheitsstatus, hohes Selbstwirksamkeitserleben und ein stark emotions-fokussiertes Coping (im Gegensatz zu einem eher problemorientierten Coping) einen guten Gesundheitsstatus im 1-Jahres Follow-Up vorhersagen (Cronan et al. 2002).

### **2.1.5 Indexstörung: Chronische Unspezifische Rückenschmerzen**

#### **a) Diagnosekriterien**

Unspezifische Rückenschmerzen sind gekennzeichnet durch eine Schmerzsymptomatik, die ohne identifizierbare anatomische und / oder neurophysiologische Faktoren auftritt (Göbel 2001). Davon werden Rückenschmerzen mit spezifischer Ursache wie spinale neurologische oder entzündliche Prozesse (u.a. Bandscheibenherniation, Spondylolisthesis, Spinalstenosen) abgegrenzt (Göbel 2001). Laut Spitzer und LeBlanc (1987 in Göbel 2001) liegen lediglich bei 15% der Patienten mit Rückenschmerzen bekannte spezifische Ursachen vor.

Entsprechend der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften werden chronische unspezifische Rückenschmerzen definiert als Symptomkomplex von regional begrenztem Schmerz und unterschiedlich ausgeprägter Funktionsstörung der Wirbelsäule ohne neurologische Symptomatik (Conradi & Riede 1996). Zur Diagnose der URS müssen folgende Symptome bzw. Pathomechanismen ausgeschlossen werden: Bandscheibenvorfall mit und ohne Radikulärsyndrom, Ischialgie, Cauda-Syndrom, Tumorerkrankung, Metastasen, entzündliche Erkrankungen, Morbus Bechterew, Diszitis, Mißbildungen, z. B. Spondylolisthesis, Spinalkanalstenose, Hinweis auf Osteoporose, Hypermobilität, Hypomobilität, reversible Funktionsstörung der Wirbelgelenke (Blockierung), segmentale Gefügelockerung (Osteochondrose), Fehlstatik, Muskeldysbalance, Bänderschmerz, chronischer Reizzustand der Gelenkfacetten (Conradi & Riede 1996).

## **b) Prävalenz**

Bei der Beurteilung der Prävalenzdaten chronischer Rückenschmerzpatienten müssen die Art der Definition des Chronifizierungskriteriums (z.B. zeitlich oder nach der Schwere der Erkrankung) sowie die Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenstichproben sowie die Art der Erfassung des Schmerzgeschehens (z.B. medizinische Untersuchung vs. Selbstbericht) bei der Ergebnisbeurteilung berücksichtigt werden. Aufgrund des Mangels großer epidemiologischer Studien in Deutschland werden häufig die als relativ vergleichbar eingestuften Inzidenzen und Prävalenzen chronischer Rückenschmerzen in den westlichen Industrienationen herangezogen (Göbel 2001, Hildebrandt 1997).

In einem Review von Hestbaek et al. (2003), der Prävalenzdaten aus englischsprachigen und skandinavischen Veröffentlichungen berücksichtigt, berichteten 42 bis 75% der Patienten mit Low Back Pain (LBP) ein Persistieren des Schmerzes nach 12 Monaten, 3-40% der Studienteilnehmer waren sechs Monate nach der ersten Erhebung aufgrund ihrer Rückenschmerzsymptomatik noch krank gemeldet.

Mindestens 10% der Bevölkerung leiden in Deutschland an chronischen Rückenschmerzen, die als kontinuierlich hoch schmerzintensiv und beeinträchtigend erlebt werden (Raspe & Kohlmann 1998 in Kröner-Herwig 2000). 29% der Bevölkerung geben ein Rückenschmerzerleben niedriger Beeinträchtigung und geringer Schmerzintensität (17%) bzw. einer niedrigen Beeinträchtigung und hohen Schmerzintensität (12%) an (Raspe & Kohlmann 1998 in Kröner-Herwig 2000). Die höchsten Prävalenzraten chronischer Rückenschmerzen werden in der Altersgruppe von 54-64 Jahre ermittelt. Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigt sich eine erhöhte Punktprävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern (Kröner-Herwig 2000).

Verglichen mit Patienten mit spezifischen Rückenschmerzen sind die Kosten aufgrund unspezifischer Rückenschmerzen (URS) wesentlich höher (Göbel 2001).

Chronische Rückenschmerzen werden als die häufigste arbeitsbezogene Behinderung bei Patienten unter 45 Jahren bzw. als die dritthäufigste in der Altersgruppe über 45 Jahren in den USA beziffert (Gatchel et al. 1995). In Deutschland werden die durch Rückenschmerzen verursachten Kosten auf 17Mrd Euro jährlich geschätzt (davon 30% direkte Kosten, d.h. Behandlungskosten, 70% indirekte Kosten, d.h. Produktionsausfall-Kosten, Bolten et al. 1998).

### c) Merkmale des klinischen Schmerzgeschehens und deren Zusammenhänge

Die Darstellung von Ausprägungen auf Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens konzentrieren sich wie auch in Kapitel 2.1.4a) auf Studienergebnissen zu Fear-Avoidance Beliefs, katastrophisierenden Gedanken, Beeinträchtigungen durch Schmerzen sowie dem Schmerzverhalten.

Crombez et al. (2002) finden sowohl bei Patienten mit LBP als auch bei gesunden Kontrollpersonen eine stärkere Interferenz bei der Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben nach schmerzhafter elektrischer Stimulation in den jeweiligen Unterstichproben mit hohem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken. Dieses Ergebnis bleibt auch nach Kontrolle der Trait-Ängstlichkeit (Spielberger et al. 1970) bestehen (Crombez et al. 2002). Um noch genauere Aussagen hinsichtlich des Umgangs mit bedrohlich und perseverierend erlebten Schmerzreizen bei Patienten mit katastrophisierenden Gedanken zu ermöglichen, sind neue Studien nötig, in denen experimentelle Schmerzmerkmale stärker denen des klinischen Schmerzgeschehens ähneln (Crombez et al. 2002).

Bereits beim Übergang von akuten zu chronischen arbeitsbedingten Rückenschmerzen weisen Turner und Kollegen (2006) auf die Bedeutung von hoher arbeitsbezogener Furcht-Vermeidungs-Überzeugung für eine schlechte Prognose der Behinderungseinschätzung bzw. andauernder Arbeitsunfähigkeit sechs Monate nach dem Einreichen von Anträgen zu Gehaltsersatzzahlungen aufgrund arbeitsbezogener Schmerzen hin (vergleiche Gheldof et al. 2005). Zusätzlich nimmt mit steigender Schmerzdauer der Zusammenhang zwischen Furcht vor Bewegung und Schmerzintensität mit der körperlichen Funktionsfähigkeit zu (Boersma & Linton 2005): Während noch bei einer Schmerzdauer von < 12 Monaten kein Zusammenhang zwischen der Furcht vor Bewegung und der körperlichen Funktionsfähigkeit besteht, korreliert ab einer Schmerzdauer von > 3 Jahren die Furcht vor Bewegung signifikant mit abnehmender körperlicher Funktionsfähigkeit. In allen untersuchten Chronifizierungsstadien (< 1 Jahr, 1-3 Jahre, > 3 Jahre) wird der prädiktive Wert des Faktors „Schmerzintensität“ belegt. Das Chronifizierungsmaß, gemessen über das Chronifiziermodell von Gerbershagen (2000), steigt mit zunehmenden Kontrollverlust- und Selbstwirksamkeitserleben sowie mit steigender depressiver Symptomatik an (Michalski & Hinz 2006).

Zahlreiche Studien belegen den hohen prädiktiven Wert der Fear-Avoidance Beliefs bei der Vorhersage der Behinderung bzw. körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Al-Obaidi et al. 2000, Boersma & Linton 2006, Grotle et al. 2004, 2006), wobei Peters et al. (2005) die Relevanz der Schmerzintensität neben der Furcht vor Bewegung bei der Vorhersage der Behinderungseinschätzung betonen (siehe auch van

den Hout et al. 2001a, Woby et al. 2004). Furcht vor Schmerzen wird als wichtiger Prädiktor bei der Vorhersage der Schmerzintensität betrachtet und leistet einen höheren Vorhersagebeitrag als der Parameter „katastrophisierende Gedanken“ (Peters et al. 2005). Woby und Kollegen (2004) weisen auf die unterschiedlichen Facetten der Fear-Avoidance Beliefs hin. In ihrer Studie mit Patienten mit chronischen URS erweist sich vor allem die Furcht vor körperlicher Aktivität als relevant für die Vorhersage der Behinderungseinschätzung der Studienteilnehmer (Woby et al. 2004).

Der Vergleich der arbeitsbezogenen Fear-Avoidance Beliefs zwischen Patienten mit akuten und chronischen LBP zeigt deutlich höhere Ausprägungen in der chronischen Schmerzstichprobe (Grotle et al. 2006). Der Mechanismus der Aufrechterhaltung und Verstärkung der Behinderung durch Schmerzen durch Fear-Avoidance Beliefs wurde bereits in Kapitel 2.1.3b dargelegt. Neben diesem Ansatz der Verhaltensvermeidung durch Furcht vor Schmerzen und der fehlenden Realitätsprüfung wird in der Literatur die Bedeutung der Hypervigilanz auf Schmerzreize, die durch schmerzbezogene Furcht vermittelt oder verstärkt wird, diskutiert (McCracken 1997). Der von van den Hout et al. (2001b) ermittelte positive Zusammenhang zwischen schmerzbezogener Furcht und Schmerzintensität sowie der negative Zusammenhang zwischen der schmerzbezogenen Furcht und der Toleranzschwelle bei körperlichen Aufgaben (siehe Pfingsten et al. 2001) in einer Stichprobe mit LBP werden ebenfalls in Zusammenhang mit Prozessen der Aufmerksamkeitslenkung und Hypervigilanz gesehen. Dies ist zum einen durch die erhöhte Aufmerksamkeit auf den Körper und das Schmerzgeschehen bei Patienten mit hoher schmerzbezogener Furcht zu erklären, zum anderen könnte die infolge erhöhter schmerzbezogener Furchtwert ansteigende muskuläre Reaktion die erhöhten Schmerzintensitätsangaben bedingen (van den Hout et al. 2001b, Vlaeyen et al. 1999).

Im Vergleich zu den Fear-Avoidance Beliefs konnten Grotle und Kollegen (2006) den noch wesentlich stärkeren prädiktiven Wert des emotionalen Leidensdrucks für die Vorhersage der Behinderungseinschätzung im 12-Monats-Follow-Up belegen, wobei bei der Interpretation dieser Ergebnisse die von Boersma und Linton (2006) beschriebene hohe Interkorrelation der Konstrukte „negativer Affekt“, „Fear-Avoidance“ und „Erwartungen bzgl. des Schmerzgeschehens“ berücksichtigt werden muss. Allen drei Schmerzaspekten wird ein bedeutsamer prädiktiver Wert für die Vorhersage von Behinderungen durch Schmerzen und Schmerz erleben zugesprochen (Boersma & Linton 2006). Fear-Avoidance Beliefs selbst werden in hohem Ausmaß durch katastrophisierende Gedanken und weniger durch Angaben zur Schmerzschwere oder dem biomedizinischen Befund vorhergesagt (Vlaeyen et al. 1995).

Insgesamt zeigt sich eine höhere Konkordanz zwischen kognitiven und affektiven Dimensionen des Schmerzgeschehens, während psychologisch-affektives Leid des Schmerzerlebens weniger stark mit Verlaufsaspekten (Schmerzdauer) und physischen Aspekten des Schmerzgeschehens zusammenhängen (Klapow et al. 1995, Vowles et al. 2004). Klapow et al. (1995) beschreiben drei voneinander getrennte Schmerzgruppen mit chronischen URS in Abhängigkeit von ihrer Ausprägung auf unterschiedlichen Dimensionen des Schmerzgeschehens (Behinderung durch Schmerzen, Schmerzintensität und depressive Symptomatik). Durch die Analyse des Zusammenhangs dieser Gruppen mit psychosozialen Variablen des Schmerzerlebens (Stress, soziale Unterstützung, Coping), zeigt sich die Relevanz eines multidimensionalen Ansatz chronischer Schmerzen, da z.B. Patienten mit chronischen URS mit hoher Schmerzintensität in Abhängigkeit von der Ausprägung der Behinderungs- und depressiven Symptomatik entweder eher geringes Stresserleben und hohe Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung (bei gleichzeitiger geringer Behinderung und Depressivität) oder umgekehrt hohes Stresserleben und geringe Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung (bei gleichzeitiger hoher Depressivität und Behinderung) zeigen (Klapow et al. 1995).

In einer Patientenstichprobe mit chronischen Rückenschmerzen wird verglichen mit den weiblichen Patienten unter den männlichen Probanden ein weitaus stärkerer Zusammenhang zwischen schmerzbezogener Ängstlichkeit und klinischen Schmerzmaßen ermittelt; der Vergleich der sensorischen und affektiven Schmerzdimension ergibt jedoch keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede (Robinson et al. 2005).

#### **2.1.6 Vergleich klinischer Schmerzmaße zwischen Patienten mit URS und FMS**

Die vergleichsweise höheren Angaben zur Furcht vor Bewegung bei Patienten mit chronischem LBP (Vlaeyen et al., 1995), erklären die Autoren mit der bei FMS-Patienten i.d.R. fehlenden spezifischen Verletzung zum Schmerzbeginn (Turk et al. 2004). Während Patienten mit Rückenschmerzen als Ausgangspunkt ihrer Schmerzen ein bestimmtes Ereignis häufig im Zusammenhang mit einer körperlichen Verletzung äußern, fehlt dieser Ankerpunkt bei Patienten mit FMS häufig. Daher könnte die Furcht vor Bewegung aufgrund der vermehrten Angst vor erneuter Verletzung bei der Patientengruppe mit einem auslösenden Ereignis anstelle eines schleichenden Beginns wesentlich stärker ausgeprägt sein (Turk et al. 2004).

Walter et al. (1998) finden bei einer Untersuchung von Patienten mit LBP und FMS einen bedeutsamen Einfluss der Schwere der Schmerzsymptomatik (MPI, Flor et al. 1990) auf die Ausprägung des affektiven Distress (MPI, Flor et al. 1990) unabhängig von der Diagnose des

jeweiligen Patienten. Patienten mit LBP, die eine vergleichbare Schmerzschwere wie Patienten mit FMS angeben, berichten auch eine vergleichbare affektive Beeinträchtigung. Daher gehen die Autoren davon aus, dass keine Fibromyalgie-spezifischen Ausprägungsmuster für psychologische Faktoren des Schmerzgeschehens existieren, d.h. die Diagnose FMS ist nicht automatisch an eine bestimmte Höhe der affektiven Beeinträchtigung geknüpft (Walter et al. 1998).

Beim Vergleich der Lebensqualität zwischen Patienten mit FMS, LBP und gesunden Kontrollpersonen, erreichen Patienten mit LBP signifikant niedrigeren Ausprägungen und damit einen niedrigeren subjektiven Gesundheitszustand im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Baraniuk et al. 2004). Auch beim Vergleich mit der Patientenstichprobe mit FMS erreichen Patienten mit LBP signifikant niedrigere Werte (Baraniuk et al. 2004). Vergleichbare Werte zwischen beiden Patientenstichproben werden u.a. für die körperliche Funktionsfähigkeit erreicht. Die Angaben zu körperlichen Beschwerden (u.a. neurologische, rheumatologische, gastrointestinale) sowie die Anzahl der Tender Punkte liegen bei Patienten mit FMS deutlich über den Werten der beiden anderen Stichproben (Baraniuk et al. 2004).

Im Gegensatz zu Untersuchungen bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (Al-Obaidi et al. 2000) zeigen Patienten mit FMS zwar bei hoher schmerzbezogener Furcht eine kürzere körperliche Belastbarkeit, allerdings bestand der Effekt nach Kontrolle der Schmerzintensität nicht mehr (de Gier et al. 2003). Die Autoren führen dieses Resultat auf die nicht ausreichende Bedrohlichkeit der körperlichen Aufgabe im Vergleich zu Untersuchungen von Al-Obaidi und Kollegen (2000) zurück (de Gier et al. 2003). Bei der Ergebnisinterpretation dieser Studie muss einschränkend die z.T. hohe positive Korrelation zwischen Schmerzintensität und schmerzbezogener Furcht angeführt werden, die eine wechselseitige Beeinflussung beider Parameter nahelegt (de Gier et al. 2003).

## **2.2 Experimentelle Schmerzreizung bei chronischen Schmerzpatienten**

### **2.2.1 Relevanz experimenteller Schmerzparadigmen**

Zahlreiche Ergebnisse aus experimentellen Schmerzstudien lassen vermuten, dass über experimentelle thermische, mechanische oder elektrische Reizung unterschiedliche Phänomene oder Prozesse des chronischen Schmerzgeschehens modelliert und über experimentelle Schmerzparadigmen z.T. induziert werden können. Exemplarisch lassen sich die Studien von Staud et al. (2001, 2003, 2004) nennen, in denen über thermische oder mechanische Schmerzstimulation ein „Wind-up“-Prozess induziert und das begleitende perzeptive Korrelat dieser neurophysiologischen Erregung bei Patienten mit FMS und gesunden Kontrollpersonen erfasst wurde. Gleichzeitig ermöglichen Studienergebnisse zur endo- und exogenen Beeinflussbarkeit zentraler Schmerzmodulationsprozesse bei Patienten mit FMS weitere Aussagen über die Bedeutung des „Wind-up“ für das Phänomen der Hyperalgesie und der Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens (Price et al. 2002) und ermöglichen dadurch neue Erkenntnisse zur Entwicklung von Behandlungsansätzen.

Experimentelle Schmerzparadigmen ermöglichen den Nachweis potentieller pathophysiologischer Verarbeitungsprozesse der zentralnervösen Schmerzverarbeitung (Kleinböhl et al. 2006, Staud et al. 2001). Dabei stellt die Schmerzsensibilisierung das perzeptive Korrelat der Sensitivierungsprozesse, die auf zentraler, spinaler oder peripherer Ebene ablaufen, dar. In gleichem Maße kann die Habituation als Abnahme der Empfindlichkeit bei gleich bleibender schmerzhafter Reizung als perzeptives Korrelat neurophysiologischer Adaptationsprozesse (siehe Birbaumer & Schmidt 2006) über experimentelle Schmerzparadigmen ermittelt werden. Nur über eine kontrollierte Erfassung von neurophysiologischen Schmerzverarbeitungsprozessen lässt sich die Hypothese von Crofford und Clow (2002) belegen, nach der bei Patienten mit FMS nicht primär psychologische und Verhaltensfaktoren für die Schmerzwahrnehmung relevant sind, sondern vor allem Veränderungen der zentralen Schmerzverarbeitung angenommen werden müssen, deren perzeptives Korrelat sich beispielsweise in Form von Berichten über Schmerzwahrnehmung wieder findet.

Allerdings muss bei der Übertragung der Ergebnisse experimenteller Schmerzreize auf klinische Schmerzparadigmen die Art der experimentellen Reizung berücksichtigt werden. Während phasische Schmerzreize eher die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente über das laterale System mit schnellen spinothalamischen Projektionsbahnen aktivieren, wird die motivational-affektive Dimension des Schmerzgeschehens eher durch experimentelle tonische Schmerzreize abgebildet (Kleinböhl 1996). Die Reizweiterleitung der motivational-affektiven Schmerzkomponente erfolgt neuroanatomisch hauptsächlich über das mediale

System der Informationsleitung in denen vor allem Informationen über den afferenten Einstrom der C-Fasern im Hinterhorn auf Bahnen des Tractus palaeospinothalamicus umgeschaltet werden und über die Formatio reticularis zum medialen Thalamus ziehen (Treede et al. 1999). Auch, wenn es sich bei den beiden dargestellten Schmerzsystemen nicht um vollständig getrennte Einheiten handelt, wird angenommen, dass durch tonische Schmerzreize eher das mediale System der Schmerzverarbeitung aktiviert wird, wodurch eine bessere Charakterisierung des klinischen Schmerzgeschehens als durch phasische Schmerzreize ermöglicht wird (Kleinböhl 1996). Die experimentellen Schmerzparadigmen ermöglichen eine kontrollierte Untersuchung der Zusammenhänge zwischen subjektivem Schmerzerleben und den zugrunde liegenden physiologisch-organischen Prozessen, die bei chronischen Schmerzpatienten im Gegensatz zum akuten Schmerzgeschehen vor allem auch aufgrund der zahlreichen neuroplastischen Veränderungen auf unterschiedlichen Ebenen des schmerzverarbeitenden Systems wesentlich komplexer sind.

### **2.2.2 Experimentelle Schmerzmaße bei Patienten mit Fibromyalgie**

Staud und Kollegen (2001) weisen auf die Bedeutung zentraler pathophysiologischer Verarbeitungsprozesse bei der Entstehung des FMS hin. Unter der Annahme einer veränderten zentralnervösen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit FMS applizieren die Autoren repetitive thermale Stimuli auf der unbehaarten Hand und induzieren dadurch eine zeitliche Summation der Schmerzreize („Wind-up“) bei Patienten mit FMS und gesunden Kontrollpersonen. Die Schmerzwahrnehmung auf experimentelle repetitive Reizung unterscheidet zwischen beiden Stichproben: Patienten mit FMS erleben die ersten Reize innerhalb einer Stimulationsserie als wesentlich stärker. Außerdem empfinden Patienten mit FMS im Gegensatz zu Kontrollpersonen vermehrt Schmerz innerhalb Interstimulus-Intervallen von 2-5 Sekunden. Zusätzlich unterscheidet sich die Schmerzempfindung nach Abschluss der Reizserie ebenfalls deutlich zwischen den beiden Stichproben: Patienten mit FMS berichten ein größeres und länger andauerndes Nachempfinden der Schmerzreize nach Abschluss der Reizung; weiterhin wurde dieses Nachempfinden von Patienten mit FMS häufiger als schmerzhaft im Vergleich zur Kontrollstichprobe bewertet (Staud et al. 2001). In einer späteren Untersuchung bestätigen Staud et al. (2003) die von gesunden Personen abweichende Schmerzsensitivität bei Patienten mit FMS: Frauen mit FMS erreichen im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe wesentlich niedrigere Druckschmerzschwellen, die auf Veränderungen der Schmerzwahrnehmung im muskulären Gewebe und nicht der Haut zurückgeführt werden. Bei Patienten mit FMS trat die zeitliche Summation nach

mechanischer repetitiver Muskelstimulation bereits bei niedrigerer Reizstärke und Stimulationsfrequenz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf (Staud et al. 2003). Die Autoren werten die Ergebnisse als Belege einer von gesunden Personen abweichenden zentralen Sensitivierung, die nach repetitiver mechanischer Muskelreizung von Patienten mit FMS noch stärker wahrgenommen wird im Vergleich zu Untersuchungen mit schmerzhafter Hitzereizung (Staud et al. 2001, Staud et al. 2003). Die Aktivierung von Muskelnozizeptoren wird als relevant für die Entwicklung der zentralen Sensitivierung angesehen, wodurch gleichzeitig auch eine periphere Sensitivierung über Wechselwirkungsprozesse entsteht bzw. aufrecht erhalten wird (Staud et al. 2003). Zusätzlich werden Modifikationen in der deszendierenden Schmerzhemmung im Zusammenhang mit der gesteigerten Schmerzempfindlichkeit der Patienten mit Fibromyalgie diskutiert (vergleiche Mense 2000).

Untersuchungen der Schmerzverarbeitung nach Applikation von schmerzhaften Druckreizen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigen bei Patienten mit FMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vergleichbare aktivierte Regionen im fMRT, genau dann wenn die Druckschmerzreize bei Kontrollpersonen so weit erhöht wurden, dass ihr subjektive Schmerzempfinden mit dem der Patienten mit FMS vergleichbar war (Gracely et al. 2002). Eine deutlich höhere Zahl an aktivierten Hirnregionen findet sich dagegen bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Kontrollpersonen bei gleicher Reizintensität (Gracely et al. 2002). In dieser zuletzt genannten Bedingung konnten auch keine gemeinsam aktivierten Areale im Stichprobenvergleich gefunden werden. Gracely und Kollegen (2002) schließen auf eine subkortikale oder kortikale Zunahme der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit FMS.

### **2.2.3 Experimentelle Schmerzmaße bei Patienten mit Rückenschmerzen**

Die Erfassung perzeptueller Korrelate dynamischer Sensibilisierungsprozesse bei Patienten mit chronischen Schmerzen wurde bei Kleinböhl et al. (1999, 2006) über ein tonisches Hitzeschmerzmodell vorgenommen. Der Sensibilisierungsgradient, der mit diesem Reizmodell ermittelt wurde, war bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (insbesondere bei der Untergruppe mit Rückenschmerzen) im Vergleich zu Personen ohne Schmerzen und Patienten mit Kopfschmerzen am steilsten. Zusätzlich sensibilisierten Patienten mit MSP (Musculoskeletal Pain) bereits bei Temperaturen unterhalb der Schmerzschwelle (Kleinböhl et al. 1999, 2006).

O'Neill et al. (in Druck) ermittelten höhere Schmerzintensitäten nach mechanischer muskulärer Schmerzstimulation als auch nach Injektion von Kochsalzlösung bei einer Stichprobe mit chronischen ausstrahlenden Rückenschmerzen (LBP). Gleichzeitig lag die Druck-

schmerzschwelle in der Patientenstichprobe im anterioren Tibialis-Muskel niedriger als in der Vergleichsstichprobe. Weiterhin gaben Patienten mit LBP nach Injektion von Kochsalzlösung eine Schmerzwahrnehmung in größeren Schmerzarealen im Vergleich zu gesunden Personen an. Auf Basis der Ergebnisse schließen die Autoren auf Mechanismen der zentralen Sensibilisierung bei Patienten mit LBP, die im Rahmen therapeutischer Interventionen berücksichtigt werden sollten (O'Neill et al. in Druck). Der Nachweis, dass es sich bei der zentralen Sensibilisierung um einen entscheidenden Mechanismus der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen handelt, kann mit Hilfe eines NMDA-Rezeptorantagonisten vorgenommen werden. Die Gabe von Amantadin Sulfat bewirkt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Reduktion der experimentellen Sensibilisierung in der Verum-, jedoch nicht in der Placebo-Gruppe (randomisierte Doppelblindstudie, Kleinböhl et al. 2006). Die Autoren schließen daraus, dass der Nachweis des Vorliegens von Prozessen der Sensibilisierung bzw. temporalen Summation mit Hilfe quantitativer sensorische Testung nachgewiesen werden können und demnach therapeutische Interventionen geplant werden können (Kleinböhl et al. 2006).

#### **2.2.4 Vergleich experimenteller Schmerzparameter zwischen Patienten mit FMS und Patienten mit Rückenschmerzen**

Der Vergleich experimenteller Schmerzwahrnehmung nach schmerzhafter Reizung mit kaltem Wasser (12°C bzw. 7°C) zwischen Patienten mit FMS, LBP und gesunden Kontrollpersonen zeigt deutliche Unterschiede bei Patienten mit FMS im Vergleich zu den anderen beiden Stichproben (Julien et al. 2005). Patienten mit FMS geben unabhängig von der Größe des zuvor stimulierten Areals (schmerzhafte Reize wurden auf unterschiedliche großer Fläche des Armsegments appliziert – Größe wurde schrittweise gesteigert bzw. abgesenkt) die gleiche Schmerzintensität bzw. Schmerzempfindung an. Die Einschätzung der Schmerzintensität in der Bedingung mit ansteigender Reizfläche ist für die Segmente eins bis sechs in der Stichprobe der Patienten mit LBP und der gesunden Kontrollstichprobe signifikant höher als in der Reihe der abfallenden Reizfläche. Die mittlere Schmerzintensitätseinschätzung über die acht Reizbedingungen pro Session liegt bei Patienten mit FMS um 49 bzw. 52% höher als in den beiden anderen Stichproben. Die regressionsanalytische Bestimmung des Zusammenhangs zwischen der Fläche des stimulierten Areals und der Schmerzwahrnehmung wird für die Patienten mit LBP und die gesunde Kontrollstichprobe unter der Bedingung der ansteigenden Reizfläche nicht signifikant. Allerdings zeigt sich für diese beiden Stichproben der räumliche

Summationseffekt für die absteigende Flächengröße. Bei Patienten mit FMS zeigt sich ein signifikanter räumlicher Summationseffekt für beide Bedingungen.

Es wird angenommen, dass sowohl bei Patienten mit Rückenschmerzen und Personen ohne Schmerzen die Reizung aller acht Segmente unter der absteigenden Reizbedingung zur Aktivierung einer hohen Zahl an Nozizeptoren und damit zu einer starken Aktivierung des Schmerzhemmsystems führt. Weiterhin bewirkt die graduelle Steigerung unter der Bedingung der ansteigenden Fläche ein Ausbleiben der räumlichen Summation in diesen beiden Stichproben, da mit ansteigender Fläche die Zahl der aktivierten Neurone im Hinterhorn zunimmt, wobei gleichzeitig die Antwort dieser Neurone reduziert wird. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nicht von einer mangelnden Funktionsfähigkeit der absteigenden Hemmung auszugehen ist. Viel mehr wird in dieser Stichprobe von Störungen im Bereich der peripheren nozizeptiven Aktivität oder der zentralen Sensibilisierung ausgegangen. Dagegen ergeben sich in der Studie von Julien und Kollegen (2005) ähnlich wie auch bei Lautenbacher und Rollman (1997) bei Patienten mit FMS Hinweise auf eine fehlende Aktivierung der endogenen Hemmung.

Der Vergleich der Druckschmerzschwellen zwischen Patienten mit FMS, Patienten mit LBP und gesunden Kontrollpersonen ergibt signifikant niedrigere Druckschmerzschwellen in der Patientenstichprobe mit FMS (Baraniuk et al. 2004).

### **2.3 Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaßen**

Die Notwendigkeit der Untersuchung der Zusammenhänge des klinischen Schmerzgeschehens mit experimentellen Schmerzmaßen bzw. der Vorhersagebeitrag experimenteller Schmerzparameter bei der Aufklärung z.B. der Schmerzintensität zeigte sich in einer Untersuchung von Clauw et al. (1999). Hier konnte nachgewiesen werden, dass niedrigere Druckschmerzsschwellen (gemessen über Dolorimeter) bei Patienten mit chronischem LBP mit vermindertem körperlichen Funktionsstatus sowie erhöhten klinischen Schmerzangaben auch noch nach Kontrolle der depressiven Symptomatik einhergehen (Clauw et al. 1999). Dagegen konnten George et al. (2006) bei der Untersuchung des Einfluss von experimentellen Schmerzparametern auf die Schmerzintensität keine bedeutsamen Zusammenhänge finden. Lediglich Fear-Avoidance Beliefs klärten einen signifikanten Varianzanteil an der Schmerzintensität auf. Dagegen zeigte sich ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen Behinderungseinschätzung durch Schmerzen und der thermischen Schmerzsensitivität.

Bei Patienten mit chronischem LBP mit hohen Ausprägungen der Fear-Avoidance Beliefs äußerte sich ein gesteigertes Schmerzerleben in Form erhöhter Schmerzsensitivität (Vlaeyen et al. 2000). Eine Verringerung der Schmerztoleranz und niedrigere Schmerzschwellen fanden Geisser et al. (2003) bei Patienten mit FMS und hohen Ausprägungen katastrophisierender Gedanken. Insgesamt wird eine höhere somatosensorische Sensibilität im Zusammenhang mit hoher schmerzbezogener Furcht vermutet (Peters et al. 2000). Diese erhöhte schmerzbezogene Furcht bringen Peters et al. (2000) mit einem gesteigerten Aufmerksamkeits-Bias auf potentiell bedrohliche somatosensorische Reize in Verbindung (vergleiche Crombez et al. 1998).

Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen zeigen Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik, schmerzbezogenen katastrophisierenden Gedanken, schmerzbezogener Ängstlichkeit und experimentellen Schmerzreizen (Applikation in Form der Durchführung körperlicher Aktivität) bei Männern aber nicht bei Frauen (Robinson et al. 2005).

Insgesamt zeigen sich stichproben- und studienabhängige z.T. heterogene Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen. Dabei erschweren insbesondere die Unterschiede in den experimentellen Reizparadigmen den Vergleich zwischen den Studienergebnissen (vergleiche Lautenbacher et al. 2005). Zusätzlich müssen bei experimentellen wie auch bei klinischen Schmerzmaßen potentielle Geschlechtseffekte berücksichtigt werden (Fillingim et al. 1998, Lautenbacher et al. 1993).

Neben dem Vergleich klinischer und experimenteller Schmerzparameter zwischen Patientengruppen mit chronischen Schmerzen, üben somatisch oder psychisch komorbide Symptome oder Erkrankungen – wie bereits bei Robinson et al. (2005) angedeutet – einen Einfluss auf die Ausprägung des Schmerzgeschehens aus. Diese Beeinflussung steht im Zentrum von Kapitel 2.8. Zuvor werden in Kapitel 2.4 Erklärungsansätze zur Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung durch Mechanismen der Stressverarbeitung zusammengefasst sowie in den Kapiteln 2.5 bis 2.7 eine Klärung des Stressbegriffs wie er in dieser Arbeit verwendet wird vorgenommen und Modifikationen des Stresssystems bei unterschiedlichen Patientengruppen erläutert.

## **2.4 Stressanalgesie und Schmerzwahrnehmung**

Die Wirksamkeit von stressinduzierter Analgesie auf die Schmerzwahrnehmung konnte in unterschiedlichen Untersuchungen sowohl im tierexperimentellen Design aber auch im Humanexperiment nachgewiesen werden (Bodnar et al. 1980, Flor & Grusser 1999, Pinto-Ribeiro et al. 2004). Diese stressinduzierte Analgesie wird hauptsächlich auf die Wirksamkeit des endogenen Opioidsystems zurückgeführt (Rhudy & Meagher 2000). Flor und Grusser (1999, Flor et al. 2002) wiesen erhöhte Schmerzschwellen und erhöhte Schmerztoleranz in der Stichprobe nach, in der eine klassische Konditionierung eines Stressreizes vorgenommen und dieser CS bei der darauf folgenden experimentellen Schmerzwahrnehmungsmessung dargeboten wurde (UCS= weißes Rauschen als auditorischer Stimuli kombiniert mit Rechenaufgabe; CS= visueller Stimulus, grünes Licht). Auf physiologischer Ebene beschreiben Lariviere und Melzack (2000) die analgetische Wirkung des Corticotropin-Releasing Faktors (CRF) dessen zentralnervöse Wirksamkeit einen wichtigen Grundstein für Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Stress und Schmerz liefert.

Vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse zur Beeinflussung des Schmerzerlebens durch Stressinduktion stellt sich für die in dieser Arbeit untersuchten Patientenstichproben vor allem die Frage nach den Modifikationen insbesondere der physiologischen Ebene des Stresssystems bei chronischen (Schmerz-)Erkrankungen. Bevor auf diese Fragestellung eingegangen wird, werden im folgenden Kapitel die wichtigsten Grundlagen der Stressforschung bzw. deren Begriffsdefinitionen dargelegt und insbesondere die physiologische Dimension des Stresssystems vorgestellt.

## **2.5 Stresskonzepte und Allostatic Load**

Erläuterungen zu dem Begriff „Stress“ müssen unter Berücksichtigung der relevanten Forschungsliteratur auch immer die Konzepte von Allostase und „Allostatic Load“ mit einbeziehen. Doch bevor diese beiden Terme näher erläutert werden, erfolgt zunächst ein kurzer Überblick über die theoretischen Grundlagen der Stressforschung.

### **2.5.1 Ausgewählte Stresskonzepte und ihre Anwendung**

#### **a) Selye (1946): Allgemeines Adaptationssyndrom**

Nach Selye bewirken Stressoren die Auslösung einer unspezifischen physiologischen Reaktion, die als „Allgemeines Adaptationssyndrom“ (AAS) bezeichnet wird (Selye 1946).

Der Organismus durchläuft bei anhaltenden, massiven Stresssituationen ein relativ stereotypes hormonelles Reaktionsmuster, die Selye (1946) in drei charakteristische Phasen beschreibt (Alarmreaktion, Widerstandsphase, Erschöpfungsphase). An dieser Stelle wird aus inhaltlichen Gründen keine umfassende Beschreibung der theoretischen Konzeption des AAS vorgenommen.

Allerdings wird in Abgrenzung zu den im Folgenden dargestellten Stresskonzepten die Stressdefinition nach Selye (1946, 1956) vorgestellt. Stress manifestiert sich nach diesem Modell als spezifisches Syndrom, das durch unspezifische Faktoren, d.h. unabhängig von der Art bzw. Qualität des Stressors, ausgelöst wird. Für die stressbedingte Entstehung von Krankheiten sind nach Selye (1946, 1956) entweder mangelnde Adaptation (Äußerung z.B. in Form eines Stressulcus) oder überschießende Adaptationsreaktion wie z.B. Hypertonie denkbar.

Neben dieser für die Stressforschung grundlegenden theoretischen Konzeption des AAS von Selye, weist dieses Modell einige Defizite auf, denen Lazarus (1966) mit seiner heute noch für die Stressforschung relevanten Konzeption begegnet. Das transaktionale Stressmodell nach Lazarus wird in Grundzügen im nächsten Abschnitt beschrieben.

#### **b) Lazarus (1966): Transaktionales Stressmodell**

Lazarus erweitert den von Selye aufgestellten Reiz-Reaktionsansatz um die Komponente der kognitiven Bewertung („appraisal“), die als vermittelnder Faktor zwischen Reiz und Reaktion liegt (Lazarus 1966). Er begründet die Notwendigkeit dieser Bewertungskomponente mit der Tatsache, dass dieselbe Stresssituation nicht bei allen Menschen eine gleichförmige Stressreaktion hervorruft. Vielmehr postuliert er, dass lediglich die Stressoren eine Stressreaktion hervorrufen können, die von der Person als bedrohlich für das eigene Wohlergehen bewertet werden. Lazarus sieht Stresssituationen als komplexe Wechselwirkungsprozesse zwischen der jeweiligen Anforderung der Situation und der handelnden Person (Lazarus 1966). Zentral sind in diesem Zusammenhang die Prozesse der primären und sekundären Bewertung sowie der Neubewertung (ausführliche Modelldarstellung siehe Lazarus und Launier (1978) sowie Lazarus und Folkman (1984)).

Das von Lazarus und Folkman (1984) postulierte transaktionale Stressmodell wird u.a. im verhaltensmedizinischen Kontext für die Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung körperlicher Erkrankungen / Störungen herangezogen (Ehlert 2003). Dieser aktuelle Anwendungsbezug wird aufgrund seiner Relevanz für die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe im Folgenden kurz dargestellt.

### **c) Das transaktionalen Stressmodell im verhaltensmedizinischen Kontext**

Durch den Aufbau des transaktionalen Stressmodells stellt dieses nicht nur einen guten Erklärungsansatz für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Erkrankungen sondern auch für die Entwicklung komorbider Erkrankungen- oder Störungssymptome im Zusammenhang mit chronischen Belastungen wie z.B. chronischen Schmerzen dar. Ehlert (2003) zieht in ihrer Darstellung exemplarisch eine traumatische Erfahrung oder eine Überbelastung durch Stress als Ausgangssituation heran, durch die mit Hilfe des Modells die Entstehung körperlicher Störungen oder Fehlanpassungen erklärt werden können. Weiterhin erläutert die Autorin die Entwicklung komorbider psychischer Störungen bei Patienten mit primär körperlichen Erkrankungen. Die Ausgangssituation einer körperlichen Erkrankung löst primäre und sekundäre Bewertungsprozesse aus, durch die wiederum kognitive, emotionale, motorisch-verhaltensmäßige und physiologische Prozesse in Gang gesetzt werden, die untereinander in Wechselwirkung stehen. Die daraus resultierende erneute Situationsbewertung hat einen wesentlichen Anteil an der potentiellen Entwicklung komorbider Störungen. So kontrastiert Ehlert (2003) zwei Beispiele von Personen mit körperlichen Erkrankungen, eine Person mit einer Fraktur in Folge eines Arbeitsunfalls und eine Person mit einer Aids-Erkrankung. Während im ersten Fall eine hohe soziale Unterstützung durch Kollegen zu erwarten ist, die sich günstig auf die Krankheitsbewältigung auswirken kann, könnte im zweiten Fall die geringere gesellschaftliche Akzeptanz bzw. die mit einer Aids-Erkrankung häufig verbundenen Schuldzuweisungen eine erfolgreiche psychische Anpassung an die körperliche Erkrankung erschweren und damit die Entwicklung komorbider psychischer Fehlanpassungen begünstigen oder auslösen.

Ähnliche Wechselwirkungen zwischen dem in dieser Arbeit untersuchten chronischen Schmerzgeschehen und potentiellen komorbiden körperlichen und psychischen Faktoren werden im Rahmen der folgenden Analysen in der hier vorliegenden Studie geprüft. Bevor das chronische Schmerzgeschehen und der Themenbereich der Komorbidität mit den zu erwartenden Modellbeziehungen näher erläutert werden, bieten die nächsten Abschnitte eine Übersicht über die theoretische und aktuelle empirische Forschungslage, durch die das Verständnis der Mechanismen, die bei der Entstehung von stressbedingten Erkrankungen durch chronische Stresssituationen relevant sind, ermöglicht werden soll.

#### **2.5.2 Allostase, Allostatic Load**

Bereits Selye (1946) beschreibt in seinen Erläuterungen zum AAS ein Paradoxon im Zusammenhang mit der Stressreaktion: Die Aktivierung des physiologischen Systems unter

Stressbedingungen dient einerseits dem Schutz des Körpers, kann aber auch gleichzeitig zu seinem Schaden sein. Auch bei Lazarus (1966) findet sich die Beschreibung der Möglichkeit einer pathologischen Anpassung des Systems als Reaktion auf Stressoren. Durch die potentiell protektive, schädigende oder adaptive Funktion der Stressmediatoren greift die Anwendung des Begriffs „Stress“ oder „Stressreaktion“ zu kurz (McEwen 1998a, McEwen & Seeman 2000, McEwen & Stellar 1993). Mit Hilfe der bisherigen Terminologie kann der dynamische Charakter des Stressreaktionssystems nicht ausreichend genau beschrieben werden. So kann z.B. die geringe Korrelation zwischen subjektiver Wahrnehmung des Stressgeschehens und der Ausprägung der physiologischen Stressmediatoren (z.B. Cortisol) nicht mit dem gängigen Stressbegriff erklärt werden. Vielmehr ist zu berücksichtigen, dass Stressmediatoren wie Cortisol oder Katecholamine unabhängig von dem eigentlichen Anforderungscharakter der Situation u.a. aufgrund ihrer eigenen circadianen Rhythmik, die im Zusammenhang mit dem Schlaf-Wach und Hell-Dunkel Zyklus steht, variieren (McEwen & Seeman 2000). Erst durch die Einbeziehung von Zeitfaktoren und dem Wissen um Veränderungen der Cortisolausschüttung über die Zeit bei wechselnden Anforderungen, werden die protektiven, aber auch gleichzeitig potentiell schädigenden Eigenschaften der Stressmediatoren verständlich (McEwen 2005). Konzeptuell wird durch die Einführung der neuen Terminologie der „Allostase“ und des „Allostatic (Over)load“ die konträren Eigenschaften (schädigend vs. protektiv) der biologischen Stressreaktion in einem theoretischen Modell verknüpfbar (McEwen 2005, McEwen & Stellar 1993).

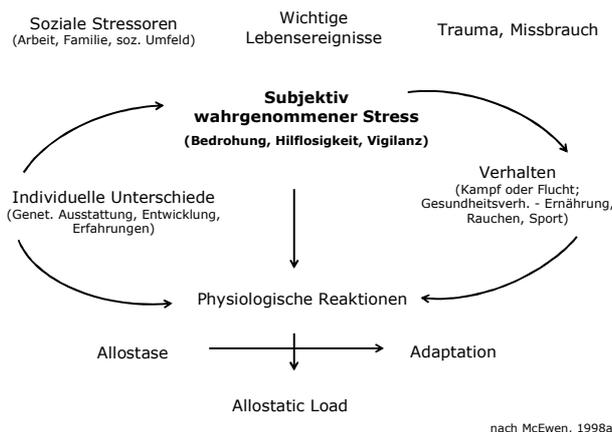
Geprägt wurde der Begriff der Allostase von Sterling und Eyer (1988 in Fisher & Reason, Hrsg) und wird von den beiden Autoren als „Stabilität durch Veränderung“ (vergleiche Sterling & Eyer 1988, S. 631) umschrieben. Dieser Begriff bezieht sich darauf, dass Anforderungen die auf den Menschen einwirken, Bewältigungsstrategien des Körpers hervorrufen, durch die die körpereigene Homöostase wieder hergestellt werden soll (McEwen 1998a, McEwen & Stellar 1993). Während sich der Begriff der Homöostase auf die lebensnotwendige Stabilität von physiologischen Parametern wie der Körpertemperatur, dem pH-Wert oder dem Glucoselevel bezieht, die innerhalb relativ enger Grenzen gleich bleibend sind, beschreibt das Konzept der Allostase ein übergeordnetes System, durch das eine Aufrechterhaltung der Stabilität bzw. Homöostase durch Veränderung als Antwort auf Anforderungen der internen (u.a. Schlafen, Gehen) und externen Umgebung (u.a. Isolation, Hunger) erreicht wird (McEwen 2005, McEwen & Seeman 2000, McEwen & Stellar 1993). Als Systeme der Allostase nennt McEwen (1998b) die HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden = Hypothalamic-Pituitary-Adrenal cortex = HPA), das autonome Nerven-

system, das metabolische System (Thyroid-Achse, Insulin, Glucagon und Darm) und das Immunsystem. Bei chronisch bestehenden Anforderungen sind permanent Adaptationsprozesse erforderlich, die zu „Abnutzungserscheinungen“ der unterschiedlichen „Allostase-Systeme“ führen können und die McEwen (1998a, 1998b; 2005) als „Allostatic Load“ bzw. in gesteigerter Form „Allostatic Overload“ bezeichnet. Beispiele solcher Abnutzungserscheinungen sind die Unfähigkeit der „Allostase-Systeme“ schnell auf Anforderungen mit gesteigerter Aktivität zu reagieren und bei Abklingen der Anforderung die Systemaktivität wieder zu reduzieren. Während McEwen und Wingfield (2003) „Allostatic Load“ als die Einbeziehung von unvorhersehbaren Umweltereignissen in die adaptive Reaktion des Organismus beschreiben (z.B. erforderliche zusätzliche Fettablagerung bei Tieren aufgrund Veränderungen der Wetterverhältnisse), verstehen die Autoren unter „Allostatic Overload“ Anforderungen, die die Copingmechanismen des Individuums übersteigen, d.h. z.B. Energieanforderungen, die über die verfügbaren Energiereserven hinaus gehen oder nicht gesteigerte Energieanforderungen, die mit einer vermehrten Energieeinlagerung einhergehen (z.B. Übergewicht). Individuen deren „Allostase-Systeme“ derart überlastet sind, haben eine gesteigerte Prädisposition für die Entwicklung von Krankheiten (McEwen 2005; McEwen & Wingfield 2003). Die Rolle des „Allostatic Load“ für die Entwicklung von Krankheiten stellt auch für die untersuchte Stichprobe in dieser Arbeit einen interessanten und relevanten Diskussionsgegenstand dar. Allerdings erfolgt in der hier vorliegenden Studie keine umfassende Überprüfung der unterschiedlichen Ebenen des Modells von McEwen (1998a). Bei den Stichproben der hier vorliegenden Arbeit wird ein Teilaspekt der von McEwen und Kollegen eingeführten Systeme der Allostase in Form des Speichelcortisols untersucht. Weitere Ebenen der Stressreaktion, die in McEwens' (1998a) Gesamtmodell aufgenommen wurden und die auch in einem etwas anderen Modellzusammenhang von Fehm-Wolfsdorf (1994) beschrieben werden, werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

## **2.6 Mehrdimensionalität der Stressreaktion**

Das Konzept der „Allostase“ und des „Allostatic Load“ bezieht sich auf physiologische Reaktionen des Organismus als Antwort auf Anforderungen, wobei McEwen in seinem Modell der Stressantwort und der Entwicklung von „Allostatic Load“ noch weitere Faktoren nennt, die einen Einfluss auf die Art der physiologischen Reaktion haben (McEwen 1998a): Dazu gehören individuelle Unterschiede (genetische Ausstattung, Entwicklungsgeschichte, Erfahrungen), die einerseits direkt die physiologische Reaktion beeinflussen aber auch

indirekt einen Einfluss auf die Wahrnehmung und Bewertung des Stressors haben. In Abhängigkeit von der Situationsbewertung durch das Individuum erfolgt eine Antwort auf Verhaltensebene (z.B. „Angriff oder Flucht“; Verhaltensweisen wie Rauchen, Trinken usw.), durch die wiederum die Ausprägung der physiologischen Reaktionen variieren; gleichzeitig wird durch die subjektive Situationsbewertung ebenfalls bereits die physiologische Stressreaktion modifiziert (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Ebenen der Stressreaktionen und deren Einfluss auf die Entwicklung des Allostatic Load. (Darstellung in Anlehnung an McEwen, 1998a).**

Neben McEwen werden die unterschiedlichen Ebenen der Stressreaktionen noch von anderen Autoren untersucht. Fehm-Wolfsdorf (1994) betont in ihren Arbeiten die Mehrdimensionalität des Stressgeschehens und dabei auch die Mehrdimensionalität der Stressreaktionen, wobei in ihren Arbeiten drei Ebenen der Stressreaktionen dargestellt werden: Die Autorin unterscheidet die subjektiv-verbale Ebene (z.B. berichtetes „Stressgefühl“), von der motorisch-verhaltensmäßigen Ebene (z.B. Bewältigungsverhalten, Gesundheitsverhalten) und der physiologischen Ebene (z.B. Aktivitäten der HPA-Achse, d.h. u.a. Cortisolausschüttung, Körpersensationen).

In Anlehnung an Fehm-Wolfsdorf (1994) werden vier Ebenen der Stressreaktionen unterschieden. Im Vergleich zu Fehm-Wolfsdorf (1994) erfolgt eine Differenzierung der subjektiv-verbale Ebene in die kognitiv-evaluative Dimension und die motivational-affektive Dimension, um bereits bei der Modelldarstellung eine bessere Vergleichbarkeit zu den Ebenen des chronischen Schmerzgeschehens zu ermöglichen und die unterschiedlichen potentiellen Wechselwirkungen zwischen chronischem Schmerz und Stressreaktionen auf theoretischer Ebene besser spezifizieren zu können (Abbildung 2).

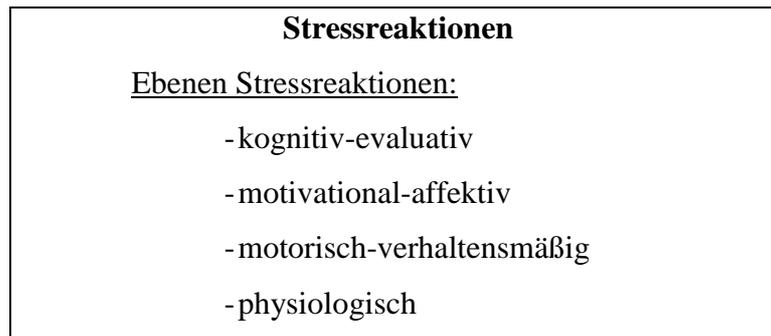


Abbildung 2: Mehrdimensionalität der Stressreaktionen in Anlehnung an Fehm-Wolfsdorf (1994).

Wie bereits angekündigt liegt der Schwerpunkt in dieser Arbeit auf der Untersuchung der physiologischen Ebene der Stressreaktion und dabei im Speziellen auf der Messung des Salivacortisols. Daher werden die weiteren Ebenen der Stressreaktion nicht detaillierter vorgestellt. Vielmehr wird im Folgenden ein Überblick über die unterschiedlichen Stressreaktionsebenen auf physiologischer Ebene gegeben und dann anschließend die Eigenschaften des Stresshormons Cortisol im Schwerpunkt vorgestellt.

### **2.6.1 Physiologische Ebene der Stressreaktion**

Bei der physiologischen Reaktion des Organismus auf Stress werden im Wesentlichen zwei neuroendokrine Systeme aktiviert, über die Achse des Sympathikus und Nebennierenmarks sowie über die HPA-Achse. Durch die Aktivierung des Sympathikus werden aus dem Nebennierenmark die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet, die u.a. die Erhöhung des Herzzeitvolumens, Verbesserung der Muskeldurchblutung, Bronchienerweiterung und die Inaktivierung des Magen-Darm-Traktes bewirken (Carlson 2004). Die physiologischen Reaktionen im Zusammenhang mit der Aktivierung der HPA-Achse werden im Folgenden detaillierter dargestellt.

#### **2.6.1.1 Nebennierenrindenhormon Cortisol – physiologische Grundlagen**

##### **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse**

Das Glukocorticoid Cortisol wird als einer der Hauptindikatoren veränderter physiologischer Aktivität auf stresshafte Stimulation angesehen (Kirschbaum & Hellhammer 1989). Gesteuert wird die Cortisolausschüttung über die HPA-Achse. Dieser kommt bei der Reaktion des Organismus auf psychische und physische Belastung zentrale Bedeutung zu (Pruessner 1997; Tsigos & Chrousos 2002). Die Freisetzung des Cortisol erfolgt über ein komplexes neuronales und hormonelles Informationssystem, wobei die Höhe der Cortisolkonzentration über negative Feedback-Schleifen reguliert wird (Kirschbaum 1991; Schmidt & Thews 2004). Der

Regelkreis der Freisetzung des Cortisols stellt sich in vereinfachter Form folgendermaßen dar (siehe auch Carlson 2004; Pruessner 1997): In den paraventriculären Kernen des Hypothalamus erfolgt eine Integration von Informationen aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) und anderen Kerngebieten des Hypothalamus (Sawchenko & Ericsson 2000). Dabei sind zum Verständnis der folgenden Ergebnisse die eingehenden und zu integrierenden Informationen des limbischen Systems und dabei insbesondere des Hippocampus und des Locus coeruleus zu erwähnen. Durch diese Informationsverarbeitung wird die Synthese und Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) gesteuert. Auf die Wechselbeziehung zwischen HPA-Achse und Hippocampus wird im Laufe der Arbeit noch hingewiesen bzw. deren Auswirkungen diskutiert, da die Folgen chronischer Belastung auch im Hippocampus deutlich messbar sind (Carlson 2004; Holsboer 1988; Mc Ewen 2001; Mirescu et al. 2004; Tsigos & Chrousos 2002).

Das freigesetzte CRH gelangt über die Blutbahn in die Adenohypophyse und bewirkt dort u.a. die Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), welches über die Blutbahn in die Nebennierenrinde gelangt, in der die Synthese und Freisetzung des Glukocorticoids Cortisol ausgelöst wird (Pruessner 1997). Neben der Ausschüttung zahlreicher anderer Hormone gilt das freigesetzte Cortisol als das wichtigste Steroidhormon.

Durch die bereits erwähnte negative Feedback-Wirkung des Cortisols erhalten sowohl der Hypothalamus als auch die Hypophyse und der Hippocampus Rückmeldung über die aktuelle Cortisolkonzentration im Körper, wodurch bei entsprechend hoher Konzentration im Regelfall die Cortisolsynthese und Freisetzung reduziert wird. Diese negative Feedback-Schleife dient der Sicherung der körpereigenen Homöostase (Pruessner 1997). Eine besondere Rolle bei der Steuerung der Aktivität der HPA-Achse nehmen die Mineralcorticoidrezeptoren (MR) sowie die Glukocorticoidrezeptoren (GR) ein, wobei die MR eine hohe Affinität für Glukocorticoide besitzen, während die Affinität der GR für Glukocorticoide wesentlich geringer ist (de Kloet et al. 1998; Pruessner 1997). Über diese unterschiedliche Affinität gewährleisten die beiden Rezeptortypen unterschiedliche Funktionen der HPA-Achse, wobei MR die basale Aktivität der HPA-Achse mit deren circadianer Rhythmik aufrechterhalten und die GR die Regulation bzw. Verhinderung weiterer Aktivierung bei zu hoher Konzentration an Glukocorticoiden gewährleisten, d.h. Reaktionen auf Stresssituationen medieren (de Kloet et al. 1998; Pruessner 1997).

Die Auswirkungen der Cortisolsekretion zeigen sich in metabolischen Prozessen wie z.B. der Erhöhung der Glycerolverfügbarkeit zur Ermöglichung der Glukoneogenese, sowie in einer immunsuppressiven Wirkung, die z.B. durch die Reduktion der Antikörpersynthese erreicht

wird. Eine zusammenfassende Darstellung der Auswirkungen des Cortisols findet sich bei Kirschbaum (1991). Für die Aktivierung der Cortisolsynthese betont Kirschbaum (1991) die pulsatile Sezernierung des Cortisols, die u.a. bei van Cauter (1987) und Rivest et al. (1989) näher beschrieben ist. Durch diese pulsatile Stimulation und Synthese des Cortisols wird die im Folgenden dargestellte circadiane Rhythmik mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden plausibel.

### **2.6.1.2 Circadiane Rhythmik des Cortisols**

Die Messung der Cortisolkonzentration im 24h-Rhythmus zeigt bei gesunden Personen einen typischen Verlauf, der durch die höchsten Cortisol-Amplituden in den frühen Morgenstunden und die niedrigsten Amplituden am Abend gegen Mitternacht gekennzeichnet ist (Born et al. 1986; Kirschbaum & Hellhammer 1989; Schmidt & Thews 2004; Späth-Schwalbe et al. 1991). Der Begriff der circadianen Rhythmik bezieht sich auf eine periodische Aktivität zwischen 20-28 Stunden (Pruessner 1997). Bei Untersuchungen von Born et al. (1986) konnte der Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Slow Wave Sleep und dem Anstieg der Cortisolkonzentration im Plasma beobachtet werden, wobei dem Slow Wave Sleep eine Triggerfunktion für die Veränderung der Cortisolausschüttung zukommt.

Zusätzlich kommt es bei zahlreichen Personen zu einem Anstieg der ACTH-Ausschüttung und damit auch der Cortisolkonzentration ca. 30min nach dem Aufwachen (Späth-Schwalbe et al. 1991; Schmidt-Reinwald et al. 1999). Kirschbaum (1991) berichtet, dass die höchste Cortisolkonzentration zwischen 8-9Uhr am Morgen erreicht wird, wobei die circadiane Rhythmik durch exogene Stimuli wie z.B. körperliche Belastung oder Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus wie z.B. durch Schichtarbeit (Lac & Chamoux 2003) beeinflusst bzw. gestört werden kann. Potentielle Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung werden in Kapitel 2.6.2 detaillierter vorgestellt.

### **2.6.1.3 Cortisol – Möglichkeiten der Erfassung**

Cortisol wird nach Ausschüttung aus der Nebennierenrinde in der Blutbahn zu 90-95% an Proteinstrukturen wie Globulin und Albumin sowie an Erythrozyten gebunden (Kirschbaum 1991; Kirschbaum & Hellhammer 1989). Die verbleibenden 5-10% des Cortisols zirkulieren als freies Hormon im Blut. Durch die geringe Größe und die lipophilen Eigenschaften kann nur das freie ungebundene Cortisol in alle Körperzellen gelangen und auch die Blut-Hirn-Schranke passieren (Kirschbaum 1991; Kirschbaum & Hellhammer 2000). Aufgrund dieser Eigenschaften und seines geringen Molekulargewichts ist die Konzentration des Cortisols in

den unterschiedlichen Körperflüssigkeiten wie z.B. Speichel vergleichbar mit der Konzentration des freien ungebundenen Cortisols im Blut (Kirschbaum & Hellhammer 1989; Kirschbaum & Hellhammer 2000). Lediglich das freie Cortisol ist als aktives Cortisol in der Lage, immunologische und metabolische Prozesse zu initiieren.

Der Vergleich zwischen der totalen Menge an Cortisol im Blutplasma und dem Speichelcortisol weist unter bestimmten Bedingungen eine moderate Korrelation auf. So kann z.B. die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer Erhöhung der cortikosteroid-bindenden Globuline führen, wodurch sich die Menge der Cortisolkonzentration im Speichel reduziert, da lediglich das freie ungebundene Cortisol passiv in unterschiedliche Körperzellen diffundiert (Kirschbaum & Hellhammer 2000). Diese potentiellen Unterschiede zwischen totaler Plasmacortisolkonzentration und der Konzentration von freiem Cortisol im Blutplasma oder im Speichel werden bei der Interpretation bzw. dem Vergleich von Studienergebnissen mit unterschiedlichen Erhebungsmethoden im Folgenden berücksichtigt.

Putignano et al. (2001) bestätigen nach einem Vergleich der freien Cortisolkonzentration im Speichel, im Urin und im Blutplasma bei Patientinnen mit Übergewicht, Anorexie und gesunden Kontrollpersonen die Übereinstimmung zwischen Salivacortisol-Konzentrationen und der Konzentration des freien Cortisols im Blutplasma. Zwischen der mittleren Salivacortisol- oder Plasma-Cortisolkonzentration (Mittelwert der Messungen um 08:00, 17:00 und 24:00Uhr) und der Cortisolkonzentration im Urin gemessen über 24 Stunden konnte dagegen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden (Putignano et al. 2001, vergleichbare Ergebnisse siehe auch Nelson et al. 2002).

Insgesamt ist es wichtig, die „Herkunft“ des gemessenen Cortisols zu beachten, um Interpretationsfehler zu vermeiden. Zusätzlich sind natürlich aufgrund der beschriebenen circadianen Rhythmik des Cortisols die jeweiligen Zeitpunkte der Messung bei einem Datenvergleich anzugeben. Die in der Literatur aktuell angewandten Methoden der Datenaggregation bzw. Parametrisierung über unterschiedliche Messzeitpunkte sind Gegenstand des folgenden Abschnitts.

#### **2.6.1.4 Quantifizierung Cortisolwerte**

Wie die in den vorangegangenen Abschnitten dargestellten Ergebnisse gezeigt haben, werden neben der Analyse der Cortisol-Einzelwerte hauptsächlich parametrisierte Cortisoldaten verwendet. In diese Cortisolparameter gehen die Informationen unterschiedlicher Cortisol-Einzelwerte ein. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen Parametrisierungs-

möglichkeiten der Salivacortisolwerten sowie exemplarisch einige Quellenangabe von Studien, in denen die entsprechenden Parameter als Auswertungsgrundlage herangezogen wurden.

**Tabelle 1: Übersicht unterschiedlicher Cortisolparameter zur Quantifizierung von Cortisolwerten, die zum Aufwachen bzw. unmittelbar danach erhoben werden, sowie zu mehreren Messzeitpunkten über den Tag.**

Art Cortisolparameter	Berechnungsformel	Studien
<b>Cortisol-Aufwachwerte / Aufwachreaktion</b>		
Cortisol-Morgenausschüttung:	MW Cortisolwerte zum Aufwachzeitpunkt bis 60min nach Aufwachen (bzw. je nach Studie bis 45min nach Aufwachen)	Federenko et al. (2004), Hucklebridge et al. (2005), Pruessner et al. (1997), Schlotz et al. (2004)
	AUC= Fläche unter der Cortisolkurve für Morgenwerte [0, 15, 30, 45min bzw. 0, 30, 45, 60min (Wüst et al. 2000a) nach Aufwachen]	Edwards et al. (2001a, b), Kudielka & Kirschbaum (2003), Wüst et al. (2000a)
Cortisol-Morgenanstieg	(MW 15, 30, 45min) minus Cortisol Aufwachen / (MW 30, 45, 60min) minus Cortisol Aufwachen / Cortisol 30min nach Aufwachen minus Cortisol Aufwachen	Edwards et al. (2001b), Schlotz et al. (2004), Wüst et al. (2000a, b)
		Kunz-Ebrecht et al. (2004a), Pruessner et al. (1997)
<b>Cortisol-Tagesprofile</b>		
Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag (incl. Aufwachwerte)	MW Cortisolwerte gemessen während Wachzeiten (alle 2h bzw. alle 90 / 140min bzw. um 8:00, 11:00, 15:00, 20:00Uhr)	Hanson et al. (2000a), Lac & Chamoux (2003), Wüst et al. (2000b)
Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag (ohne Aufwachwerte)	MW von 8 Cortisolwerte, gemessen im 2h-Rhythmus (ohne Aufwachwerte: 0min, 30min)	Kunz-Ebrecht et al. (2004a)
	MW von 4 Cortisolwerte, gemessen im 3h-Rhythmus über Tag (ohne Aufwachwerte: 0min, 30min)	Edwards et al. (2001a)
Cortisol-Gesamtausschüttung: Fläche unter der Kurve	Area under the curve (AUC)	Pruessner et al. (2003b) Dekkers et al. (2000), Wüst et al. (2000b)
Lineare Steigungsgradienten zur Modellierung des Cortisolverlaufs	Regression der Cortisolwerte auf die Messzeitpunkte über den Tag	Smyth et al. (1997), Stone et al. (2001),
Abfall der Cortisolwerte über den Tag	Cortisolwert letzter MZP des Tages (20:00Uhr) minus Cortisolwert Aufwachen	Wüst et al. (2000b)

Während bei einem Teil der Studien zur Erfassung der circadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung mehrere Cortisolmessungen über den Tag hinweg vorgenommen werden, konzentrieren sich andere Untersuchungen mit ihrer Probenentnahme auf die Erfassung des Cortisolanstiegs am Morgen nach dem Aufwachen (Tabelle 1).

In Abhängigkeit von der Art des ausgewählten Cortisolparameters, können mit dynamischen Morgenwerten (Cortisol-Morgenanstieg) und dynamischen Tagesprofilwerten (Abfall der Cortisolwerte über den Tag) Aussagen über die Reagibilität der HPA-Achse, d.h. Veränderungen der Cortisolausschüttung während eines bestimmten Zeitintervalls erfasst werden (vergleiche Bernhardt 2006). In Abgrenzung zu den dynamischen Parametern sind Level-Maße zu nennen, die die mittlere bzw. Gesamtcortisolausschüttungen über eine bestimmte Zeitspanne beschreiben (Bernhardt 2007). Bei allen Cortisolparametern werden in dieser Arbeit die Werte eines Tages als State-Maße bzw. die Mittelwerte über mehrere Tage als Trait-Maße bezeichnet (vergleiche Bernhardt 2007).

In zahlreichen Untersuchungen werden neben Cortisolparametern auch Einzel-Cortisolwerte als Auswertungsgrundlage herangezogen (Schlotz et al. 2004). Dadurch besteht unabhängig von jeder Parameterisierungsmöglichkeit natürlich immer die Möglichkeit die jeweiligen Cortisol-Einzelwerte getrennt voneinander zu analysieren. Dieses Vorgehen beschreiben Lundberg und Hellström (2002), indem sie die Cortisol-Einzelwerte, die 0, 15, 30 und 60min nach dem Aufwachen erfasst wurden und entsprechend ihrer Fragestellung jeweils mit der Anzahl an Überstunden korrelierten.

Neben dem technischen Vorgehen bei der Art der Parametrisierung der Cortisoldaten sind inhaltlich für den Vergleich der Cortisolkonzentrationen zwischen verschiedenen Stichproben immer die Analyse, Kontrolle oder wenigsten Erfassung von potentiellen Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung erforderlich. Welche Einflussfaktoren auch im Rahmen dieser Arbeit fokussiert bzw. diskutiert werden, wird im Folgenden dargestellt.

### **2.6.2 Cortisolausschüttung und Einflussfaktoren**

In der Literatur wird eine Fülle von unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung diskutiert. Für die folgende Darstellung wurde eine Auswahl an Faktoren getroffen, die auch für Cortisolkonzentration bei den in dieser Arbeit untersuchten Stichproben potentiell relevant sein könnte. Die Reihenfolge der Präsentation der ausgewählten Einflussfaktoren wird auf einem Art Kontinuum von eher technischen Aspekten der Studienplanung und Einhaltung des Messprotokolls (Zeiten Probenentnahme: Uhrzeiten, Tage), bis hin zu mehr personenbezogenen bzw. stichprobenspezifischen Merkmalen

(Arbeitszeiten, Beanspruchung am Arbeitsplatz, soziodemographische Variablen, Medikamenteneinnahme) vorgenommen.

### **2.6.2.1 Einhaltung des Messprotokolls und Zeitpunkt der Probenentnahme**

#### **Einhaltung des Messprotokolls und Ausprägung Cortisolwerte**

In der Literatur werden zahlreiche Studien berichtet, in denen sich bei Abweichungen vom vorgegebenen Protokoll der Cortisolmessung signifikante Unterschiede in der Cortisolausschüttung zeigen: In einer Studie von Broderick et al. (2004) wurde bei weiblichen gesunden Kontrollpersonen und weiblichen Patienten mit Fibromyalgie (FM) eine Cortisolmessung über sieben Tage durchgeführt, wobei jeweils der Hälfte der Stichprobe mitgeteilt wurde, dass die Einhaltung des Messprotokolls durch Compliance-Monitore überwacht würde, während die andere Hälfte nicht über dieses Vorgehen informiert wurde. Das Messprotokoll sah fünf Probenentnahmen pro Tag vor (nach dem Aufwachen, 45min später sowie um 16:00, 19:00 und 22:00Uhr). Eine Messung wurde in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Probenentnahme als compliant eingestuft, wenn sie für den zweiten Messzeitpunkt (MZP) zwischen 30-60min nach dem Aufwachen vorgenommen wurde, bzw. wenn sie +/- einer Stunde über dem vorgegebenen Zeitpunkt der Messzeitpunkte drei bis fünf lag. Ergebnisse zeigten, dass die berichtete Compliance insgesamt bei 93% lag. Allerdings unterschied sich die tatsächliche Compliance, die über Compliance-Monitore parallel erfasst wurde zwischen den beiden Stichproben der oben genannten Bedingung: Frauen, die über die Überwachung informiert waren, waren zu 90% compliant, während Frauen, denen die Überwachung der Einhaltung des Messprotokolls nicht mitgeteilt wurde, zu 71% compliant waren. Zusätzlich konnten beim Vergleich der Cortisolausschüttung der complianten vs. nicht-complianten Studienteilnehmer Unterschiede im Cortisol-Morgenanstieg ermittelt werden, nach dem complianten Personen höhere Morgenanstiege erzielten als nicht-complianten Studienteilnehmer.

Die Fragestellung, welche Stichprobe eine höhere Compliance auch unter der Bedingung „nicht-informiert“ erreichen würde, ergab bei Broderick und Kollegen (2004) eine höhere Compliance der Patientinnen mit Fibromyalgie Syndrom (FMS). Vermutet wurde eine höhere Motivation der Studienteilnahme im Vergleich zu der Stichprobe der gesunden Frauen.

In einer vergleichbaren Untersuchung von Kudielka et al. (2003) wurden die von Broderick et al. (2004) berichteten Ergebnisse bestätigt und die Notwendigkeit der Einführung und Information über die Funktion der Compliance-Monitore betont. Steptoe et al. (2005) ermittelten ebenfalls Unterschiede im Cortisol-Morgenanstieg zwischen Studienteilnehmern, die das

Messprotokoll eingehalten hatten (Cortisolmessung zum Aufwachen und 30min später) und solchen, die um mehr als 10min vom Studienprotokoll bei der zweiten Messung abwichen: Personen mit Abweichung vom Studienprotokoll zeigten signifikant niedrigere Cortisol-Morgenanstiege im Vergleich zur complianten Stichprobe. Diese nicht complianten Studienteilnehmer wurden in der Untersuchung von Steptoe et al. (2005) von weiteren Analysen ausgeschlossen.

Bezüglich potentieller Veränderungen der Einhaltung des Messprotokolls über die Zeit untersuchen Broderick et al. (2004) mit welcher Zuverlässigkeit die Messung der Cortisolkonzentration auch über mehrere Tage in unterschiedlichen Stichproben durchgeführt werden kann: Die Autoren berichten von einem Rückgang an complianten Daten vom ersten zum siebten Tag, wobei für den ersten Tag die höchsten Compliance-Raten und die letzten drei Tage die niedrigste Zahl complianten Daten berichtet wurde. Während versucht wird, die Einhaltung des Messprotokoll über den Tag durch unterschiedliche Methoden wie Compliance Monitore, digitale Tagebücher oder Alarmzeichen zu steigern, gestaltet sich eine Synchronisation der Zeiten der ersten Messungen am Morgen unmittelbar nach dem Aufwachen insbesondere bei heterogenen Stichproben z.T. schwierig.

### **Einfluss der Aufwachzeiten auf Cortisolwerte**

Bei der Untersuchung von Studienteilnehmern unter Alltagsbedingungen bleiben beim Vergleich der Aufwachzeiten i.d.R. Schwankungen in der Aufwachzeit und damit auch im Zeitpunkt der ersten Probenentnahme nicht aus. Die Heterogenität der Aufwachzeit wird insbesondere relevant, wenn die Studienteilnehmer unterschiedlichen Berufsgruppen angehören oder z.T. aufgrund Erkrankungen oder Berentungen nicht mehr berufstätig sind.

In einer Untersuchung von Edwards et al. (2001b) zeigte sich ein negativer Zusammenhang der Aufwachzeit und unterschiedlichen Cortisolparametern (Area Under the Curve= AUC, sowie den absoluten Anstieg der Cortisolwerte am Morgen= AMA), wobei das Messprotokoll die zweite Messung 45min nach dem Aufwachen, d.h. nach der ersten Messung vorsah.

Kudielka und Kirschbaum (2003) berichten ebenfalls von einem konsistenten negativen Zusammenhang zwischen der Aufwachzeit und dem AMA gemessen an zwei aufeinander folgenden Tagen.

Wüst et al. (2000a) dagegen beschreiben Auswirkungen der Aufwachzeit auf die Cortisolausschüttung am Morgen nur bei Personen, die zwischen 4:00-5:00Uhr am Morgen und denen, die zwischen 11:30Uhr am Morgen und 2:30 am Abend aufwachten.

### **2.6.2.2 Wochentag der Probenentnahme und Arbeitszeiten**

Ergebnisse unterschiedlicher Studien weisen auf die Bedeutung der Erfassung oder Kontrolle des Wochentags zur korrekten Interpretation der Resultate zur HPA-Achsenaktivität hin. Kunz-Ebrecht und Kollegen (2004a) ermitteln in einer Untersuchung an 196 Frauen und Männern höhere Cortisol-Morgenanstiege gemessen über zwei Tage an Arbeits- bzw. Werktagen im Vergleich zu Wochenenden allerdings nur in der Stichprobe der Frauen.

Auch Schlotz und Kollegen (2004) zeigten in ihrer Untersuchung mit 219 Studienteilnehmern (117 Frauen und 102 Männer) deutlich höhere Cortisol-Morgenanstiege (gemessen zu 30, 45 und 60min nach dem Aufwachen) an Werktagen im Vergleich zum Wochenende. Die Cortisolmessungen wurden von Samstag bis Donnerstag an sechs aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.

Der Einfluss der Arbeitszeit auf die Ausprägung der Cortisolwerte wird häufig bei Schichtarbeitern untersucht, da in dieser Stichprobe innerhalb eines kurzen Zeitraums (i.d.R. zwei Wochen) Einflüsse unterschiedlicher Arbeits- und Aufwachzeiten auf die Cortisolausschüttung analysiert werden können. Lac und Chamoux (2003) beschreiben in einer Untersuchung an Schichtarbeitern in der Stichprobe der Morgenschicht von 04:00 bis 12:00Uhr mittags erhöhte Speichelcortisolwerte im Vergleich zu Personen der Abend- und Spätschicht (Cortisolwerte jeweils gemessen im 2h-Rhythmus zu den Wachzeiten der Studienteilnehmer).

Leese et al. (1996) wiesen im Blutserum unterschiedliche Cortisolkonzentrationen bei Personen nach Abschluss von fünf Nachtschichtarbeitstagen im Vergleich zu den gleichen Personen nach Abschluss von fünf Tagen Tagschicht auf. Die Messungen erfolgten um 8Uhr am Morgen, d.h. zum Beginn der Tagschicht bzw. zum Ende der Nachtschicht. Insgesamt wurden sechs Blutproben jeweils am Ende der fünf Schichtarbeitstage vorgenommen (um 8Uhr, 10, 30, 60, 90 und 120min später). Nach Abschluss der Nachtschicht lag die Veränderung der Cortisolwerte gemessen an der basalen Cortisolkonzentration deutlich über den Werten des Tagschichtintervalls.

Fujiwara et al. (1992) untersuchten unterschiedliche Parameter darunter die orale Temperatur, die Herzrate und das Serumcortisol bei sechs Studienteilnehmern unter Tag-, Abend- und Nachtschichtbedingungen. Die Autoren konnten während der Nachtschicht deutliche Phasenverschiebungen u.a. der Temperaturkurve (Verschiebung ca. 3h) und der Herzrate in Ruhe (Verschiebung ca. 5h) finden. Die normale circadiane Rhythmik der ebenfalls alle 4h bestimmten Cortisolkonzentration im Blutserum konnte unter der Bedingung „Nachtschichtarbeit“ nicht mehr gefunden werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Studie von James et al. (2004), in der eine Adaptation der circadianen Rhythmik bei Nachtschichtarbeit durch eine Kontrolle der Parameter Licht und Dunkelheit erreicht wurde.

Insbesondere für die Frage nach dem Einfluss des Wochentags auf die Cortisolkonzentration stellt sich bei den zu Beginn dieses Abschnitts zitierten Studien sowohl bei Kunz-Ebrecht et al. (2004a) als auch bei Schlotz et al. (2004) die Frage, ob der Effekt des Wochentags nicht hauptsächlich durch das Ausmaß an wahrgenommener Belastung und Alltagsorgen erklärt werden kann.

### **2.6.2.3 Stress am Arbeitsplatz und im Alltag**

Kunz-Ebrecht und Kollegen (2004a) bezogen in ihre Studie zum Einfluss des Wochentags auf die Cortisolausschüttung zusätzlich den Faktor der Stresswahrnehmung ein. Dabei konnten die Autoren ermitteln, dass sich die Teilnehmer an Arbeitstagen als stärker gestresst, weniger glücklich und weniger kontrolliert als an Wochenenden beurteilten. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob sich erhöhte Cortisol-Morgenanstiege auch bei weniger gestressten berufstätigen Frauen oder bei nicht berufstätigen Frauen finden ließen.

Auch bei Schlotz und Kollegen (2004) hatte das Ausmaß an subjektiv wahrgenommenen Stress neben dem Tag der Cortisolmessung einen Einfluss auf die Konzentration der Cortisolwerte. Die Autoren berichten von einem Zusammenhang des Cortisol-Morgenanstiegs mit der Arbeitsbelastung (gemessen mit zwei Skalen aus dem Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß, TICS, Schulz & Schlotz, 1999): Während am Wochenende unabhängig vom Grad der wahrgenommenen Arbeitsbelastung ein gleich bleibender Cortisol-Morgenanstieg ermittelt wurde, zeigten sich an Werktagen höhere Aufwachreaktionen in der Stichprobe mit hoher Arbeitsbelastung im Vergleich zu Personen mit niedriger oder mittlerer Arbeitsbelastung. Dieses Ergebnis findet sich auch bei der Unterscheidung der Studienteilnehmer nach ihrem Grad an Sorgen (Schlotz et al. 2004).

Bei einer Felduntersuchung von Kunz-Ebrecht et al. (2004b), die sich mit den Einflüssen von unterschiedlichen Stressfaktoren am Arbeitsplatz und deren Auswirkungen auf die Cortisolausschüttung beschäftigten, wurden signifikante Zusammenhänge zwischen dem Cortisol-Morgenanstieg und hohen Arbeitsanforderungen gefunden; moderiert wurde dieser Zusammenhang durch den sozioökonomischen Status (Studienteilnehmer Teil der Whitehall II-Kohorte, siehe Marmot et al. 1991; Steptoe et al. 2003).

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Untersuchungen konnten Pruessner et al. (1999) bei einer Untersuchung von 66 Lehrern keine Zusammenhänge zwischen wahrgenommenem

Stress (Perceived Stress Scale, Cohen et al. 1983) und der Cortisolausschüttung am Morgen (Aufwachen sowie 15, 30 und 60min danach) an zwei aufeinander folgenden Tagen finden. Allerdings zeigten sich in dieser Studie negative Zusammenhänge zwischen Burnout (deutsche Version des Maslach Burnout Inventory, Barth 1991) und der Cortisolausschüttung am Morgen. Die Autoren beurteilten aufgrund weiterer Ergebnisse, dass Burnout und wahrgenommener Stress unabhängig voneinander seien und die HPA-Achsenaktivität unabhängig voneinander beeinflussten. Die fehlenden Zusammenhänge zwischen Cortisolwerten und dem wahrgenommenen Stressniveau begründeten die Autoren mit Unterschieden in Messinstrumenten und Stichprobencharakteristika im Vergleich zu ähnlich angelegten Untersuchungen. Allerdings bewerten Pruessner und Kollegen (1999) die erhöhte Cortisolreaktion am Morgen nach der Gabe von Dexamethason bei Lehrern mit hohen wahrgenommenen Stresswerten als Beleg für eine verminderte Feedback-Sensitivität bei chronisch gestressten Personen.

Die Untersuchungen zur Belastung bzw. Beanspruchung und deren Auswirkungen auf die Cortisolausschüttung werden entweder wie bei den zitierten Studien unter Feldbedingung über die Erfassung wahrgenommener Beanspruchung z.B. über Fragebogen vorgenommen oder im Rahmen experimenteller Designs in Laboruntersuchungen mit Hilfe von Stressprovokationstests durchgeführt.

Ein Beispiel der experimentellen Stressprovokation ist der „Trier Social Stress Test“ (TSST), durch den die psychobiologische Reaktion auf Stress im Labor untersucht werden kann (Kirschbaum et al. 1993). Speichelcortisolmessungen vor und nach Durchführung des TSST zeigen zwei- bis vierfach erhöhte Cortisolwerte verglichen mit der Baseline-Bedingung. Eine detaillierte Beschreibung des TSST findet sich bei Kirschbaum et al. (1993).

Insgesamt zeigt sich zum Einfluss von Belastungen und Beanspruchungen am Arbeitsplatz auf die Cortisolausschüttung, dass zwar mehrere Untersuchungen für eine Hyperaktivität der Cortisol-Morgenausschüttung bei hoch beanspruchten Personen sprechen, dass aber durch die Verwendung der unterschiedlichen Instrumente in den Studien keine abschließende Aussage zum Zusammenhang zwischen Beanspruchungs- und Cortisolparametern getroffen werden kann. Kunz-Ebrecht et al. (2004b) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass bei der Interpretation von psychobiologischen Ergebnissen immer die Bedeutung der unterschiedlichen Stressoren und Stressreaktionen für die jeweiligen Studienteilnehmer berücksichtigt werden sollte. Dadurch wird natürlich der Vergleich zwischen Studien mit unterschiedlichen Stichproben und Erhebungsmethoden erschwert.

#### **2.6.2.4 Soziodemographische Variablen: Geschlecht und Alter**

##### **Geschlecht**

Die Auswirkungen der Geschlechtszugehörigkeit auf die Cortisolausschüttung werden in der Literatur kontrovers diskutiert. So variieren die Ergebnisse z.T. in Abhängigkeit von der Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren und in Abhängigkeit vom Studiendesign (experimentelle vs. Feldstudie, siehe Clow et al. 2004).

In der Studie von Pruessner et al. (1999) zeigte sich bei Frauen ein stärkerer Anstieg der Cortisolkonzentration am Morgen 30min nach dem Aufwachen sowie ein weniger starker Abfall der Cortisolkurve bis 60min nach dem Aufwachen im Vergleich zu Männern. Allerdings zeigte sich eine Altersabhängigkeit dieses Unterschieds: Bei Frauen nach der Menopause konnte dieser Unterschied zur gleichaltrigen männlichen Vergleichsstichprobe nicht gefunden werden. Auch bei Wüst et al. (2000a) war die Cortisol-Morgenreaktion bei Frauen von der 30ten bis zur 60ten Minute höher als in der männlichen Vergleichsstichprobe; vergleichbare Werte wurden allerdings bis zur 30ten min ermittelt.

Kunz-Ebrecht et al. (2004a) berichteten Geschlechtsunterschiede in Abhängigkeit vom Tag der Cortisolmessung: Bei Frauen wurden höhere Cortisol-Aufwachreaktionen an Arbeitstagen im Vergleich zu Männern an Arbeitstagen berichtet; allerdings wurde dieser Effekt nicht für Messungen am Wochenende bestätigt.

Steptoe et al. (2004) wiesen für den Zusammenhang von Überengagement und der mittleren Cortisolausschüttung am Morgen auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin: Während bei Frauen kein Zusammenhang zwischen Überengagement mit der mittleren Cortisolausschüttung am Morgen gefunden werden konnte, gingen bei Männern höheres Überengagement mit höherer Cortisol-Morgenausschüttung einher.

Kudielka und Kirschbaum (2003) fanden dagegen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die Ausprägung der AUC am Morgen (MZP: Aufwachen, 15, 30, 45 und 60min danach). Die Messung wurde an einem Tag vorgenommen. Der vermutete Einfluss des Menstruationszyklus der Frauen auf die Ausschüttung der Cortisolwerte ließ sich nicht bestätigen. In einer früheren Untersuchung von Kirschbaum et al. (1999) konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den basalen Speichelcortisolwerten am Morgen (Morgenanstieg) und über den Tag gefunden werden. Schlotz et al. (2004) berichten in der bereits zitierten Studie ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Effekte.

Eindeutiger sind die Befunde der Geschlechtseffekte bei der Cortisolausschüttung unter experimentellen Bedingungen als Reaktion auf stresshafte Reize:

So berichten Zimmer et al. (2006) von höheren Speichelcortisolwerten bei Männern im Vergleich zu Frauen 20min nach Abschluss eines Stressprovokationstests (Plunge Test, Abwandlung des Cold Pressure Tests). In beiden Geschlechtsgruppen wurden statistisch signifikante Anstiege der Cortisolmessung nach Durchführung des Plunge Tests im Vergleich zur Baseline-Messung erreicht, allerdings unterschied sich das Ausmaß des Anstiegs zwischen Frauen und Männern.

Eine weitere interessante experimentelle Studie von Rohleder und Kollegen (2006) erfasst die geschlechtsspezifische Adaptation u.a. des endokrinen Systems nach wiederholter Rotation des Körpers um die vertikale Achse an vier aufeinander folgenden Tagen. Obwohl lediglich acht Teilnehmer in der Studie untersucht wurden (vier Männer und vier Frauen), zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Adaptation des endokrinen Systems auf stresshafte Reizung: Während bei Frauen nur am ersten Tag ein signifikanter Anstieg des Cortisols gemessen an der Baseline ermittelt wurde und an den anderen Tagen ein Anstieg ausblieb, wurde bei Männern an allen vier Tagen ein signifikanter Anstieg der Cortisolkonzentration im prä-/post-Vergleich erfasst.

Kudielka und Kirschbaum (2005) geben in einem Review-Artikel eine Übersicht zu aktuellen Befunden von Geschlechtsunterschieden in der Cortisolausschüttung. Dabei weisen die Autoren darauf hin, dass Geschlechtsunterschiede nach Durchführung des TSST bei freiem Cortisol, nicht aber bei Plasmacortisol auftraten (Kirschbaum et al. 1999; Kudielka & Kirschbaum 2005). In der Studie von Kirschbaum und Kollegen (1999) wurden höhere Speichelcortisolkonzentrationen bei Männern nach Durchführung des TSST als auch bei Frauen in der lutealen Phase gefunden. Frauen in der folliculären Phase oder Frauen mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva erreichten signifikant niedrigere freie Cortisolkonzentrationen.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Geschlechtsunterschiede der basalen Cortisolkonzentration weniger konsistent gefunden werden, während Ergebnisse zu Cortisolunterschieden zwischen Männern und Frauen bei akuter Stimulation der HPA-Achse für eine höhere Reagibilität in den männlichen im Vergleich zu den weiblichen Stichproben sprechen. Allerdings weisen Resultate einiger Untersuchungen auf die Notwendigkeit der Kontrolle der Einnahme oraler Kontrazeptiva hin. Die Bedeutung dieses Faktors für die Cortisolausschüttung wird in Kapitel 2.6.2.5 erläutert.

Wie bereits zu Beginn dieses Abschnitts angedeutet, konnten auch in einigen Untersuchungen Veränderungen der Hormonkonzentrationen mit steigendem Lebensalter erfasst werden

(Pruessner et al. 1999). Die Bedeutung dieses Einflussfaktors wird im nächsten Absatz dargestellt.

### **Alter**

Van Cauter et al. (1996) beschreiben mit steigendem Alter eine geschlechtsübergreifende fortschreitende Abnahme der endogenen Hemmung auf die nächtliche Cortisolausschüttung, was sich in höheren nächtlichen Cortisolleveln und einem verzögerten Beginn von Ruhephasen der Cortisolausschüttung äußert. Diese Entwicklungen werden im Zusammenhang mit einer Verringerung der Resilienz bei älteren Menschen, den stärkeren Abnutzungserscheinungen der physiologischen Stressreaktionssysteme und den mit steigendem Alter einhergehenden stärkeren hippocampalen Abbauprozessen diskutiert.

Insgesamt ist die Befundlage zum Einfluss des Alters auf die Cortisolausschüttung eher heterogen: Kudielka und Kirschbaum (2003) fanden geringe negative Zusammenhänge zwischen Alter und der Cortisol-Aufwachreaktion. Das Alter in dieser Studie lag bei einem MW von 29.6 Jahren mit einem Range von 4-75 Jahren, wobei lediglich 20 Personen Kinder oder über 60 Jahre alt waren.

Deuschle et al. (1997) erfassten in einer Untersuchung an 33 Personen ( $N_{\text{Männer}} = 22$  Altersrange: 23-85 Jahre,  $N_{\text{Frauen}} = 11$  Altersrange: 24-81 Jahre) Blutproben über 24h alle 30min bzw. von 18-24 Uhr alle 10min und bestimmten u.a. die Plasmacortisolkonzentration. Über den Tag hinweg zeigte sich bei älteren Teilnehmern eine abgeflachtere Cortisolkurve. Zusätzlich beschrieben die Autoren Hinweise auf eine gestörte circadiane Funktion bei älteren Menschen, was sich in der Untersuchung in Form eines kürzeren Zeitraums gleich bleibender Cortisolwerte am Abend äußerte. Zusätzlich gaben die Autoren höhere Basalcortisolwerte bei älteren Menschen an.

Über einen Zeitraum von 6 Jahren konnten Lupien und Kollegen (1996) bei einer Untersuchung an älteren gesunden Studienteilnehmern (> 60 Jahren) keine Unterschiede in den Cortisolleveln ausmachen, zusätzlich zeigten sich auch keine Unterschiede im Veränderungsmuster der Cortisolverläufe im Abhängigkeit vom Alter. In der Studie von Pruessner et al. (1997) wurden keine Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der Cortisol-Aufwachreaktion und dem Alter bei Erwachsenen berichtet. Gleiches gilt für die von Wüst et al. (2000a) beschriebene Studie.

Van Cauter et al. (1996) gehen davon aus, dass Effekte des Alters auf die Cortisolausschüttung in manchen Studien aufgrund zu geringer Stichprobengröße nicht gefunden werden konnten. Der Faktor der geringen Stichprobengröße muss auch in der hier vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Ebenfalls wichtig im Zusammenhang mit den in

dieser Arbeit untersuchten Schmerzstichproben ist der Faktor der Medikamenteneinnahme und dessen potentieller Einfluss auf die Cortisolkonzentration.

#### **2.6.2.5 Medikamenteneinnahme**

Bereits bei der Darstellung der Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden in der Cortisolkonzentration wurde auf die Bedeutung der Einnahme oraler Kontrazeptiva hingewiesen. Während Kirschbaum und Hellhammer (1989) keine Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva im Hinblick auf basale Cortisolausschüttung finden konnten, wurde in der Untersuchung von Pruessner et al. (1999) niedrigere Cortisol-Morgenwerte bei Frauen unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva gefunden. Kirschbaum und Hellhammer (2000) führen die reduzierte Menge an Salivacortisol unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf eine Erhöhung der cortikosteroid-bindenden Globuline zurück, wodurch sich die Menge des freien ungebundenen Cortisols, das passiv in unterschiedliche Körperflüssigkeiten diffundiert verringert.

Weitere Ergebnisse zum Einfluss der Medikamenteneinnahme auf die Cortisolausschüttung werden von Hibel et al. (2006) berichtet. Die Autoren empfehlen aufgrund ihrer Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Speichelcortisolkonzentration und Medikamenteneinnahme bei Müttern und ihren Kindern, die Art der eingenommenen Medikamente als Fehlervarianzquelle bei den Auswertungen bzw. bei der folgenden Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen, da u.a. bei Müttern mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure höhere Cortisollevel gefunden werden konnten im Vergleich zu Müttern ohne dieses Medikament. Frauen, die Opioid-Agonisten (z.B. Oxycontin) einnahmen, hatten nach Hibel et al. (2006) dagegen niedrigere Cortisollevel im Vergleich zu Frauen ohne diese Medikation. D'Souza et al. (2004) berichten von erhöhten Serum-Cortisolwerten bei Personen unter der Gabe von Cannabinoiden.

Die in den letzten Abschnitten dargestellte Auswahl der potentiellen Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung gibt einen Hinweis darauf, dass es dringend notwendig ist, Cortisolwerte mit der Art der Erfassung im Feld und nur vor dem Hintergrund einer detaillierten Stichprobenbeschreibung zu interpretieren. Allerdings zeigt die heterogene Befundlage zu zahlreichen Einflussfaktoren, dass keine eindeutige Zuordnung zwischen Veränderungen im Cortisolprofil und dem Auftreten bestimmter Variablenausprägungen getroffen werden kann. Wichtig ist vielmehr, diese Faktoren als potentielle Varianzquellen bei der Erklärung von Unterschieden

in der Cortisolausschüttung zu berücksichtigen. Dies gilt auch für die Beurteilung der Stabilität der Cortisolprofile, zu der im nächsten Kapitel eine Übersicht gegeben wird.

### **2.6.3 Stabilität der Cortisolprofile**

In einer Publikation von Wüst und Kollegen (2000a), in der die Cortisol-Morgenreaktion bei 509 erwachsenen Studienteilnehmern (Daten gepoolt aus vier Studien) untersucht wurde, zeigten sich bei der Korrelation der Cortisolparameter an zwei aufeinander folgenden Tagen moderate bis hohe Stabilitätskennwerte für den Anstieg der Cortisolwerte gemessen am Aufwachwert und der AUC ( $r = 0.47$  und  $r = 0.63$ ). Vergleichbare Stabilitätskennwerte werden in einer Untersuchung der Morgenwerte des Cortisols (zu vier MZP von 0 bis 30 bzw. 60min nach dem Aufwachen) von Pruessner et al. (1997) bei drei Teilstichproben unterschiedlichen Alters berichtet. Die Stabilität der Morgenwerte wird durch die Korrelation der AUC an zwei Tagen berechnet ( $r = 0.39$  bis  $r = 0.67$ ).

Hucklebridge et al. (2005) berichten ebenfalls hohe Stabilitätskennwerte für Cortisol-Morgenwerte (Mittelwert Cortisol 0, 15, 30, 45min nach dem Aufwachen) und Cortisol-Tageswerte (Mittelwerte der Messung alle 3h synchronisiert an der Aufwachzeit) gemessen an zwei aufeinander folgenden Tagen. Die korrelative Stabilität der Morgenwerte liegt bei  $r = 0.76$  ( $N = 24$ ) und der Tageswerte bei  $r = 0.57$  ( $N = 24$ ).

Insgesamt lassen sich aus den zitierten Studien sowohl für Parameter der Cortisol-Morgenreaktion als auch für Cortisol-Tagesparameter moderate bis hohe Stabilitätskoeffizienten berichten.

Die Schwierigkeit bei der Berechnung der Stabilitätskoeffizienten über Korrelationen besteht darin, dass diese Maße Aussagen über die Test-Retest Reliabilität zulassen und die Bewertung der Stärke des linearen Zusammenhangs ermöglichen. Zur Beurteilung der Stabilität der Daten stellt sich allerdings die Frage nach dem Grad der Übereinstimmung der Messdaten über unterschiedliche Messtage (Altman & Bland 1983; Bland & Altman 1986). Diese Einschätzung ermöglichen Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten, die über das Verhältnis der Varianz innerhalb der Personen zu der Gesamtvarianz Aussagen über die Übereinstimmung von Daten ermöglichen (Shrout & Fleiss 1979).

Bei den Stichproben der drei zitierten Studien handelte es sich jeweils um gesunde Probanden bzw. in der Studie von Hucklebridge et al. (2005) wurde nicht explizit auf den Gesundheitszustand der Teilnehmer verwiesen, sondern lediglich angemerkt, dass die Probanden keine Medikamente einnahmen, so dass davon auszugehen ist, dass keine schwerwiegenden Erkrankungen vorlagen. Im folgenden Kapitel erfolgt nun genau zu dieser bislang nicht

explizit berücksichtigten Personengruppe mit (chronischen) Erkrankungen ein Überblick über den aktuellen Stand der Literatur im Hinblick auf die Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und dem Stresserleben bzw. den Stressreaktionen und dabei insbesondere der Aktivität der HPA-Achse.

## **2.7 Chronische Erkrankungen und Stress**

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Stresserleben und körperlicher und psychischer Gesundheit sind angesichts der häufigen Nennung von stressbezogenen Problemen in der gesamten Bevölkerung Gegenstand zahlreicher Studien (Cohen 2000; Nater et al. 2006). Auf der Basis biopsychosozialer Modelle chronischer Schmerzen, in denen das Zusammenwirken bzw. Wechselwirkungen zwischen psychologischen, biologischen und umweltbezogenen Faktoren als Erklärungsansätze zur Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens einbezogen werden, kann das Schmerzerleben selbst als Stressor angesehen werden, durch den unterschiedliche physiologische und psychologische Prozesse angestoßen werden (Truchon 2001; Blackburn-Munro & Blackburn-Munro 2001).

Cohen (2000) beschreibt unterschiedliche Szenarien, unter denen sich stressbezogene Probleme manifestieren. Dazu gehören z.B. Dysregulationen einer bestimmten Ebene der Stressreaktion oder auch chronische Aktivierung der Stressreaktionssysteme, wodurch es zu starken physiologischen Verschleißerscheinungen kommt, die zu körperlichen Dysfunktionen führen (McEwen 1998b).

Im gesunden System sind Stressreaktionen von kurzfristiger oder zumindest begrenzter Dauer. Durch diese Zeitbegrenzung kann die immunsuppressive, katabolische und anti-anabolische Wirkung der Stressreaktionen gewährleistet werden (Chrousos & Gold 1992). Bei exzessiver und chronischer Anforderungen des Stressreaktionssystems bzw. bei einem „Allostatic Overload“ entstehen schädigende Auswirkungen auf den Organismus, die die Vulnerabilität für das Auftreten von Erkrankungen steigern, mit dem Auftreten bestimmter Erkrankungen assoziiert sind oder bestehende Erkrankungen aufrecht erhalten (Chrousos & Gold 1992; McEwen 2005; Nater et al. 2006).

### **2.7.1 Stressbezogene Erkrankungen und Dysregulationen der HPA-Achse**

In der Literatur werden stressbezogene Erkrankungen nach der Art der Dysregulation des Stresssystems unterschieden (Chrousos & Gold 1992; Tsigos & Chrousos 2002). Tsigos und Chrousos (2002) trennen in ihrer Einteilung Erkrankungen, Syndrome oder Körperzustände,

die mit einer gesteigerten Aktivität der HPA-Achse einhergehen von solchen, bei denen eine verminderte HPA-Achsenaktivität oder eine unterbrochene Aktivität der HPA-Achse besteht. In dieser Arbeit steht die mehrdimensionale Charakterisierung der beiden Patientengruppen mit chronischen Rückenschmerzen und Fibromyalgiesyndrom im Vordergrund. Die Besonderheiten dieser beiden Gruppen im Hinblick auf die psychoendokrine Stressreaktion werden im Folgenden vorgestellt. Daran schließt sich eine Darstellung der Modifikationen der physiologischen Stressreaktionssysteme bei weiteren Erkrankungen / Stressoren, die teilweise komorbid zu den beiden chronischen Schmerzphänomenen auftreten. Es handelt sich dabei um Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Veränderungen der bei McEwen (1998b, Kapitel 2.5.2) aufgeführten Stresssysteme stehen.

## **2.7.2 HPA-Achsenaktivität bei chronischen Schmerzpatienten**

### **a) HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit Fibromyalgie**

Diskutiert wird bei allen Ergebnissen grundsätzlich die Frage, welche Veränderungen der HPA-Achsenaktivität primär für die Entwicklung des FMS relevant sind und welche Modifikationen sekundär als Begleiterscheinung bzw. Konsequenz des FMS in Folge des permanenten Schmerz- und damit auch gesteigerten Stresserlebens im Alltag auftreten (Geenen et al. 2002; Riedel et al. 2002).

Geenen et al. (2002) weisen in ihrem Review-Artikel zu endokrinen Dysfunktionen bei Patienten mit FMS auf die heterogene Befundlage in dieser Schmerzstichprobe hin (Angaben zur Diagnose des FMS siehe Kapitel 2.1.4). Weiterhin befindet sich in einer Übersichtsarbeit von Neeck und Crofford (2000) eine Zusammenstellung der Unterschiede der HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit FMS. Darin zeigt sich vor allem die Vielfalt der unterschiedlichen Parameter, mit denen die Aktivität der HPA-Achse bestimmt wird (Cortisol im Blut, Salivacortisol, Cortisol nach CRH-Test) und durch die die Vergleichbarkeit zwischen den Arbeiten erschwert wird. Im Folgenden werden Studienergebnisse zu unterschiedlichen Aspekten der HPA-Achsenaktivität ausgewählt und zusammengefasst.

### **Cortisol**

Griep et al. (1998) geben geringere Cortisolkonzentrationen im 24h Urin bei Patienten mit FMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen an (siehe auch Crofford et al. 1994). Eine indirekte Bestätigung dieser Befundlage geben Geenen et al. (2002), die in ihrer Übersichtsarbeit zur HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit FMS keine Studie mit erhöhten Cortisolwerten im 24h-Urin fanden.

Catley et al. (2000) zeigen insgesamt höhere Salivacortisollevelwerte (Probenentnahme zu 6 MZP von 8Uhr morgens bis 9Uhr abends) bei Patienten mit FMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Allerdings ergeben sich keine Unterschiede in der Cortisolausschüttung auf experimentellen Stress und im Muster der Cortisolausschüttung über den Tag beim Vergleich zwischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen (siehe auch Klerman et al. 2001,  $N_{FMS} = 10$ ).

McCain und Tilbe (1989) finden dagegen eine erniedrigte circadiane Cortisolausschüttung bei Patienten mit FMS. Zusätzlich zeigten Patienten mit FMS erniedrigte mittlere totale Plasma-cortisolkonzentrationen (-30, -15, 0min vor CRH-Test, Griep et al. 1998).

### **Cortisol-Binding Globulin**

Das Cortisol-Binding-Globulin (0min vor CRH-Test) war bei Patienten mit FMS im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt (Griep et al. 1998; Lentjes et al. 1997). Die Anzahl der Cortisol-Binding Globuline in der Studie von Crofford et al. (1994) ist im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe dagegen unauffällig.

### **ACTH-Reaktion auf CRH- oder Interleukin-6-Injektion**

Griep et al. (1998) weisen bei Patienten mit FMS eine Hyperreaktivität der ACTH-Ausschüttung auf CRH-Gabe nach. Riedel und Kollegen (1998) bestätigen die von Griep et al. (1998) berichteten Befunde der erhöhten ACTH-Ausschüttung nach CRH-Injektion bei Patienten mit FMS, wobei in dieser Untersuchung neben CRH weitere Releasing Hormone injiziert wurden (Growth Hormone Releasing Hormone, das Thyreotropin Releasing Hormon und das Luteinisierungshormon Releasing Hormon). Zusätzlich waren die basalen ACTH-Konzentrationen bei Patienten mit FMS in der Untersuchung von Riedel et al. (1998) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht.

In einer späteren Untersuchung von Riedel et al. (2002), in der 13 Patienten mit FMS und 13 gematchte gesunde Kontrollpersonen CRH injiziert wurde, zeigte sich eine abgestumpfte ACTH- und Cortisolantwort bei Patienten mit FMS. Die Autoren führen diese verminderte ACTH- und Cortisolausschüttung auf eine größere Verfügbarkeit der CRH-Binding Proteine zurück, über die die Ausschüttung des ACTH mediiert wird.

Aufgrund eines verzögerten Peak bei der ACTH-Reaktion nach Interleukin-6-Injektion bei 13 Patienten mit FMS, gehen Torpy et al. (2000) von einer zentralen Hypofunktion der CRH-Neurone aus, da darüber die Reaktion auf Interleukin-6 mediiert wird.

### **Ergebnisbewertung**

Die Erklärungen der Unterschiede zwischen den einzelnen Studien zur HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit FMS variieren ebenso wie die Ergebnisse: Catley et al. (2000) vermuten, dass die fehlenden Unterschiede in der Cortisolausschüttung zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit FMS wie z.B. von Griep et al. (1998) berichtet, auf die verringerte Anzahl an Messungen über den Tag zurückzuführen sind.

Insgesamt sehen Griep et al. (1998) deutliche Hinweise in ihrer Studie, dass Patienten mit FMS mehr ACTH benötigen, um eine mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbar hohe Cortisolausschüttung zu zeigen. Auch nach ACTH-Stimulation zeigt sich eine Hyporeaktivität der Cortisolsekretion, die ebenfalls nach CRH-Injektion weitestgehend ausbleibt. In diesem Zusammenhang konnten Griep und Kollegen (1998) die nahe liegende Vermutung einer verminderten Sensitivität der Nebennierenrinde auf ACTH ausschließen; vielmehr gehen sie von einer zentralen Modifikation der Regulation der Nebennierensensitivität für ACTH aus und vermuten eine verminderte sympathische Aktivität. Die bei Patienten mit FMS und gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Menge an freiem Cortisol erklären die Autoren mit der verminderten Anzahl an Cortisol-Binding-Globulin bei Patienten mit FMS, wodurch die Konzentration des ungebundenen Cortisols ansteigt.

Wie auch Griep et al. (1998) schließen Torpy und Kollegen (2000) aus ihren Befunde auf eine veränderte zentrale Regulation der HPA-Achse bei Patienten mit FMS.

Geenen et al. (2002) gehen in ihrer Übersichtsarbeit davon aus, dass die Befunde aufgrund der geringen Stichprobenzahl in den jeweiligen Studien divergieren. Zusätzlich weisen sie darauf hin, dass die ACTH-Reaktion in Abhängigkeit von der Höhe des Stressors variieren könnte. Während massive akute Stressoren für eine Hypersekretion des ACTHs verantwortlich sein könnten, können bei weniger starken Stressoren gegenregulatorische Prozesse eine Erhöhung der ACTH-Sekretion verhindern. Im Vergleich zu der eher erhöhten ACTH-Ausschüttung ist die Cortisolausschüttung dagegen geringer, was Geenen et al. (2002) auf eine verringerte Feedback-Resistenz bei Patienten mit FMS eventuell aufgrund einer veränderten Glucocorticoid-Rezeptor-Zahl oder -Funktion zurückführen. Aufgrund mehrheitlich unauffälliger Befunde nach Dexamethasone-Gabe oder Stimulation mit ACTH werden ernsthafte Unzulänglichkeiten oder Störungen der HPA-Achse bei Patienten mit FMS ausgeschlossen (Geenen et al. 2002). Allerdings bleiben als wesentliche Kennzeichen der Dysregulation der HPA-Achse bei Patienten mit FMS nach Angaben von Geenen und Kollegen (2002) eine Hypersekretion des ACTH als Antwort auf akute Stressoren und eine mögliche chronische Hyposekretion des CRH festzuhalten. Verbunden sind diese Ergebnisse mit weiteren

endokrinen Dysfunktionen, zu denen u.a. veränderte Level des Growth Hormons sowie abgestumpfte Sekretion dieses Hormons nach Stimulation gehören (Geenen et al. 2002).

#### **b) HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen**

Die HPA-Achsendysregulationen bei Patienten mit LBP sind im Vergleich zur Stichprobe mit FMS schwächer ausgeprägt (Griep et al. 1998). Zwar wurden auch Hypocortisolismus (24h-Urin) und gesteigerte ACTH-Ausschüttung auf CRH ermittelt, allerdings in schwächerem Ausmaß als in der Patientenstichprobe mit FMS (Griep et al. 1998; Lentjes et al. 1997). Gleiches gilt für die Glucocorticoid-Feedback-Resistenz, die bei Patienten mit FMS ausgeprägter ist (Griep et al. 1998). Strittmater et al. (2005) konnten in ihrer Studie mit chronischen Rückenschmerzpatienten (sowohl unspezifische als auch radikuläre Symptomatik) keine Unterschiede im Hinblick auf die ACTH-Ausschüttung über den Tag finden. Die Cortisolausschüttung dagegen lag zu allen Messzeitpunkten über denen der gesunden Kontrollstichprobe und auch im Cortisol-Tagesmittel erreichten chronische Rückenschmerzpatienten höhere Werte als Kontrollpersonen (Signifikanzwert knapp über 0.05). Allerdings betonen Strittmater und Kollegen (2005) die potentielle Beeinflussung der Ergebnisse durch eine komorbide depressive Symptomatik. France et al. (1984) untersuchen die Reagibilität der HPA-Achse nach Gabe von Dexamethasone bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen mit und ohne depressive Symptomatik und konnten nur bei Patienten mit depressiver Symptomatik abweichende Cortisolwerte nach Dexamethasone-Gabe finden, bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ohne depressive Symptomatik zeigten sich keine auffälligen Cortisolwerte.

Insgesamt ist die HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu Patienten mit FMS weniger häufig untersucht. Allerdings konnten bei Griep et al. (1998) als auch bei Strittmater et al. (2005) auffällige Befunde im Hinblick auf die Cortisolausschüttung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen gefunden werden. Die bei Strittmater et al. (2005) beschriebene erhöhte Cortisolausschüttung (Plasmacortisol) über vier Tagesmesszeitpunkte ließ sich bei Griep et al. (1998) nicht bestätigen.

Wesentlich häufiger als Vergleiche der HPA-Achsenaktivität zwischen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Patienten mit FMS werden potentielle Übereinstimmungen oder Unterschiede der HPA-Achsenfunktion bei Schmerz- oder Erkrankungsgruppen untersucht, die entweder zur Symptomatik der Schmerzpatienten komorbid auftreten (depressive Symptomatik) bzw. bei denen eine Symptomüberlappung vorliegt oder die als

fakultative Symptome begleitend zum FMS beobachtet werden (Chronic Fatigue Symptom, Irritable Bowel Syndrome). Aus diesem Grund werden in den folgenden Abschnitten jeweils die Besonderheiten der HPA-Achsenaktivität ausgewählter mit der chronischen Schmerzsymptomatik in unterschiedlicher Weise assoziierten Erkrankungen dargestellt.

### **2.7.3 HPA-Achsenaktivität bei weiteren (stressbezogenen) Erkrankungen**

Aufgrund der Vielfalt komorbider Symptome bei chronischen Schmerzpatienten werden im Folgenden lediglich exemplarisch vier Störungs- bzw. Erkrankungsgruppen im Hinblick auf Modifikationen der HPA-Achsenaktivität dargestellt. Zusammengefasst werden Dysregulationen der HPA-Achse bei Patienten mit depressiver Symptomatik. Daran schließt sich eine Darstellung der HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit Irritable Bowel Syndrome, Posttraumatic Stress Disorder und Chronic Fatigue Syndrome an, deren Symptomatik häufig komorbid zur FMS auftritt.

#### **a) HPA-Achsenaktivität und Depression**

Im Zusammenhang mit Veränderungen der HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit Major Depression diskutieren Holsboer et al. (2001) die Wirkungsweise von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung mit einer Normalisierung der Hyperaktivität der HPA-Achse. Nach Gold und Chrousos (2002) variieren die Ergebnisse zur HPA-Achsen-Dysregulation bei Patienten mit Depression in Abhängigkeit von deren Diagnose-Subtypus: Die Autoren berichten bei Personen mit Major Depression vom melancholischen Typus von einer Hyperaktivität der HPA-Achse, verbunden mit einer Überaktivität des CRH. Dagegen beobachten Gold und Chrousos (2002) bei Patienten mit atypischer Depression eine Hypoaktivität der HPA-Achse. Die Unterschiede zwischen beiden Depressions-Subtypen stellen die Autoren auch auf syndromaler Ebene dar: Während bei Patienten vom melancholischen Typus als Symptome Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, verminderter Appetit, hoffnungslose Sicht der Zukunft, Verlust des Verantwortungsbezugs für die Umwelt und ein ausgeprägtes Stimmungstief am Morgen auftreten, sind die Merkmale der atypischen Depression vor allem Lethargie, Müdigkeit, Reaktivität der Stimmung auf äußere Ereignisse und Stimmungstief am Abend (Gold & Chrousos 2002). Ehlert et al. (2001) heben bei Patienten mit melancholischer Depression vor allem die mit dem Hypercortisolismus einhergehende verringerte Feedback-Sensitivität hervor, die als Konsequenz der zentralen Hyperaktivität der CRH-Konzentration zu sehen ist. In Folge der Hypersekretion des CRH kommt es zu weiteren Dysregulationen der HPA-Achse, die sich u.a. in einer verminderten

ACTH-Reaktion auf externe Gabe von CRH äußert (Dinan et al. 1999). Weiterhin finden sich bei post mortem Untersuchungen von Patienten mit Major Depression im Frontalcortex von Suizidopfern eine verminderte Anzahl von CRH-Rezeptoren (Nemeroff et al. 1988).

### **b) HPA-Achsenaktivität und Irritable Bowel Syndrome (IBS)**

Aufgrund der hohen Prävalenz von IBS bei Patienten mit FMS (81% der Rome II-Kriterien, Kurland et al. 2006) werden die Besonderheiten der HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit IBS dargestellt. Böhmelt et al. (2005) untersuchten 30 Patienten mit IBS und/oder Dyspepsie (ohne Ulcus). Angaben zu komorbiden Diagnosen der FM in der Patientenstichprobe liegen nicht vor. Patienten mit IBS (und / oder Dyspepsie) erreichten signifikant niedrigere Salivacortisolwerte am Morgen (0, 30, 45, 60min nach Aufwachen) und niedrigere Tageswerte (8:00, 11:00, 15:00 und 20:00Uhr) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Lediglich der letzte Abendwert zeigt eine Angleichung der Salivacortisolkonzentration, wobei dieser Rückgang bei Patienten ohne Schmerzen als Indikator der gesunden Aktivität der HPA-Achse zu sehen ist (Böhmelt et al. 2005).

Dagegen unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen nicht im Hinblick auf ihre Cortisolausschüttung nach Dexamethasone-Gabe. Nach CRH-Injektion zeigten sich erniedrigte Werte in der Salivacortisolkonzentration und der ACTH-Konzentration in der Patientenstichprobe im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern. Böhmelt et al. (2005) führen diesen Unterschied auf eine reduzierte Sensitivität bzw. auf eine Veränderung der Anzahl der CRH-Rezeptoren auf Ebene der Hypophyse bei Patienten mit IBS zurück. Weiterhin gehen die Autoren von intakten HPA-Feedback-Mechanismen, jedoch von einer auffällig niedrigen HPA-Aktivität (eventuell in Folge einer Verringerung der CRH-Rezeptoren) aus. Böhmelt et al. (2005) vermuten eine Verringerung der Kapazität der Nebennieren und diskutieren die Möglichkeit einer Beteiligung des CRH an der gastrointestinalen Schmerzsymptomatik.

Patacchioli et al. (2001) dagegen fanden bei Patienten mit IBS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen höhere Salivacortisolwerte am Morgen (einmalige Messung um 8Uhr) und niedrigere Werte am Abend (20Uhr).

Zur abschließenden Beurteilung der HPA-Achsendysfunktion bei Patienten mit IBS sind noch weitere Studien erforderlich, in denen ähnlich wie bei Böhmelt et al. (2005) eine systematische Untersuchung der HPA-Achsenfunktion vorgenommen wird.

**c) HPA-Achsenaktivität und Posttraumatic Stress Disorder**

Dysregulationen der HPA-Achsenaktivität sind auch bei Patienten mit Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) vielfach untersucht: Heim et al. (2000) berichten von einer z.T. heterogenen Befundlage in der Literatur bzgl. der Cortisolausschüttung bei Patienten mit PTSD, wobei die Ergebnisse insgesamt für eine verringerte Baseline-Cortisolsekretion und bezüglich der Feedback-Regulation der HPA-Achse für eine gesteigerte Feedback-Hemmung auf Ebene der Hypophyse und Nebennierenrinde sprechen. So fanden Rohleder et al. (2004) bei einer Untersuchung der Cortisolprofile bei bosnischen Kriegsflüchtlingen ausbleibende Aufwachreaktionen und verringerte Cortisolausschüttungen über den Tag sowie eine gesteigerte Sensitivität auf pro-inflammatorische Cytokine. Ähnliche Befunde einer Hypoaktivität der HPA-Achse und verminderte Cortisolausschüttung bei Patienten mit PTSD werden auch von Wessa et al. (2006) und Yehuda et al. (1994) berichtet.

**d) HPA-Achsenaktivität und Chronic Fatigue Syndrome (CFS)**

Jerjes et al. (2005) berichten bei einer Untersuchung von Salivacortisol (Messungen alle 3h von 6 bis 21Uhr) bei 15 Patienten mit CFS von signifikant erniedrigten Cortisolwerten über den Tag (ausgenommen Probe um 21 Uhr). Demitrack et al. (1991) finden lediglich am Abend (20Uhr-Wert) verringerte Plasmacortisolkonzentrationen bei Patienten mit CFS. Dagegen weisen Wood et al. (1998) bei 10 Patienten mit CFS in etwa vergleichbare Salivacortisolwerte zwischen der Patientenstichprobe und gesunden Kontrollpersonen nach (jeweils pro Messzeitpunkt) bzw. einer tendenziell erhöhten Cortisolantwort bei Patienten mit CFS auf (mittlere Cortisolausschüttung über den Tag, Signifikanzniveau  $p=0.05$ ).

Der Vergleich der freien Cortisolkonzentration im 24h-Urin zeigt bei Patienten mit CFS signifikant niedrigere Konzentrationen als bei gesunden Kontrollpersonen (Demitrack et al. 1991; Scott & Dinan 1998).

Ergebnisse nach Stressprovokationstests zeigen bei Patienten mit CFS im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe geringere ACTH-Reaktionen nach psychosozialen Stressoren (TSST), körperlicher Bewegung (Ergometer) sowie nach Durchführung des Insulin-Toleranztests (Gaab et al. 2002). Trotz der reduzierten ACTH-Ausschüttung unter allen drei Bedingungen finden sich keine reduzierten Cortisolkonzentrationen (totales Plasmacortisol), was auf die erhöhte Sensitivität der Nebennierenrinde auf ACTH zurückgeführt wird (Gaab et al. 2002; vergleiche Demitrack et al. 1991).

Ehlert et al. (2001) gehen bei Patienten mit CFS von einer abgemilderten ACTH-Reaktion auf CRH-Gabe und schließen auf Basis der Ergebnisse von Demitrack et al. (1991) und Scott et

al. (1998) auf eine gesteigerten Sensitivität und reduzierten maximalen Sekretionskapazität der Nebennieren. Zusätzlich beschreiben Ehlert et al. (2001) Ergebnisse einer gesteigerten und länger andauernden Suppression der Cortisolantwort nach Dexamethasone-Gabe sowie eine verzögerte ACTH-Antwort auf den Insulin-Toleranz-Test (Gaab et al. 2002). Ehlert et al. (2001) interpretieren diese Resultate im Sinne einer gesteigerten negativen Feedback-Wirkung bei Patienten mit CFS und einer verminderten CRH-Ausschüttung auf zentralem Niveau.

Neben Ehlert et al. (2001) fassen Neeck und Crofford (2000) in ihrer Übersichtsarbeit die Befunde zur HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit CFS zusammen. Darin betonen sie wie auch Ehlert und Kollegen u.a. die reduzierte adrenocortikale Reagibilität bei Patienten mit CFS, die verbunden ist mit einer verminderten Aktivität der CRH-produzierenden hypothalamischen Neuronen. Diese Befunde weisen auf einen anderen Mechanismus der HPA-Achsendysfunktion im Vergleich zu Patienten mit FMS hin. Dort zeigte sich eine Hyperaktivität der CRH-Neurone (Neeck & Crofford 2000).

Insgesamt zeigen sich bei den ausgewählten Erkrankungen bzw. Störungen deutliche Modifikationen der HPA-Achsenaktivität, wobei nicht in allen Studien einheitliche Veränderungen der physiologischen Stressreaktion berichtet werden. Allerdings konnte für die ausgewählten Erkrankungen / Störungen jeweils ein Trend bezüglich einer vorliegenden Hypo- oder Hyperreaktivität der HPA-Achse festgestellt werden, deren Schwerpunkt auf unterschiedlichen Reaktionsebenen der HPA-Achse angesiedelt ist.

Zusätzlich zu den dargestellten Modifikationen der HPA-Achsenaktivität werden im nächsten Abschnitt die für diese Arbeit relevanten Aspekte des Komorbiditätskonzepts zusammengefasst und deren Relevanz für Patienten mit chronischen Schmerzen dargestellt.

## 2.8 Komorbidität

### 2.8.1 Definition

Burke et al. (1990) fassen das Vorliegen mehr als einer diagnostizierbaren psychischen Störung bei einer Person in einem definierten Zeitraum als psychische Komorbidität auf. Eine engere Definition bezieht sich auf das gemeinsame Auftreten von Störungen im Sinne des DSM-IV oder der ICD-10 (Brieger & Marneros 2000). Demgegenüber wird der weiter gefasste Komorbiditätsbegriff in der Literatur als „syndromale Assoziation“ oder „co-occurrence“ bezeichnet und bezieht sich auf das gemeinsame Auftreten von Symptomen oder Syndromen einer körperlichen oder psychischen Störung (Wittchen 1993). Bei der Interpretation von Studienergebnissen zur somatischen oder psychischen Komorbidität muss jeweils immer die zugrunde liegende Begriffsdefinition berücksichtigt werden. Dazu gehört auch die Eingrenzung des Zeitfensters innerhalb dessen die komorbiden Erkrankungen oder Symptome beschrieben werden. In diesem Zusammenhang kann die „Komorbidität im Querschnitt“ / „cross-sectional comorbidity“ (Clarkin & Kendall 1992) oder „simultane Komorbidität“ (Angst 1994) von der „Komorbidität im Längsschnitt“ (Clarkin & Kendall 2000) unterschieden werden. Während im ersten Fall ein gemeinsames Auftreten von Symptomen / Störungen zu einem gemeinsamen Zeitpunkt (z.B. im zwei-Wochen-Intervall) erfasst wird, werden nach der zweiten Konzeptvorstellung auch sukzessive auftretende Störungen als komorbid bezeichnet (Angst 1994). Dabei wird mit dem Begriff der Komorbidität keine Aussage zur Kausalität oder zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Indexstörung und komorbider Erkrankung getroffen, vielmehr ist der Komorbiditätsbegriff im deskriptiven Sinn zu verwenden (Clarkin & Kendall 1992; Wittchen 1993).

Bei der Interpretation der Ergebnisse von Komorbiditätsstudien ist zu berücksichtigen, dass zwischen den jeweiligen Erkrankungen auch Überlappungen von Symptomen auftreten können, wodurch die Beantwortung der Kausalitätsfragestellung erschwert wird (Caron & Rutter 1991). In Abhängigkeit vom Grad der potentiellen Überlappung zwischen Indexstörung und komorbider Symptomatik lassen sich der Indexstörung nahe stehende oder spezifische Syndromgruppen von eher unspezifischen komorbiden Syndromgruppen unterscheiden. Diese unterschiedlichen Syndromgruppen können auf einem Kontinuum von spezifisch zu unspezifisch im Hinblick auf die Indexstörung, d.h. in diesem Fall Schmerzkrankung eingeordnet werden, wobei die spezifischste Gruppe des (Ko-) Morbiditätskonzepts die Indexstörung selbst darstellt (Hölzl et al. 2000, unveröffentlichter Forschungsbericht).

In der hier vorliegenden Arbeit werden gemeinsam mit der Schmerzerkrankung (URS oder FMS) auftretende somatische oder psychische Symptome, Syndrome oder Störungen als komorbid zur Indexstörung im Sinne der syndromalen Assoziation aufgefasst.

### **2.8.2 Chronische Schmerzen und Komorbidität**

Die maßgebliche Zielsetzung bei der Aufklärung der Art und Häufigkeit komorbider Erkrankungen bei chronischen Schmerzen besteht vor allem in der Verbesserung therapeutischer Behandlungskonzepte (Romano & Turner 1985). In diesem Zusammenhang ist auch die Frage nach der Kausalität zwischen Schmerz und komorbider Symptomatik zu sehen, die besonders häufig für die Komorbidität der depressiven Symptomatik mit dem Schmerzgeschehen untersucht wird.

Im Folgenden wird eine Übersicht komorbider somatischer oder psychischer Symptome / Erkrankungen für Patienten mit FMS als auch URS vorgenommen. Für den Vergleich der Prävalenzraten zwischen den Studien muss einschränkend auf die z.T. variierenden Diagnosekriterien, Erhebungsmethoden sowie auf die Heterogenität der Stichproben hingewiesen werden (Crisson et al. 1986; Romano & Turner 1985). Zusätzlich unterscheiden sich die Diagnoseinstrumente auch in ihrem Grad der Symptomüberlappung mit der Schmerzstörung (Crisson et al. 1986), so dass einzelne Autoren die Verwendung von Fragebogen-Subskalen wie z.B. der kognitiv-affektiven Subskala des Beck Depressionsinventars (Beck et al. 1961) empfehlen, da diese keine Konfundierung mit den Symptomen des chronischen Schmerzgeschehens aufzuweisen scheint (Wesley et al. 1991).

#### **a) Patienten mit Fibromyalgie**

In einer Untersuchung von 179 weiblichen Patienten mit FMS erreichten 107 (59.8%) die Kriterien einer depressiven Störung gemessen mit dem Diagnostic and Statistical Manual für psychische Störungen, Version IV (DSM IV, American Psychiatric Association, 1994) (Turk et al. 2004). Dabei erfüllte die Mehrzahl der Patientinnen die Kriterien einer Major Depression (43%). Die anderen 16.8% dieser Teilstichprobe verteilten sich auf die Diagnosen „depressiven Störung mit partialer Remission“, „Depression anderweitig nicht spezifiziert“ oder „andere depressive Störung“ (Turk et al. 2004).

Bei einer umfassenden mehrstufigen Analyse (Phase 1: telefonische Interviews, Phase 2: medizinische Untersuchung und psychologische Interviews) der psychiatrischen Komorbidität bei weiblichen Patienten mit FMS ermitteln Raphael und Kollegen (2006) nach Durchführung des Strukturierten Klinischen Interviews psychischer Störungen (SKID) bei Frauen mit FMS

(N= 129) im Vergleich zu Frauen ohne FMS (N= 2419) vergleichbare Werte der auf die Lebenszeit bezogenen Diagnose der Major Depression. Allerdings ist die Höhe der zum Zeitpunkt des Interviews bestehenden Major Depression bei Patientinnen mit FMS nahezu dreifach gegenüber der Prävalenzrate der Frauen ohne FMS erhöht (Raphael et al. 2006). Weiterhin erreichten Patientinnen mit FMS bezüglich der Lebenszeitprävalenz bei einzelnen Gruppen von Angststörungen (Panikstörung, PTSD, Zwangsstörung) sowie bei Medikamentenabhängigkeit statistisch signifikant höhere Werte im Vergleich zu Frauen ohne FMS. Dieses Ergebnismuster bleibt bis auf die Frage nach der aktuellen Medikamentenabhängigkeit und gegenwärtigen PTSD auch für die Untersuchung der Prävalenzraten für aktuelle Diagnosen bestehen (Raphael et al. 2006). Potentielle Gründe für den fehlenden Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen im Hinblick auf die Lebenszeitprävalenz der Major Depression werden auf die Art der Erfassung mit strukturierten klinischen Interviews im Vergleich zu Untersuchungen mit Screening-Fragen oder semi-strukturierten Interviews zurückgeführt (Raphael et al. 2006)

Im Vergleich zu Prävalenzraten von Depressivität und Ängstlichkeit in der allgemeinen Bevölkerung, konnten Thieme et al. (2004) eine mehr als dreifach erhöhte Prävalenzrate in der Patientenstichprobe mit FMS finden. Bei der Untersuchung von 115 Patienten mit FMS erfüllten 32.3% die Kriterien einer Angststörung und 34.8% die Kriterien einer affektiven Störung (Thieme et al. 2004).

Neben der depressiven Symptomatik werden bei Patienten mit FMS noch zahlreiche weitere komorbide Erkrankungen berichtet, die häufig mit dem Syndromkomplex der FM assoziiert sind. Besonders hervorzuheben sind Magen-Darmbeschwerden bzw. das Irritable Bowel Syndrome (IBS), durch die die Symptomlast der Patienten mit FMS erhöht wird. Die Punktprävalenz des IBS in der Allgemeinbevölkerung (Beispiel spanische Bevölkerung) liegt in Abhängigkeit von den verwendeten Diagnosekriterien zwischen 2.1 und 12.1% (Mearin et al. 2001).

In einer Stichprobe mit 130 Patienten (55 Männer, 75 Frauen) mit IBS erhielten 20% die Diagnose des FMS (ACR-Kriterien), wobei die Erkrankungsschwere des IBS und das Auftreten des FMS statistisch signifikant positiv korrelieren (Lubrano et al. 2001). Diese Komorbiditätsangaben schwanken in Abhängigkeit von der Selektion bzw. Herkunft der Patientenstichprobe. Veale et al. (1991) berichten bei einer Stichprobe von 20 Patienten (jeweils 4 FMS, IBS, entzündliche Arthritis und entzündliche Darmerkrankung) bei 65% der Patienten mit IBS ein FMS. Die Prävalenz des IBS bei Patienten mit FMS lag in dieser Stichprobe bei 70% (Veale et al. 1991).

Trotz der hohen Komorbidität zwischen IBS und FMS, die sich in interagierenden physiologischen und kognitiven Krankheitsfaktoren äußert, wird die Eigenständigkeit beider Erkrankungen betont (Chang et al. 2003; Whitehead et al. 2002). Whitehead und Kollegen (2002) vermuten vor allem, dass psychologische Mechanismen dieser starken Komorbidität zugrunde liegen.

#### **b) Patienten mit chronischen Rückenschmerzen**

Die Lebenszeit- und Punktprävalenz psychiatrischer Störungen (Achse I, DSM-III-R 1987) wird von Polatin et al. (1993) mit 77% bzw. 59% bei 200 Patienten mit chronischen LBP erfasst (Diagnose über Strukturiertes Klinische Interview Psychischer Störungen, SKID). Demgegenüber liegt die Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der Allgemeinbevölkerung bei 29-38% bzw. die Punktprävalenz bei 15% (Regier et al. 1988 in Dersh et al. 2002). Die von Polatin et al. (1993) am häufigsten berichteten Achse-I-Störungen bei Patienten mit LBP waren Major Depression, Substanzmissbrauch und Angststörungen. Die Punktprävalenz von Major Depression (Composite International Diagnostic Interview-Short Form for Major Depression, CIDI-SFMD; World Health Organization, 1990) in einer kanadischen Population von Patienten mit chronischen LBP liegt mit 19.8% deutlich über dem Niveau der Major Depression in einer Stichprobe ohne Schmerzen (5.9%, Currie & Wang 2004). Diese Ergebnisse sind in etwa vergleichbar mit den epidemiologischen Befunden von Magni et al. (1990, 1993) in einer Stichprobe mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen, bei denen 16.4% der Schmerzpatienten und 5.7% der Personen ohne Schmerzen eine kritische Zahl depressiver Symptome überschritten (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Cut off  $\geq 20$ , Radloff 1977). Im Vergleich zu Patienten mit akuten Rückenschmerzen werden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wesentlich höhere (Punkt-) Prävalenzraten von Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen berichtet (DSM-III-R, Kinney et al. 1993).

Neben komorbiden psychischen Erkrankungen werden insbesondere bei Patienten mit spinalen Schmerzen (Nacken und Rücken) verstärkt weitere somatische chronische Schmerzbereiche angegeben (von Korff et al. 2005). 55.3% dieser Patienten berichten mindestens eine weitere chronische körperliche Störung; bei 35% wird eine komorbide psychische Störung ermittelt (von Korff et al. 2005).

Dersh et al. (2002) beschreiben in einer Übersichtsarbeit, dass bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen bei 54% eine Major Depression, bei 94% eine Substanzabhängigkeit und bei 95% eine Angststörung bereits vom Beginn der Schmerzproblematik an bestand. Auf der

Basis dieser Ergebnisse kann vermutet werden, dass Angststörungen und Substanzabhängigkeiten eher einer chronischen Schmerzerkrankung voraus gehen, während für die Major Depression Belege vorliegen, dass diese der Schmerzentwicklung voraus gehen oder dieser im Sinne einer Konsequenz folgen kann (Vergleiche Polatin et al. 1993). Allerdings kann aufgrund der retrospektiven Erfassung dieser Informationen die Frage nach der Kausalität der Störungen nicht eindeutig geklärt werden.

Beim Vergleich der Trait-Ängstlichkeit (State-Trait Anxiety Inventory, Spielberger et al. 1983) zwischen Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen und Patienten mit FMS ergaben sich höhere Trait-Ängstlichkeitswerte bei Patienten mit FMS (Hallberg & Carlsson 1998) sowie höhere Trait- und State-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Pagano et al. 2004). Diese Befunde werden von White et al. (2002) bestätigt, wobei zusätzlich noch erhöhte Depressivitätssymptome bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen, die die ACR-Kriterien nicht erfüllen, erreicht werden. Die besten Prädiktoren für das Auftreten von Ängstlichkeit als auch Depressivität sind die Anzahl an Krankheitssymptomen sowie die Behinderung durch Schmerzen (White et al. 2002).

### **2.8.3 Klinisches Schmerzgeschehen und Komorbiditätsmaße**

#### **a) Patienten mit Fibromyalgie**

In einer Untersuchung von Thieme et al. (2004) gaben FMS-Patientinnen mit einer Angststörung die höchste Anzahl an schmerzbezogenen körperlichen Symptomen sowie die höchste Schmerzintensität und Beeinträchtigung im Vergleich zu Frauen ohne Angststörung an. Gleichzeitig zeichneten sich die Patienten mit einer Angststörung durch ein höheres Maß an Vermeidungsverhalten aus und es konnte ein stärker sorgendes Partnerverhalten ermittelt werden. Thieme und Kollegen (2004) finden deutliche Unterschiede in der Prävalenz der psychischen Störungen in den drei Patientengruppen, die durch Clusteranalysen über den MPI (vergleiche Turk et al. 1996) ermittelt wurden. Daraus leiten die Autoren die Hypothese ab, dass psychische Störungen nicht direkt mit dem Auftreten der FM assoziiert sind, sondern, dass Bewältigungsstile und Reaktionen der Umwelt den Zusammenhang zwischen FMS und psychischen Beschwerden medieren und dadurch auch das Auftreten von Komorbiditätssymptomen beeinflussen (Thieme et al. 2004).

Im Rahmen einer Untersuchung an 178 weiblichen Patienten mit FMS weisen Dobkin und Kollegen (2003) auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung komorbider Erkrankungen

(erfasst über Selbstauskunft zu 44 Beschwerden bzw. Erkrankungen) im Rahmen von Therapiemaßnahmen hin. Die Autoren finden einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten komorbider Erkrankungen und der Anzahl der Arztbesuche (Dobkin et al. 2003). Ebenfalls positive Zusammenhänge werden zwischen dem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken und der depressiven Symptomatik bei Patienten mit FMS berichtet; dieses Ergebnis ließ sich nicht in der Patientenstichprobe mit Rheumatoider Arthritis bestätigen (Hassett et al. 2000).

Gaskin et al. (1992) weisen in ihren Vorhersagemodellen klinischer Schmerzmaße (Skalen des Mc Gill Pain Questionnaires) auf die Bedeutung von State-Maßen psychischer Komorbiditätssymptome hin: So klären insbesondere die Prädiktoren Zustands-Ängstlichkeit und Zustands-Ärger einen großen Varianzanteil an dem Konstrukt „negativer Affekt“ auf, während Zustands-Ängstlichkeit das sensorische Schmerzerleben am besten vorhersagt (Gaskin et al. 1992). In früheren Untersuchungen wurde bereits auf die Bedeutung des negativen Affekts für Berichte des Schmerzerlebens hingewiesen (u.a. Wade et al. 1990).

#### **b) Patienten mit chronischen Rückenschmerzen**

Bei Patienten mit chronischem LBP gehen höhere Behinderungsangaben durch Schmerzen mit höheren Schmerzintensitätsangaben und einer stärkeren depressiven Symptomatik einher (Currie & Wang 2004). Ebenfalls positive Zusammenhänge werden zwischen katastrophisierenden Gedanken und depressiver Symptomatik bei Patienten mit chronischem LBP und Nackenschmerzen gemessen (Sullivan & D'Eon 1990) sowie zwischen katastrophisierenden Gedanken und Angaben zur Trait-Ängstlichkeit bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Crombez et al. 2002; Hallberg et al. 1998).

Aufgrund des gehäuften Auftretens von psychisch komorbiden und auch somatisch komorbiden Störungen bzw. Syndromen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, wird das hohe Ausmaß an Behinderungseinschätzungen in diesen Patientengruppen verständlich (von Korff et al. 2005).

#### **2.8.4 Experimentelles Schmerzgeschehen und Komorbiditätsmaße**

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von Depressivität und Ängstlichkeit auf die Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize untersucht (Bouerau et al. 1991; Giesecke et al. 2003; Gracely et al. 2004). Gracely et al. (2004) finden keinen Einfluss der Höhe der depressiven Symptomatik auf die zerebrale Aktivierung bei Applikation von Druckschmerzreizen bei Patienten mit Fibromyalgie. Bouerau und Kollegen (1991) berichten ebenfalls von

fehlenden Einflüssen von Ängstlichkeits- oder Depressivitätssymptomen auf die Ausprägung experimenteller Schmerzmaße wie Schmerzschwellen oder Schmerztoleranz unter Berücksichtigung unterschiedlicher Reizmodalitäten.

Im Gegensatz dazu stehen Befunde von Geisser et al. (2003) und Pinerua-Shuhaibar et al. (1999). In beiden Forschergruppen werden Einflüsse von depressiven Symptomen auf die Ausprägung von Schmerztoleranz und Schmerzschwellen gefunden. Allerdings unterscheidet sich die Richtung der Ergebnisse: Während Geisser und Kollegen (2003) von einer höheren Schmerztoleranz und einer höheren Schmerzschwelle bei Patienten mit höherer depressiver Symptomatik berichten, beschreiben Pinerua-Shuhaibar et al. (1999) eine verminderte Schmerztoleranz bei Patienten mit Minor Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Eine mögliche Erklärung für die Heterogenität der Befunde besteht in der Abhängigkeit der Studienergebnisse von der experimentellen Reizmodalität (Bär et al. 2005). So finden Bär et al. (2005, 2006) jeweils auf elektrische und thermische experimentelle Schmerzreizung jeweils eine Hypoalgesie bei Patienten mit Major Depression und bei Patienten mit Anpassungsstörung mit depressiver Symptomatik.

Ein weiterer Aspekt, der zur Heterogenität der Befunde in der vorliegenden Arbeit beitragen könnte, liegt in der Heterogenität der Patientenstichprobe begründet. Giesecke et al. (2003) als auch Thieme et al. (2004) weisen darauf hin, dass aufgrund der Heterogenität der Patienten mit der Diagnose FMS unterschiedliche Mechanismen wirksam werden, durch die in unterschiedlichem Maße die Schmerzwahrnehmung beeinflusst wird.

## **2.9 Belastungs- / Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen**

Die Komplexität des chronischen Schmerzgeschehens wird nicht nur anhand der multiplen Schmerzdimensionen mit ihren vielfältigen Wechselwirkungen deutlich, sondern zusätzlich verstärkt durch die Interaktion mit weiteren assoziierten Vorgängen wie dem Stresssystem oder gleichzeitig bestehenden bzw. entstandenen komorbiden Erkrankungen / Erkrankungssymptomen. Diese Komplexität wurde in den vorangegangenen Kapiteln skizziert, wobei die Einbeziehung vor allem der physiologischen Dimension des Stressgeschehens eine Erweiterung des Verständnisses der Pathomechanismen bei chronischen Schmerzen ermöglicht (Melzack 1999). Die Funktion des chronischen Schmerzes als Stressreaktion oder als Stressor unterstreicht die enge Beziehung des Stress- und Schmerzgeschehens und kann in Form eines sich selbst aufrechterhaltenden Systems beschrieben werden, wodurch massive Störungen der körpereigenen Homöostase auftreten. Für den Bereich der Autoimmun-

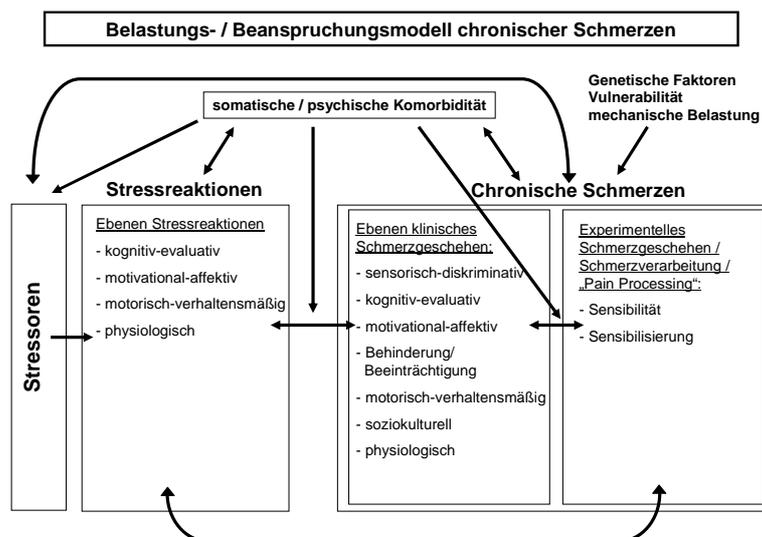
erkrankungen, die mit Schmerzen einhergehen bzw. als Schmerzsyndrom klassifiziert werden (z.B. bei Rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn), führt die Suppression der Immunfunktion über unterschiedliche Prozesse zu einer gesteigerten Cytokin-Produktion sowie zu einer Steigerung der Cortisolkonzentration, die wiederum zu unterschiedlichen Symptomen wie Myopathie, Schwächegefühl, Müdigkeit und einer neuronalen Degeneration von hippocampalen Strukturen führt (Melzack 1999). Aber auch bei Schmerzerkrankungen, die nicht zu den Autoimmunerkrankungen gerechnet werden, bestehen Zusammenhänge und Hypothesen zu Wirkmechanismen zwischen Stresssystem und dem Schmerzgeschehen, die bereits in Kapitel 2.7.2 erläutert wurden. In der Literatur werden diese Zusammenhänge im Rahmen der Neuromatrix-Theorie des Schmerzes diskutiert (Melzack 1999).

Die Notwendigkeit eines biopsychosozialen Ansatzes zur Erklärung des Schmerzempfindens bei Patienten mit FMS wird von Malt und Kollegen (2002) belegt. Dabei zeigen die Autoren, dass erst unter Einbeziehung von psychologischen Faktoren als auch Prädiktoren, die im Zusammenhang mit der HPA-Achsenaktivität stehen, größere Anteile der Varianz des Schmerzerlebens (Skalen der norwegischen Version des Mc Gill Pain Questionnaires, Strand & Wisnes 1991) vorhergesagt werden können (Malt et al. 2002).

Im Rahmen eines Reviews zu unterschiedlichen Dimensionen des Schmerzgeschehens vor dem Hintergrund eines biopsychosozialen Modellansatzes skizziert Truchon (2001) Folgen der Dysregulation der HPA-Achse wie Defizite im Copingverhalten und im persönlichen Kontrollerleben als typische Merkmale eines Stressreaktionsmusters, die sich auf der physiologischen und der Wahrnehmungsebene in Form von intensivem und persistierendem Schmerzerleben äußern können. Auf behavioraler Ebene beschreibt Truchon (2001) damit einhergehende eher passive Copingstrategien sowie im psychologischen Bereich emotionales Leid. Neben Untersuchungen, die das Schmerzgeschehen selbst als Stressor auffassen, der wiederum mit unterschiedlichen Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens in Wechselwirkung tritt, konzentrieren sich andere Studien auf die Erfassung psychosozialer Risikofaktoren (Einkommen, Bildungsniveau), die im Zusammenhang mit Rückenschmerzen diskutiert werden. Latza und Kollegen (2000) konnten bereits bei Jugendlichen eine erhöhte Prävalenz von starken Rückenschmerzen in niedrigeren sozioökonomischen Schichten finden, die häufig mit zahlreichen weiteren psychologischen Belastungsfaktoren assoziiert sind und damit die Chronifizierung des Schmerzgeschehens verstärken können.

Eine mittel- oder langfristige Zielsetzung der Erforschung des chronischen Schmerzgeschehens ist die Erforschung von potentiellen Gefährdungsmustern, die die Vulnerabilität zur Entwicklung eines chronischen Schmerzgeschehens steigern. Dazu gehören z.B.

Untersuchungen von Veränderungen des neuroendokrinen Systems, die das Risiko für die Entwicklung einer FM begünstigen könnten (Crofford & Clauw 2002). Gleichzeitig bietet die Erforschung der unterschiedlichen Ebenen des Schmerzgeschehens (siehe Abbildung 3) vielfältige therapeutische Ansatzpunkte, deren Wirksamkeit z.B. für den Bereich der verhaltenstherapeutischen Schmerzbewältigungstrainings belegt werden konnte (Angst et al. 2006; Flor & Hermann 2006; Smeets et al. 2006).



**Abbildung 3: Belastungs- / Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen (in Anlehnung an Hölzl et al. 2005).**

Eine Untersuchung der HPA-Achsenaktivität bei chronischen Schmerzpatienten erfordert immer eine Überprüfung potentiell bestehender komorbider Symptome / Syndrome, Störungen oder Erkrankungen, da diese in unterschiedlicher Weise zu Modifikationen der HPA-Achsenaktivität unabhängig von der bestehenden chronischen Schmerzerkrankung beitragen (Crofford & Clauw 2002). Über die zusätzliche Wirksamkeit des chronischen Schmerzgeschehens als Stressor erhält das Belastungs- und Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen eine eigene Dynamik im Sinne eines sich selbst aufrechterhaltenden und sich selbst verstärkenden Systems (siehe Abbildung 3), was eine besondere Herausforderung für die Optimierung neuropsychotherapeutischer bzw. verhaltensmedizinischer Interventionskonzepte darstellt.

### **3 Zielsetzungen und Fragestellungen**

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht in der Aufdeckung von Zusammenhängen zwischen Aspekten des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens untereinander sowie zu Parametern der HPA-Achsenaktivität in verschiedenen Stichproben in Abhängigkeit von Parametern somatischer und psychischer Komorbidität. Durch die Berücksichtigung unterschiedlicher Facetten des chronischen Schmerzes soll der Mehrdimensionalität dieses Schmerzgeschehens Rechnung getragen werden. Vor einer umfassenden Analyse der Zusammenhänge der einzelnen Parameter ist zunächst eine Untersuchung jedes einzelnen dieser Bereiche getrennt voneinander erforderlich (siehe Abbildung 3).

Bivariate Zusammenhänge zwischen den einzelnen Merkmalsgruppen waren / sind häufig Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen (siehe Literaturangaben zu den einzelnen Hypothesen unter 2.3 – 2.5). Jedoch ist die Analyse der komplexen Interaktion zwischen diesen unterschiedlichen Bereichen, die sich der Erfassung der Mehrdimensionalität der Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung annähert, in dieser Kombination neu. Aufgrund dieser Zielsetzung hat die Arbeit einen stark explorativen Charakter. Der mehrdimensionalen Analyse gehen zunächst die Überprüfung der Validität der Cortisoldaten sowie die Identifikation der relevanten Parameter auf den unterschiedlichen Analyseebenen voraus.

Insgesamt ist die Arbeit in fünf übergeordnete Ergebniskapitel mit den dazugehörigen Fragestellungen gegliedert:

1. Güte der Cortisoldaten
  - a. Interne Struktur der Cortisoldaten: Ausreißerwerte, Einflussfaktoren, Parametrisierung
  - b. Stabilität der Cortisolprofile
2. Vergleich der Cortisolprofile und -parameter zwischen chronischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen
3. Klinisches und experimentelles Schmerzgeschehen
  - a. Ausprägungen in den Stichproben
  - b. Vergleiche zwischen den Stichproben
  - c. Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße
4. Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter
  - a. Somatische und psychische Komorbidität – Ausprägungen in den Stichproben
  - b. Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern

- c. Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter
5. Zusammenhänge zwischen Parametern der HPA-Achsenaktivität mit klinischen und experimentellen Schmerzmaßen unter Berücksichtigung von Komorbiditätsfaktoren
  - a. HPA-Achsenaktivität und Schmerzmaße
  - b. HPA-Achsenaktivität und Komorbidität
  - c. HPA-Achsenaktivität und Schmerzmaße – Beeinflussung der Zusammenhänge durch Komorbiditätsfaktoren
  - d. Multifaktorielle Determination von Cortisolparametern und klinischen Schmerzmaßen

Besonders deutlich äußert sich das explorative Vorgehen bereits zu Beginn in der Untersuchung der Güte der Cortisoldaten. Aufgrund fehlender Cortisol-Normwerte in der Literatur und einer heterogenen Befundlage z.B. bezüglich der Auswirkung von Einflussfaktoren auf die HPA-Achsenaktivität (siehe Übersichtsarbeit von Kudielka & Kirschbaum 2005 zu Geschlechtseinflüssen) wird eine stichprobenspezifische Untersuchung der internen Struktur der Cortisoldaten und deren Stabilität durchgeführt. Erst nach dieser umfassenden Analyse der Cortisoldaten können potentielle Unterschiede zwischen den Stichproben entsprechend zugeordnet werden und eine Konfundierung durch weitere Einflussfaktoren (wie z.B. der Zeitpunkt der Probenentnahme) entweder ausgeschlossen oder bei der Interpretation mit berücksichtigt werden.

### **3.1 Güte der Cortisoldaten**

Zu den drei Hauptteilen der ersten Analysen (Ausreißerwerte, Einflussfaktoren, Stabilität) werden im Folgenden die entsprechenden Fragestellungen zusammen mit einem kurzen Überblick über die Ergebnislage in der Literatur dargestellt. Auf die Aufstellung von Hypothesen wird aufgrund des explorativen Vorgehens verzichtet.

#### **3.1.1 Interne Struktur der Cortisoldaten**

##### **Fehlende Cortisoldaten, Cortisol-Ausreißerwerte und Einhaltung des Messprotokolls**

- a) *Gibt es tages-, stichproben-, messzeitpunktspezifische und altersspezifische Häufungen fehlender Cortisol- und Zeitwerten?*

Da sich die Speichelprobenentnahme über einen Zeitraum von insgesamt sieben Tagen erstreckt, sind Schwankungen in der Einhaltung des Messprotokolls und damit unterschiedliche Häufigkeiten von fehlenden Cortisolwerten über den Zeitraum der Messung zu erwarten. Insbesondere zu Beginn der Cortisolmessung an den ersten beiden Tagen müssen sich die Probanden zunächst an den Untersuchungsablauf gewöhnen. An den letzten beiden Tagen könnte sich ein Absinken der Teilnahmemotivation in einer höheren Zahl an fehlenden Werten äußern. Gleichzeitig besteht die Frage, ob sich in der Stichprobe durch die lange andauernde Cortisolmessung im Feld messzeitpunktspezifische Häufungen im Auftreten von fehlenden Cortisolwerten ergeben, da die Einhaltung des Messprotokolls z.B. während der Arbeitszeit Schwierigkeiten bereiten könnte.

Zusätzlich muss überprüft werden, ob mit steigendem Alter Schwierigkeiten im Umgang mit dem Cortisolprotokoll auftreten, die auf die Notwendigkeit einer altersgemäßen Optimierung der Instruktion für nachfolgende Untersuchungen hinweisen würden. Stichprobenspezifische Besonderheiten beim Auftreten von fehlenden Werten müssen ebenfalls überprüft werden, da sichergestellt werden muss, dass bei gesunden Kontrollpersonen trotz der geringen Aufwandsentschädigung eine im Vergleich zu den Schmerzstichproben ähnliche Einhaltung des Messprotokolls gewährleistet ist.

*b) Gibt es tages-, stichproben-, personen- und messzeitpunktspezifische Häufungen von Cortisol-Ausreißerwerten?*

In der Literatur sind unterschiedliche Vorgehensweisen zum Umgang mit Cortisol-Ausreißerwerten beschrieben. So werden in einer Studie von Broderick et al. (2004) Cortisolwerte mit vier Standardabweichungen (SD) über dem Mittelwert der Gesamtstichprobe von der Auswertung ausgeschlossen und keiner weiteren Analyse unterzogen. Während in der oben zitierten Studie implizit die Hypothese besteht, dass es sich bei Ausreißerwerten um Messfehler handeln könnte, wird in der vorliegenden Arbeit eine Einzelfallbeschreibung der Cortisol-Ausreißerwerte nach unterschiedlich strengen Ausreißerdefinitionen vorgenommen, um zu überprüfen, ob systematische Effekte bzw. systematische Häufungen dieser Werte in bestimmten Stichproben, bei bestimmten Personen oder zu bestimmten Messzeitpunkten und Tagen vorliegen.

Vermutet werden personenbezogene Häufungen von Cortisol-Ausreißerwerten, wobei die Art der Begleiterkrankung und Begleitmedikation für das Auftreten von Ausreißerwerten untersucht wird. Aufgrund der geringeren Häufigkeit von Medikamenteneinnahmen und Begleiterkrankungen bei gesunden Kontrollpersonen wird die Hypothese aufgestellt, dass

Ausreißerwerte selten in dieser Kontrollstichprobe zu finden sein werden. Eine Häufung von Cortisol-Ausreißerwerten an bestimmten Tagen und Messzeitpunkten werden lediglich bei Nicht-Einhaltung der Zeiten des Messprotokolls erwartet.

*c) Gibt es tages-, stichproben-, personen- und messzeitpunktspezifische Häufungen zeitlicher Abweichungen vom Einnahmeregime?*

Bevor eine Überprüfung der Abhängigkeit der Cortisolwerte von der jeweiligen Entnahmezeit vorgenommen werden kann, wird über eine ausführliche deskriptive Analyse die Verteilung der Entnahmezeiten in den jeweiligen Stichproben untersucht. Dabei interessieren vor allem stichprobenspezifische Besonderheiten in der zeitlichen Verteilung der Probenentnahme sowie in der Einhaltung des Sampling Protokolls, da diese gegebenenfalls als konfundierende Variablen im Hinblick auf die Ausprägung der Cortisolwerte berücksichtigt werden müssen.

### **3.1.2 Cortisolwerte und deren Einflussfaktoren**

#### **Zeiten der Probenentnahme**

*a) Wird der Aufwachwert / der Morgenreaktionswert durch die Aufwachzeit beeinflusst?*

Die Abhängigkeit der Cortisolwerte von der Aufwachzeit wird in der Literatur kontrovers diskutiert (siehe Clow et al. 2004). Da die Aufwachzeit in dieser Studie nicht kontrolliert als Gruppenfaktor untersucht wird, werden Effekte der Aufwachzeit lediglich in Gruppen mit extrem frühen und extrem späten Zeitangaben erwartet (siehe Wüst et al. 2000a).

*b) Beeinflusst der zeitliche Abstand zwischen Aufwachwert und Morgenwert die Höhe der Morgenreaktion?*

Der circadiane Rhythmus von Salivacortisol wie er z.B. bei Kirschbaum (1991) und speziell für die Morgenreaktion von Wüst et al. (2000a) beschrieben wird, zeichnet sich am Morgen bei einem großen Teil der untersuchten Personen durch einen charakteristischen Anstieg zwischen dem Aufwachwert des Cortisols und dem Messwert 15-60min nach dem Aufwachen aus. In zahlreichen Untersuchungen wird ein Peak der Cortisol-Morgenreaktion zwischen 30-45min nach dem Aufwachen berichtet (u.a. Wüst et al. 2000a). Aufgrund dieser Studienergebnisse soll der Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen erster und zweiter Messung auch in dieser Arbeit untersucht werden.

c) *Ist die Ausprägung der Cortisol-Tageswerte abhängig von der Einhaltung des Messprotokolls am Tag?*

Entsprechend des circadianen Rhythmus des Cortisols wie er bei Kirschbaum (1991) und bei Kirschbaum und Hellhammer (2000) beschrieben ist, ist eine Modifikation der Cortisolkonzentrationen in Abhängigkeit von der relativen Entnahmezeit der Cortisolprobe am Tag zu erwarten.

### **Alter und Geschlecht**

*Beeinflussen soziodemographische Variablen wie Alter und Geschlecht die Ausprägung der Cortisolwerte?*

Der Vergleich der Cortisolausschüttung zwischen Männern und Frauen variiert deutlich in Abhängigkeit von der methodischen Vorgehensweise und Fragestellung der jeweiligen Untersuchungen (Kudielka & Kirschbaum 2005). Zahlreiche Studien (siehe Übersicht bei Kudielka & Kirschbaum 2005) beziehen sich auf die Messung der Cortisolkonzentration nach experimenteller oder pharmakologischer Stimulation der HPA-Achse. Bei diesen Studien wird auf die Bedeutung der differentiellen Wirkungsweise der Stimulation hingewiesen, die als Erklärungsgrundlage für mögliche Geschlechtsunterschiede herangezogen werden muss. Kunz-Ebrecht et al. (2004) finden in einer Feldstudie bei der Untersuchung des Einfluss von Arbeitstagen versus Wochenenden auf die Cortisolkonzentration an Arbeitstagen bei Frauen eine höhere Aufwachreaktion im Vergleich zu Männern. Studienergebnisse von Wüst et al. (2000a) deuten ebenfalls bei Frauen auf einen erhöhten Cortisol-Morgenanstieg von der 30. bis zur 60. Minute hin (siehe auch Pruessner et al. 1997). Pruessner et al. (1997) berichten zusätzlich bei Frauen von einem verzögerten Peak der Cortisolreaktion innerhalb der ersten 30min nach dem Aufwachen.

Bezüglich des Alters zitieren Clow et al. (2004) in ihrer Übersichtsarbeit Studien, die von keinem Zusammenhang zwischen Alter und Cortisol-Aufwachreaktion ausgehen (u.a. Wüst et al. 2000a). Dagegen ermitteln Kudielka & Kirschbaum (2003) in einer Untersuchung an 179 Probanden statistisch signifikant positive Korrelationen zwischen Alter und Cortisol-Aufwachwert sowie eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen Alter und der Area Under the Curve für die fünf Messwerte in der ersten Stunde unmittelbar nach dem Aufwachen.

### **Wochentag und Arbeitszeit**

*Ist die Ausprägung der Cortisolwerte abhängig vom Wochentag der Probenentnahme?*

Kunz-Ebrecht et al. (2004) berichten hinsichtlich des Einfluss von Wochenenden und Arbeitstagen auf die Cortisolausschüttung bei Frauen an Arbeitstagen höhere Aufwachreaktion im Vergleich zu Männern. Schlotz et al. (2004) zeigen in ihrer Studie ebenfalls einen deutlichen Unterschied der Cortisol-Aufwachreaktion an Werktagen im Vergleich zu Wochenenden, der sich in deutlich höheren Cortisol-Aufwachreaktionen an Werktagen im Vergleich zum Wochenende äußert.

Effekte der Arbeitszeit auf die Cortisolausschüttung werden häufig bei Schichtarbeitern untersucht. In den ausgewählten Studien lassen sich signifikante Unterschiede in den Cortisolkonzentrationen in Abhängigkeit von der Art der Arbeitsschicht ermitteln. So beschreiben Lac und Chamoux (2003) erhöhte Cortisolwerte während der Morgenschicht zwischen 04:00 bis 12:00Uhr mittags im Vergleich zur Abend- und Spätschicht. Zusätzlich wird von einer fehlenden circadianen Rhythmik des Serumcortisols bei Personen während Nachtschichtarbeit berichtet (Fujiwara et al. 1992).

### **Beanspruchung**

*Beeinflusst die aktuelle Beanspruchung die Ausprägung der Cortisolwerte?*

Untersuchungen von Steptoe et al. (2004) zum Stress am Arbeitsplatz zeigen ausschließlich in der männlichen Stichprobe einen Einfluss von zu hoher wahrgenommener Verpflichtung bei der Arbeit auf die Ausprägung der Cortisolwerte: Personen mit hoher wahrgenommener Arbeitsverpflichtung zeigen höhere Cortisol-Aufwachreaktionen und eine höhere Cortisolausschüttung über den Tag. Bestätigt werden diese Ergebnisse in einer Studie von Fischer et al. (2000) an Krankenpflegepersonal. Darin wurden erhöhte Cortisolwerte jeweils zu dem als stressreich empfundenen Schichtbeginn des Krankenpflegepersonals gemessen, die nach einer Intervention (Reduktion des Stressniveaus durch Optimierung der Arbeitsabläufe) in einer der beiden Experimentalgruppen wieder reduziert werden konnten. In der Studie von Schlotz et al. (2004) wurden in Gruppen mit hohem chronischen Stresserleben (hohe Arbeitsbelastung und hohes Ausmaß an Sorgen) an Werktagen höhere Cortisolwerte am Morgen im Vergleich zu arbeitsfreien Tagen gemessen.

Eine Untersuchung von Pruessner et al. (1999) an Lehrern kommt zu gegenteiligen Befunden: In dieser Studie gehen höherer subjektiv wahrgenommener Stress und höhere Burnout-Werte mit niedrigen Cortisol-Aufwachwerten gemessen über zwei Tage einher.

Unterschiede zwischen dieser Studie und den zuvor dargestellten Untersuchungen, die eventuell die Ergebnisunterschiede erläutern könnten, werden im Diskussionsteil weiter analysiert.

Der Einfluss der potentiellen konfundierenden Variablen muss für die im Folgenden ausgeführten Fragestellungen zur Stabilität der Cortisolwerten bzw. deren spätere Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.

### **3.1.3 Stabilität der Cortisolprofile**

- a) *Wie hoch ist die Übereinstimmung der Cortisolwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten über die sieben Messstage?*
- b) *Gibt es messzeitpunktbedingte Schwankungen in der Stabilität der Cortisolprofile?*
- c) *Lassen sich stichprobenspezifische Stabilitätsunterschiede in den Cortisolprofilen / Cortisolparametern ermitteln?*

Die intraindividuelle Variation der Cortisolwerte über die sieben Erhebungstage wird für die drei Stichproben untersucht. In der Literatur bestehen unterschiedliche Angaben zur Reliabilität der Cortisolwerten über mehrere Tage. Pruessner et al. (1997) berichten von einem Range der Stabilität von  $r = .39$  bis  $r = .67$  bei Cortisolmessungen über zwei bzw. drei Tage. Die Untersuchung der Stabilität ist eng mit der Frage nach dem Auftreten eines charakteristischen Cortisolrhythmus verbunden wie er u.a. bei Kirschbaum (1991) beschrieben ist (Kapitel 2.6.1.2). Smyth et al. (1997) und Stone et al. (2001) berichten hierbei eine hohe Anzahl an nicht charakteristischen, d.h. besonders flachen Cortisolverläufen. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird untersucht, wie hoch die Stabilität der Cortisolprofile pro Stichprobe über sieben Tage hinweg ist und ob sich z.B. nicht charakteristische Cortisolverläufe an sieben Tagen innerhalb einer Person wiederholen. Die Abweichung von charakteristischen Cortisolverläufen wurde in diesen Studien über den Vergleich der Steigungen der Regressionsgeraden über den Tag vorgenommen. Insbesondere für die ersten beiden Messungen am Tag werden in zahlreichen Untersuchungen hohe bzw. zufriedenstellende Stabilitätsergebnisse berichtet (Edwards et al. 2001a; Hucklebridge et al. 2005; Pruessner et al. 1997).

### **3.2 Unterschiede in den Cortisolprofilen und -parametern zwischen den Stichproben**

*Können Unterschiede zwischen den Stichproben im Hinblick auf die Ausprägung der Cortisolprofile und -parameter ermittelt werden?*

Griep et al. (1998) beschreiben in einer Studie zur HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) und Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen (URS) signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen (24-Stunden Konzentrationen von Cortisol im Urin und Gesamtplasmacortisol) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Cortisolkonzentrationen der Patienten mit URS lagen hierbei noch über den Cortisolkonzentrationen der Patienten mit FMS.

Hypothesen:

- Patienten mit FMS zeichnen sich durch eine niedrigere Gesamtcortisolausschüttung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aus.
- Die Gesamtcortisolausschüttung über den Tag ist in der Stichprobe der Patienten mit chronischen URS ebenfalls erniedrigt, liegt aber über dem Niveau der Patienten mit FMS.

### **3.3 Klinisches und Experimentelles Schmerzgeschehen**

In Abgrenzung zur Schmerzwahrnehmung nach experimenteller Schmerzinduktion werden alle Dimensionen des chronischen Schmerzgeschehens (siehe Kapitel 2.1.2) unter die Terminologie der klinischen Schmerzmaße gefasst.

#### **3.3.1 Maße des klinischen Schmerzgeschehens**

*a) Welche Unterschiede finden sich in den klinischen Schmerzmaßen zwischen den Schmerzstichproben (Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede)?*

Crombez et al. (2004) berichten in einer Studie zur Hypervigilanz gegenüber Schmerzen bei Patienten mit FMS höhere Schmerzintensitätsangaben und höhere Werte im katastrophisierenden Denken im Vergleich zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Hallberg et al. (1998) finden in ihrer Untersuchung zwischen Patienten mit FMS und Patienten mit arbeitsbezogenen muskuloskelettalen Schmerzen (hauptsächlich unterer Rücken) keine Unterschiede hinsichtlich der Angaben zum konstruktiven Coping.

Bei weiteren Untersuchungen zu Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens finden sich höhere Fear-Avoidance Beliefs (Vlaeyen et al. 1995) bei Patienten mit LBP im Vergleich zu Patienten mit FMS. Die körperliche Funktionsfähigkeit ist in beiden Stichproben vergleichbar (Baraniuk et al. 2004).

Hypothese:

- Patienten mit FMS erreichen höhere katastrophisierende Gedanken und höhere Schmerzintensitätsangaben im Vergleich zu Patienten mit chronischen URS (Vergleiche u.a. Crombez et al. 2004).
- Patienten mit URS berichten höhere Fear-Avoidance Beliefs als Patienten mit FMS (Vlaeyen et al. 1995).
- Die körperliche Funktionsfähigkeit ist in beiden Schmerzstichproben vergleichbar (Baraniuk et al. 2004).

*b) Welche Bedeutung haben schmerzbezogene Furcht und Ängstlichkeit für die Ausprägung der Schmerzintensität und der schmerzbezogenen Alltagsbeeinträchtigung / Behinderung in den beiden Schmerzstichproben?*

In der Literatur wird häufig die Bedeutung von Fear-Avoidance Beliefs, katastrophisierenden Gedanken oder Trait- und State-Ängstlichkeit für die Wahrnehmung des Schmerzgeschehens (insbesondere Schmerzintensität als auch Alltagsbeeinträchtigungen durch Schmerzen) bei Patienten mit chronischen Schmerzen betont (Heuts et al. 2004). Bei Patienten mit chronischen Schmerzen des unteren Rückens konnten George et al. (2006) belegen, dass neben der zeitlichen Summation von experimentellem Hitzeschmerz, Fear-Avoidance Beliefs einen bedeutsamen Beitrag bei der Vorhersage der schmerzbezogenen Behinderung leisten. Vergleichbare Belege für die Bedeutung von Fear-Avoidance Beliefs bei der Vorhersage der schmerzbezogenen Behinderung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen werden vielfach berichtet (Al-Obaidi et al. 2000; Grotle et al. 2004).

Robinson und Kollegen (2005) konnten einen Zusammenhang zwischen schmerzbezogener Ängstlichkeit und Schmerzparametern belegen, allerdings nur für die männliche, nicht aber für die weibliche Stichprobe. Diese Ergebnisse weisen auf einen Einfluss des Geschlechts hin.

Hypothese:

- Zwischen Furcht-Vermeidungs Gedanken und katastrophisierenden Gedanken im Umgang mit Schmerzen besteht ein statistisch signifikant positiver Zusammenhang.

- Höhere Furcht-Vermeidungs Überzeugungen gehen sowohl bei Patienten mit FMS als auch mit URS mit einem höheren Beeinträchtigungsgrad im Alltag und einer höheren wahrgenommenen akuten Schmerzintensität einher.
- Wie bei Robinson et al. (2005) im Zusammenhang mit schmerzbezogener Ängstlichkeit berichtet, werden in der untersuchten Stichprobe Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf die Ausprägung der Furcht-Vermeidungs Überzeugungen und der katastrophisierenden Gedanken im Zusammenhang mit Schmerzen vermutet.

*c) Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den unterschiedlichen Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens?*

Auf der Basis der Beschreibung der Clusterbildung aus den Skalen des West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI, Turk et al. 1996) können Annahmen zu Zusammenhängen zwischen unterschiedlichen in dieser Arbeit erfassten Schmerzdimensionen (siehe Kapitel 2.1.2 bzw. 4.4.2) abgeleitet werden. Turk et al. (1996) beschreiben für das Cluster der „dysfunktionalen Gruppe“ ein vermehrtes Auftreten von hoher Schmerzschwere, Beeinträchtigung und affektivem Leiden im Vergleich zu den anderen Schmerzpatienten. Für die in dieser Arbeit erfassten Variablen (Kapitel 4.4.2) werden auf der Grundlage der Studienergebnisse von Turk et al. (1996) positive Zusammenhänge zwischen Variablen des sensorisch diskriminativen Schmerzempfindens wie der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerzen postuliert.

In einer Untersuchung von Klapow et al. (1995) mit chronischen Rückenschmerzpatienten ließen sich über eine Diskriminanzanalyse unterschiedliche Gruppen von Rückenschmerzpatienten identifizieren, die sich in ihren Angaben u.a. zur Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den Schmerz unterschieden. Zusätzlich fanden die Autoren weitere Variablen, deren Ausprägungen in Abhängigkeit von der Schmerzintensität und Beeinträchtigung variierten: So ließ sich eine Gruppe u.a. durch hohe Schmerzintensität, hohe Beeinträchtigung, geringe Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung und höheren Angaben von passiv/vermeidenden Copingstrategien charakterisieren, während eine zweite Gruppe sich durch eine eher gegenteilige Ausprägung der genannten Schmerzdimensionen auszeichnete: geringere Schmerzintensität, geringere Beeinträchtigung, höhere Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung, geringere Anwendung passiv/vermeidender Copingstrategien.

Weiterhin konnten bei Patienten mit chronischen Schmerzen Zusammenhänge zwischen häufiger Nennung aktiver Strategien im Umgang mit chronischen Schmerzen (z.B.

Bewegung, Aktivität, Ablenkung vom Schmerz) und einer geringeren schmerzbezogenen Behinderung (CPG-Grad, von Korff et al. 1992) sowie einer geringeren Zahl an Arztbesuchen ermittelt werden (Blyth et al. 2005). Umgekehrt gaben Personen mit mehr passiven Schmerzbewältigungsstrategien (u.a. Vermeidung von Aktivitäten) eine größere schmerzbezogene Behinderung und mehr Arztbesuche an (Blyth et al. 2005).

Hypothesen:

- Es werden in beiden Schmerzstichproben positive Zusammenhänge zwischen Schmerzintensität und Beeinträchtigung sowie katastrophisierenden Copingstrategien erwartet.
- Gleichzeitig werden negative Zusammenhänge jeweils zwischen der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung mit konstruktiven Copingstrategien und ablenkenden Reaktionen des Partners erwartet.
- Eine höhere Gesamtaktivität korreliert in beiden Schmerzstichproben negativ mit der Zahl der Arztbesuche und einer geringeren schmerzbezogenen Behinderung.

### **3.3.2 Experimentelle Schmerzmaße**

Als experimentelle Schmerzmaße werden in dieser Arbeit zeitliche Aspekte der Schmerzwahrnehmung in Form von Sensibilitäts- und Sensibilisierungskennwerten erfasst. Unter Sensibilisierung ist die subjektiv wahrgenommene Intensitätssteigerung eines physikalisch gleich bleibenden tonischen oder repetitiven Reizes zu verstehen. Während Sensibilisierungsmaße als dynamische Maße zu verstehen sind, erfassen Sensibilitätskennwerte statische Maße wie Schmerzschwellen.

*a) Welche Unterschiede finden sich in den experimentellen Schmerzmaßen zwischen den drei Stichproben (zusätzliche Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede)?*

Eine Untersuchung von Kleinböhl et al. (1999) an Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (MSP) und Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp sowie gesunden Kontrollpersonen zeigt stärkere Sensibilisierungskennwerte nach tonischer Hitzereizung sowohl unterhalb der Schmerzschwelle als auch mit einem stärkeren Anstieg des Sensibilisierungsgradienten bei steigender Reizintensität in der Stichprobe der Patienten mit MSP im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. D.h. gleich bleibende tonische Reizung mit Reiztemperaturen sowohl ober- und unterhalb der subjektiven Schmerzschwelle gehen jeweils mit einer zunehmenden Sensibilisierung, d.h. einer wahrgenommenen Empfindlichkeitssteigerung auf ansteigende Reize bei Patienten mit MSP einher.

Im Rahmen von Untersuchungen mit elektrischer Stimulation werden bei 16 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen statistisch signifikant niedrigere Schmerzschwellen sowie eine verminderte Habituation auf tonische Reizung ermittelt (Flor et al. 2004). Diese Resultate fanden sich nicht bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen (Flor et al. 2004).

Neuere Untersuchungen von Giesecke et al. (2006) mit bildgebenden Verfahren berichten von einer veränderten zentralnervösen Schmerzverarbeitung und neuronalen Aktivierung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die sich in Form einer signifikanten Minderaktivierung des periaquäduktalen Graus und damit einer verminderten Schmerz-inhibition äußern.

Bei Patienten mit FMS konnten in zahlreichen Untersuchungen Belege für eine veränderte zentrale Schmerzverarbeitung gefunden werden (u.a. Lorenz et al. 1996; Staud et al. 2004). Giesecke und Kollegen (2004) ermitteln in einer Studie an Patienten mit FMS und Patienten mit chronischem Low Back Pain (LBP) gesteigerte Druckschmerzhaftigkeit, die im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe mit einer erhöhten zerebralen Aktivität in den Hirnregionen, die als bedeutsam für die Schmerzverarbeitung erachtet werden (kontralateraler primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex (S1 und S2), ipsilateraler S2, inferiore Parietallappen und Cerebellum), einhergehen. In der gleichen Untersuchung werden zwischen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Patienten mit FMS in etwa vergleichbare Druckschmerzschwellen ermittelt, wobei die Werte der Patienten mit FMS leicht unter denen der Patienten mit chronischen Rückenschmerzen liegen (Giesecke et al. 2004).

Zusätzlich werden bei gesunden Kontrollpersonen und Schmerzpatienten Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf die Wahrnehmung von Hitzereizen und auf die Wahrnehmung zeitlich dynamischer, d.h. repetitiver Temperaturreize berichtet (Fillingim et al. 1998). Nach diesen Untersuchungen zeigen sich in der weiblichen Stichprobe niedrigere Schmerzschwellen und eine geringere Schmerztoleranz im Vergleich zur männlichen Gruppe. Lautenbacher et al. (1993) finden dagegen modalitätsabhängige Ergebnisse bei der Untersuchung von Geschlechtsunterschieden bei experimenteller Schmerzreizung: Während nach experimenteller thermischer Schmerzreizung keine Geschlechtsunterschiede gefunden wurden, zeigten sich Geschlechtsunterschiede nach elektrischem Reizparadigma. Aufgrund der kontroversen Ergebnislage in der Literatur, wird für diesen Aspekt der Fragestellung in der vorliegenden Arbeit eine ungerichtete Hypothese formuliert. Weiterhin werden die Geschlechtergruppen getrennt analysiert, um trotz thermischer Reizung potentielle Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung aufdecken zu können.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei unterschiedliche Sensibilisierungskennwerte erhoben, ein explizites und ein implizites Sensibilisierungsmaß, deren Definition für das Verständnis der folgenden Hypothesen relevant ist: Im Fall des expliziten Kennwertes ( $\Delta S$ ) werden die Probanden gebeten, nach tonischer Hitzereizung von 30 Sekunden die Höhe der wahrgenommenen Temperaturänderung auf einer Visuellen Analogskala (VAS) einzustellen. Mit dem impliziten Sensibilisierungsmaß ( $\Delta T$ ) wird die Temperaturänderung erfasst, die bei Wiederherstellung der Ausgangstemperatur nach tonischer Reizung auftritt (siehe Kapitel 4.4.3). Über wiederholte Applikation von tonischen Temperaturreizen unter- und oberhalb der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) wird für jeden dieser Festreize das explizite und implizite Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  und  $\Delta T$  bestimmt, sowie ein Sensibilisierungsgradient, der als Regressionsgerade den Sensibilisierungsverlauf über die unterschiedlichen Festreizstufen angibt.

An die Ermittlung der beiden Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$  und  $\Delta T$  ist die Vorannahme unterschiedlicher kognitiver Anforderungen geknüpft: Während es sich bei  $\Delta S$  um ein explizites Sensibilisierungsmaß handelt, bei dem eine bewusste Entscheidung auf höchster Wahrnehmungsebene höhere kognitive Prozesse erfordert, handelt es sich bei  $\Delta T$  um ein implizites behaviorales Sensibilisierungsmaß, das im Rahmen eines „nicht-wissenden“ Vorgangs ermittelt wird und demnach auch keine höheren kognitiven Prozesse beansprucht (Kleinböhl et al. 1996). Aufgrund der Hypervigilanz bei Patienten mit FMS auf das Schmerzgeschehen, dass Crombez und Kollegen (2004) im Vergleich zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ermittelt haben, wird davon ausgegangen, dass sich die Sensibilisierungskennwerte  $\Delta S$  und  $\Delta T$  in der Stichprobe der Patienten mit FMS bedeutsam voneinander unterscheiden, und in dieser Gruppe eine stärkere Sensibilisierung beim expliziten Wahrnehmungsurteil zu erwarten ist. Dieser prognostizierte Unterschied zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta T$  ließ sich bei Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Patienten mit MSP bei Kleinböhl et al. (1999) nicht finden.

Neben den Sensibilisierungskennwerten werden in der vorliegenden Arbeit auch unterschiedliche Schwellenmaße erhoben: Während die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) durch einen Tastendruck ermittelt wird, der beim Empfinden einer gerade schmerzhaften Reiztemperatur durchzuführen ist, wird die Einstellung der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) von den Studienteilnehmern selbst vorgenommen, indem sie die Instruktion „eine gerade eben schmerzhaft Temperatur durch Tastendruck herzustellen“ bekommen. Die darauf folgende tonische Reizung von 30s nach einem Merkintervall von 5s mit der Temperatur von  $PT_{adj}$  dient als Basis zur Ermittlung der tonischen Schmerzschwelle

( $PT_{\text{ton}}$ ). Nach Abschluss des Stimulusintervalls von 30s haben die Probanden die Aufgabe die im Merksintervall eingeprägte Temperatur wieder herzustellen (=  $PT_{\text{ton}}$ ; weitere Erläuterungen siehe Kap. 4.4.3). Durch dieses Vorgehen kann die Ausprägung von  $PT_{\text{lim}}$  mit der Reaktionszeit schwanken. Daher ist davon auszugehen, dass  $PT_{\text{lim}}$  im Vergleich zu den anderen beiden Schmerzschwellenmaßen  $PT_{\text{adj}}$  und  $PT_{\text{ton}}$ , bei deren Ermittlung die Reaktionszeit nicht relevant ist, höher ist. Zusätzlich wird vermutet, dass eine erhöhte Depressivität, die mit einer verminderten Reaktionszeit einhergeht (Knott & Lapierre 1991), zusätzlich zu einer Erhöhung von  $PT_{\text{lim}}$  beiträgt.

Hypothesen:

- Patienten der Schmerzgruppen zeigen niedrigere Schmerzschwellen und stärkere Sensibilisierungskennwerte auf tonische Hitzeschmerzreizung.
- Patienten mit URS haben im Vergleich zu Patienten mit FMS tendenziell höhere Schmerzschwellen und weniger steile Sensibilisierungsgradienten. Sie liegen in ihren Schwellenwerten und Sensibilisierungskennwerten zwischen denen der Patienten mit FMS und den gesunden Kontrollpersonen.
- Die phasische Schmerzschwelle  $PT_{\text{lim}}$  liegt in allen drei Gruppen höher als die beiden Schmerzschwellen  $PT_{\text{ton}}$  und  $PT_{\text{adj}}$  (vergleiche Kleinböhl 1996), was auf den Einfluss der Reaktionszeit bei der Ermittlung von  $PT_{\text{lim}}$  zurückgeführt wird.
- $\Delta S$  ist in der Patientengruppe mit FMS stärker ausgeprägt als das behaviorale implizite Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$ .

*b) Welche Zusammenhänge finden sich zwischen den unterschiedlichen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens?*

Aus der Herleitung der Hypothesen zu den Stichprobenunterschieden im Hinblick auf die Ausprägung experimenteller Schmerzparameter lassen sich auch Aussagen zu erwarteten Zusammenhängen zwischen den Parametern in den jeweiligen Stichproben treffen.

Hypothesen:

- $\Delta S$  und  $\Delta T$  korrelieren bei Patienten mit URS und gesunden Kontrollpersonen hoch negativ (vergleiche Kleinböhl 1999). Die Korrelation zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta T$  bei Patienten mit FMS ist zwar ebenfalls negativ, allerdings wird der Zusammenhang wesentlich geringer ausfallen als in den beiden Vergleichsstichproben, da bei Patienten mit FMS von einer stärkeren Sensibilisierung beim expliziten ( $\Delta S$ ) im Vergleich zu dem impliziten Wahrnehmungsurteil ( $\Delta T$ ) ausgegangen wird.

- Die Korrelation zwischen der tonischen ( $PT_{\text{ton}}$ ) und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) ist in allen Stichproben signifikant positiv.
- Die Korrelation der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) jeweils mit der tonischen ( $PT_{\text{ton}}$ ) und der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) ist zwar ebenfalls positiv, allerdings ist die Korrelation wesentlich niedriger als zwischen der tonischen ( $PT_{\text{ton}}$ ) und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ).

### 3.3.3 Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße

a) *Welche Zusammenhänge können zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen ermittelt werden?*

In Untersuchungen zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen wird u.a. der Einfluss von katastrophisierenden Gedanken auf die Schmerzwahrnehmung und die Schmerzverarbeitung im Gehirn untersucht. Gracely und Kollegen (2004) ermitteln in einer Untersuchung an 29 Patienten mit FMS einen bedeutsamen Einfluss von katastrophisierenden Gedanken auf die zerebrale Schmerzverarbeitung, da in der Gruppe mit hohen katastrophisierenden Gedanken eine doppelt so hohe Aktivierung in S2 im Vergleich zu Personen mit niedrigeren katastrophisierenden Gedanken zu finden ist. Zusätzlich tritt nur bei Patienten mit hohen katastrophisierenden Gedanken eine Aktivierung im anterioren cingulären Cortex (ACC) und im ipsilateralen Lentiform (Putamen und Pallidum der Basalganglien) auf. Diese Aktivierungsunterschiede waren unabhängig von der Stärke der depressiven Symptomatik. In der vorliegenden Arbeit werden Auswirkungen der katastrophisierenden Gedanken auf Schmerzschwellen und Sensibilisierungsparameter vermutet. Wobei auf Grundlage der Befunde von Geisser et al. (2003) bei Patienten mit FMS sowohl niedrigere Schmerzschwellen als auch stärkere Sensibilisierungskennwerte bei Patienten mit hohem Ausmaß katastrophisierender Gedanken vermutet werden.

In einer Studie von Pflingsten et al. (2001) wurde u.a. der Einfluss von Fear-Avoidance Beliefs auf die Durchführung einer Bewegungsaufgabe bei chronischen Rückenschmerzpatienten (unterer Rücken) untersucht. Dabei gingen höhere Furcht-Vermeidungs Überzeugungen mit höherem Vermeidungsverhalten einher. Während sich zahlreiche Studien mit der Bedeutung der Fear-Avoidance Beliefs bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen beschäftigen, ist die Studienlage für Patienten mit FMS vergleichsweise gering (vergleiche Ausführungen von Turk et al. 2004). Dennoch wird der Furcht vor Schmerzen auch bei Patienten mit Fibromyalgie große Bedeutung beigemessen (Turk et al. 2004). Bei der Übertragung der Ergebnisse auf diese Studie wird ebenfalls von einem bedeutsamen Einfluss der Fear-

Avoidance Beliefs unabhängig von der Stichprobenzugehörigkeit (FMS vs. URS) ausgegangen: Es wird vermutet, dass unabhängig von der Schmerzgruppe höhere Fear-Avoidance Beliefs mit niedrigeren Schmerzschwellen und stärkerer Sensibilisierung ( $\Delta S$  und  $\Delta T$ ) assoziiert sind.

Neben den Zusammenhängen experimenteller Schmerzmaße zu den Variablen „Fear-Avoidance Beliefs“ und „Katastrophisieren“, werden auf Basis der Untersuchungen von Fillingim et al. (2003) positive Zusammenhänge zwischen den Sensibilisierungskennwerten (insbesondere des subjektiven expliziten Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$ ) mit Angaben zur sozialen Unterstützung angenommen. Die Autoren fanden bei Frauen mit chronischen Schmerzen u.a. geringere Schmerztoleranzwerte, wenn deren Partnern hohe Besorgtheitswerte zugeschrieben wurden (Fillingim et al. 2003).

Hypothesen:

- Schmerzpatienten mit hohem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken erreichen niedrigere Schmerzschwellen und sensibilisieren stärker im Vergleich zu Schmerzpatienten mit geringeren katastrophisierenden Gedanken.
- Höhere Fear-Avoidance Beliefs in beiden Schmerzstichproben gehen mit niedrigeren Schmerzschwellen und höheren Sensibilisierungskennwerten einher.
- Bei weiblichen Schmerzpatienten gehen stärkere soziale Unterstützung mit höheren Sensibilisierungskennwerten des expliziten Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  einher.

*b) Lassen sich experimentelle Schmerzparameter durch Maße des klinischen Schmerzgeschehens vorhersagen?*

Aufgrund der Ausführungen zur Fragestellung a), werden Einflüsse von katastrophisierenden Gedanken, als auch von Fear-Avoidance Beliefs auf Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens angenommen. Zusätzlich wird erwartet, dass die unter a) postulierten Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen sich auch in den Ergebnissen der hierarchischen Regressionsanalyse widerspiegeln und insbesondere die genannten klinischen Schmerzparameter bedeutsam für die Vorhersage der experimentellen Schmerzmaße sind.

Hypothese:

- Fear-Avoidance Beliefs und Angaben zu katastrophisierenden Gedanken tragen in beiden Schmerzstichproben wesentlich zur Vorhersage experimenteller Schmerzmaße bei.

c) *Lassen sich mehrdimensionale Maße des klinischen Schmerzgeschehens durch experimentelle Schmerzparameter vorhersagen?*

Die bekannten Zusammenhänge klinischer Schmerzmaße u.a. mit Faktoren psychischer Komorbidität (Thieme et al. 2004) wie z.B. der Depressivität lassen vermuten (Clark et al. 2001), dass experimentelle Schmerzparameter als Prädiktoren alleine nicht ausreichen, um einen hohen Vorhersagewert der mehrdimensionalen Schmerzmaße zu erhalten. Es wird weiterhin angenommen, dass vor allem bei der Vorhersage der Cluster des MPI (Turk et al. 1996), in dessen Berechnung auch unterschiedliche Aspekte des affektiven Schmerzgeschehens eingehen, den tonischen Sensibilisierungsmaßen ein höherer Prädiktionswert zukommt. Diese Annahme basiert darauf, dass bei den hauptsächlich über das mediale System verarbeiteten tonischen Schmerzreizen auch die affektive Schmerzkomponente angesprochen wird (Abott et al. 1982).

Hypothese:

- Vor allem tonische Sensibilisierungsmaße haben einen hohen prädiktiven Wert bei der Vorhersage multidimensionaler klinischer Schmerzmaße.
- Die alleinige Einbeziehung experimenteller Schmerzparameter reicht nicht aus, um einen hohen Anteil aufgeklärter Varianz am Kriterium „Mehrdimensionale klinische Schmerzmaße“ zu erhalten.

### **3.4 Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter**

#### **3.4.1 Somatische und psychische Komorbidität**

*Welche Unterschiede finden sich in den Komorbiditätsmaßen zwischen Patienten mit Fibromyalgie, chronischen Rückenschmerzen und gesunden Kontrollpersonen?*

In einer Studie von Crombez et al. (2004) erreichen Patienten mit FMS höhere Angaben des negativen Affekts im Vergleich zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Low Back Pain). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Resultate der Untersuchung von Hallberg et al. (1998): Patienten mit FMS erreichen signifikant höhere Trait-Ängstlichkeitswerte als Patienten mit chronischen arbeitsbedingten MSP.

Im Hinblick auf die Analyse der komorbiden psychischen und somatischen Symptomatik ist bei Patienten mit FMS eine höhere Rate von Magen-Darmbeschwerden im Vergleich zu Patienten mit Rückenschmerzen und zu gesunden Kontrollpersonen zu erwarten, da als

häufiges Begleitsymptom der FMS das Irritable Bowel Syndrome (IBS) bzw. Reizdarmsyndrom berichtet wird (Winfield 1999). Veale und Kollegen (1991) zeigten, dass IBS bei 79% der Patienten mit primärer FMS auftrat und 65% der Patienten mit IBS gleichzeitig unter FMS litten. Diese Komorbiditätsraten lagen deutlich über denen der Vergleichsgruppen mit entzündlicher Darmerkrankung und entzündlicher Arthritis (lediglich 12% litten in diesen Gruppen an FMS und 10% an IBS).

Die Prävalenz komorbider psychischer Störungen bei Patienten mit FMS und Patienten mit Rückenschmerzen wurde von Patten und Kollegen (2006) u.a. im Rahmen einer Canadian Community Health Survey erhoben und einer Patientenstichprobe von Patienten mit Arthritis oder Rheuma gegenübergestellt: Bei Patienten mit Rückenschmerzen werden niedrigere Prävalenzen von Major Depression, Panikstörung und sozialer Phobie im Vergleich zu Patienten mit FMS ermittelt.

Hypothesen:

- Patienten mit FMS erreichen im Vergleich zu Patienten mit URS höhere Ausprägungen bei Depressivität und Ängstlichkeit. Die Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte in beiden Schmerzstichproben liegen deutlich über den Depressivitäts- und Ängstlichkeitsscores der gesunden Kontrollstichprobe.
- Patienten mit FMS haben häufiger als Patienten mit URS und gesunde Kontrollpersonen komorbid einen Reizmagen oder die Diagnose IBS. Das Ausmaß von Patienten mit IBS liegt bei Teilnehmern mit URS zwischen den Angaben der Patienten mit FMS und der gesunden Kontrollstichprobe.

### **3.4.2 Klinische Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter**

*Welche Zusammenhänge bestehen zwischen klinischen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern?*

Die Komplexität der Zusammenhänge zwischen klinischen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern wird bei einer Untersuchung von Walter et al. (1998) deutlich, in der stärkere affektive Verstimmung durch die Höhe der Schmerzintensität moduliert wird: In dieser Untersuchung an Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Fibromyalgie liegt die wahrgenommene Schmerzschwere (Skala des Multidimensional Pain Inventory, MPI, Flor et al. 1990) in der Stichprobe der Patienten mit FMS über der der Patienten mit LBP. Bei einer Untergruppe von Patienten mit Rückenschmerzen mit vergleichbar hoher Schmerzschwere liegt auch eine vergleichbare affektive Beeinträchtigung wie in der Stichprobe mit FMS vor.

Demnach erfordert der Vergleich des wahrgenommenen Gesamtbeanspruchungsgrads zwischen verschiedenen Schmerzstichproben immer die Einbeziehung somatisch und psychisch komorbider Symptome, durch die die Wahrnehmung klinischer Schmerzmaße moduliert wird. Clark et al. (2001) verdeutlichen in ihrer Studie sehr anschaulich die Abhängigkeit der unterschiedlichen Schmerzdimensionen untereinander, und beschreiben deren Beeinflussung durch motivationale und emotionale Zustände, die u.a. in Form von Parametern psychischer Komorbidität erfasst werden. Zusätzlich wurden bei Patienten mit Panikstörung und Major Depression höhere Schmerzintensitätsangaben und ein stärkeres Unbehagen durch klinische Schmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ermittelt (Lautenbacher et al. 1999b).

Hypothese:

- In den Schmerzstichproben gehen höhere somatische und psychische Komorbiditätswerte mit höheren Ausprägungen des klinischen Schmerzgeschehens bzw. geringeren konstruktiven Coping-Gedanken und geringerer sozialer Unterstützung einher.

### **3.4.3 Experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter**

*Welche Zusammenhänge bestehen zwischen experimentellen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern?*

Studienergebnisse von Gracely und Kollegen (2004) zeigen bei 29 Patienten mit FMS einen Einfluss von katastrophisierenden Kognitionen auf die Höhe der zerebralen Aktivierung unter Applikation experimenteller Druckschmerzreize unabhängig von der Höhe der depressiven Symptomatik.

Ebenfalls keine Zusammenhänge lassen sich in einer Untersuchung von Boureau et al. (1991) bei Patienten mit chronischen Schmerzen und gesunden Kontrollpersonen zwischen Symptomen von Ängstlichkeit (State-Trait Anxiety Inventory, Laux et al. 1981) und Depressivität (Beck Depression Inventory, Beck et al. 1961) und experimentellen Schmerzmaßen (u.a. Schmerzschwellen und Schmerztoleranz bei unterschiedlichen Reizmodalitäten) finden.

Dagegen gehen in einer Untersuchung von Geisser und Kollegen (2003) höhere depressive Symptome sowohl bei Patienten mit FMS als auch gesunden Kontrollpersonen mit einer erhöhten Schmerztoleranz und erhöhten Schmerzschwellen auf experimentelle Hitzereize einher. Die Autoren begründen diesen Zusammenhang mit einer eher stoischen Haltung der depressiven Personen gegenüber der experimentellen Reizung im Vergleich zu Personen ohne depressive Symptomatik.

Pinerua-Shuhaibar et al. (1999) finden ebenfalls deutliche Unterschiede in der Schmerztoleranz beim Vergleich zwischen Personen mit Minor Depression und gesunden Kontrollpersonen. Dabei ist die Schmerztoleranz in der experimentellen Untersuchung mit ischämischen Schmerzreizen in der Gruppe der depressiven Patienten zu 44% niedriger im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Pinerua-Shuhaibar et al. 1999). Demnach unterscheidet sich die Richtung des Unterschieds im Vergleich zu Geisser et al. (2003). Der Vergleich zwischen beiden Studien muss jedoch aufgrund der unterschiedlichen Reizmodalitäten unter Vorbehalt vorgenommen werden.

Neben der Variation der Reizmodalitäten variiert die Erfassung der depressiven Symptomatik in den dargestellten Studien (Major Depression vs. depressive Symptomatik). Bär et al. (2005) bestätigen diese Heterogenität der Befunde in Abhängigkeit von unterschiedlichen experimentellen Schmerzmodalitäten in ihren Studienergebnissen: Sie zeigen bei einer Stichprobe depressiver Patienten (Major Depression= MD) eine Hypoalgesie auf elektrische und thermische experimentelle Schmerzreize (höhere Schmerztoleranz und höhere Schmerzschwellen), während bei ischämischem Muskelschmerz eine Hyperalgesie (geringere Schmerztoleranz und niedrigere Schmerzschwellen) jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen berichtet wurde. Zusätzlich konnten die Schmerzschwelle und Schmerztoleranz bei Reizung der rechten Hand gesteigert werden, was die Autoren im Sinne einer lateralisierten Schmerzwahrnehmung bei depressiven Patienten interpretieren.

In einer vergleichbaren zweiten Untersuchung der Arbeitsgruppe von Bär et al. (2006) bei Patienten mit Anpassungsstörung (mit depressiver Symptomatik) konnte wiederum nach thermischer und elektrischer experimenteller Reizung eine Hypoalgesie (höhere Schmerztoleranz und höhere Schmerzschwellen) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden werden. Durch diese Studienergebnisse scheinen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung nicht nur bei Patienten mit Major Depression aufzutreten, sondern auch schon bei Patienten, die das Störungskriterium nicht erfüllen. Einschränkend muss bei der Interpretation der Schmerzschwellen in Patientengruppen mit depressiver Symptomatik die Reaktionszeitabhängigkeit der Schwellenbestimmung mit berücksichtigt werden, die zu einem gewissen Anteil Schwellenunterschiede bei Patienten mit depressiver Symptomatik erklären können.

Hypothese:

- Eine höhere depressive Symptomatik geht mit höheren Schmerzschwellen und einer weniger starken Sensibilisierung auf experimentelle thermische Reizung in den Patientenstichproben einher.

### **3.4.4 Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter**

*Welchen Einfluss haben somatische und psychische Komorbidität auf die Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen?*

Im Hinblick auf den Einfluss von Depressivität (Störungsdiagnose und Symptomangabe) auf die Wahrnehmung von experimentellen Schmerzreizen (quantitative sensorische Testung mit Druckreizen siehe Kapitel 2.7.4) und die Reizverarbeitung im Gehirn bei Patienten mit FMS zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen Schwere der depressiven Symptomatik bzw. dem Auftreten einer Major Depression mit Sensibilitätsparametern der quantitativen sensorischen Testung (Giesecke et al. 2005). Dagegen werden bedeutsame Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Depressivität mit der Stärke der neuronalen Aktivität in Hirnregionen wie der Amygdala und der anterioren Inselregion gefunden (Giesecke et al. 2005).

Geisser et al. (2003) hingegen fanden bei Patienten mit FMS einen statistisch signifikanten Einfluss der depressiven Symptomatik auf die Schmerzschwelle und die Schmerztoleranz (= gerade noch tolerierbare Schmerzempfindung). In beiden Regressionsmodellen leisteten neben der depressiven Symptomatik katastrophisierende Gedanken einen statistisch signifikanten Beitrag an der Varianzaufklärung der beiden Kriterien. Die Varianzaufklärung durch somatische Symptome wurde in dieser Untersuchung dagegen nicht signifikant.

Weiterhin bestehen Hinweise darauf, dass Depressivität den Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und experimentellen Schmerzreizen beeinflusst, da durch die Kontrolle der Depressivität der Einfluss der experimentellen Schmerzschwelle auf das klinische Schmerzgeschehen reduziert wird (George et al. 2006).

Gracely et al. (2004) konnten unabhängig von der depressiven Symptomatik Einflüsse von katastrophisierenden Kognitionen auf die Art der neuronalen Aktivierung nach schmerzhafter Reizung zeigen.

Aufgrund der heterogenen Ergebnislage der Studien zum Einfluss der depressiven Symptomatik ist die Formulierung einer gerichteten Hypothese für diese Studie auf der Basis der Literaturdaten nicht möglich. Im Rahmen des explorativen Designs dieser Studie soll geklärt werden, ob die Höhe der depressiven und Ängstlichkeitssymptomatik sowie das

Vorhandensein von IBS bzw. Reizmagen einen bedeutsamen Einfluss auf die Ausprägung des klinischen Schmerzgeschehens und der experimentellen Schmerzparameter hat. In diesem Zusammenhang wird folgende Hypothese aufgestellt.

Hypothese:

- Unabhängig von der Art der Schmerzerkrankung wird vermutet, dass Depressions- und Ängstlichkeitssymptome sowie das Auftreten von IBS die Korrelation zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern mediiieren.

### **3.5 HPA-Achsenaktivität, Schmerzgeschehen und Komorbidität**

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die sich mit den Zusammenhängen zwischen HPA-Achsenaktivität, multidimensionalem Schmerzgeschehen und Komorbidität beschäftigen, werden zu den folgenden Fragestellungen jeweils ungerichtete Hypothesen formuliert. Gerichtete Hypothesen werden lediglich für die Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und Komorbiditätsfaktoren vorgenommen, da die Datenlage in der Literatur hierzu wesentlich umfangreicher ist und fundiertere Aussagen erlaubt.

Zielsetzung ist es, über den explorativen Ansatz konkretere Annahmen über das komplexe Wechselwirkungsgefüge zwischen der physiologischen Ebene der Stressreaktion, dem chronischen Schmerzgeschehen und der Komorbidität zu erhalten (siehe Abbildung 3), um auf diesem Weg gezielt Aussagen zur Entwicklung des chronischen Schmerzgeschehens in unterschiedlichen Schmerzgruppen treffen zu können. Zusätzlich sollen die Ergebnisse die Planung von Längsschnittstudien zur Erfassung von Risikofaktoren des Chronifizierungsprozesses erleichtern. Mittelfristig können die Resultate zur stichprobenspezifischen Optimierung multidisziplinärer therapeutischer Interventionen beitragen.

#### **3.5.1 HPA-Achsenaktivität und klinisches Schmerzgeschehen**

*Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Cortisolparametern und Maßen des klinischen Schmerzgeschehens?*

Die vielfach dokumentierten und zum Teil heterogenen Berichte zu Dysregulationen der HPA-Achse im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen (Geenen et al. 2002; Griep et al. 1998; Strittmater et al. 2005) wurden ausführlich in Kapitel 2.7.2 zusammengefasst. Allerdings gehen wenige Studien auf die Zusammenhänge zwischen einzelnen Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens mit Cortisolparametern ein. Strittmater et al. (2005) finden

bei Patienten mit chronischen lumbalen Schmerzen keine Zusammenhänge zwischen Angaben des McGill Pain Questionnaires (deutsche Version, Stein & Mendl 1988) und den zu vier Messzeitpunkten erhobenen Plasmacortisolwerten.

Studienergebnisse von Bonifazi et al. (2006) lassen allerdings indirekt auf einen Zusammenhang zwischen klinischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern schließen. Die Autoren berichten nach Abschluss eines multidisziplinären Behandlungsprogramms bei Patienten mit FMS neben einer deutlichen Reduktion der Schmerzsymptomatik (u.a. Verringerung der Tender Punkte, verringerte Schmerzintensität) deutliche Veränderungen in den Cortisolparametern (stärkerer Abfall der Cortisolkurve über den Tag, höhere AUC).

Aufgrund der geringen Anzahl publizierter Studien, die Zusammenhänge zwischen Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens und Cortisolparametern untersuchen, wird in der vorliegenden Arbeit in einem explorativen Ansatz eine systematische Analyse der Korrelationen ausgewählter Cortisolparameter mit mehreren Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens vorgenommen. Dabei werden auf Basis der Unterschiede der Cortisolwerte zwischen den Stichproben (vergleiche Griep et al. 1998, Kapitel 2.7.2) auch Unterschiede in den Korrelationsmustern in Abhängigkeit von der untersuchten Schmerzpopulation angenommen. Da bei Patienten mit FMS in einigen Studien ein Hypocortisolismus postuliert wurde, müsste ein negativer Zusammenhang zwischen klinischen Schmerzmaßen (Schmerzintensität, Beeinträchtigung) und Cortisolparametern unter Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit bestehen.

Hypothese:

- In Abhängigkeit von der untersuchten Schmerzstichprobe werden Unterschiede in den Zusammenhängen zwischen Cortisolparametern und klinischen Schmerzdimensionen angenommen. Es wird geprüft, ob erhöhte klinische Schmerzmaße bei Patienten mit FMS mit einer verringerten Ausprägung der Cortisolparameter einher gehen.

### **3.5.2 HPA-Achsenaktivität und experimentelles Schmerzgeschehen**

*Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Cortisolparametern und Maßen des experimentellen Schmerzgeschehens?*

Die Schwierigkeit der Einschätzung der Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerzmaßen und Cortisolparametern in der vorliegenden Arbeit liegt darin begründet, dass die Cortisolparameter nicht parallel zur experimentellen Schmerzreizung erfasst wurden. Auswirkungen von Stressinduktion auf die Cortisolausschüttung im Rahmen experimenteller

Studien sind selbst für moderate vor allem psychosoziale Stressoren belegt (Kirschbaum & Hellhammer 1989).

Fraglich ist allerdings, inwieweit Änderungen der HPA-Achsenaktivität bei chronischen Schmerzpatienten im Sinne von Trait Faktoren mit Veränderungen in der experimentellen Schmerzwahrnehmung einhergehen. Hypothesen zu dieser Forschungsfrage können aufgrund fehlender alternativer Studien nur auf der Basis von Untersuchungen abgeleitet werden, in denen Cortisolwerte im Sinne von State-Maßen parallel zur experimentellen Schmerzmessung erhoben wurden. Zimmer et al. (2003) fanden erhöhte Cortisollevel nach Durchführung des modifizierten Plunge Tests, wobei Männer eine stärkere Cortisolantwort im Vergleich zu Frauen zeigten. Dieser Unterschied ging mit einer höheren Schmerztoleranz in der männlichen Stichprobe auf schmerzhaft Reizung einher. Die Befunde wurden allerdings nicht bei der Untersuchung von Plasmacortisolwerten bei experimenteller Hitzereizung bestätigt (Lautenbacher et al. 1999a). Im Rahmen der vorliegenden Studie wird geprüft, ob Cortisolparameter, die über einen längeren Zeitraum erfasst wurden im Zusammenhang mit der Ausprägung experimenteller Schmerzmaße stehen. Da Änderungen der HPA-Achsenfunktion bei Schmerzpatienten auch auf zerebralem Niveau in Regionen berichtet werden, die auch im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Schmerzreizen stehen, werden bedeutsame Korrelationen zwischen beiden Maßen angenommen.

Hypothese:

- Änderungen in den Cortisolparametern gehen mit veränderten experimentellen Schmerzmaßen einher.

### **3.5.3 HPA-Achsenaktivität und Komorbiditätsfaktoren**

*Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Cortisolparametern und Faktoren somatischer und psychischer Komorbidität?*

Bei Patienten mit chronischer lumbaler Schmerzsymptomatik wird bei Patienten mit manifester depressiver Symptomatik von signifikant höheren Plasma-Cortisol-Tagesmittelwerten berichtet (Strittmater et al. 2005). Erschwert wird die Beschreibung einer homogenen Wechselwirkung zwischen depressiver Symptomatik und Cortisolparametern durch die Befunde von Gold und Chrousos (2002), die auf die unterschiedlichen Zusammenhänge zwischen der Depressionssymptomatik und der HPA-Achsenaktivität in Abhängigkeit von Depressionssubtypen hinweisen. Bei Patienten mit melancholischer Depression wird vielfach ein Hypercortisolismus berichtet (Ehlert et al. 2001; Gold & Chrousos 2002).

Hinsichtlich Veränderungen der HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit Angstsymptomatik geben Arborelius et al. (1999) eine Übersicht zu Veränderungen des Corticotropin-Releasing Faktors (CRF) in unterschiedlichen Diagnosegruppen: Die Autoren beschreiben bei bestimmten Angststörungen (u.a. PTSD, Zwangsstörung) eine erhöhte Konzentration des CRF in der Cerebrospinal-Flüssigkeit. Weiterhin bewirkt der CRF eine Aktivitätssteigerung im noradrenergen System des Locus Coeruleus. Diese ist mit der Pathophysiologie der Angstsymptomatik assoziiert (Arborelius et al. 1999).

Die Befundlage zur HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit IBS ist eher heterogen: Während Böhmelt et al. (2005) niedrigere Salivacortisolwerte am Morgen bei Patienten mit IBS berichten, geben Patacchioli et al. (2001) höhere Salivacortisolwerte am Morgen (8Uhr-Wert) in dieser Patientenstichprobe an.

Hypothese:

- In den Patientenstichproben gehen eine höhere depressive Symptomatik und eine höhere Angstsymptomatik mit höheren Ausprägungen der Cortisolparameter einher. Dieser Zusammenhang findet sich nicht bei gesunden Kontrollpersonen, da sowohl die Depressivitäts- als auch Angstsymptomatik wesentlich geringer ausgeprägt sind.

### **3.5.4 HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen – Mediation durch Komorbiditätsfaktoren**

*Welchen Einfluss haben Faktoren somatischer und psychischer Komorbidität auf die Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern?*

Bei Patienten mit chronischen lumbalen Schmerzen werden bei Patienten ohne depressive Symptomatik eher erniedrigte Plasma-Cortisolwerte berichtet (Strittmater et al. 2005). Bei diesen Patienten wird die Schmerzsymptomatik als primäre Problematik eingestuft (Strittmater et al. 2005).

Aufgrund der postulierten Zusammenhängen zwischen Komorbiditätsfaktoren und klinischen Schmerzmaßen (siehe Kapitel 3.4.2) sowie den Hypothesen zur Korrelation zwischen Cortisolparametern und Komorbiditätsvariablen (siehe Kapitel 3.5.3) wird angenommen, dass das Vorliegen einer depressiven Symptomatik einen deutlich verstärkenden Effekt auf die untersuchte Korrelation ausübt, d.h. eine Auspartialisierung der Depressionssymptomatik mit einer Verringerung des Zusammenhangs einher geht.

Studien, die sich mit dem Einfluss von Komorbiditätsfaktoren auf die Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerzmaßen und Cortisolparametern beschäftigen, wurden aufgrund der Besonderheiten im Studiendesign der vorliegenden Arbeit (siehe Kapitel 3.5.3)

nicht gefunden. Allerdings wird aufgrund der postulierten Zusammenhänge zwischen Komorbiditätsfaktoren mit Cortisolparametern bzw. mit experimentellen Schmerzmaßen angenommen, dass der Zusammenhang zwischen beiden Parametern über Komorbiditätsmaße mediiert wird.

Hypothese:

- In den Patientenstichproben findet sich ein deutlicher Mediatoreffekt der depressiven Symptomatik auf die Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und klinischen Schmerzmaßen.

### **3.5.5 HPA-Achsenaktivität, klinische, experimentelle Schmerzmaße und Komorbidität**

- a) Klären klinische und experimentelle Schmerzmaße einen bedeutsamen Anteil an den Cortisolparametern (Cortisol-Tageswerte und Cortisol-Morgenreaktion) auf?*
- b) Lassen sich mehrdimensionale Schmerzmaße (CPG, von Korff et al. 1992, MPI-Cluster, Turk et al. 1996) durch experimentelle Schmerzmaße und Cortisolparameter vorhersagen?*

Auf Basis der Ausführungen zu den vorangegangenen Fragestellungen lassen sich Hypothesen zu bivariaten Zusammenhängen z.B. zwischen Cortisolkonzentration und einzelnen klinischen Schmerzmaßen finden.

Die wechselseitigen Einflüsse und Zusammenhänge zwischen HPA-Achsenaktivität, klinischen und experimentellen Schmerzmaßen für chronische Schmerzpatienten und gesunde Kontrollpersonen sind in ihrer Komplexität bislang wenig untersucht. Daher haben die Auswertungen zu diesen Fragestellungen stark explorativen Charakter und werden datenabhängig auf Grundlage der vorangegangenen Auswertungen entwickelt bzw. orientieren sich in ihrer Schwerpunktsetzung an den bis dahin ermittelten Studienresultaten der vorliegenden Arbeit. Die relevanten Messgrößen werden auf der Basis der durchgeführten Analysen im Sinne des explorativen Vorgehens stichprobenspezifisch ausgewählt.

Studien, die sich mit der komplexen Interaktion dieser drei Bereiche unter Berücksichtigung von Komorbiditätsvariablen beschäftigt haben, konnten nach Recherche in der Datenbank PublicMedline für die beiden Patientengruppen mit FMS und URS nicht gefunden werden. Die mangelnde Vergleichbarkeit publizierter Studien im Vergleich zur vorliegenden Arbeit besteht teilweise in der unterschiedlichen Vielfalt der erhobenen Messgrößen. Auf neuroendokriner Ebene konnten vor allem in zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten Nachweise von Interaktionen und kausalen Beziehungen zwischen der HPA-Achsenaktivität,

dem chronischen Schmerzgeschehen und dem Auftreten von affektiven Störungen oder Symptomen gefunden werden (Blackburn-Munro & Blackburn-Munro 2001). In einer Untersuchung, in der klinische und experimentelle Schmerzmaße zusammen mit Parametern der HPA-Achsenaktivität bei männlichen gesunden Personen untersucht wurden (Lautenbacher et al. 1999a), können die Ergebnisse aufgrund der ausgewählten Untersuchungsstichprobe nur mit Einschränkungen für die Hypothesenbildung der vorliegenden Arbeit herangezogen werden. Allerdings werfen die Studienergebnisse von Lautenbacher und Kollegen (1999a), die die Effekte von CRH-Gabe auf die Wahrnehmung von Schmerzintensität und Schmerzempfinden bei experimenteller Hitzereizung bei männlichen gesunden Probanden in einer experimentellen randomisierten Doppelblind-Studie untersuchten, wichtige Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit auf. Lautenbacher et al. (1999a) konnten eine vermutete analgetische Wirkung auf experimentelle Schmerzwahrnehmung nach erhöhter CRH-Konzentration nicht bestätigen. So unterschieden sich die Angaben zur Schmerzintensität und der Einschätzung der Unannehmlichkeit der Schmerzreize nicht zwischen den Gruppen mit CRH-Gabe und CRH mit Dexamethasone. Diskutiert wird, ob dieser erwartete antinozizeptive Effekt durch CRH-Gabe auf die Wahrnehmung von Schmerzintensität und der Unannehmlichkeit des Schmerzreizes durch Bedingungen des Versuchsdesigns ausbleibt (zu kurze experimentelle Schmerzreize, zu geringe CRH-Konzentration) oder, ob sich auf Ebene des klinischen Schmerzgeschehens Veränderungen der HPA-Achsenaktivität nicht bemerkbar machen. Wichtig für die vorliegende Untersuchung ist die Frage nach der Übertragbarkeit der Befunde auf Auswirkungen potentieller Veränderungen der HPA-Achsenaktivität auf die Schmerzwahrnehmung chronischer Schmerzpatienten.

## 4 Methoden

Für die Beantwortung der im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Fragestellungen und insbesondere für die Vergleichbarkeit der jeweiligen Parameter untereinander ist es erforderlich, dass die Probanden der Studie an allen Untersuchungsbausteinen teilgenommen haben. Aufgrund des mit dieser Anforderung verbundenen hohen Untersuchungsaufwands für jeden einzelnen Teilnehmer ist die verbleibende Stichprobengröße dieser Arbeit gemessen an der hohen Anzahl an multiplen Testungen sehr gering. Dieses Defizit wird zugunsten einer umfassenden Datenlage der verbleibenden Gesamtstichprobe in Kauf genommen.

Die Besonderheit dieser Studie besteht vor allem darin, dass der Individualität bzw. Heterogenität der chronischen Schmerzerkrankung und dabei insbesondere der FMS durch die Entscheidung zur multiplen Testung Rechnung getragen wird. Die Analyse der Zusammenhänge zwischen Parametern des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens einerseits und den Cortisolwerten als Parameter der HPA-Achsenaktivität andererseits wird nicht getrennt zwischen jeweils unabhängigen Stichproben sondern an einer Stichprobe untersucht. Dadurch müssen in dieser Studie schmerzspezifische Besonderheiten, die durch einen Stichprobenwechsel zustande kommen könnten, nicht als Einflussfaktoren für die Analyse und den Vergleich der jeweiligen bivariaten Zusammenhänge berücksichtigt werden.

### 4.1 Stichprobe

Die Gesamtstichprobe lässt sich in drei Unterstichproben aufteilen: Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen (N= 27), Patienten mit FMS (N= 19) und gesunde Kontrollpersonen (N= 20). Aufgrund des aufwendigen Untersuchungsdesigns war ein vollständiges Matching der Kontrollpersonen nach Geschlecht und Alter auf die beiden Patientengruppen nicht möglich. Eine detaillierte Beschreibung der Stichproben wird in den folgenden Abschnitten vorgenommen.

Einbezogen wurden Personen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, mit ausreichender Kenntnis der deutschen Sprache, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme an keiner akuten neurologischen Störung, keiner Erkrankung des ZNS (wie z.B. Epilepsie, Parkinson), keiner aktuellen schizophrenen Episode und an keiner Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit litten. Bezüglich der Rückenschmerzsymptomatik wurden nur die Personen eingeschlossen, deren Schmerzen bereits mindestens drei Monate andauerten und für deren Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule keine bekannte bzw. akute Grunderkrankung vorlag

(unspezifische Rückenschmerzen; Diagnose nach Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF, Conradi & Riede 1996). Patienten mit FMS wurden nach dem standardisierten Tenderpoint Manual von Okifuji et al. (1997) untersucht und bei positivem Befund in die Studie eingeschlossen. Der Diagnose der Fibromyalgie wurden die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) zugrunde gelegt (Wolfe et al. 1990). Gesunde Kontrollpersonen wurden bis zu einer maximalen Anzahl von 12 Schmerztagen jährlich bzw. Schmerzen einmal monatlich in die Studie eingeschlossen.

Diese und eine Reihe weiterer Ausschlusskriterien (siehe Anhang 1) wurden im Rahmen eines telefonischen Interviews und anschließend in einer ausführlichen medizinischen Untersuchung überprüft.

#### 4.1.1 Diagnosegruppen

Im Rahmen der medizinischen Untersuchung wurden in den Stichproben folgende Diagnosen (nach ICD-10) gestellt:

##### Patienten mit Fibromyalgie

Patienten mit FMS erhielten neben der Diagnose FMS (M79.70 = ICD-10 Code), noch weitere in Tabelle 2 aufgeführten Diagnosen.

**Tabelle 2: Zusätzliche Schmerzdiagnosen in der Stichprobe der Patienten mit FMS.**

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>Diagnosecode</b>
HWS-Syndrom	N= 3	M54.2
HWS-/LWS-Syndrom	N= 3	M54.2 / M54.5
LWS-/BWS-Syndrom	N= 1	M54.5 / M54.6
Migräne / Spannungskopfschmerz	N= 1	M43. / G44.2
Osteochondrose	N= 1	M42

Abk.: HWS-Syndrom= Halswirbelsäulen-Syndrom, LWS-Syndrom= Lendenwirbelsäulen-Syndrom, BWS-Syndrom= Brustwirbelsäulen-Syndrom, N= Stichprobengröße.

Bei neun Personen wurde die Fibromyalgie als einzige Diagnose berichtet, bei einer Person mit Fibromyalgie fehlt die Spezifikation einer potentiellen weiteren Erkrankungsdiagnose.

Die Zahl der positiven Tenderpunkte bei Patienten mit Fibromyalgie liegt im Mittel bei 12.3 Punkten. Die Zahl der Kontrollpunkte liegt im Durchschnitt bei vier. Da die Tender- als auch Kontrollpunkte nicht bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen erhoben wurden, werden diese diagnostischen Befunde nicht in die weitere Auswertung einbezogen.

### **Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen<sup>1</sup>**

Aufgrund der Mehrfachnennungen von Schmerzorten in der Gruppe der Patienten mit URS wird die Häufigkeitsanalyse der Diagnose in Tabelle 3 dargestellt. In einigen Fällen liegen aus der medizinischen Untersuchung nur wenige Informationen zu den Schmerzorten vor, so dass als ICD-10 Kodierung der Code der Hauptgruppe wie z.B. für Migräne „M43.“ vergeben und auf eine genauere Spezifikation der Schmerzen verzichtet wurde. In der Stichprobe der Patienten mit URS werden insgesamt 13 Diagnosekategorien (z.T. pro Person mehrere Diagnosen) in der medizinischen Untersuchung vergeben. Am häufigsten kommt die Diagnose LWS-Syndrom vor (insgesamt 17 von 35 Nennungen). An zweiter Stelle der Häufigkeiten steht die Diagnose HWS-Syndrom (M54.6, 13 von 35). Die dritthäufigste Nennung betrifft die Diagnosegruppe Spannungskopfschmerz (sechs von 35 Nennungen, Tabelle 3).

**Tabelle 3: Häufigkeiten ICD-10 Schmerzdiagnosen nach medizinischer Untersuchung in der Gruppe der Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen (N=27).**

<b>Diagnosegruppen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Diagnosegruppe ICD-10 Code</b>
<b>Hauptdiagnosen</b>		
LWS-Syndrom	N= 17	M54.5
HWS-Syndrom	N= 13	M54.2
BWS-Syndrom	N= 3	M54.6
<b>Nebendiagnosen</b>		
Spannungskopfschmerz	N= 6	G44.2
Migräne	N= 2	M43.
Radikuläre Rückenschmerzen, lumbal	N= 2	M54.16
Gonarthrose	N= 1	M17.
ISG-Blockierung	N= 1	M99.8
Osteochondrose L4/5	N= 1	M42.16
Polyarthrose	N= 1	M15.
Schulterarthrose	N= 1	M19.01
Schulter-Arm-Syndrom	N= 1	M54.1
Spinalkanalstenose	N= 1	M48.

Abk.: LWS= Lendenwirbelsäule, HWS= Halswirbelsäule, BWS= Brustwirbelsäule, ISG= Iliosakralgelenk, N= Stichprobengröße.

### **Gesunde Kontrollpersonen**

Bei 14 von 20 gesunden Kontrollpersonen wird keine Erkrankungsdiagnose vergeben (medizinische Untersuchung ohne Befund). Bei einer Person besteht ein Bluthochdruck und bei einer weiteren Kontrollperson bestehen Bluthochdruck, auffällige Leberwerte unklarer Genese und Zustand nach Darmbluten. Bei vier gesunden Kontrollpersonen fehlt der Eintrag

<sup>1</sup> Im Folgenden wird bei der Beschreibung der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen auf den Begriff „chronisch“ aus Übersichtsgründen verzichtet.

in der Spalte der Diagnose bzw. der Hinweis auf ein Fehlen einer möglichen Diagnose. Überprüfungen der Fragen aus dem Telefonscreening als auch potentieller Erkrankungsbereiche (Informationen aus Selbstangaben des DGSS-Fragebogens) ergeben keine Hinweise auf eine bestehende Erkrankung.

#### 4.1.2 Soziodemographische Angaben und Arbeitsunfähigkeitstage

Das Durchschnittsalter in den drei Stichproben liegt zwischen 51 und 54 Jahren und unterscheidet sich bei varianzanalytischer Prüfung nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4, Anhang 2, detaillierte Stichprobenbeschreibung). Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern in den drei Stichproben weist in der Gruppe der Patienten mit URS einen etwas höheren Anteil weiblicher Probanden auf (Männer 40.7%). Bei gesunden Kontrollpersonen verteilen sich Männer und Frauen nahezu gleich (55% Männer). Dagegen besteht die Gruppe der Patienten mit FMS zu 5.3% aus Männern. Aufgrund dieser ungleichen Geschlechtsverteilung wird der Chi<sup>2</sup>-Test auf dem 5%-Niveau signifikant ( $p=0.004$ ).

**Tabelle 4: Soziodemographische Merkmale der untersuchten Probanden getrennt nach Stichprobenzugehörigkeit in den drei Gruppen FMS, URS und KON.**

	URS	FMS	KON	Gesamt
<b>Geschlecht</b>	Männer: N= 11	Männer: N= 1	Männer: N= 11	Männer: N= 23
	Frauen: N= 16	Frauen: N= 18	Frauen: N= 9	Frauen: N= 43
<b>Alter (Jahre)</b> [MW (SD)]	53.70 (11.32)	51.05 (11.45)	50.95 (10.93)	51.9 (11.15)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, N= Stichprobengröße

Hinsichtlich des Bildungsniveaus wird in allen drei Stichproben die Mittlere Reife als häufigster Schulabschluss genannt (prozentualer Anteil: URS: 48.15%, FMS: 63.16%, KON: 45%, Tabelle 5). An zweiter Stelle der Nennung steht der Hauptschulabschluss ebenfalls in allen drei Stichproben (prozentualer Anteil: URS: 29.63%, FMS: 26.32%, KON: 30%). Eine ausführlichere Darstellung der Häufigkeitsverteilungen des Schulabschlusses ist Anhang 2 zu entnehmen.

**Tabelle 5: Übersicht Schulbildung in den drei Stichproben (N= 66)**

	<b>Hauptschulabschluss</b>	<b>Mittlere Reife</b>	<b>Abitur</b>	<b>Studium</b>
<b>URS</b>	8 (12.12%)	13 (19.7%)	2 (3.03%)	4 (6.06%)
<b>FMS</b>	5 (7.58%)	12 (18.18%)	1 (1.52%)	1 (1.52%)
<b>KON</b>	6 (9.09%)	9 (13.64%)	5 (7.58%)	0 (0%)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen

Der Berufsstand der Studienteilnehmer wird anhand von vier Kategorien analysiert: „berufstätig“, „berentet“, „Hausfrau/Hausmann“, und „arbeitslos“. Dabei gehen in die Kategorie „berufstätig“ neben Angestellten, Beamten, selbstständig Erwerbstätige auch Studenten ein. Die Kategorie „berentet“ umfasst Personen, die sich im Vorruhestand, im Ruhestand und in der Phase einer zeitlich begrenzten EU-Rente befinden. In allen drei Stichproben steht der größte Teil der Probanden in einem Beschäftigungsverhältnis (URS: 44.44%, FMS: 42.11%, KON: 50%, Tabelle 6). Während die zweithäufigste Nennung in der Stichprobe der Patienten mit URS die Berentung ist, geben Patienten mit FMS und Personen der Kontrollgruppe an zweiter Stelle die Tätigkeit als Hausfrau bzw. Hausmann an. In diesem Zusammenhang wurde darauf geachtet, dass ehemals Berufstätige trotz Übernahme von Tätigkeiten im Haushalt als berentet eingestuft werden (siehe Tabelle 6 und Anhang 2).

**Tabelle 6: Beschäftigungsstatus bzw. Tätigkeitsstatus der Studienteilnehmer (N= 66).**

Häufigkeit (Prozent %)	<b>Berufstätig</b>	<b>Hausfrau / Hausmann</b>	<b>Berentet</b>	<b>Arbeitslos</b>	<b>Gesamt</b>
<b>URS</b>	12 (18.18)	3 (4.55)	10 (15.15)	2 (3.03)	27 (40.91)
<b>FMS</b>	8 (12.12)	5 (7.58)	3 (4.55)	3 (4.55)	19 (28.79)
<b>KON</b>	10 (15.15)	5 (7.58)	4 (6.06)	1 (1.52)	20 (30.30)
	30 (45.45)	13 (19.70)	17 (25.76)	6 (9.09)	66 (100.00)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen

Laufende Antragsverfahren zur Minderung der Erwerbsfähigkeit werden von drei Patienten mit FMS berichtet: Zwei Patienten geben die Beantragung eines Behinderungsgrads an und bei einer Person steht die Entscheidung zur Minderung der Erwerbsfähigkeit aus (weitere Angaben zur Minderung der Erwerbsfähigkeit und zum Grad der Behinderung siehe Anhang 2).

Die durchschnittliche Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) liegt bei Patienten mit FMS bei 39.47 Tagen (SD= 57.17, MD= 15, IQA= 31, N= 19) und bei Patienten mit URS bei 33.04 Tagen (SD= 40.82, MD= 14, IQA= 44, N= 27), wobei die nonparametrische Prüfung der Tagesunterschiede nicht signifikant wird ( $\text{Chi}^2 = 0.22$ ,  $p = 0.64$ ).

#### **4.1.3 Medikamenteneinnahme**

Aufgrund der Vielzahl der eingenommenen Medikamente in den untersuchten Stichproben, wurde eine Klassifikation der Medikamente anhand der Wirkstoffgruppe bzw. des Organsystems (Ruß 2005) vorgenommen.

Die Übersicht der aktuell eingenommenen Medikamente bzw. deren Medikamentenklassen getrennt für die drei Stichproben zeigt, dass in beiden Patientengruppen jeweils die höchste Zahl an Medikamenten aus der Gruppe der Non-Steroidalen Antirheumatika (NSAR) eingenommen wird (URS: N= 19, FMS: N= 12, Tabelle 7). Dabei wird in beiden Schmerzstichproben die Einnahme von mehreren Präparaten pro Person berichtet. Antidepressiva werden in beiden Schmerzstichproben jeweils von der zweithöchsten Zahl an Personen eingenommen (URS: N= 6, FMS: N= 9). Muskelrelaxantien stehen an dritter Stelle der Medikamenten-Nennung (URS: N= 4, FMS: N= 5, Tabelle 7).

In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen ist die Anzahl eingenommener Präparate erwartungsgemäß sehr gering. Insgesamt drei Personen berichten eine Einnahme von Antihypertensiva, zwei Personen nehmen Medikamente für die Blutgerinnung ein und zwei Personen berichten eine Einnahme von NSAR (einmalig während des Studienzeitraums bzw. während eines Monats – Grund der Einnahme konnte in einem Fall nicht geklärt werden). Die weiteren angegebenen Präparate in dieser Gruppe werden jeweils nur von einer Person eingenommen (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Übersicht über die Medikamenteneinnahme in den drei Stichproben. Angegeben ist die Häufigkeit (N) der Einnahme von Medikamenten pro Medikamentengruppe (nach Ruß, 2005).**

Medikamentengruppe	Stichprobengruppe		
	URS (N)	FMS (N)	KON (N)
<b>Antihypertensiva</b>	4 (2 Pbn 2 Präparate)	1	3 (2 Pbn 2 Präparate)
<b>Phosphatbinder</b>	-	1	-
<b>Gerinnung</b>	1	-	2
<b>Bronchodilatoren</b>	1	-	-
<b>Kortikoide</b>	1	-	-
<b>Opioid-Analgetika</b>	2 (1 Pb 2 Präparate)	1	-
<b>andere Analgetika</b>	4	1	-
<b>NSAR</b>	19 (5 Pbn 2 Präparate, 4 Pbn 3 Präparate)	12 (4 Pbn 2 Präparate, 1 Pbn 4 Präparate)	2
<b>Analgetika-Kombinationen</b>	2	-	-
<b>Analgetika u. Schleimhaut- protektiva</b>	1	-	-
<b>Lipidsenker</b>	1	2	-
<b>Hormone (Schildd.)</b>	1	4	1
<b>Ulkuetherapeutika</b>	1	2	1
<b>Chinoline</b>	-	1	-
<b>Antiepileptika</b>	1	-	-
<b>Muskelrelaxantien</b>	4 (1 Pb 2 Präparate)	5	-
<b>Antidepressiva</b>	6	9	-
<b>Sedativa</b>	1	1	-
<b>Urospasmolytika</b>	1	-	-
<b>Prostatamittel</b>	-	-	1
<b>Hormonpräparate (Gyn.)</b>	2	3	1
<b>Phytotherapeutika</b>	1	4	-
<b>Vitamine</b>	1	-	-
<b>Laxantien</b>	-	1	-
<b>Dronabinol (Cannabis)</b>	-	1	-

Personen mit mehrfacher Einnahme von Medikamenten aus einer Gruppe sind gesondert gekennzeichnet. Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen; NSAR= Nicht-steroidale Antirheumatika, Schildd.= Schilddrüse, Gyn.= Gynäkologisch, N= Stichprobengröße, Pb(n)= Proband(en).

Kirschbaum (1991) weist in seinen Untersuchungen darauf hin, dass Personen, mit der Einnahme von Präparaten aus der Gruppe der Glukokortikoide wie z.B. Prednisolon von Cortisoluntersuchungen ausgeschlossen werden sollten, da die Einnahme dieses Medikaments einen stark erhöhenden Einfluss auf den Cortisolspiegel aufweist. Da es sich bei den eingenommenen Medikamenten nicht um Präparate aus der Medikamentenklasse der Glukokortikoiden handelt, ist der Ausschluss von Probanden aufgrund dieser Medikamenteneinnahme nicht erforderlich. Weitere Medikamente, die explizit von Cortisolmessungen ausgeschlossen werden sollten, werden in der Studie von Kirschbaum (1991) nicht genannt. Allerdings wird in Untersuchungen von Pruessner et al. (1997) der Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Cortisol-Aufwachreaktion berichtet. Obwohl in der vorliegenden

Studien aufgrund der Altersstruktur der Studienteilnehmer weniger die Einnahme oraler Kontrazeptiva sondern die anderer gynäkologischer Hormonpräparate berichtet wird, darf im Folgenden bei der Diskussion der Ergebnisse der Cortisolmessung der potentielle Einfluss der Medikamenteneinnahme nicht vernachlässigt werden.

## **4.2 Apparatur und Material**

### **4.2.1 Material zur Salivacortisolmessung**

Den Teilnehmern wurde zur Cortisolbestimmung das Mannheimer Stresskit (Bernhardt et al. 2005) bestehend aus folgenden Material in einer Tasche mit Kugelschreiber zur Verfügung gestellt: 35 Zentrifugationsröhrchen, „Salivetten“ (inc., Nuembrecht, Germany) sowie ein Behälter mit 35 Wattetupfern, der durch einen Deckel mit elektronischem Monitor (MEMS ® V TrackCap, Aardex, CH-Untermuehli) verschlossen war. Die tages- und messzeitpunktbezogene Beschriftung der Salivetten ermöglichte eine korrekte Probenentnahme und Zuordnung. Zusätzlich erhielten die Teilnehmer ein Tagebuch, in dem u.a. die Zeiten der Probenentnahme dokumentiert wurden (weitere Inhalte des Tagebuchs siehe Kapitel 4.4).

### **4.2.2 Apparatur experimentelle Schmerzmessung**

#### **Reizgerät**

Die in dieser Studie herangezogenen psychophysikalischen Kennwerte experimenteller Hitzereizung wurden mit einer computergesteuerten Kontaktthermode, dem PATH-Tester MPI 100 (Firma Phywe, 1988 entwickelt in Zusammenarbeit mit dem MPI für Psychiatrie, München) ermittelt. Der für die Reizung mögliche Temperaturbereich der Thermode liegt zwischen 12° und 52°C mit einer relativen Genauigkeit von 0.05°C, wobei die Temperatureinstellung am oberen Ende der Temperaturskala aus Sicherheitsgründen auf 49°C begrenzt wurde.

Die Hitzereizung der Probanden erfolgte am Thenar (Daumenballen) der nicht dominanten Hand über eine Kontaktthermode (Auflagefläche von 1.6 x 3.6 cm), die in eine Styroporkugel eingelassen ist. Dadurch wird eine bequeme Auflage der Handfläche ermöglicht. Zusätzlich wird der Anpressdruck der Thermodenfläche „(...) durch eine federnde Lagerung sowie eine Kompensationseinrichtung für das Eigengewicht des Thermodenkopfes konstant gehalten (ca. 0.4 N/cm<sup>2</sup>).“ (Kleinböhl 1996, S. 107). Der Thermodenkopf ist über einen Schlauch mit dem Steuerrechner verbunden.

### Probandenreaktion

Der Proband verfolgt die Einschätzung der Schmerzhaftigkeit der Reize als auch die wahrgenommene Temperaturänderung, die von ihm über die Tastenbedienung vorgenommen wird, über einen 12-Zollmonitor, der unmittelbar vor dem Probanden positioniert ist. Die Antworten auf die experimentelle Hitzereizung gibt der Proband mit der dominanten Hand über eine Antworttaste bestehend aus drei Tasten mit Leuchtfeldern über den Tasten, die als Hilfestellung für den Probanden dienen (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Antworttaste zur Übermittlung von Signalen an den Probanden sowie zur Erfassung der Probandenreaktion. Die linke rote Taste dient zum Erhöhen der Temperatur, die rechte blaue zur Verringerung der Reiztemperatur, die mittlere weiße Antworttaste dient zur Bestätigung der Antwort. Zusätzlich dienen Leuchtfelder über den Tasten als Hilfestellung für den Probanden und zeigen die bedienbaren Tasten an.**

Der Proband kann über die linke rote Taste die Temperatur der Thermode erhöhen, Taste „Heizen“, über die rechte blaue die Temperatur erniedrigen, Taste „Kühlen“ und über die mittlere weiße Taste seine Antwort bestätigen. Gleichzeitig dient die rote und blaue Taste zur Regulation der Markierung bei der Einschätzung der Schmerzhaftigkeit der Reize auf der visuellen Analogskala (VAS). Die beiden oberen Felder des Tastenfeldes (siehe Abbildung 4) signalisieren durch Leuchten die Zeitdauer des Merkindervalls der Dualen Sensibilisierungsprozedur.

Bei der Aufgabe das Ausmaß der Temperaturänderung nach andauernder tonischer Reizung im Rahmen der Dualen Sensibilisierungsprozedur anzugeben, erfolgt die Einschätzung durch Bewegung eines Balkens auf einer zweigeteilten senkrechten graphischen Ratingskala auf dem Monitor. Die Skala hat einen Nullpunkt, der in der Mitte der Senkrechten liegt und diese in zwei Hälften teilt. Der obere Teil stellt den positiven Bereich („wärmer geworden“), der untere Teil den negativen Bereich („kälter geworden“) dar. Der Range der Skala reicht von  $-1.5^{\circ}\text{C}$  bis  $+1.5^{\circ}\text{C}$  und gliedert sich in Abschnitten von  $0.25^{\circ}\text{C}$ . Die Aufgabe des Probanden besteht in der Einschätzung der Temperaturänderung, die sich am Bildschirm durch die Bewegung eines weißen Balkens auf dieser Skala zeigt. Die Balkenbewegung wird durch die Bedienung der roten Taste („wärmer geworden“) bzw. der blauen Taste („kälter geworden“)

erreicht. Als Software für die Ermittlung der experimentellen Schmerzmaße wird das Programm Thermo V2.0 der Firma Phywe 1988 verwendet.

### **4.3 Untersuchungsablauf und -prozedur**

#### **4.3.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Probanden wurde nach einem festen Stufenplan vorgenommen: Nach einem ausführlichen telefonischen Interview mit Angaben zu Art, Qualität und Dauer der Schmerzen sowie zu bereits bekannten Diagnosen (Telefonscreening und Ausschlusskriterienliste siehe Anhang 1) wurden die Probanden, die die Einschlusskriterien erfüllten in einer zweiten Stufe zur medizinischen Untersuchung eingeladen. In dieser erfolgte eine ärztliche Abklärung der Ausschlusskriterien in Form einer ausführlichen Krankheits- und Medikamentenanamnese sowie einer körperlichen Untersuchung. Nach Einschluss der Teilnehmer in die Studie erhielten diese eine Einladung zu den experimentellen Schmerzmessungen, wobei zu diesem Termin gleichzeitig ein psychologisches Interview durchgeführt und das Vorgehen der Cortisolmessung erläutert wurde. Zu Beginn dieses Termins erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Studienteilnehmer durch den Untersuchungsleiter bezüglich des Ablaufs und des Hintergrunds der Studie. Entsprechend der Vorgaben der revidierten Deklaration von Helsinki (The World Medical Association, 2000) unterzeichneten die Studienteilnehmer eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (informed consent, siehe Anhang 1).

#### **4.3.2 Ablauf Cortisolmessung**

Zu Beginn des Termins erfolgte zunächst eine Darstellung der Zielsetzungen der Cortisolmessung sowie eine Vorstellung der Funktionsweise der elektronischen Compliance Monitore (MEMS ® V TrackCap, Aardex, CH-Untermuehli). Anschließend wurden die Teilnehmer über das Vorgehen bei der Probenentnahme informiert:

Sie wurden instruiert am Folgetag des Untersuchungstermins zur Schmerzwahrnehmung bzw. zur psychologischen Diagnostik mit der Entnahme der Speichelproben zu beginnen. Hierfür mussten die Wattetupfer aus einem Behälter, der durch einen Deckel mit elektronischem Monitor verschlossen war entnommen und solange gekaut werden, bis sich der Wattetupfer mit Speichel voll gesogen hatte. Anschließend wurde der Wattetupfer in ein entsprechend

beschriftetes Zentrifugationsröhrchen „Salivetten“ (inc., Nuembrecht, Germany) gesteckt und verschlossen.

Vorgesehen war eine siebentägige Probenentnahme, wobei fünf Speichelproben am Tag entnommen werden sollten: Die erste Probe zum Aufwachens (noch im Liegen), die zweite 30 Minuten später, die dritte Probe vier Stunden nach dem Aufwachen und die vierte acht Stunden nach dem Aufwachen. Die letzte Probe sollte kurz vor dem zu Bett gehen entnommen werden. Das Entnahmeprotokoll richtete sich nach der Aufwachzeit der Teilnehmer.

Die Probanden erhielten die Instruktion etwa 30 Minuten vor der Probenentnahme Zähneputzen, Rauchen, Essen sowie das Trinken von säurehaltigen Getränken (Säften, Cola) zu unterlassen, um die Cortisolkonzentration nicht zu beeinflussen. Nach der Probenentnahme sollten die Probanden die Proben entweder einfrieren oder im Notfall, wenn diese Möglichkeit nicht bestand, bis zum Zeitpunkt der Probenabgabe im Kühlschrank lagern. Die Proben wurden von den Teilnehmern entweder persönlich am ersten Werktag nach Abschluss der Untersuchung im Untersuchungslabor abgegeben oder mit einem frankierten Rückumschlag zum Untersuchungslabor geschickt. Dort wurden die Proben bei  $-25^{\circ}\text{C}$  im Untersuchungslabor bis zu den Auswertungen gelagert (Übersicht zu Materialien der Cortisolmessung siehe Kapitel 4.2.1).

### **4.3.3 Ablauf psychologische Diagnostik**

Während ein Teil der Fragebogen zur psychologischen Diagnostik bereits von den Teilnehmern zu Hause ausgefüllt und zur medizinischen Erstuntersuchung mitgebracht wurde (u.a. der Schmerzfragebogen der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS, 20.07.2006), wurde im Anschluss an die Erläuterungen zur Cortisolmessung ein psychologisches Diagnostikinterview durchgeführt, in dem unterschiedliche Aspekte des klinischen Schmerzgeschehens sowie gleichzeitig auftretende somatische und psychische Symptome (z.B. Magenbeschwerden, Allergien, Symptomatik von Depressivität und Ängstlichkeit, Gesamtübersicht Variablen siehe Kapitel 4.4).

Im Anschluss an das psychologische Diagnostikinterview fand die experimentelle Schmerzmessung statt. Deren Ablauf wird im nächsten Abschnitt dargestellt.

#### **4.3.4 Prozedur experimentelle Schmerzmessung**

An dieser Stelle wird ein Ausschnitt des Ablaufs der experimentellen Schmerzmessung vorgestellt, der auch für die in dieser Arbeit ausgewählten psychophysikalischen Kennwerte relevant ist. Dadurch wird u.a. auf die Erläuterung des Vorgehens zur Ermittlung der Warm- und Kaltschwellen sowie auf die absolute Größeneinschätzung der Schmerzhaftigkeit eines Reizes im Rahmen der Dualen Sensibilisierungsprozedur verzichtet.

##### **Prozedur zur Bestimmung der phasischen Schmerzschwelle $PT_{lim}$**

Für die Bestimmung der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) wurden nach einem Probedurchgang acht phasische Schmerzreize vorgegeben. Als Ausgangstemperatur wurde  $40^{\circ}\text{C}$  gewählt. Bei dieser Temperatur kommt es i.d.R. zu einer Warm- aber nicht Schmerzempfindung. Ein tiefer Signalton diente dem Probanden als Hinweisreiz für den Beginn eines Durchgangs, ein höherer Signalton bestätigte die jeweilige Probandenreaktion. Die Probanden hatten die Aufgabe, durch Tastendruck zu signalisieren, sobald sie die Temperatur als „grade eben schmerzhaft“ einschätzten. Für spätere Analysen und Interpretationen ist die Reaktionszeitabhängigkeit von  $PT_{lim}$  zu berücksichtigen. Die Rate der Temperaturänderung betrug  $0.7^{\circ}\text{C/s}$ .  $PT_{lim}$  wurde aus dem Mittelwert der letzten fünf Durchgänge ermittelt – die ersten drei Durchgänge dienten zur Gewöhnung an die Aufgabe. Das im folgenden Abschnitt dargestellte Vorgehen zur Ermittlung der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  ist Bestandteil der „subjektiven Sensibilisierung“ (Bezeichnung in Anlehnung an Kleinböhl 1996) und Ausgangspunkt der Dualen Sensibilisierungsprozedur und wird daher im Rahmen dieser Prozeduren vorgestellt. Die Erfassung der tonischen Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  ist ebenfalls in die Sensibilisierungsprozedur integriert (Kleinböhl 1996).

##### **Subjektive Sensibilisierung**

Zur Ermittlung der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  hatten die Probanden die Aufgabe ausgehend von einer Temperatur von  $40^{\circ}\text{C}$  durch Druck der roten Taste („Heizen“) und Korrektur durch die blaue Taste („Kühlen“) eine Temperatur einzustellen, die als „grade eben schmerzhaft“ empfunden wird. Diese selbstständige Einstellung der Schmerzschwelle ist nicht von der Reaktionszeit abhängig. Durch Betätigung der mittleren Antworttaste wird die Einstellung bestätigt (T1, siehe Abbildung 5). Die selbst eingestellte Schmerzschwelle im dritten Durchgang nach der Durchführung von zwei Probedurchgängen wird als  $PT_{adj}$  festgehalten.

Nach jedem der drei Durchgänge liegt ein Merkindervall von 5s, danach wird die Temperatur für 30s konstant gehalten. Im nächsten Schritt wird die subjektiv wahrgenommene Temperaturveränderung während dieses 30s Intervalls auf zwei Arten erfasst:

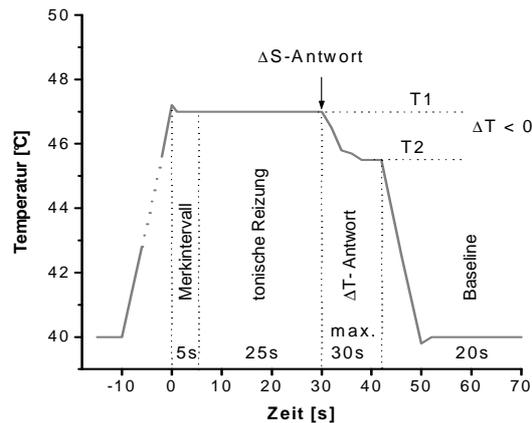
- $\Delta S$ : Der subjektiv wahrgenommene Temperaturunterschied soll auf einer Temperaturskala durch Balkenbewegung angegeben werden (Steuerung durch Probanden über Tastatur) (S = Sensation).
- $\Delta T$ : Die ursprüngliche im Merkindervall eingeprägte Temperatur soll wieder eingestellt werden (T= Temperature).

Auf diesem Weg wird die Erfassung eines bewussten sprachgebundenen ( $\Delta S$ ) und eines nonverbalen behavioralen Wahrnehmungsurteils ( $\Delta T$ ) in Form eines verdeckten Verfahrens ermöglicht. Die tonische Schmerzschwelle  $PT_{\text{ton}}$  berechnet sich aus  $PT_{\text{adj}} - \Delta T$ , d.h. es handelt sich dabei um den Wert der neu eingestellten Schwelle nach tonischer Reizung (T2, siehe Abbildung 5). Die im dritten Durchgang ermittelte  $PT_{\text{adj}}$  ist die Grundlage des weiteren Vorgehens bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur.

Um die Vertrautheit des Probanden mit der Prozedur zu steigern, wurde an dieser Stelle die Skala zur Einstellung von  $\Delta S$  gezeigt. Zusätzlich konnten die Probanden eine Temperaturänderung von  $+1^{\circ}\text{C}$  und  $-1^{\circ}\text{C}$  erfahren, nachdem sie im Rahmen einer Ankerprozedur eine grade schmerzhafteste Temperatur einstellen sollten, die dann anschließend um  $1^{\circ}\text{C}$  erwärmt und dann um  $1^{\circ}\text{C}$  abgekühlt wurde. Diese Temperaturänderung wurde gleichzeitig auf dem Monitor auf der Skala  $\Delta S$  visualisiert.

### **Duale Sensibilisierungsprozedur**

Aufbau und Ablauf der Prozedur wurden entsprechend der Vorgaben von Kleinböhl (1996, Kleinböhl et al. 1999) vorgenommen bzw. durchgeführt: Um die Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}$  werden neun Festreize definiert, von denen fünf über der Schwelle und drei darunter lagen. Der erste Festreiz lag  $1^{\circ}\text{C}$  unter  $PT_{\text{adj}}$ , die weiteren Reize folgten im Abstand von  $0.33^{\circ}\text{C}$ . Durch diesen Abstand ergibt sich, dass Festreiz vier genau der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}$  entspricht und der 9. Festreiz  $1.67^{\circ}\text{C}$  über  $PT_{\text{adj}}$  liegt. Die Darbietung der neun Festreize erfolgt pseudo-randomisiert in folgender Reihenfolge: 4, 1, 6, 2, 7, 5, 9, 3, 8. Für jeden der neun Festreize wurden die Ausgangstemperatur (T1), neu eingestellte Temperatur (T2),  $\Delta S$  und  $\Delta T$  erhoben.



**Abbildung 5: Duale Sensibilisierungsprozedur (=Dual Sensitization Method) nach Kleinböhl 1996 bzw. 1999; siehe Klossika 2007 (weitere Erläuterungen siehe 4.3.4 Abschnitt „Duale Sensibilisierungsprozedur“).**

Die Sensibilisierungskennwerte  $\Delta S$  werden durch die Einschätzung der Temperaturveränderung (in °C) während der tonischen Reizung bzw.  $\Delta T$  durch die Berechnung der Differenz zwischen der neu eingestellten Temperatur (T2) minus der Ausgangstemperatur (T1) ermittelt. Das explizite Empfindensmaß  $\Delta S$  und das implizite Verhaltensmaß  $\Delta T$  wird für jeden der neun Festreizstufen um die jeweilige selbst eingestellte Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) herum ermittelt. Dadurch kann sowohl für  $\Delta S$  als auch  $\Delta T$  eine Regressionsgerade der Sensibilisierungskennwerte ermittelt werden, der als Sensibilisierungsgradient den Sensibilisierungsverlauf beschreibt.

Welche der im experimentellen Untersuchungsparadigma ermittelten Variablen und Messgrößen für weitere Analysen ausgewählt werden, wird im folgenden Abschnitt dargestellt.

#### 4.4 Einfluss- und Messgrößen

Entsprechend der Vorstellung der Untersuchungsmaterialien und des Untersuchungsablaufs, werden im Folgenden die ausgewählten Einfluss- und Messgrößen der Speichelcortisolmessung vorgestellt. Daran schließt sich die Vorstellung der Messgrößen der psychologischen Diagnostik („klinische Schmerzmaße“) und der experimentellen Schmerzmessung an. Abschließend folgt eine Übersicht über die somatischen und psychischen Komorbiditätsmaße, die ebenfalls im Rahmen des psychologischen Interviews erhoben wurden, aber konzeptuell von den klinischen Schmerzmaßen getrennt analysiert werden.

#### 4.4.1 Salivacortisol

Die Cortisolanalyse wurde mittels des Biotin-Streptavidin Fluoreszenz Immunoassays durchgeführt (detaillierte Beschreibung des Vorgehens siehe Dressendoerfer et al. 1992). Die Intraassay und Interassay Varianzkoeffizienten liegen unter 10% bzw. 12%.

Bei der Parametrisierung der Cortisoldaten werden die Cortisolwerte nach unterschiedlichen Gesichtspunkten bzw. Messeinheiten zusammengefasst. Um eine bestmögliche Schätzung der Cortisolwerte über einen längeren Zeitraum zu erhalten, werden Mittelwerte der unterschiedlichen Cortisolparameter über sieben Tage gebildet („Trait-Parameter“). Eine Analyse der Cortisolwerte im Sinne von „State“ Werten wird auf Einzeldatenniveau und für ausgewählte Fragestellungen vorgenommen (u.a. für die Ermittlung von Zusammenhängen zwischen Cortisolausprägung und Beanspruchungsangaben jeweils pro Messzeitpunkt und Tag).

Angesichts der geringen Stichprobengröße wurde aus der Menge möglicher Cortisolparameter (siehe Übersicht Kapitel 2.6.1) vier ausgewählt, die häufig im Zusammenhang mit Studien zur Untersuchung von Dysfunktionen der HPA-Achse bei chronischen Schmerzpatienten berichtet werden (siehe Kapitel 2.7.2). Es handelt sich dabei um den Cortisol-Morgenanstieg (AMA) als dynamisches Maß (siehe Bernhardt et al. 2007) sowie um zwei Parameter, bei denen die Cortisolkonzentration am Morgen (Cortisol-Morgenausschüttung, CMA) und über den gesamten Tag (Cortisol-Gesamtausschüttung, CGA) über Mittelwerte berechnet werden (siehe b und c). Bei der Area Under the Curve wird die totale Cortisolausschüttung über eine spezielle Berechnungsvorschrift integriert (siehe d):

- a) Absoluter Morgenanstieg (AMA):  $AMA = C_{t2} - C_{t1}$ <sup>2</sup>  
(Vorgehen siehe u.a. Kudielka et al. 2003; Pruessner et al. 1997)
- b) Mittlere Cortisol-Morgenausschüttung (CMA):  $CMA = [C_{t1} + C_{t2}] / 2$   
(Vorgehen siehe u.a. Federenko et al. 2004; Pruessner et al. 1997; Pruessner et al. 2003a; Wuest et al. 2000)
- c) Mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA)<sup>3</sup>:  $CGA = [C_{t1} + C_{t2} + C_{t3} + C_{t4} + C_{t5}] / 5$   
(Vorgehen siehe u.a. Edwards et al. 2001b; Schlotz et al. 2004)

---

<sup>2</sup>  $C_{t(x)}$  = Cortisolwerte zu den Probenentnahmezeitpunkten 1-5, d.h.  $C_{t1}$  zum Aufwachen,  $C_{t2}$  30min nach dem Aufwachen,  $C_{t3}$  vier Stunden nach dem Aufwache,  $C_{t4}$  acht Stunden nach dem Aufwachen,  $C_{t5}$  vor dem zu Bett gehen.

<sup>3</sup> Im Folgenden werden die Zusätze „mittlere“ für die Bezeichnung der Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) und der Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) aus Übersichtsgründen nicht mehr genannt.

d) Area Under the Curve (AUC) der totalen Cortisolausschüttung am Tag<sup>4</sup> (nach Pruessner et al. 2003b):

$$\text{AUC} = [(C_{t_2} + C_{t_1}) * t_1] / 2 + [(C_{t_3} + C_{t_2}) * t_2] / 2 + [(C_{t_4} + C_{t_3}) * t_3] / 2 + [(C_{t_5} + C_{t_4}) * t_4] / 2^5$$

(Vorgehen siehe u.a. Böhmelt et al. 2005; Bower et al. 2005; Dekkers et al. 2000; Polk et al. 2005; Smyth et al. 1997)

#### 4.4.2 Klinische Schmerzmaße

Die erhobenen Variablen des klinischen Schmerzgeschehens werden sechs Dimensionen zugeordnet und entsprechend dieser Zuordnung vorgestellt:

- sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente,
- motivational-affektive Schmerzkomponente,
- kognitiv-evaluative Schmerzkomponente,
- Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen,
- motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente,
- soziokulturelle Faktoren des chronischen Schmerzgeschehens.

Die zu den Schmerzdimensionen zugeordneten Fragebögen, Skalen und Einzelitems sind im Anschluss an die ausführliche Darstellung tabellarisch mit der Angabe des Ranges der Skala / des Items sowie der Art des verwendeten Wertes in einer Gesamtübersicht zusammengefasst (Tabelle 8).

Abschließend werden zwei Schmerzmaße vorgestellt, in denen Informationen aus unterschiedlichen Dimensionen integriert werden und damit den mehrdimensionalen Schmerzmaßen zugeordnet werden.

##### a) sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente

Die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente wird durch die Skala „*sensorisches Schmerzempfinden*“ (bestehend aus 10 Items) der Schmerzempfindungsskala (SES, Geissner 1996) erfasst. Mit Hilfe des Fragebogens wird eine Beschreibung der Schmerzempfindung „in der letzten Zeit“, d.h. während der letzten drei Monate vorgenommen. Die Skala „sensorische Schmerzempfindung“ besteht aus den Unterskalen „sensorische Schmerzangaben der

<sup>4</sup> Sofern nicht anders beschrieben, steht die Abkürzung „AUC“ im Folgenden für die Area Under the Curve der totalen Cortisolausschüttung am Tag. Bei Publikationen, in denen die AUC für die Bestimmung der Cortisol-Morgenkonzentration herangezogen wird, wird gesondert darauf hingewiesen.

<sup>5</sup>  $t_i$  = Zeitintervall zwischen den Messungen.

Rhythmik“, „sensorische Schmerzangaben des lokalen Eindringens“ und „sensorische Schmerzangaben der Temperatur“ (Geissner 1996). Die Einschätzung der Items wird auf einer vierstufigen Likert-Skala mit den Abstufungen „trifft nicht zu“, „trifft ein wenig zu“, „trifft weitgehend zu“ und „trifft genau zu“ vorgenommen. Für weitere Berechnungen werden geschlechts- und altersnormierte T-Werte herangezogen.

Weitere Aspekte der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente werden durch die *Schmerzintensitätsangaben* aus dem Chronic Pain Grade von von Korff et al. (1992) erfasst. Dieser Fragebogen, mit dem die Chronifizierung als zusammengesetztes Maß aus unterschiedlichen Schmerzbereichen berechnet wird (siehe Abschnitt g) am Ende dieses Kapitels), erfragt auf Einzelitemniveau u.a. die aktuelle Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Befragung sowie die durchschnittliche und größte Schmerzstärke während der letzten sechs Monate auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0= „kein Schmerz“ bis 10= „stärkster vorstellbarer Schmerz“.

Fragen nach der *Schmerzintensität* werden den Patienten nochmals in dem West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory dargeboten (MPI-D, Teil 1, Skala 1, „Schmerzstärke“, Flor et al. 1990). Die deutsche Version des MPI-D basiert auf dem englischsprachigen West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI, Kerns et al. 1985). Mit dem MPI-D werden die aktuelle und die durchschnittliche Schmerzstärke während der letzten Woche auf einer Skala von 0= „überhaupt nicht“ bzw. „überhaupt nicht stark“ bis 6= „sehr stark“ bzw. „äußerst stark“ eingeschätzt. Zusätzlich erfasst das letzte Item der Skala „Schmerzstärke“ das „Leiden unter den Schmerzen“ auf einer Skala von 0= „überhaupt nicht“ bis 6= „extrem“ (Flor et al. 1990). Auch, wenn dieses letzte Item eher dem Aspekt der motivational-affektiven Schmerzkomponente zugerechnet werden muss, wird zu Gunsten der Vergleichbarkeit der Skalenwerte mit Literaturergebnissen auf eine Analyse des MPI-D auf Einzelitemniveau verzichtet. Berechnet werden bei dieser Skala des MPI-D als auch bei allen folgenden die Skalenmittelwerte.

## **b) motivational-affektive Schmerzkomponente**

Die motivational-affektive Schmerzkomponente wird durch den *Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire* (FABQ) erhoben. Es handelt sich um eine deutsche Übersetzung des von Waddell et al. (1993) entwickelten englischsprachigen „Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ)“. Die Zuordnung des FABQ zu dem Bereich der motivational-affektiven Schmerzkomponente kann kontrovers diskutiert werden, da die rüschmerzspezifischen Annahmen des Fragebogens kognitive Schemata repräsentieren, die zwar

einerseits Vorstellungen der Schmerzpatienten über den Zusammenhang zwischen Schmerz und Bewegung enthalten, aber andererseits aus dem angstmotivierten Vermeidungsverhalten resultieren (Pfungsten et al., 1997). Im Rahmen dieser Arbeit wird die Zuordnung zur motivational-affektiven Schmerzdimension betont, da insbesondere die den kognitiven Schemata zugrunde liegenden angstmotivierten Vermeidungsverhaltensweisen im Rahmen der Untersuchung im Vordergrund stehen. In der deutschsprachigen Fragebogenversion, wurden mittels Hauptkomponentenanalyse drei Faktoren ermittelt, die die Einteilung des Fragebogens in drei Skalen begründet: „*Rückenschmerzverursachung durch Arbeit*“, „*Rückenschmerzverursachung durch Aktivität*“ und „*Prognostik bezüglich der Arbeitsfähigkeit*“ (Pfungsten et al., 1997). Der Fragebogen besteht aus 16 Items, mit jeweils sieben Antwortalternativen von 0= „stimmt gar nicht“ bis 6= „stimmt genau“. Als Berechnungsgrundlage für weitere Analysen dienen die Skalensummenwert.

Ein zweiter Bereich der motivational-affektiven Schmerzkomponente wird durch die Skala „*affektive Verstimmung*“ des MPI-D ermittelt (Flor et al. 1990). Diese Skala setzt sich aus drei Items zusammen, wobei das erste Item die „allgemeine Stimmung in der letzten Woche“ auf einer Skala von 0= „äußerst schlecht“ bis 6= „äußerst gut“ erfasst. Die anderen beiden Items erfassen die „Gereiztheit“ und „Anspannung / Ängstlichkeit“ auf einer Skala von 0= „überhaupt nicht“ bis 6= „extrem“.

Zusätzlich wird über die zweite *Globalskala der SES* (Geissner 1996) mit der „*affektiven Schmerzempfindung*“ (bestehend aus 14 Items) ein weiterer Aspekt der motivational-affektiven Schmerzdimension erfasst. Wie auch bei der unter a) erläuterten Skala der SES werden Itemeinschätzungen auf einer vierstufigen Likert-Skala vorgenommen und geschlechts- und altersnormierte T-Werte berechnet.

### **c) kognitiv-evaluative Schmerzkomponente**

Der kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente wird der *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen* (FSS, Flor et al. 1993) zugeordnet. Grundlage dieses Fragebogens sind Studien, in denen ermittelt wurde, dass chronische Schmerzpatienten eher die Überzeugung haben, ihre Schmerzen in einem geringeren Ausmaß kontrollieren zu können (Flor & Turk 1988). Bewertet werden situationsspezifische Kognitionen über 18 Items, die entweder die Schmerzbewältigung unterstützen oder verhindern (Flor et al. 1993). Die schmerzbezogenen Kognitionen werden auf einer sechsstufigen Skala von Skala von 0= „das denke ich fast nie“ bis 5= „das denke ich fast immer“ eingeschätzt. Faktorenanalytisch spiegeln sich diese beiden Aspekte der Schmerzbewältigung in den beiden Dimensionen

„förderliche Selbstinstruktion“ oder „*konstruktives Coping*“ (neun Items) vs. „hinderlichen Selbstinstruktionen“ oder „*Katastrophisieren*“ (ebenfalls neun Items) (Flor 1993). Berechnet wird jeweils der Skalensummenwert.

#### **d) Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen**

Die subjektiven Behinderungseinschätzungen der Schmerzpatienten werden mit der deutschen Version des *Pain Disability Index* (PDI) von Dillmann et al. (1994, englische Originalversion von Pollard 1984) vorgenommen. Auf einer 11-stufigen Ratingskala werden Einschätzungen von 0= „keine Behinderung“ bis 10= „völlige Behinderung“ zu den sieben Bereichen „familiäre und häusliche Verpflichtungen“, „Erholung“, „soziale Aktivitäten“, „Beruf“, „Sexualleben“, „Selbstversorgung“ und „lebensnotwendige Tätigkeiten“ gegeben (Dillmann et al. 1994). Neben der Summe der Einzelitems zur Einschätzung der Behinderung besteht die Möglichkeit der Zuweisung von Prozenträngen zu den Summenwerten, die auf Daten einer Schmerzpopulation basieren (Dillmann et al., 1994).

Zusätzlich zum PDI wird die Behinderungs-/ Beeinträchtigungseinschätzung der Schmerzstichprobe durch zwei Skalen des MPI-D (Flor et al. 1990) „*Beeinträchtigung durch Schmerzen*“, sowie dem „*Gesamtaktivitätsniveau*“ vorgenommen.

Mit dem *Funktionsfragebogen Hannover, Version Rückenschmerz* (FFbH-R), wird eine subjektive Einschätzung der Funktionskapazität bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben und Handlungen vorgenommen (Kohlmann & Raspe, 1996). Da der Fragebogen gleichermaßen für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen als auch mit FMS herangezogen wurde, wurde eine Modifikation der Instruktionen von „Rückenschmerz“ zu „Hauptschmerz“ vorgenommen. Durch die Beantwortung der 12 Items mit jeweils 3 Antwortalternativen von 1= „ja“, über 2= „ja, aber mit Mühe“ bis 3= „nein oder nur mit fremder Hilfe“ wird die individuelle Funktionskapazität der Patienten berechnet. Angegeben werden Summenwerte sowie Prozentrangwerte normiert an einer Patientenstichprobe mit Rückenschmerzen.

#### **e) motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente**

Auf der Ebene der motorisch-verhaltensmäßigen Schmerzkomponente werden die Anzahl der Arztbesuche, sowie das *Schmerzverhalten*, gemessen mit dem *Tübinger Bogen zur Erfassung des Schmerzverhaltens* (TBS, Kerns et al. 1991, Flor 1991) erfasst. In diesem Bogen schätzen die Interviewer das Schmerzverhalten des jeweiligen Probanden bezogen auf den Zeitraum des psychologischen Interviews mit einer Dauer von 60 – 90min mit 11 Items auf einer

dreistufigen Skala von „fast nie“, „manchmal“ und „fast immer“ ein. Den drei Abstufungen sind die Ziffern von 1-3 zugeordnet aus denen ein Summenwert des TBS berechnet wird.

Die Frage nach der *Anzahl der Arztbesuche* ist dem Schmerzfragebogen der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS, 20.07.06) entnommen und bezieht sich auf die letzten 6 Monate („Wie häufig haben Sie in den letzten 6 Monaten wegen Ihrer Schmerzen Ihre/n behandelnde/n Arzt/Ärzte aufgesucht?“).

Ein weiterer motorisch-verhaltensmäßiger Schmerzaspekt stellt die Frage nach den *Arbeitsunfähigkeitstagen* aufgrund von Schmerzen während der letzten 6 Monate dar (CPG, von Korff et al. 1992).

#### **f) soziokulturelle Faktoren des chronischen Schmerzgeschehens**

Dem Bereich „*soziokulturelle Faktoren*“ werden vier Skalen des MPI-D (Flor et al. 1990) zugeordnet: „erlebte Unterstützung“ (Teil 1, Skala 4) mit den drei Fragen zum Ausmaß der Hilfe, Aufmerksamkeit und Sorge des Partners / der Bezugsperson aufgrund von Schmerzen; „*bestrafende Reaktion*“ (Teil 2, Skala 1) mit den Fragen nach gereiztem Verhalten, Ausdruck von Enttäuschung und Ärgerreaktion durch die Bezugsperson; „*zuwendende Reaktion*“ (Teil 2, Skala 2) mit den Fragen nach der Unterstützung durch den Partner u.a. durch die Übernahme von Aufgaben, die Rückfrage bezüglich Unterstützungsmöglichkeit, dem Bringen von Essen und Trinken, das Vorschlagen von Ausruhen oder dem Einschalten von Radio / Fernsehgerät; sowie der „*ablenkenden Reaktion*“ (Teil 2, Skala 3) des Partners, die sich aus Fragen nach Ermunterung zu Aktivitäten, dem Reden zum Ablenken und der Ermutigung zur Arbeit am Hobby zusammensetzt.

**Tabelle 8: Gesamtübersicht über die Variablen des klinischen Schmerzgeschehens. Angegeben sind der Name des Fragebogens mit Autor, die verwendete Skala / das Item der verwendete Skalen-/Itemwert sowie der Range des Wertebereichs.**

Schmerzdimension	Fragebogen	Skala / Item	Verwendeter Wert	Range
<b>Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente</b>	SES (Geissner 1996) Unterskala zu sensorischem Schmerzempfinden	Sensorische Schmerzempfindung	T-Wert	0-100
		Rhythmik	T-Wert	0-100
		lokalen Eindringens	T-Wert	0-100
		Temperatur	T-Wert	0-100
	Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992)	Aktuelle Schmerzintensität	Rohwert	0-10
		Größte Schmerzintensität	Rohwert	0-10
	MPI-D (Flor et al. 1990)	Durchschnittliche Schmerzintensität	Rohwert	0-10
Aktuelle Schmerzintensität		Rohwert	0-6	
durchschnittliche Schmerzintensität		Rohwert	0-6	
<b>Motivational-affektive Schmerzkomponente</b>	FABQ (Pfungsten et al. 1997)	Verursachung durch Arbeit	Summenwert	0-36
		Verursachung durch Aktivität	Summenwert	0-30
		Prognostik bzgl. Arbeitsfähigkeit	Summenwert	0-30
	MPI-D (Flor et al. 1990)	Affektive Verstimmung	Mittelwert	0-6
		SES (Geissner 1996)	Affektive Schmerzempfindung	T-Wert
<b>Kognitiv-evaluative Schmerzkomponente</b>	FSS (Flor et al. 1993)	konstruktives Coping	Summenwert	0-45
		Katastrophisieren	Summenwert	0-45
<b>Behinderung / Beeinträchtigung durch Schmerzen</b>	PDI (Dillmann et al. 1994)	Gesamtscore des PDI	Prozentrang und Summenwert	0-100 / 0-70
	MPI-D (Flor et al. 1990)	Beeinträchtigung durch Schmerzen	Mittelwert	0-6
		Gesamtaktivitätsniveau	Mittelwert	0-6
	FFbH-R (Kohlmann & Raspe, 1996)	Gesamtscore des FFbH	Prozentrang und Summenwert	0-100 / 12-36
<b>Motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente</b>	TBS (Kerns et al. 1991, Flor 1991)	Gesamtscore des TBS	Summenwert	1-33
	Schmerzfragebogen DGSS (DGSS, 20.07.06)	Anzahl der Arztbesuche	Rohwert	
	Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992)	Arbeitsunfähigkeitstagen wg. Schmerzen (letzten 6 Monate)	Rohwert	
<b>Soziokulturelle Faktoren</b>	MPI-D (Flor et al. 1990)	Erlebte Unterstützung	Mittelwert	0-6
		Bestrafende Reaktion	Mittelwert	0-6
		Ablenkende Reaktion	Mittelwert	0-6

### g) **Mehrdimensionale Schmerzmaße**

#### *Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992)*

Der Chronic Pain Grade (CPG, von Korff et al. 1992) stellt eine bereichsübergreifende Chronifizierungseinschätzung dar, die sich aus unterschiedlichen Ebenen des chronischen Schmerzgeschehens zusammensetzt: Neben Fragen zum sensorisch-diskriminativen Bereich (aktuelle, stärkste und durchschnittliche Schmerzintensität, die letzten beiden bezogen auf die letzten sechs Monate), werden Aspekte der Behinderung bzw. Beeinträchtigung durch Schmerzen während der letzten sechs Monate abgefragt. Inhaltlich beziehen sich diese drei Fragen auf die Schmerzbeeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten, bei der Teilnahme an Familien- oder Freizeitaktivitäten und bei der Verrichtung von Haushalts- oder Alltagsarbeit. Die Einschätzung wird auf einer 11-stufigen Skala von 0= „keine Beeinträchtigung“ bis 10= „ich war außerstande etwas zu tun“ vorgenommen. Zusätzlich wird noch die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund von Schmerzen während der letzten 6 Monate abgefragt. Aus diesen Informationen wird eine 4-stufige hierarchische Chronifizierungsgradeinschätzung vorgenommen, wobei Patienten mit niedriger Behinderung und niedriger Schmerzintensität dem Chronifizierungsgrad I zugeordnet werden, Probanden mit hoher Behinderung und hoher Schmerzintensität Grad II, Personen mit hoher Behinderung und moderater Beeinträchtigung Grad III und Grad IV setzt sich aus Personen mit hoher Behinderung und schwerer Beeinträchtigung zusammen (von Korff et al. 1992).

#### *Cluster Multidimensional Pain Inventory*

Neben der Analyse der Einzelskalen wird entsprechend der Studien von Turk und Rudy (1987) eine Zuordnung des MPI-Skalenprofils zu Patientenclustern vorgenommen. Über partitionierende Clusteranalysen wird die Zuordnung zu drei distinkten Patientenprofilen ermittelt, die inhaltlich folgendermaßen bezeichnet bzw. beschrieben werden (siehe Turk et al. 1996): 1) Patienten der Gruppe „*Dysfunctional*“ (*DYS*) zeichnen sich u.a. durch hohe Schmerzlevel, hohe Beeinträchtigung, hohen emotionalen Stress und funktionelle Einschränkungen aus. 2) Patienten der Gruppe „*Interpersonally Distressed*“ (*ID*) sind gekennzeichnet durch einen niedrigen Level an sozialer und persönlicher Unterstützung. 3) Die Gruppe der „*Adaptive Copers*“ (*AC*) geben geringe Schmerzlevel und geringe funktionelle Beeinträchtigungen und wenig emotionales Stresserleben an (Turk et al. 1996). Bei dieser Clusteranalyse werden alle Skalen des MPI aus den drei Teilen des Fragebogens herangezogen. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die jeweiligen Teile und deren zugehörige Skalen. Im Rahmen der Auswertung werden die mittleren Summenwerte pro Skala berechnet.

**Tabelle 9: Übersicht über die Fragebogenteile und zugehörigen Skalen des MPI (Flor et al. 1990).**

Fragebogenteil (Anzahl Items)	Skalen
<b>1. Aussagen zum Schmerzerleben (22)</b>	Schmerzstärke Beeinträchtigung durch den Schmerz affektive Verstimmung Lebenskontrolle erlebte Unterstützung
<b>2. Reaktionen von Bezugspersonen (11)</b>	Strafende Zuwendende ablenkende Reaktionen
<b>3. Aktivitäten (18)</b>	soziale und Freizeitaktivitäten haushaltsbezogene Aktivitäten Aktivitäten außerhalb d. Wohnbereichs

Flor et al. (1990) ordnen diesen Fragebogen der psychosozialen Dimension des Schmerzgeschehens zu. Entsprechend der in dieser Arbeit vorgenommenen Einteilung der verschiedenen Ebenen der Schmerzdiagnostik, wurde eine Aufgliederung in die jeweiligen Einzelaspekte des psychosozialen Schmerzgeschehens vorgenommen und daher eine differenziertere Zuordnung der Skalen zu unterschiedlichen Schmerzdimensionen vorgestellt.

#### **h) Schmerzchronifizierung**

Ein weiterer vom CPG (von Korff et al. 1992) zu unterscheidender Chronifizierungsparameter wird mit der Frage nach der Schmerzdauer in Monaten erfasst.

#### **4.4.3 Experimentelle Schmerzmaße**

Da bereits in Kapitel 4.3.4 eine ausführliche Erläuterung der psychophysikalischen Parameter im Rahmen der Vorstellung der experimentellen Prozedur vorgenommen wurde, werden die zur weiteren Auswertung herangezogenen Parameter sowie ihre Berechnungsgrundlagen in den nächsten Abschnitten lediglich kurz zusammengefasst. Aufgrund von Befunden u.a. bei Klossika (2007) bezüglich der Unabhängigkeit der Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$  von der absoluten Reiztemperatur werden in der folgenden Analyse die Parameter unabhängig von der Ausgangstemperatur ausgewertet.

#### **Schmerzschnellen: $PT_{lim}$ , $PT_{adj}$ , $PT_{ton}$**

Insgesamt werden als Messgrößen aus dem Bereich der psychophysikalischen Schwellenmaße drei Parameter zur weiteren Analyse ausgewählt: Es handelt sich dabei um die phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$ , die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  sowie die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$ .

Die phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  setzt sich aus dem Mittelwert der Temperatur aus fünf Durchgängen zusammen, bei der die Einschätzung einer „grade eben schmerzhaften“ Temperaturwahrnehmung durch Tastendruck erzeugt wird. Die Rate der Temperaturänderung betrug  $0.7^{\circ}C/s$ , bei einer Ausgangstemperatur von  $40^{\circ}C$ .

Die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  ist die Temperatur, die die Studienteilnehmer selbst als „grade eben schmerzhaft“ durch Erhöhung der Thermoden-temperatur über einen Tastendruck einstellen. Ausgangstemperatur ist in diesem Fall wie auch bei  $PT_{lim}$  die Temperatur von  $40^{\circ}C$ . Die Temperatur des letzten von drei Durchgängen wird als  $PT_{adj}$  festgehalten.

Die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  wird in Verbindung mit den drei Durchgängen zur Ermittlung der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  von den Studienteilnehmern hergestellt. Nach jedem der drei Durchgänge folgt auf ein Merkintervall von 5 Sekunden ein tonisches Stimulationsintervall von 30s (mit objektiv gleich bleibender Temperatur), in dessen Anschluss die Teilnehmer die Aufgabe haben, die Temperatur wieder auf die Höhe des Merkintervals einzustellen. Der Mittelwert der neu eingestellten Temperatur ( $PT_{adj}$  minus  $\Delta T$ ) über die drei Durchgänge wird als  $PT_{ton}$  bezeichnet.

### **Sensibilisierungsparameter: $\Delta S$ , $\Delta T$ ( $\Delta S_{level}$ , $\Delta S_{slope}$ , $\Delta T_{level}$ , $\Delta T_{slope}$ )**

Die in dieser Arbeit verwendeten Sensibilisierungsparameter basieren auf Daten der Dualen Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl 1996; Kleinböhl et al. 1999), bei der in pseudo-randomisierter Folge fünf überschwellige und drei unterschwellige Reize um die Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  während eines Intervalls von 30s appliziert wurden. Festreiz vier entsprach der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  (siehe Kapitel 4.3.4).

Wie in der Übersicht zur experimentellen Schmerzwahrnehmungsprozedur vorgestellt (siehe Kapitel 4.3.4) wird bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur die subjektiv wahrgenommene Temperaturänderung nach einem Intervall von 30s auf zwei Wegen erfasst:

Im ersten Schritt werden die Richtung und das Ausmaß des subjektiv wahrgenommenen Temperaturunterschieds auf einer visuell dargestellten Temperaturskala durch Balkenbewegung (gesteuert durch Tastendruck des Probanden) angegeben ( $\Delta S$ ). Im zweiten Schritt soll die zum Merkintervall eingepögte Temperatur wieder eingestellt werden ( $\Delta T$ = Differenz zwischen neu eingestellter Temperatur „T2“ minus Ausgangstemperatur „T1“).

In die nachfolgenden Berechnungen gehen die Mittelwerte von  $\Delta S$  und  $\Delta T$ , die jeweils zu den neun Festreizstufen eingestellt wurden, ein. Zusätzlich beschreiben die Variablen  $\Delta S_{level}$  und  $\Delta S_{slope}$  bzw. analog  $\Delta T_{level}$  und  $\Delta T_{slope}$  den Y-Achsenabschnitt („level“) sowie den Steigungs-

koeffizienten („slope“) der Regressionsgeraden, die über die  $\Delta S / \Delta T$  der neun Festreizstufen berechnet wurden.

Dabei sind beide Maße  $\Delta S$  und  $\Delta T$  gegenläufig, d.h. bei zunehmender Empfindlichkeitssteigerung auf tonische Reizung müssen die Probanden die Temperatur zur Herstellung von T1 herunterregeln, d.h.  $\Delta T$  wird negativ und gleichzeitig wird  $\Delta S$  positiv, da der subjektiv wahrgenommene Temperaturanstieg bei Sensibilisierung durch  $\Delta S$  eingestellt wird. Umgekehrt weisen negative  $\Delta S$ -Werte auf Adaptation hin und gehen mit positiven  $\Delta T$ -Werten einher. Weitere Charakteristika der Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$  und  $\Delta T$  ergeben sich durch die Art der Erfassung: Während  $\Delta S$  als explizites Sensibilisierungsmaß zu bezeichnen ist, wird  $\Delta T$  auch als implizites Sensibilisierungsmaß charakterisiert. Es wird davon ausgegangen, dass im Gegensatz zu  $\Delta T$  zur Festlegung von  $\Delta S$  aufgrund des geforderten bewussten sprachgebundenen Wahrnehmungsurteils komplexere kognitive und affektive zerebrale Prozesse ablaufen.

#### 4.4.4 Parameter somatischer Komorbidität

Mit dem *Gießener Beschwerdebogen* (GBB, Brähler & Scheer, 1995) werden über Selbstbeurteilungsfragen körperliche Beschwerden, die vier somatischen Beschwerdebereichen zugeordnet werden (unspezifische Erschöpfung, Magenbeschwerden, Herz-Kreislaufbeschwerden und Gliederschmerzen), erfasst. Der Gesamtscore aus allen vier Skalen bildet den Gesamtbeschwerdedruck. Zielsetzung ist die Erfassung von körperlichen Missempfindungen in den verschiedenen Körperregionen (Brähler & Scheer, 1995). Die verwendete Kurzform des GBB umfasst 24 Items. Die Beantwortung wird auf einer fünfstufigen Skala eingeschätzt (0= „nicht“, 1= „kaum“, 2= „einigermaßen“, 3= „erheblich“, 4= „stark“). Die Fragebogenscores bestehen aus alters- und geschlechtsspezifischen Prozentrangwerten normiert an der Allgemeinbevölkerung.

Der *Fragebogen zu funktionellen Magen-Darmerkrankungen* (FGID, Herschbach 1993) erfasst in der deutschen Fassung die „Research Diagnostic Questions for Functional Gastrointestinal Disorders“ (vgl. Drossman et al. 1990; Drossman 1994). Mit Hilfe der in diesem Fragebogen erhobenen Kriterien, „(...) kann eine Fragebogen-Diagnose funktioneller Magen-Darm-Störungen gestellt werden.“ (Hornberger 2003, S. 98). Auf der Basis des FGID können nach Angaben von Herschbach (1993) die (Verdachts-) Diagnosen „Reizmagen“ sowie „Reizdarm“ bzw. „Irritable Bowel Syndrome“ gestellt werden. Ausschlusskriterien der Diagnose Reizmagen sind das Vorliegen von Schmerzen im Oberbauch als Folge von Milch-

genuss sowie die Diagnose Reizdarm. Ausschlusskriterien des Irritable Bowel Syndromes sind fehlende Angaben zu Veränderungen der Beschwerden durch den Stuhlgang sowie Blut im Stuhlgang. Zusätzlich können die Diagnosen „Reizmagen“ und „Reizdarm“ nicht gestellt werden, wenn eine medizinische Diagnose vorliegt, durch die die Symptome über einen medizinischen Krankheitsfaktor erklärt werden können.

Der ausgewählte Fragebogenteil besteht aus insgesamt 23 Items, die „ (...) gezielt die Symptome einer funktionellen Magen-Darm-Erkrankung sowie das zugehörige Inanspruchnahme- und Medikamenteneinnahmeverhalten abfragen“ (Hornberger 2003, S. 98).

Der *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand* von Bullinger & Kirchberger (1998) erfasst auf 8 Dimensionen mit 36 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. die subjektiv wahrgenommene Gesundheit unabhängig von dem Gesundheitszustand der Studienteilnehmer. Die standardisierte „*körperliche Summenskala*“ (bestehend aus 22 Items) setzt sich aus den Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zusammen. Die Antwortalternativen der 22 Items der körperlichen Summenskala bestehen aus binären „ja“ / „nein“ Antwortkategorien (bei vier Fragen), aus dreistufigen Antwortkategorien (zehn Items), aus sechsstufigen Antwortkategorien (ein Item) als auch aus Fragen mit fünfstufigen Antwortalternativen (sieben Items). Hohe Ausprägungen auf dieser Skala gehen mit einer guten körperlichen bzw. psychischen Gesundheit einher.

#### **4.4.5 Parameter psychischer Komorbidität**

Die *Trait-Ängstlichkeit* wird mit der deutschen Version des State-Trait-Anxiety Inventory (*STAI*) erfasst (Laux et al. 1981, englische Originalfassung: Spielberger et al. 1970). Von den beiden möglichen Skalen des STAI, von der eine die aktuelle Zustandsangst (*STAI-X1*, State-Version) und die zweite die Persönlichkeitsdisposition (*STAI-X2*, Trait-Version) erfasst, wird lediglich die zweite in die aktuelle Untersuchung aufgenommen. Der angewendete Fragebogenteil besteht aus 20 vierstufigen Items mit den Ausprägungen 1 („fast nie“) bis 4 („fast immer“). Ein alters- und geschlechtsnormierter Summenscore gibt die Trait-Ängstlichkeit der Personen an.

Die *depressive Symptomatik* wird mit der Allgemeinen Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1995), der deutschsprachigen Version der CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977) ermittelt. Der Fragebogen erfasst über 20 Items depressive Symptome wie Erschöpfung oder Hoffnungslosigkeit während der letzten sieben Tage. Die Antwortalternativen reichen von 0= „selten“ über 1= „manchmal“ und 2= „öfters“ bis hin zu

3=„meistens“. Ebenso wie im STAI-X2 werden geschlechts- und alternormierte Prozentrangwerte ermittelt. Mit Hilfe der ADS kann zwar keine Diagnose auf Störungsebenen nach DSM-IV gestellt werden; allerdings weisen die Autoren auf Studien hin, nach denen bei einem Summenscore von >23 die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Depression erhöht ist (Hautzinger & Bailer, 1995).

Die *standardisierte psychische Summenskala des SF-36* (Bullinger & Kirchberger 1998) besteht aus den Subskalen „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“. Die Antwortalternativen der 14 Items verteilen sich auf binäre „ja“ / „nein“ Antwortkategorien (bei drei Fragen), auf sechsstufige Antwortkategorien (neun Items) als auch auf Fragen mit fünfstufigen Antwortalternativen (zwei Items). Hohe Ausprägungen auf dieser Skala gehen mit guter psychischer Gesundheit einher.

#### **4.4.6 Beanspruchungsmaß**

Der Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB) „(...) wurde entwickelt, um die subjektiv erlebte Beanspruchung mit kurzen Retestintervallen zu erfassen“ (Müller & Basler, 1993, S. 8). Der Fragebogen besteht aus sechs Items, die bipolar formuliert sind, d.h. jeweils zwei polar angeordnete negative und positive Adjektive stehen sich pro Item gegenüber. Die Einschätzung der aktuellen Beanspruchung wird auf einer sechsstufigen Ratingskala mit den Abstufungen „sehr“, „ziemlich“, „eher“ für jeden Itempol vorgenommen. Der KAB wird in der vorliegenden Studie über sieben Tage viermal täglich erhoben.

## 4.5 Design

Die Besonderheit dieser Studie besteht in ihrem explorativen multifaktoriellen Ansatz, der sich auch im Design widerspiegelt. Dadurch sind die jeweiligen Einfluss- und Messgrößen wie auch schon bei der Darstellung der Fragestellungen ersichtlich, nicht ausschließlich der Seite der Prädiktoren oder Kriterien zuzuordnen, sondern gehen in Abhängigkeit von der Zielsetzung in unterschiedlicher Weise in die Berechnungen ein.

Insgesamt lassen sich drei Studienstränge abgrenzen, die unterschiedlichen Designtypen zuzuordnen sind: Während die Maße des experimentellen Schmerzgeschehens über ein experimentelles Design erhoben wurden (siehe Tabelle 10), sind die Daten des klinischen Schmerzgeschehens sowie die der Cortisolmessung im Rahmen einer quasi-experimentellen Felduntersuchung erfasst worden.

**Tabelle 10: Übersicht über Designzellen zur Ermittlung psychophysikalischer Kennwerte sowie der Kennwerte der Dualen Sensibilisierungsprozedur.**

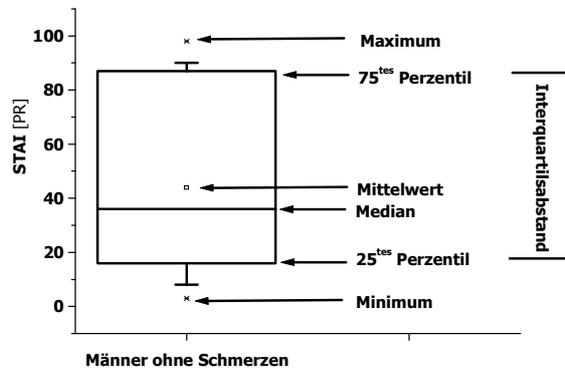
	AV: thermo-nozizeptive Schwellen			AV: Sensibilisierungsmaße	
	PT <sub>lim</sub>	PT <sub>adj</sub>	PT <sub>ton</sub>	$\Delta T$	$\Delta S$
Faktor 3: Reizstufe (Messwiederholungsfaktor)				1-9	1-9
Faktor 2: Geschlecht	M / F	M / F	M / F	M / F	M / F
Faktor 1: Stichprobe FMS URS KON					

Abk.: M= Männer, F= Frauen, AV= abhängige Variable, FMS= Patienten mit Fibromyalgie, URS= Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen, KON= gesunde Kontrollpersonen, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle,  $\Delta T$ = Sensibilisierungsmaß delta T,  $\Delta S$ = Sensibilisierungsmaß delta S.

## 4.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Alle Auswertungen werden mit dem Softwarepaket „Statistical Analytic System“ (SAS) 9.1 vorgenommen. Das Signifikanzniveau der durchgeführten Tests liegt, soweit nicht anders angegeben bei  $\alpha = 0.05$ , wobei aufgrund des explorativen Charakters der Studie und der geringen Stichprobengröße in den einzelnen Gruppen immer auch Ergebnisse bzw. deren Wahrscheinlichkeiten ab einem Signifikanzniveau von  $\alpha \leq 0.1$  angegeben sind. Ebenfalls aufgrund der geringen Stichprobengröße und aufgrund der Schiefe der Verteilungen, werden soweit möglich für sämtliche Analysen nonparametrische Verfahren verwendet und bei der

Datenbeschreibung Median (MD) und Interquartilsabstand (IQA) angegeben. Die Darstellung der Datenverteilung über Boxplots zeigt am Beispiel der Verteilung der Ängstlichkeit bei männlichen Kontrollpersonen die im Boxplot dargestellten deskriptiven Kennwerte (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Deskriptive Kennwerte, die in den Boxplots der vorliegenden Arbeit dargestellt werden.**

Bei der Durchführung von Mixed Model-Analysen sowie von (hierarchischen) Regressionsanalysen werden logarithmierte (Logarithmus Naturalis) Cortisolwerte herangezogen, um eine Annäherung der Verteilung an eine Normalverteilung zu erreichen.

Die Berechnung der Effektstärken für statistisch signifikante Vergleiche bzw. für Vergleiche mit  $p \leq 0.1$  erfolgt über das Effektgrößenmaß  $d$  nach Cohen (1988, siehe Berechnungsformel), wobei 0.2 als kleiner Effekt, 0.5 als mittlerer und 0.8 als großer Effekt eingestuft wird (Cohen 1988):

$$d = \frac{(MW_1 - MW_2)}{\sqrt{[(N_1 - 1) * SD_1^2 + (N_2 - 1) * SD_2^2] / ((N_1 - 1) + (N_2 - 1))}}$$

$N_1$  = Stichprobengröße Gruppe 1

$N_2$  = Stichprobengröße Gruppe 2

$SD_1$  = Standardabweichung Gruppe 1

$SD_2$  = Standardabweichung Gruppe 2

$MW_1$  = Mittelwert Gruppe 1

$MW_2$  = Mittelwert Gruppe 2

#### 4.6.1 Güte der Cortisol­daten

Die Analyse der Zeitabhängigkeit der Ausprägung der Cortisol­daten wird ohne Log-Transformation vorgenommen. Dadurch soll gewährleistet werden, dass potentiellen Verzerrungen der Daten durch variable Echtzeitprobenentnahmen nicht durch Verteilungskorrekturen verfälscht werden. Für die Analyse der Zusammenhänge der Cortisol­daten mit Parametern des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens werden verteilungsfreie Analysemethoden herangezogen, so dass auch an dieser Stelle auf eine Transformation der Cortisol­daten verzichtet wird.

#### Vorbereitung Cortisol­daten

Als statistische Verfahren zur Ermittlung von Cortisolausreißerwerten werden drei Ausreißerdefinitions­kriterien herangezogen:

- Cortisolausreißerdefinition in Anlehnung an Broderick et al. (2004):  
 $[C_{MW} + 4 \cdot C_{SD}]$  bzw.  $[C_{MW} - 4 \cdot C_{SD}]$
- Ausreißerdefinition nach Laurikkala et al. (2000) und Swallow und Kianifard (1996):  
 $[C_{Q3} + C_{IQA} \cdot 3]$  bzw.  $[C_{Q1} - C_{IQA} \cdot 3]$
- Ausreißerdefinition nach Rousseeuw et al. (1999):  
 $[C_{MD} + 4 \cdot (C_{Q3} - C_{MD})]$  bzw.  $[C_{MD} + 4 \cdot (C_{Q1} - C_{MD})]$

Abk.:  $C_x$ = Cortisolwert in [nmol/l], MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQA= Interquartilsabstand, Md= Median, Q1= 1. Quartil, Q3= 3. Quartil

Die Analyse der Verteilung der Cortisol-Ausreißerwerte auf die jeweiligen Probandenmerkmale (Alter, Geschlecht, Stichprobenzugehörigkeit), Tage und Zeiten der Probenentnahme und Höhe der Cortisolwerte erfolgt auf deskriptivem Niveau. Mittels des nonparametrischen Kruskal-Wallis H-Test (Kruskal & Wallis 1952) wird ein Vergleich zwischen Personen mit Cortisol-Ausreißerwerten versus der Personengruppe ohne Ausreißerwerte im Hinblick auf die Variablen „Dauer der Schmerzen“, „Ängstlichkeit“, „Depressivität“, „körperliche Beschwerden“ und „allgemeines Gesundheitsbefinden“ vorgenommen. Die Einzelkontraste zwischen jeweils zwei Gruppen werden mit dem Mann-Whitney U-Test berechnet (Mann & Whitney 1947).

Neben ausführlichen deskriptiven Analysen und Häufigkeitsverteilungen zu den einzelnen Fragestellungen, mit Darstellung von Stichprobengröße, Mittelwert, Standardabweichung, Median und ggf. Schiefe, Exzess und Range der Verteilung als Parameter deskriptiver Analysen (Prozedur UNIVARIATE in SAS), werden folgende nonparametrische Testverfahren eingesetzt:

### **Häufigkeitsanalysen**

Mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests wird eine Analyse der Verteilung fehlende Cortisolwerte vs. nicht fehlender Cortisolwerte jeweils für die sieben Tage an jeweils fünf Messzeitpunkten für beide Geschlechtsgruppen und die drei Stichprobengruppen (URS, FMS, KON) vorgenommen. Die vorliegenden Daten werden bei Auswertung mit dem Chi<sup>2</sup>-Test als nominalskalierte Daten behandelt (Bortz 2005; Prozedur in SAS: FREQ, mit Zusatz /CHISQ). Für die Analyse der Häufigkeitsverteilungen von 2\*2 Tabellen wie z.B. bei der Analyse der Verteilung fehlender Werte auf beide Geschlechtergruppen wird der Fisher's Exakt Test mit zweiseitiger Signifikanzprüfung herangezogen (Prozedur in SAS: FREQ, mit Zusatz /EXACT).

Ebenfalls über Chi<sup>2</sup>-Tests wird die Verteilung der Wochentage als auch die Verteilung der Art der Arbeitsschicht zu den Entnahmetagen der Cortisolwerte überprüft.

### **Zusammenhangsanalysen**

Über Spearman Rangkorrelation wird der Zusammenhang zwischen Alter und der Anzahl der Missing Values ermittelt (Prozedur SAS: CORR / SPEARMAN). Ebenfalls über Rangkorrelationen erfolgt die Zusammenhangsanalyse der Aufwachzeit mit der Cortisol-Morgenreaktion, der Cortisol-Morgenreaktion mit dem Zeitabstand zwischen erster und zweiter Messung und der relativen Probenentnahmezeit mit dem jeweiligen Cortisolwert.

Weiterhin werden mit diesem Verfahren Zusammenhänge zwischen den Cortisolwerten des jeweiligen Messzeitpunkts und der Aufwachzeitkategorie sowie zwischen der Cortisol-Morgenreaktion und der jeweiligen Aufwachzeitkategorie berechnet.

### **Messwiederholungsanalysen**

Repeated Measurement Analysen (Mixed Model) werden als ergänzende inferenzstatistische Methode zur Beantwortung der Frage des Einfluss von Messtag, Messzeitpunkt und Stichprobenzugehörigkeit auf die Verteilung fehlender Cortisolwerte herangezogen. Außerdem werden über Mixed Model Analyse folgende Fragestellungen im Zusammenhang mit der Cortisolprobenentnahme überprüft:

- Einfluss von Stichproben- und Tageszugehörigkeit auf die Zeiten der Probenentnahme (dabei u.a. speziell auf die Aufwachzeit)
- Einfluss der Entnahmezeit der Cortisolprobe auf die Ausprägung der Cortisolwerte
- Einfluss des Zeitabstands zwischen erster und zweiter Messung am Tag auf die Höhe der Cortisol-Morgenreaktion
- Einfluss von Stichprobenzugehörigkeit, Tag und der relativen Zeit der Probenentnahme auf den Cortisolwert

- Einfluss der Faktoren Geschlecht, Tag und Messung auf die Ausprägung der Cortisolwerte (getrennt für die drei Stichprobengruppen)
- Einfluss der Faktoren Alter, Tag und Messung auf die Ausprägung der Cortisolwerte (getrennt für die drei Stichprobengruppen)
- Einfluss der Faktoren Arbeitszeit und Messung auf die Ausprägung der Cortisolwerte (getrennt für die drei Stichprobengruppen)
- Einfluss der Faktoren Wochentag bzw. Wochentags-Kategorie und Messung auf die Ausprägung der Cortisolwerte (getrennt für die drei Stichprobengruppen)
- Einfluss der Faktoren Arbeitszeit-Wochentagskategorie und Messung auf die Ausprägung der Cortisolwerte (getrennt für die drei Stichprobengruppen)
- Einfluss von Messung, Tag und Stichprobengruppe auf den Beanspruchungsverlauf
- Einfluss der Beanspruchung auf die Cortisolausprägung pro Tag, Messzeitpunkt und Stichprobengruppe

Die Umsetzung dieser Berechnungen erfolgt mit der SAS – Prozedur MIXED mit der Option REPEATED.

### **Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC)**

Aufgrund von Defiziten hinsichtlich der Aussagekraft von Korrelationskoeffizienten zur Beurteilung der Stabilität (vergleiche Kapitel 2.6.3) wird die Stabilität der Cortisol-Einzelwerte sowie der Cortisolparameter über die sieben Erhebungstage mit Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC= Intraclass-Correlation-Coefficients) berechnet (Shrout & Fleiss 1979). Der ICC gibt als Reliabilitätsmaß das Verhältnis der Varianz innerhalb der Person zur Gesamtvarianz an (Shrout & Fleiss 1979). Von den insgesamt sechs von Shrout und Fleiss (1979) eingeführten ICC-Maßen, wird in dieser Arbeit der ICC (1,1) ausgewählt (vergleiche Vorgehen Bernhardt 2007). Dieser basiert auf der Annahme, dass jede Zielgröße (d.h. Cortisolparameter bzw. Einzelwerte) durch multiple Beurteiler (d.h. Tage) eingeschätzt wird, wobei die Beurteilungen zufällig den Zielgrößen zugeordnet werden und jede Zielgröße die gleiche Anzahl von Beurteilungen erhält. Die Ermittlung des ICC (1,1) erfolgt nach folgender Berechnung (Bartko 1966; Shrout & Fleiss 1979):

$$[VZP - VIP] / [VZP + (k-1) * VIP]$$

Abk.: VZP= Varianz zwischen Personen; VIP= Varianz innerhalb Personen; k= Anzahl Beurteiler bzw. in dieser Arbeit „Tage“.

Das zugrunde liegende Modell der ICC (1,1) ist die one-way ANOVA. In dieser Arbeit gehen die Tage als Messfehler in das Modell ein und die Cortisol-Einzelwerte bzw. Cortisolparameter werden als Random-Effekte eingestuft.

Die Interpretation der ICC (1,1) kann analog des Vorgehens bei der Interpretation von Korrelationskoeffizienten erfolgen (Bartko 1966). Demnach werden entsprechend der Klassifikation von Guilford (1954) Korrelationskoeffizienten folgendermaßen interpretiert:

$r \leq 0.20$ : schwacher, geringfügiger Zusammenhang; 0.20 – 0.40: niedriger erfassbarer Zusammenhang; 0.40 – 0.70: moderater substantieller Zusammenhang; 0.70 – 0.90: hoher beachtlicher Zusammenhang; 0.90 – 1.0: sehr hoher Zusammenhang.

#### **4.6.2 Vergleich der Cortisolparameter zwischen den Stichproben**

Wie bei der Analyse der Güte der Cortisolparameter werden als Grundlage der Vergleiche der Cortisolparameter zwischen den Stichproben auf deskriptiver Ebene Stichprobengröße, Mittelwert, Standardabweichung, Median, und Interquartilsabstand berichtet (Prozedur UNIVARIATE in SAS). Die Vergleiche der Cortisolparameter werden über Messwiederholungsanalysen (Mixed Model, SAS, Prozedur MIXED - REPEATED) unter Berücksichtigung der Faktoren Geschlecht, Stichprobe und Tag bzw. für die Vergleiche der Cortisolparameter gemittelt über sieben Tage unter Berücksichtigung der Faktoren Stichprobe und Geschlecht durchgeführt.

Die Vergleiche der Cortisol-Einzelwerte zwischen den Stichproben werden ebenfalls über Mixed Model Analysen unter Berücksichtigung der Faktoren Tag (und Geschlechtszugehörigkeit) jeweils pro Messzeitpunkt vorgenommen.

#### **4.6.3 Klinische und experimentelle Schmerzmaße**

##### **Gruppenvergleiche und Zusammenhangsanalysen**

Die Beschreibung der klinischen und experimentellen Schmerzparameter und Komorbiditätsmaße werden für die Stichproben zusätzlich getrennt nach Geschlechtszugehörigkeit vorgenommen. Auf deskriptivem Niveau werden Stichprobengröße (N), Median (MD), und Interquartilsabstand (IQA) angegeben.

Der Vergleich der Unterschiede der Merkmalsausprägungen zwischen den Gruppen wird mittels des nonparametrischen Kruskal-Wallis-Test (Kruskal & Wallis 1952) als Overall-Test durchgeführt. Zusätzlich wird über den Wilcoxon Two-Sample Exact Test für Paarvergleiche die Prüfung der Einzelkontraste durchgeführt. Es wird dabei jeweils eine einseitige Testung der Einzelkontraste vorgenommen (SAS-Prozedur: PROC NPAR1WAY, WILCOXON).

Für die kategoriale Variable „Chronizität“ wird die Verteilung auf die Merkmalsgruppen mittels Häufigkeitsanalysen vorgenommen. Der Vergleich der Häufigkeitsverteilung auf die vier möglichen Chronizitätsgrade (von Korff et al. 1992) wird mittels  $\chi^2$ -Test untersucht.

Die Analyse der Zusammenhänge der klinischen Schmerzmaße und der experimentellen Schmerzmaße in den jeweiligen Stichproben wird mittels Spearman-Rangkorrelation vorgenommen. Gleiches gilt für die Korrelation zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen.

Eine inhaltliche Interpretation der Zusammenhänge zwischen klinischen Schmerzmaßen und den Parametern der Schmerzsensibilisierung  $\Delta S$  bzw.  $\Delta T$  „Level“ und „Slope“ kann vor allem bei signifikanten Korrelationen mit dem Steigungswert der Geraden vorgenommen werden. Eine Korrelation mit dem Level-Maß, d.h. dem Y-Achsenabschnitt erlaubt alleine noch keine Schlussfolgerung im Hinblick auf eine mögliche Sensibilisierung oder Habituation. Die Veranschaulichung bedeutsamer Zusammenhänge wird im Einzelfall über die Darstellung der Sensibilisierungsgeraden getrennt für klinische Schmerzmaße mit hoher versus niedriger Ausprägung (Mediansplit) vorgenommen.

### **Messwiederholungsanalysen**

Der Einfluss von Stichprobenzugehörigkeit (unter Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit) und Reizstufe auf die Ausprägung der Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$  werden mit Repeated Measurement Analysen (Mixed Model Analyse) untersucht. Zusätzlich ermöglicht die Durchführung linearer Regressionsanalysen mit dem Kriterium  $\Delta T$  bzw.  $\Delta S$  und dem Prädiktor „relative Reiztemperatur“ die Darstellung des Sensibilisierungsgradienten im Verlauf tonischer Hitzereizung.

### **Multiple hierarchische Regressionsmodelle**

Anstelle einer simultanen Regressionsanalyse wird eine hierarchische Regressionsanalyse durchgeführt, um den inkrementellen Vorhersagebeitrag der einzelnen Schmerzkomponenten zu ermitteln und dem theoretische Modell Rechnung zu tragen, nach dem z.B. die einzelnen Komponenten des klinischen Schmerzgeschehens sich in ihrem inkrementellen Vorhersagebeitrag für die Parameter des experimentellen Schmerzes unterscheiden. Umgekehrt dienen experimentelle Schmerzmaße im hierarchischen Modell als Prädiktoren für die beiden multidimensionalen Schmerzmaße „CPG“ (von Korff et al. 1992), und „MPI-Cluster“ (Turk et al. 1996).

Die hierarchischen Regressionsmodelle zur Vorhersage ausgewählter Schmerzparameter werden bei Patienten mit URS sowohl ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit

als auch mit Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit durchgeführt, um trotz der kleinen Stichprobengröße den von der Gesamtstichprobe abweichenden Ergebnissen in den Geschlechtergruppen Rechnung zu tragen.

Exemplarisch wird im Folgenden die Reihenfolge der Schmerzdimensionen dargestellt, aus denen sukzessive Prädiktoren zur Vorhersage von Kriterien des experimentellen Schmerzgeschehens in die Regressionsgleichung aufgenommen werden:

Zunächst Variablen aus dem Bereich der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente, anschließend aus dem Bereich der motivational-affektiven Schmerzkomponente und der kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente, der Dimension „Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen“, sowie Variablen aus den Dimensionen „motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente“ und „soziokulturelle Faktoren“. Die Reihenfolge der Bereiche, mit der die Prädiktoren in die Regressionsgleichung eingehen, ist durch die theoretischen Vorannahmen festgelegt, nach der besonders spezifische Aspekte für die Indexstörung „Schmerz“ zuerst in die Gleichung aufgenommen werden. Dabei werden im Rahmen des explorativen Untersuchungsdesigns die einzelnen Variablen auf der Grundlage von Voranalysen ausgewählt.

Insgesamt muss bei der Anwendung dieser Analyseverfahren der explorative Charakter der Arbeit hervorgehoben werden, da die Ergebnisse der jeweiligen Regressionsmodelle aufgrund der geringen Stichprobengröße mit Vorsicht interpretiert werden müssen und lediglich zur Generierung neuer Prüfhypothesen für weitergehende Studien herangezogen werden können.

#### **4.6.4 Schmerzmaße – Beeinflussung durch Komorbidität**

##### **Gruppenvergleiche und Zusammenhangsanalyse**

Die deskriptive Beschreibung der Komorbiditätsmaße erfolgt analog des Vorgehens der Darstellung der klinischen und experimentellen Schmerzmaße (siehe Kapitel 4.6.3). Gleiches gilt für den Vergleich der Komorbiditätsangaben zwischen den Stichproben (siehe Kapitel 4.6.3), wobei das Vorliegen von Magen-Darmbeschwerden über Häufigkeitstabellen untersucht wird.

Die Zusammenhänge zwischen Komorbiditäts- und Schmerzmaßen werden über nonparametrische Spearman Rangkorrelationen vorgenommen. Hinsichtlich der inhaltlichen Interpretation der Zusammenhänge zwischen Komorbiditäts- und Sensibilisierungsmaßen werden die unter Kapitel 4.6.3 beschriebenen Aspekte berücksichtigt.

### **Mediatoreffekte**

Die Frage nach der Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsfaktoren wird über ein von Baron und Kenny (1986) vorgeschlagenes Vorgehen der Untersuchung von Mediatoreffekten vorgenommen. Die Autoren beschreiben, dass vier Bedingungen vorliegen müssen, bevor Komorbiditätsvariablen als Mediatoren eingestuft werden können (Baron & Kenny 1986):

- 1) Prädiktor (X) übt statistisch signifikanten Effekt auf Mediator (Z) aus.
- 2) Prädiktor (X) übt statistisch signifikanten Effekt auf abhängige Variable (Y) aus.
- 3) Mediator (Z) übt statistisch signifikanten Einfluss auf abhängige Variable (Y) aus.
- 4) Effekt des Prädiktors (X) auf abhängige Variable (Y) verringert sich, wenn Mediator (Z) als zusätzlicher Prädiktor aufgenommen wird.

Um diese Bedingungen zu überprüfen werden folgende Regressionsmodelle untersucht (SAS-Prozedur: PROC REG, nach Urban & Mayerl 2007):

- 1) Regressionsmodell der unabhängigen Variable auf den Mediator
- 2) Regressionsmodell der unabhängigen Variable und des Mediators auf die abhängige Variable
- 3) Regressionsmodell der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable

Um einen Effekt als Mediatoreffekt zu bestätigen, muss die unabhängige Variable in den Regressionsmodellen 1) und 3) das Signifikanzniveau erreichen (Urban & Mayerl 2007). Im zweiten Regressionsmodell muss der Einfluss des Mediators auf die abhängige Variable signifikant werden, während die unabhängige Variable das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht, bzw. ein geringeres Signifikanzniveau im Vergleich zur dritten Gleichung haben sollte. Die Ergebnisse der Regressionsmodelle lassen auch Aussagen über das Vorliegen von Suppressoreffekten zu.

In der vorliegenden Arbeit werden die Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens als abhängige und die klinischen Schmerzparameter als unabhängige Variablen eingeordnet. Zur Bestimmung der Signifikanz des indirekten Effekts werden die Testkennwerte des Sobel-Tests (Sobel 1982) als auch des Goodman-Tests (Goodman I, Goodman II Goodman 1960) bestimmt. Die Testkennwerte unterscheiden sich in der Art der Kombination der Interaktionsterme der direkten Effekte zur Bestimmung des Standardfehlers des indirekten Effekts (Urban & Mayerl 2007).

Als Mediatorvariablen gehen die Parameter somatischer und psychischer Komorbidität jeweils einzeln als auch in Form von Variablenblöcken („Block“: somatische Komorbidität, „Block“: psychische Komorbidität) in die Regressionsgleichungen ein.

#### **4.6.5 Cortisolparameter, Schmerzmaße und Komorbidität**

##### **Zusammenhangsanalysen**

Wie in den vorangegangenen Analysen (siehe Kapitel 4.6.3) werden Korrelationszusammenhänge über Spearman-Rangkorrelationen berechnet. Dabei werden jeweils bivariate Korrelationen zwischen Variablen folgender Bereiche vorgenommen:

- Klinisches Schmerzgeschehen und Cortisolparameter
- Experimentelles Schmerzgeschehen und Cortisolparameter
- Cortisolparameter und Komorbiditätsvariablen

(Besonderheiten bei der Interpretation der Korrelationen zwischen Maßen der Schmerzsensibilisierung und Cortisolparametern siehe Kapitel 4.6.3 bzw. 4.6.4).

##### **Mediatoreffekte**

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern unter Berücksichtigung des potentiell mediiierenden Einfluss von Symptomen somatischer und psychischer Komorbidität wird wie in Kapitel 4.6.4 über ausgewählte Regressionsmodell vorgenommen (vergleiche Baron & Kenny 1986). Im Zusammenhang mit dieser Analyse werden die Cortisolparameter als abhängige und die jeweiligen Schmerzparameter als unabhängige Variablen eingeordnet.

##### **Moderatoreffekt**

Zusätzlich zu den in Kapitel 4.6.2 vorgestellten Gruppenvergleichen im Hinblick auf die Ausprägung der Cortisolparameter, wird an dieser Stelle der Einfluss der Depressivität auf die Ausprägung der Cortisolparameter in den unterschiedlichen Stichproben untersucht (vergleiche Baron & Kenny 1986). Hierzu wird eine Dichotomisierung der Angaben zur Depressivität vorgenommen, wobei die Aufteilung entsprechend der Vorgaben von Hautzinger und Bailer (1993) bei einem Cut off Wert von 23 vorgenommen wird. Der Vergleich der Ausprägung der Cortisolparameter zwischen den Stichproben in den beiden Gruppen unterschiedlicher Depressivität erfolgt entsprechend der in Kapitel 4.6.3 beschriebenen nonparameterischen Testung.

### **Multiple hierarchische Regressionsmodelle**

Bei der Vorhersage von Cortisolparametern durch klinische und experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsmaße erfolgt eine erste Prädiktorenauswahl über die Schätzung des Prädiktorenssets mit dem höchsten adjustierten  $R^2$  ( $R_{adj}^2$ ; SAS-Prozedur: PROC REG, SELECTION= ADJRSQ), sofern sich über die vorangegangenen Analysen keine eindeutigen Selektionshinweise für einzelne Prädiktoren finden lassen. Anschließend werden die ausgewählten Prädiktoren in die hierarchische Regressionsgleichung aufgenommen und es werden kumulative Serien von  $R^2$  berechnen. Grundlage für die aufgestellten hierarchischen Regressionsmodelle ist die a priori festgelegte Reihenfolge von Prädiktoren, die in die Regressionsgleichung nach theoretischer Überlegung aufgenommen werden (Cohen & Cohen 1983).

Im Falle der *Vorhersage der Cortisolparameter* wird aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Prädiktoren wie bereits beschrieben zuvor eine Vorauswahl der Variablen über ein multiples Regressionsmodell mit der Schätzung des höchsten  $R_{adj}^2$  (Hocking 1976) oder auf der Basis der Ergebnisse der vorangegangenen Analysen eine Variablenselektion vorgenommen. Für die Vorhersage der Cortisolparameter in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten gehen die Prädiktoren in folgender Reihenfolge in das Regressionsmodell ein:

- Geschlecht, Stichprobe
- Klinisches Schmerzgeschehen:  $SI_{\text{momentan}}$ ,  $SES_{\text{Temp}}$ ,  $FABQ_{\text{VAK}}$ ,  $FSS_{\text{Katastroph}}$ ,  $FSS_{\text{Konstr.C}}$ ,  $PDI$ ,  $Arztbes.$ ,  $MPI_{\text{Unterstütz}}$ .
- Experimentelles Schmerzgeschehen:  $PT_{\text{ton}}$ ,  $PT_{\text{adj}}$ ,  $PT_{\text{lim}}$ ,  $\Delta T_{\text{slope}}$ ,  $\Delta T_{\text{level}}$ ,  $\Delta S_{\text{slope}}$ ,  $\Delta S_{\text{level}}$
- Somatische Komorbidität:  $RM/IBS$ ,  $GBBB$
- Psychische Komorbidität:  $ADS$ ,  $STAI$

Für das auf diese Weise ermittelte Prädiktorensset wird eine hierarchische Regression berechnet, bei der zusätzlich jeweils der inkrementelle Varianzanteil eines Prädiktors am Kriterium bestimmt wird.

Sofern die Prädiktoren „Geschlecht“ oder „Stichprobe“ einen statistisch signifikanten Beitrag bei der Aufklärung der Varianz am Kriterium leisten, werden für die Untergruppen des jeweils signifikanten Prädiktors weitere Regressionsmodelle berechnet.

### **Determination multifaktorieller Schmerzmaße**

Die Vorhersage der Clusterzuordnungen des  $MPI$  (Turk et al. 1996) sowie des Chronifizierungsgrads nach von Korff et al. (1992) erfolgt über multiple Diskriminanzfunktionen. Bezüglich der Prädiktorreihenfolge gehen zunächst die Variablen des

experimentellen Schmerzgeschehens, dann der HPA-Achsenaktivität und anschließend der somatischen und psychischen Komorbidität in das Modell ein.

Aufgrund der Überschätzung des Determinationskoeffizienten  $R^2$  (Quadrat des multiplen Regressionskoeffizienten), die vor allem durch die geringe Stichprobengröße z.T. sehr stark ausgeprägt sein kann, wird eine Adjustierung des Determinationskoeffizienten ( $R_{adj}^2$ ) vorgenommen (Darlington 1968).

## **5 Ergebnisteil I: Güte der Cortisoldaten**

Um valide Aussagen über Zusammenhänge der Cortisolwerte mit klinischen und experimentellen Schmerzmaßen sowie mit Komorbiditätsparametern zu ermöglichen, müssen im Rahmen von Voranalysen mögliche systematische Variationen der Cortisoldaten durch fehlende Werte oder Ausreißerwerte und unterschiedliche Einflussfaktoren überprüft werden (siehe Fragestellungen Kapitel 3.1). Ergänzt werden diese Voruntersuchungen durch Analysen zur Stabilität der Cortisoldaten.

Ergebnisse dieser vorbereitenden Untersuchungen werden entweder bei nachfolgenden Berechnungen oder sofern aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich im Rahmen der Diskussion bei der Dateninterpretation berücksichtigt.

### **5.1 Interne Struktur Cortisoldaten**

#### **5.1.1 Fehlende Werte, Cortisol-Ausreißerwerte und Probenentnahmezeiten**

##### **a) Missing Values**

Die Untersuchung von Cortisolproben bei 66 Personen (Patienten mit URS: N= 27, 11 Männer), Patienten mit FMS (N= 19, 1 Mann) und gesunden Kontrollpersonen (N= 20, 11 Männer), ergab hinsichtlich der Analyse fehlender Werte (= „Missing Values“) bei Cortisolwert-/ und Zeitangaben folgende Verteilung (Tabelle 11):

Bei 35 vorgesehenen Messungen pro Person über 7 Tage mit 5 täglichen Probenentnahme müssten bei einem vollständigen Datensatz 2310 Cortisolwerte und dazugehörige Zeitangaben der Probenentnahme vorliegen. In der dargestellten Studie konnten insgesamt 2054 (88.92%) Cortisolwerte mit den dazugehörigen Monitor-Zeitangaben ermittelt werden. Bei 66 Messungen (2.86%) fehlen Cortisolwertangaben, wobei der Cortisolwert entweder aufgrund mangelndem oder fehlendem Saliva nicht ermittelt werden konnte. Für insgesamt 151 Probenentnahmen (6.54%) liegen keine Zeitangaben der Compliance-Dosen vor. Bei 39 Messungen (1.69%) waren weder Cortisolwerte noch Monitorzeiten vorhanden (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11: Analyse fehlender Cortisolwerte und / oder Monitorzeiten für N=66 Probanden.**

Art des fehlenden Wertes	Absolute Häufigkeit	Prozent (%) gemessen an Gesamtzahl von 2310 Messungen
Cortisolwert	66	2.86
Monitorzeit	151	6.54
Cortisolwert und Monitorzeit	39	1.69

In den folgenden Analysen werden alle Probanden mit vorhandenen Cortisol- und Monitorzeitwerten aufgenommen. Alle anderen nicht vollständig entnommenen Proben werden in den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

Ebenfalls nicht berücksichtigt werden insgesamt 22 Cortisolmessungen, bei denen ein Cortisolwert von 0 nmol/l ermittelt wurde. Bei zwei dieser Messungen fehlen gleichzeitig Werte der Compliance Monitore, so dass diese ohnehin nicht bei nachfolgenden Berechnungen berücksichtigt worden wären. An die Analyse der Missing Values schließt sich im Folgenden die Ermittlung von Cortisol-Ausreißerwerten an.

#### **b) Tages-, stichproben-, messzeitpunkt-, und altersspezifische Häufungen fehlender Cortisol- und Zeitwerte**

Die Identifikation potentieller tages-, stichproben- und altersspezifische Häufung fehlender Cortisolwerte und / oder Zeitangaben wird anhand der Analyse von Häufigkeitsangaben und korrelativer Zusammenhänge vorgenommen.

Die Verteilung der fehlenden Werte, Monitorzeiten als auch Cortisolwerten, in den drei Stichproben ist in Tabelle 12 dargestellt. Der Anteil an vollständigen Datensätzen (Cortisolwert als auch Monitorzeit vorhanden) liegt in den drei Stichproben zwischen 85.86% (Stichprobe der Patienten mit FMS) und 90.26% (Stichprobe der Patienten mit URS).

**Tabelle 12: Verteilung Missing Values in den drei Stichproben.**

Beschreibung Werte frequency (percent, %)	URS (N= 27)	FMS (N= 19)	KON (N= 20)	Gesamt
Keine fehlenden Werte	853 (36.93%)	571 (24.72%)	630 (27.27%)	<b>2054 (88.92%)</b>
Cortisolwert fehlt	28 (1.21%)	35 (1.52%)	3 (0.13%)	<b>66 (2.86%)</b>
Monitorzeit fehlt	46 (1.99%)	49 (2.12%)	56 (2.42%)	<b>151 (6.54)</b>
Cortisolwert+Monitorzeit fehlen	18 (0.78%)	10 (0.43%)	11 (0.48%)	<b>39 (1.69)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>945 (40.91%)</b>	<b>665 (28.79%)</b>	<b>700 (30.30%)</b>	<b>2310 (100%)</b>

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen.

Im nächsten Schritt wird eine Dichotomisierung der Variable mit den Angaben der „Missing Values“ vorgenommen. D.h. sowohl ein fehlender Cortisolwert (einschließlich Cortisolwert = 0 nmol/l) als auch ein fehlender Zeitwert und das gleichzeitige Fehlen von Cortisol- und Zeitwert werden zu der Variable „miss“ zusammengefasst. Die Messungen ohne fehlende Werte werden der Kategorie „no miss“ zugeordnet. Auf diese Weise ergibt sich für die Darstellung von „missing“ vs. „no missing“ über die sieben Messtage bei fünf Messungen pro Tag folgende Verteilung (Tabelle 13): Angegeben sind jeweils die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der Variablenausprägung pro Tag. Auf deskriptivem Niveau lässt sich ein Trend erkennen, nach dem die Häufigkeit der fehlenden Werte über die sieben Tage stetig zunimmt, wobei der höchste Wert in der Variable „miss“ am 6. Tag erreicht wird. Danach sinkt die Anzahl der fehlenden Werte wieder leicht am Tag sieben.

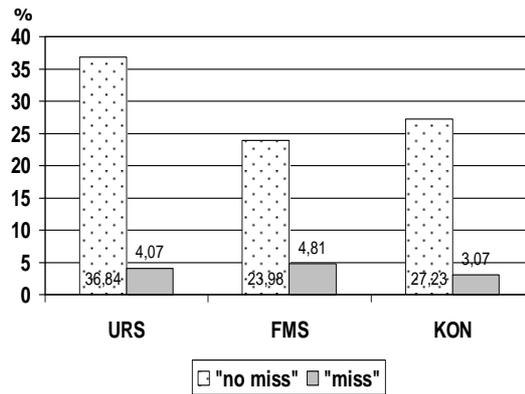
**Tabelle 13: Verteilung fehlender Cortisolwerte pro Tag (N=66).**

Tag	1	2	3	4	5	6	7
Miss							
„no miss“	309 13.38%	297 12.86%	292 12.64%	286 12.38%	287 12.42%	278 12.03%	285 12.34%
„miss“	21 0.91%	33 1.43%	38 1.65%	44 1.90%	43 1.86%	52 2.25%	45 1.95%

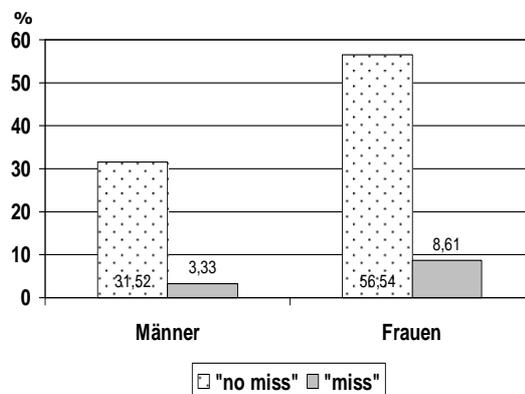
Abk.: „no miss“= Anzahl nicht fehlender Werte pro Tag, „miss“= Zusammenfassung aller fehlenden Werte.

Die Verteilung der fehlenden Werte unterscheidet sich über die einzelnen Messzeitpunkte (MZP) zusammengefasst über alle Tage (Tabelle 14) statistisch bedeutsam voneinander ( $\chi^2 = 47.95$ ,  $p = 0.00$ ).

Die Verteilung der Ausprägung „miss“ vs. „no miss“ sind für die drei Stichproben bzw. die beiden Geschlechtsgruppen in Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt. Bei Patienten mit FMS fällt auf deskriptivem Niveau eine gegenüber den anderen beiden Gruppen erhöhte Anzahl fehlender Werten auf ( $\chi^2 = 19.99$ ,  $p = 0.01$ ) (ausführliche tabellarische Darstellung siehe Anhang 3, A).

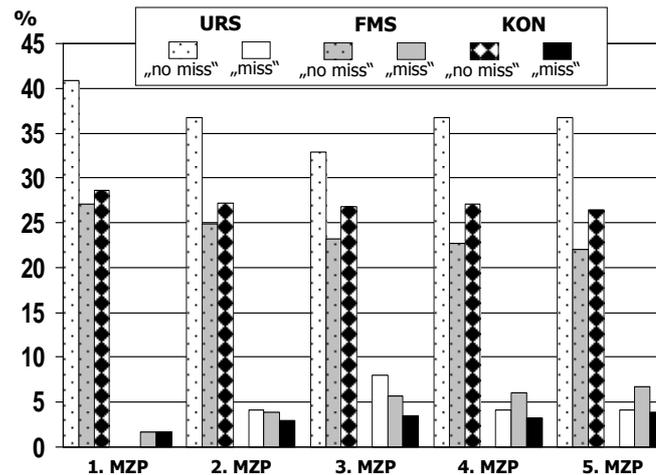


**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der fehlenden („miss“) vs. nicht fehlenden („no miss“) Cortisolwerte getrennt für die drei Stichproben: Patienten mit URS (N= 27), Patienten mit FMS (N= 19), KON (N= 20).**



**Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der fehlenden („miss“) vs. nicht fehlenden („no miss“) Cortisolwerte auf die beiden Geschlechtsgruppen.**

Die inferenzstatistische Prüfung mit Mixed Model Analysen (Modell Compound Symmetry= CS), in denen der Einfluss von Messzeitpunkt, Tag und Stichprobenzugehörigkeit auf die Kategorie „miss“ vs. „no miss“ getestet wird, zeigen einen bedeutsamen Einfluss der Fixed Factors Tag (F-Wert= 4.58,  $df_{num}= 6$ ,  $df_{den}= 378$ ,  $p= 0.00$ ) und Messzeitpunkt (F-Wert= 16.75,  $df_{num}= 4$ ,  $df_{den}= 252$ ,  $p= 0.00$ ). Als Interaktionseffekte werden die Wechselwirkung zwischen „Stichprobe\*Tag“ (F-Wert= 2.26,  $df_{num}= 12$ ,  $df_{den}= 378$ ,  $p= 0.01$ ) und „Stichprobe\*Messzeitpunkt“ (F-Wert= 2.80,  $df_{num}= 8$ ,  $df_{den}= 252$ ,  $p=0.01$ ) statistisch signifikant. Abbildung 9 veranschaulicht die Verteilung der fehlenden vs. nicht fehlenden Cortisolwerte für die drei Stichproben getrennt pro MZP.

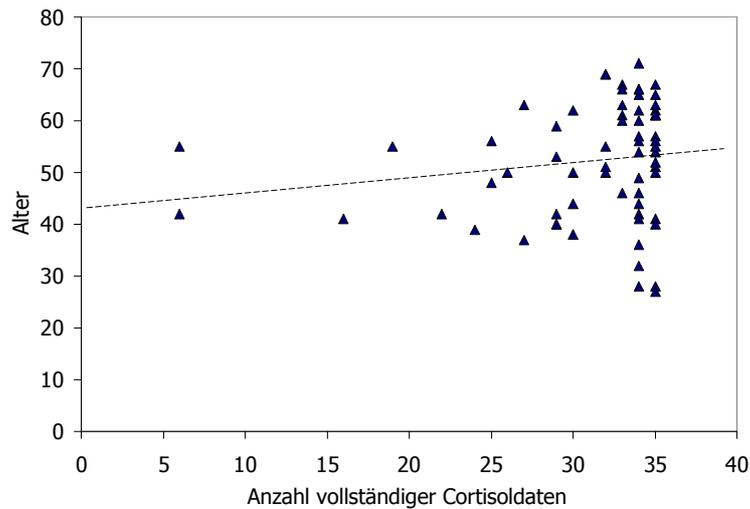


**Abbildung 9: Verteilung fehlender vs. nicht fehlender Cortisolwerte auf die drei Stichproben getrennt für die Messzeitpunkte 1-5 (URS: N= 27, FMS: N= 19, KON: N= 20).**

Abk.: URS = Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON= Kontrollpersonen, FMS= Patienten mit Fibromyalgie, MZP= Messzeitpunkt, N= Stichprobengröße.

Die in Abbildung 9 dargestellte Verteilung der fehlenden bzw. nicht- fehlenden Cortisol- und Zeitwerte in der Stichprobe der Männer und Frauen ergibt auf Seiten der Frauen eine erhöhte Anzahl fehlender Werte („miss“=8.61%) im Vergleich zu denen der Männer (3.33%). Dieser Unterschied wird im Fishers’ Exact Test bei zweiseitiger Prüfung auf dem 5% Niveau jedoch nicht signifikant ( $\chi^2= 6.67, p= 0.01$ ).

Für die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Alter und der Anzahl der fehlenden Werte pro Person wird eine Spearman Rangkorrelation ( $r_s$ ) berechnet. Hierfür wird die Anzahl der fehlenden Werte pro Person über sieben Tage und fünf Messzeitpunkte aufsummiert und von 35 abgezogen. Die verbleibende Anzahl an vollständigen Daten pro Person (Range 0-35) wird mit dem Alter korreliert. Abbildung 10 zeigt die Korrelation zwischen Alter und Anzahl der vollständigen Cortisol- und Zeitwerte pro Person. Die Korrelation mit  $r_s=0.17$  wird nicht signifikant ( $p=0.19$ ). Demnach besteht kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Alter und dem Grad der Vollständigkeit der Datensätzen.



**Abbildung 10: Korrelation des Alters mit der Anzahl an vollständigen Datensätzen (=Cortisolwert und Monitorzeitangaben vorhanden).**

### c) Cortisol-Ausreißerwerte

Im Hinblick auf die Definition von Cortisol-Ausreißerwerten existieren in der Literatur keine verbindlichen Vorgaben. Aufgrund des Fehlens von verbindlichen Normen ist eine stichproben- bzw. datenunabhängige Definition von Cortisol-Ausreißerwerten derzeit nicht möglich. Daher wird überprüft, ob stichprobenspezifische Besonderheiten bzw. stichprobenspezifische Häufigkeitsverteilungen der Ausreißerwerte ausgemacht werden können.

In der Literatur werden für die Analyse der Cortisolwerten unterschiedliche Kriterien zur Ausreißerdefinition verwendet. Im Folgenden werden drei ausgewählte Definitionskriterien herangezogen, die jeweils pro Stichprobe, pro Tag und pro Messzeitpunkt berechnet werden:

- (1) Cortisolausreißerdefinition in Anlehnung an Broderick et al. (2004):

$$[C_{MW} + 4 \cdot C_{SD}] \text{ bzw. } [C_{MW} - 4 \cdot C_{SD}]$$

- (2) Ausreißerdefinition nach Laurikkala et al. (2000) und Swallow und Kianifard (1996):

$$[C_{Q3} + C_{IQA} \cdot 3] \text{ bzw. } [C_{Q1} - C_{IQA} \cdot 3]$$

- (3) Ausreißerdefinition nach Rousseeuw et al. (1999):

$$[C_{MD} + 4 \cdot (C_{Q3} - C_{MD})] \text{ bzw. } [C_{MD} + 4 \cdot (C_{Q1} - C_{MD})]$$

Abk.:  $C_x$ = Cortisolwert in [nmol/l], MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQA= Interquartilsabstand, Md= Median, Q1= 1. Quartil, Q3= 3. Quartil

Für das zweite Kriterium (2) der Ausreißerdefinition kann nochmals eine Unterscheidung zwischen milden und extremen Ausreißerwerten getroffen werden. Dabei wird zur Definition „milder Ausreißer“ eine Multiplikation des IQA mit dem Faktor 1.5 vorgenommen

(Laurikkala et al. 2000; Swallow & Kianifard 1996). Auf das Kriterium der „milden Ausreißer“ wird in der weiteren Ergebnisdarstellung aus Übersichtsgründen nicht mehr eingegangen. Die Kennlinien der oberen und unteren Ausreißergrenzen für die drei Definitionskriterien sind am Ende des Kapitels in Abbildung 12a-c exemplarisch für einen Patienten mit URS gegenübergestellt.

Da es sich in der hier vorgestellten Studie um ein exploratives Vorgehen handelt, durch das mögliche Stichprobeneffekte und / oder Heterogenitäten innerhalb der Stichproben aufgedeckt werden sollen, wird für alle drei erläuterte Methoden der Ausreißeranalyse ein dreistufiges Vorgehen angewendet:

1. Identifikation der Probanden mit Ausreißerwerten nach der jeweiligen Ausreißerdefinition
2. Analyse von Zeitangaben, soziodemographischen, psychosozialen und Befindensvariablen bei Probanden bzw. in der Stichprobe mit Ausreißerwerten.
3. Auswahl einer für diese Studie passenden Ausreißerdefinition und Winsorisierung der demnach ermittelten Ausreißerwerte auf den Wert des 2.5ten und 97.5ten Perzentils der jeweiligen Verteilung.

Eine grafische Übersicht der Verteilung der Ausreißerwerte für die drei Kriterien pro Person, Tag und Messzeitpunkt befindet sich in Anhang 4.

### **(1) Ausreißerdefinition u.a. nach Broderick et al. (2004) über Standardabweichungen**

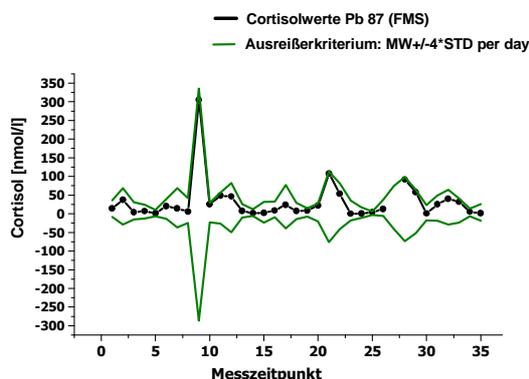
Die stichproben-, tages- und messzeitpunktabhängige Bestimmung der Grenzwerte für Ausreißerwerte über Standardabweichungen gestaltet sich als äußerst problematisch. In den Stichproben mit vereinzelt hohen Cortisolwerten (z.B. Cortisolwert Person mit FMS an Tag 2, 4. MZP: 304 nmol/l) werden entsprechend hohe Standardabweichungen berechnet, durch die der Range der Grenzwerte extrem vergrößert wird (siehe Markierung Tabelle 14, Abbildung 11a). In Tabelle 14 sind exemplarisch die oberen und unteren Grenzwerte zur Definition von Cortisol-Ausreißerwerten für die Stichprobe der Patienten mit FM für Tag zwei pro Messzeitpunkt dargestellt. Eine Übersicht der Grenzwerte für alle Stichproben und Tage befindet sich in Anhang 3 (Abschnitt C1.1).

**Tabelle 14: Exemplarische Darstellung der tages- und messzeitpunktabhängigen Grenzwerten für die Definition von Ausreißern für den 2. Tag in der Stichprobe der Patienten mit FMS (N= 19).**

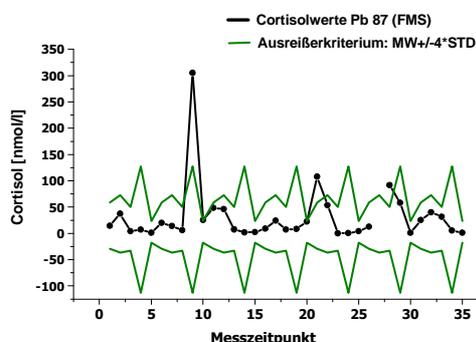
Stichprobe	Tag	MZP	MW	SD	Oberer Grenzwert	Unterer Grenzwert
FMS	2	1	12.96	6.67	39.66	-13.74
	2	2	16.15	13.14	68.71	-36.40
	2	3	8.57	8.36	42.0	-24.86
	2	4	24.36	77.73	335.3	-286.57
	2	5	3.18	6.45	28.98	-22.61

Abk.: MZP= Messzeitpunkt, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, FMS= Fibromyalgiesyndrom, N= Stichprobengröße.

Aufgrund der Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der tagesspezifischen Berechnung des vierfachen Standardabweichungsintervalls (siehe Abbildung 11a) wird eine Festlegung der Grenzwerte mit dem Kriterium der Standardabweichungen über alle Tage hinweg vorgenommen. Dadurch kann der Einfluss des großen Ranges der Cortisolwerte an einzelnen Tagen etwas minimiert werden (Tabelle 15, Abbildung 11b). Anhand des Cortisolprofils eines ausgewählten Probanden wird der Unterschied zwischen beiden Berechnungsweisen der Ausreißerkennlinien in den Abbildungen 11a und b gegenüber gestellt.



a)



b)

**Abbildung 11: Exemplarische Darstellung des Cortisolprofils eines Probanden (Pb 87, FMS) mit Kennzeichnung der oberen und unteren Grenzwerte des Ausreißerkriteriums (grüne Kennlinien) berechnet über Standardabweichungen pro Tag (a) bzw. über die Tage hinweg (b).**

Alle Cortisolwerte, die in den Abbildungen 11 a) und b) über die grüne Kennlinie hinausgehen werden als Ausreißerwerte klassifiziert. Bei der tagesunabhängigen Berechnung der Cortisol-Ausreißer werden erwartungsgemäß mehr Werte als Ausreißer definiert (siehe Abbildung 11b).

**Tabelle 15: Messzeitpunktabhängige Grenzwertbestimmung – Ausreißerkriterium:  $MW \pm 4*SD$  pro Stichprobe ohne Berücksichtigung der Tageszugehörigkeit.**

Stichprobe	MZP	MW	SD	Oberer Grenzwert	Unterer Grenzwert
<b>URS</b> (N= 27)	1	16.12	9.4	53.71	-21.48
	2	18.63	10.90	62.2	-24.99
	3	5.55	4.27	22.64	-11.54
	4	3.11	3.67	17.80	-11.58
	5	1.60	1.58	7.92	-4.72
<b>FMS</b> (N= 19)	1	14.69	11.05	58.87	-29.5
	2	18.03	13.68	72.75	-36.7
	3	8.85	10.39	50.41	-32.71
	4	7.01	30.01	127.06	-113.04
	5	2.77	5.11	23.22	-17.67
<b>KON</b> (N= 20)	1	14.52	6.83	41.82	-12.79
	2	20.76	10.8	63.96	-22.43
	3	6.9	4.43	24.61	-10.81
	4	4.19	2.77	15.29	-6.91
	5	2.07	2.24	11.03	-6.88

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, N= Stichprobengröße.

Die Zuordnung der Cortisolwerte zu dem jeweiligen Probanden, Tag, Messzeitpunkt, der Entnahmezeit der Probe, dem mittleren Cortisolwert, der mittleren Standardabweichung über alle Messtage pro Messzeitpunkt sowie dem Cortisol-Ausreißerwert sind in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Probanden mit Cortisol-Ausreißerwerten  $\geq 4$  Standardabweichungen über dem mittleren Cortisolwert des jeweiligen Messzeitpunkts in der zugehörigen Stichprobe.**

Stichprobe	Code	Alter/ Pb	Sex	Tag	Monitorzeit [hh:min]	MZP	MW Cortisol	SD Cortisol	Cortisolwert
URS (N= 27)	11	50 / w		7	14:55	3.	5.51	4.27	24.5
	34	28 / m		2	09:50	3.	5.51	4.27	26.6
	11	50 / w		7	17:53	4.	3.11	3.67	20.4
	40	62 / w		5	18:46	4.	3.11	3.67	31.38
	42	41 / w		1	24:46	5.	1.59	1.60	13.2
FMS (N= 19)	87	59 / w		5	04:59	1.	14.46	11.05	107.66
	87	59 / w		6	10:38	3.	8.53	10.39	91.66
	87	59 / w		2	16:27	4.	6.81	30.01	304.98
	87	59 / w		2	21:00	5.	2.62	5.11	25.34
	101	50 / w		3	20:05	5.	2.62	5.11	25.33
KON (N= 20)	79	55 / m		5	16:23	4.	4.19	2.77	15.99
	79	55 / m		6	21:39	5.	2.07	2.24	13.14
	97	52 / w		5	19:58	5.	2.07	2.24	15.46

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, [hh:min]= Stunden:Minuten, MZP= Messzeitpunkt, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung.

Auffällig an der Zusammenstellung der Ausreißerwerte nach Standardabweichungen in Tabelle 16 ist vor allem die Stichprobe der Patienten mit FMS, in der der Proband mit dem Code 87 zu insgesamt 3 Tagen und 4 Messzeitpunkten deutlich erhöhte Cortisolwerte aufweist.

Die ausführliche Deskription der Probanden mit Ausreißerwerten für das Kriterium mit vier Standardabweichungen über dem Mittelwert der jeweiligen Stichprobe pro Messzeitpunkt über alle Tage hinweg ist in Anhang 3, (Abschnitt C1.3) dargestellt. Darin werden die erhöhten Cortisolwerte der in Tabelle 16 gezeigten Personen im Hinblick auf mögliche Besonderheiten von Befindensvariablen, schmerzspezifischen Angaben und Angaben zur Medikamenteneinnahme sowie zu psychisch und somatisch komorbiden Erkrankungssymptomen untersucht. Zusammenfassend bleibt nach der deskriptiven Analyse dieser Ausreißerwerte festzuhalten, dass sich bei Personen mit auffälligen Cortisolwerten kein Hinweis auf ein eventuell gehäuftes Auftreten von bestimmten komorbiden psychischen oder somatischen Erkrankungen (erfragt durch Vorgabe von 14 Erkrankungskategorien im DGSS-Bogen; DGSS, 20.07.06) ergeben. Die einzige Auffälligkeit besteht in dem häufigeren Auftreten von Cortisol-Ausreißerwerten bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Von einem gehäuften Vorkommen von Ausreißer-

werten an bestimmten Tagen kann ebenso nicht ausgegangen werden (siehe Tabelle 16). Die Verteilung der Cortisol-Ausreißerwerte auf die Messzeitpunkte zeigt ein gehäuftes Vorkommen der Cortisol-Ausreißerwerte zu den Tageswerten (MZP drei bis fünf).

## (2) Ausreißerdefinition über Interquartilsabstände u.a. nach Laurikkala et al. (2000)

Die Identifikation der Cortisol-Ausreißerwerte über den IQA (siehe Laurikkala et al., 2000 und Swallow & Kianifard, 1996) ist getrennt für die drei Stichproben in Anhang 3 (Abschnitt C2) dargestellt. Tabelle 17 zeigt eine Übersicht der Probanden mit Cortisol-Ausreißerwerten von  $3 \cdot \text{IQA}$  unterhalb  $Q1$  bzw. oberhalb  $Q3$ .

**Tabelle 17: Identifikation der Probanden mit extremen Cortisol-Ausreißerwerten nach Laurikkala et al. (2000); getrennte Analyse pro Stichprobe.**

Stichprobe	Code Pb	Alter / Sex	Tag	MZP	Monitorzeit [hh:min]	Q1- 3*IQA	Q3+3*IQA	Cortisolwert
URS (N= 27)	7	63 / m	4	4.	14:41	-5.5	9.9	14.3
	8	38 / m	2	5.	23:13	-1.735	3.62	5.1
	8	38 / m	3	4.	16:29	-2.2	6.9	8.1
	11	50 / w	2	5.	21:09	-1.735	3.62	4.6
	11	50 / w	7	2.	08:35	-16.095	47.85	59.1
	11	50 / w	7	3.	14:55	-12.24	23.32	24.5
	11	50 / w	7	4.	17:53	-5.9	10.2	20.4
	14	65 / m	1	3.	10:53	-3.34	13.53	16.9
	14	65 / m	3	5.	21:46	-2.64	4.92	5.2
	27	41 / m	2	5.	23:35	-1.735	3.62	5.6
	32	49 / w	6	4.	17:34	-3.8	8.1	10.1
	32	49 / w	7	2.	07:18	-16.095	47.85	48.8
	33	60 / m	2	4.	17:34	-8.67	14.01	16.7
	34	28 / m	1	3.	11:47	-3.34	13.53	15.8
	34	28 / m	2	3.	09:50	-12.055	21.545	26.6
	40	62 / w	5	4.	18:46	-3.64	7.98	31.38
40	62 / w	6	5.	21:54	-2.86	5.47	6.16	
FMS (N= 19)	83	28 / m	1	5.	19:57	-4.1	6.4	6.86
	83	28 / m	2	2.	07:52	-18.95	50.07	56.19
	83	28 / m	3	5.	20:01	-5.34	7.96	11.57
	83	28 / m	4	3.	09:59	-6.38	18.61	19.35
	83	28 / m	4	5.	21:46	-4.455	7.34	14.35

## Forsetzung Tabelle 17:

Stichprobe	Code Pb	Alter / Sex	Tag	MZP	Monitorzeit [hh:min]	Q1- 3*IQA	Q3+3*IQA	Cortisolwert
FMS	83	28 / m	5	1.	06:56	-6.99	32.42	40.02
	83	28 / m	5	4.	18:03	-6.79	11.76	13.59
	86	32 / w	6	3.	09:54	-13.45	25.75	28.24
	87	59 / w	2	4.	16:27	-16.54	25.04	304.98
	87	59 / w	2	5.	21:00	-3.07	5.96	25.34
	87	59 / w	3	1.	06:38	-12.05	39.96	48.25
	87	59 / w	4	5.	20:28	-4.455	7.34	22.21
	87	59 / w	5	1.	04:59	-6.99	32.42	107.66
	87	59 / w	6	3.	10:38	-13.45	25.75	91.66
	87	59 / w	6	4.	16:10	-10.74	16.42	57.98
	92	56 / w	7	5.	20:19	-9.02	13.24	20.87
	93	66 / w	6	5.	20:05	-3.66	6.42	20.52
101	50 / w	3	5.	20:05	-5.34	7.96	25.33	
KON (N= 20)	77	66 / m	3	1.	06:08	-4.88	31.8	33.54
	78	27 / m	4	3.	09:47	-3	17.545	18.46
	79	55 / m	6	5.	21:39	-3.67	6.34	13.14
	97	52 / w	5	5.	19:58	-6.96	10.4	15.46

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, [hh:min]= Stunden:Minuten, MZP= Messzeitpunkt, Q1 / Q3= 1. / 3. Quartil, IQA= Interquartilsabstand, N= Stichprobengröße.  
Kursiv gedruckt: Cortisolwerte, die auch in Tabelle 16 als Ausreißerwerte klassifiziert wurden.

Da der Interquartilsabstand im Vergleich zu Mittelwert und Standardabweichung robuster gegenüber extremen Cortisolwerten ist, werden diese Ausreißergrenzen weniger stark durch extreme Ausreißerwerte verzerrt. Daher wird dieses Kriterium für die vorliegenden Daten als weniger problematisch erachtet, weshalb die Einzelfallanalysen der Probanden mit Ausreißerwerten, die nach diesem Kriterium ermittelt wurden, wesentlich detaillierter vorgenommen werden (siehe Anhang 3, Abschnitt C2):

Die 17 Ausreißerwerte der Patienten mit URS verteilen sich auf insgesamt neun Probanden. Dabei liegen für einen Probanden vier Ausreißerwerte (23.53%), für fünf Probanden zwei Ausreißerwerte (je 11.76%) und für drei Probanden lediglich ein Ausreißerwert (je 5.88%) vor.

In der Stichprobe der Patienten mit FMS verteilen sich die 18 Messungen mit Ausreißerwerten auf lediglich sechs Probanden, wobei bei zwei Personen jeweils sieben

(38.89%) Cortisolwerte als Ausreißerwerte klassifiziert werden. Die restlichen vier Ausreißerwerte verteilen sich auf vier Probanden (je 5.56%).

In der gesunden Kontrollstichprobe werden die vier auffälligen Messungen bei vier verschiedenen Probanden ermittelt.

Insgesamt fällt die Häufung von Ausreißerwerten bei zwei Patienten mit FMS und einem Patienten mit URS auf. In der gesunden Kontrollstichprobe dagegen verteilen sich die Messungen mit Ausreißerwerten auf unterschiedliche Probanden. Die Hypothese des gehäuftem Auftretens von Cortisol-Ausreißerwerten auf bestimmte Tage und Messzeitpunkte wird auf deskriptivem Niveau vorgenommen (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Häufigkeit Cortisol-Ausreißerwerte pro Tag und Messzeitpunkt getrennt nach Stichproben.**

Häufigkeit Ausreißer	URS (N= 27)	FMS (N= 19)	KON (N= 20)
<b>Pro Tag</b>	Tag 1: 2 (11.76%)	Tag 1: 1 (5.56%)	Tag 1: 0 (0%)
	Tag 2: 5 (29.41%)	Tag 2: 3 (16.67%)	Tag 2: 0 (0%)
	Tag 3: 2 (11.76%)	Tag 3: 3 (16.67%)	Tag 3: 1 (25.00%)
	Tag 4: 1 (5.88%)	Tag 4: 3 (16.67%)	Tag 4: 1 (25.00%)
	Tag 5: 1 (5.88%)	Tag 5: 3 (16.67%)	Tag 5: 1 (25.00%)
	Tag 6: 2 (11.76%)	Tag 6: 4 (22.22%)	Tag 6: 1 (25.00%)
	Tag 7: 4 (23.52%)	Tag 7: 1 (5.56%)	Tag 7: 0 (0%)
<b>Pro Messzeitpunkt</b>	1. MZP: 0 (0%)	1. MZP: 3 (16.67%)	1. MZP: 1 (25.00%)
	2. MZP: 2 (11.76%)	2. MZP: 1 (5.56%)	2. MZP: 0 (0%)
	3. MZP: 4 (23.52%)	3. MZP: 3 (16.67%)	3. MZP: 1 (25.00%)
	4. MZP: 6 (35.29%)	4. MZP: 3 (16.67%)	4. MZP: 0 (0%)
	5. MZP: 5 (29.41%)	5. MZP: 8 (44.44%)	5. MZP: 2 (50.00%)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt.

In Anhang 3 (Abschnitt C2.2) sind die vollständigen Häufigkeitstabellen mit zusätzlichen Prozentwertangaben über die verschiedenen Zellen aufgeführt. Während in der Gruppe der Patienten mit URS an Tag zwei die meisten Cortisol-Ausreißer auftreten, fällt bei den Patienten mit FMS der größte Teil der Ausreißer auf Tag 6. Allerdings verteilt sich ein Großteil der restlichen Ausreißer dieser Gruppe gleichmäßig auf die Tage zwei bis fünf. Über beide Patientengruppen hinweg lässt sich kein eindeutiger Hinweis auf einen bestimmten Tag finden, an dem eine besondere Häufung von Ausreißerwerten auftritt. In der gesunden Kontrollstichprobe kann keine besondere Häufung von Ausreißerwerten auf einen bestimmten

Tag ausgemacht werden. Weiterhin ist die Zahl an Messungen mit Ausreißerwerten in dieser Gruppe äußerst gering.

Bezüglich der Verteilung der Ausreißerwerte auf unterschiedliche Messzeitpunkte zeigt sich in der Gruppe mit Rückenschmerzen eine Häufung der Ausreißerwerte zu der vierten und fünften Messung. Bei Patienten mit FMS treten die meisten Ausreißerwerte zum fünften Messzeitpunkt auf.

In Anhang 3 (Abschnitt C2.2) sind weitere potentielle Einflussfaktoren auf den Cortisolwert zusammengestellt. Aufgeführt werden der Tag und Messzeitpunkt des Cortisol-Ausreißerwerts, die subjektive Einschätzung der Schlafdauer (ausreichend vs. nicht ausreichend) und die Arbeitsschicht des jeweiligen Probanden an diesem Tag. Weiterhin wurden soziodemographische Angaben (Alter und Geschlecht), schmerzspezifische Angaben (Chronic Pain Grade, von Korff et al. 1992, Schmerzdauer in Monaten, Schmerzdiagnose), somatische Beschwerden (Gesamtbeschwerdedruck des GBB, Brähler & Scheer 1995, sowie zusätzliche weitere Erkrankungen), Symptome psychischer Komorbidität (ADS, Hautzinger & Bailer 1993; STAI, Laux et al. 1981), der allgemeine Gesundheitszustand (körperliche und psychische Summenskala des SF-36, Bullinger & Kirchberger 1998) sowie die zum Zeitpunkt der Erhebung eingenommenen Medikamente und potentieller Drogenkonsum (insbesondere Nikotinkonsum) erfasst.

Deskriptive und nonparametrische inferenzstatistische Analysen (Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney U-Test) von Daten der Probanden mit Cortisol-Ausreißerwerten im Vergleich zu Daten der Stichprobe ohne Cortisol-Ausreißerwerte zeigen in den beiden Schmerzstichproben für soziodemographische Angaben, Symptomen somatischer und psychischer Komorbidität, Schmerzangaben und den Gesundheitszustand keine bedeutsamen Unterschiede, die als Erklärung des Auftretens von Cortisol-Ausreißerwerten herangezogen werden könnten (siehe Anhang 3, Abschnitt C2.5.). In der gesunden Kontrollstichprobe wird der Vergleich der Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte zwischen Personen mit Cortisol-Ausreißerwerten und denen ohne Cortisol-Ausreißerwerte statistisch signifikant ( $U = 10$ ,  $p = 0.04$  bzw.  $U = 19$ ,  $p = 0.03$ ), wobei die Mediane der Personen mit Ausreißerwerten in beiden Fragebogen deutlich unter denen der Personen ohne Ausreißerwerten liegen.

Bezüglich der Medikamenteneinnahme zeigt sich zwischen den beiden Gruppen mit Cortisol-Ausreißerwerten und denen ohne Ausreißerwerten folgendes Bild: Die von den Probanden mit auffälligen Cortisolwerten eingenommenen Medikamente sind zwar zum größten Teil nicht spezifisch für diese Gruppe, d.h. sie werden auch von Probanden mit nicht-auffälligen Cortisolwerten eingenommen (z.B. NSAR, Antidepressiva, Analgetika-Kombinationen);

allerdings gibt es auch Medikamente, wie das Dronabinol (Cannabinoid, siehe Tabelle 7, Kapitel 4.1), das ausschließlich von einer Person mit erhöhten Cortisolwerten eingenommen wird (siehe Anhang 3 (Abschnitt C2.2)). Sedativa werden von insgesamt zwei Personen eingenommen, die auch beide auffällige Cortisolwerte aufweisen. Medikamente aus der Gruppe der Opioide werden von insgesamt drei Personen eingenommen, zwei davon weisen auffällige Cortisolwerte auf. In der Literatur finden sich Belege für erhöhte Serum-Cortisolwerte unter der Gabe von Cannabinoiden (u.a. D’Souza et al. 2004 und Pagotto et al. 2006).

Spezifische Erkrankungen, die ausschließlich in der Gruppe der Personen mit erhöhten Cortisolwerten auftreten, können nicht ausgemacht werden. So treten z.B. Schilddrüsenerkrankungen in beiden Gruppen in etwa gleich häufig auf (mit Ausreißerwerte: 10.53%, ohne Ausreißerwerte: 14.89%). Ob sich die Schwere oder Art der Erkrankung zwischen den Personen mit Cortisol-Ausreißerwerten von denen ohne Ausreißerwerte unterscheidet, ist aufgrund der Datenlage nicht zu klären.

### (3) Ausreißerdefinition über Berechnungsformel von Rousseeuw et al. (1999)

Die über die Berechnungsformel von Rousseeuw et al (1999) vorgenommene Definition von Ausreißerwerten, nach folgender Formel:  $MD + 4*(Q3 - MD)$  bzw.  $MD + 4*(Q1 - MD)$ , ergibt eine im Vergleich zu den anderen beiden Ausreißerdefinitionen noch höhere Zahl an Cortisol-Ausreißerwerten. Nach diesem dritten Kriterium werden 123 Cortisolwerte von 44 Probanden als Ausreißer klassifiziert (siehe Tabelle 19).

In Anhang 3 (Abschnitt C3.1) sind die stichproben-, tages- und messzeitpunktspezifischen Grenzen für Ausreißerwerte tabellarisch dargestellt. In Tabelle 19 ist die Anzahl der Cortisol-Ausreißerwerte pro Stichprobe nach der Ausreißerdefinition nach Rousseeuw et al. (1999) dargestellt. Die ausführliche Übersicht über Tag, Messzeitpunkt, Monitorzeit, sowie den Grenzwerten zur Ausreißerbestimmung sind in Anhang 3 (Abschnitt C3.1) einzusehen.

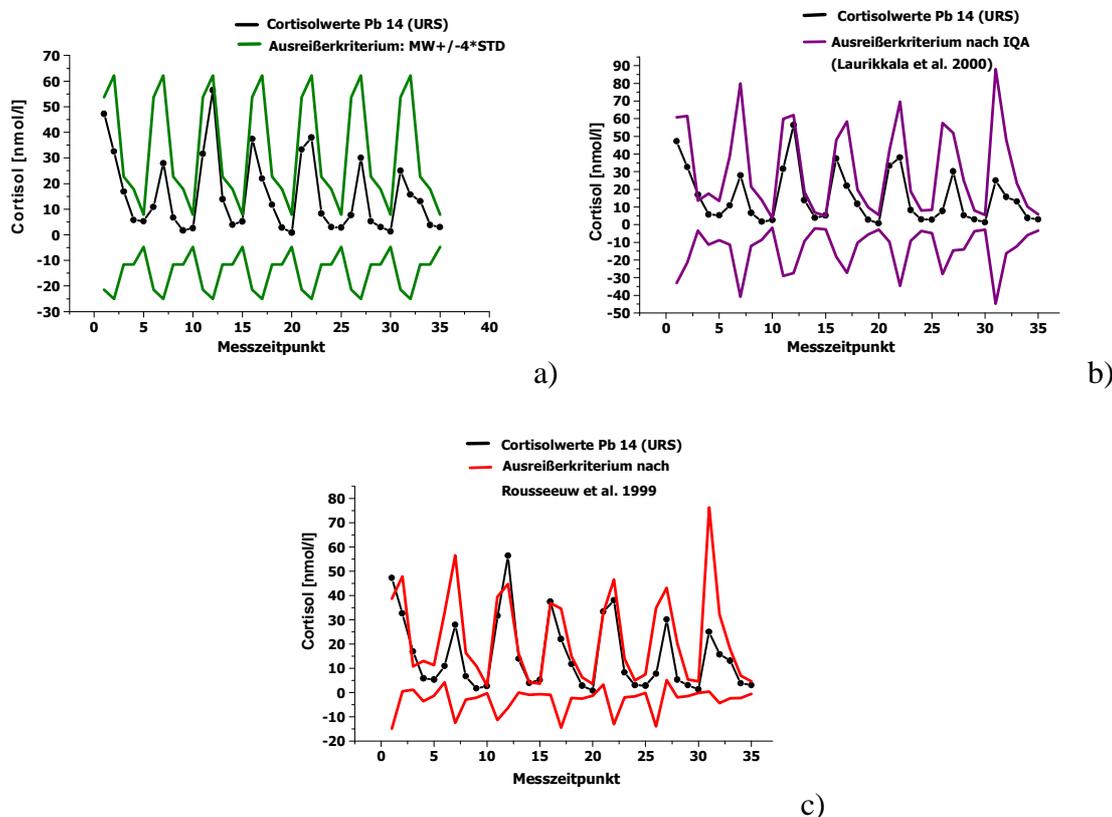
**Tabelle 19: Kategorien Cortisol- „Ausreißer“ vs. „Kein-Ausreißer“ nach Rousseeuw et al. (1999); getrennte Analyse pro Stichprobe.**

Stichprobe	URS	FMS	KON	Gesamt
<b>Art Cortisolwert</b>				
Ausreißer	52 (2.56%)	40 (1.97%)	31 (1.52%)	123 (6.05%)
Kein Ausreißer	799 (39.28%)	514 (25.27%)	598 (29.40%)	1911 (93.95%)
<b>Gesamt</b>	851 (41.84%)	554 (27.24%)	629 (30.92%)	2034 (100%)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen

Aufgrund der hohen Zahl an Ausreißerwerten wird keine Einzelfalldarstellung von Erkrankungsangaben und soziodemographischen Daten vorgenommen. Stattdessen erfolgt eine reduzierte stichprobenspezifische Beschreibung der Personengruppen mit Ausreißerdaten (siehe Anhang 3, C3.3).

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit fehlender Cortisolwerte zwischen den fünf Messzeitpunkten (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0.67$ , F-Wert= 5.84, siehe Anhang 3, C3). Insgesamt lässt sich bei keinem der Definitionskriterien eindeutige Zusammenhänge zwischen Cortisol-Ausreißerwerten und Erkrankungen / Erkrankungssymptomen / soziodemographischen und / oder Verhaltensangaben finden.



**Abbildung 12 (a-c): Exemplarische Darstellung des Cortisolprofils einer Probanden (Pb 14, URS) mit Kennzeichnung der oberen und unteren Grenzwerte des jeweiligen Ausreißerkriteriums. Grüne Kennlinie: (a) Ausreißerdefinition über Standardabweichungen (ohne Berücksichtigung der Tageszugehörigkeit, (b) violette Kennlinie: Ausreißerdefinition über IQA nach Laurikkala et al. (2000), (c) rote Kennlinien: Ausreißerdefinition über Rousseeuw et al. (1999).**

**d) Tages-, stichproben- und messzeitpunktspezifische Häufungen zeitlicher Abweichungen vom Einnahmeregime**

Wie für die Cortisolwerte wird auch für die Zeiten der Probenentnahme eine Analyse der Verteilung pro Messzeitpunkt und eine Definition von zeitlichen Ausreißerwerten

vorgenommen. Davon gesondert wird die Aufwachzeit bzw. der Zeitpunkt der ersten Probenentnahme analysiert.

In einem zweiten Schritt wird überprüft, ob sich Zusammenhänge zwischen zeitlichen Abweichungen vom Einnahmeregime und dem Auftreten von Cortisol(-Ausreißer)werten ergeben (Kapitel 5.2.1).

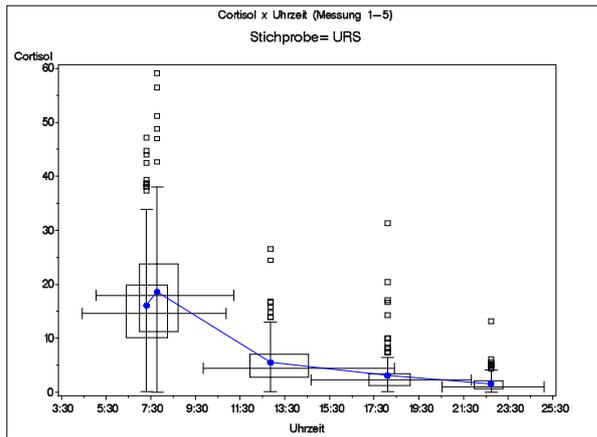
#### **d<sub>1</sub>) Entnahmezeiten Cortisolproben**

Die Analyse der Zeiten der Probenentnahme beinhaltet sowohl eine Übersicht über die Probenentnahme in Echtzeit als auch die Entnahmezeiten relativ zur Aufwachzeit.

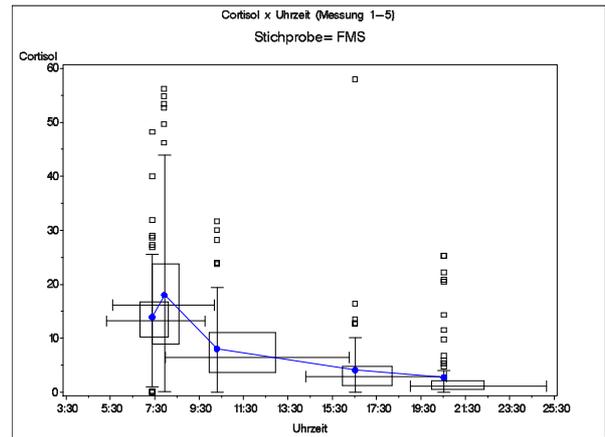
Eine grafische Übersicht der Verteilung der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt ist in Anhang 5A dargestellt. Zusätzlich erlauben die Abbildungen in Anhang 5B eine Interpretation nicht nur der Streuungen der Cortisolwerte sondern auch der Entnahmezeiten.

#### **Echtzeiten Entnahme Cortisolproben**

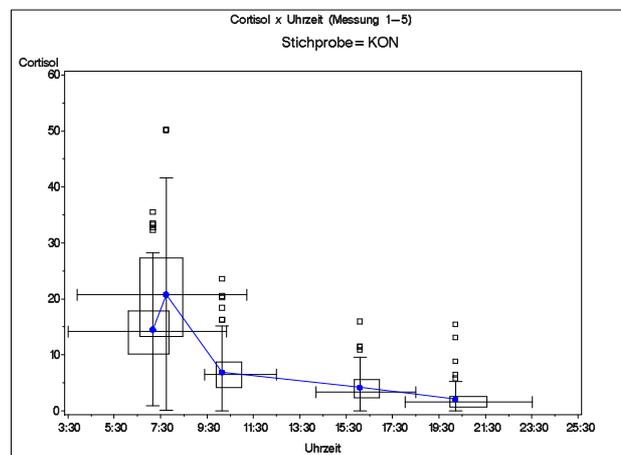
Die Abbildungen 13a-c geben jeweils pro Stichprobe eine Übersicht über die Verteilung der Cortisolwerte sowie der Entnahme-Echtzeiten pro Messzeitpunkt über alle Tage (siehe deskriptive Kennwerte in Anhang 6A). Wie aus dem Vergleich der Abbildungen 13a-c, liegt die mittlere Entnahmezeit der Cortisolprobe in der Patientengruppe mit Rückenschmerzen für den 3. bis 5. Messzeitpunkt deutlich über den Entnahmezeiten der beiden anderen Gruppen. Die frühesten mittleren Entnahmezeiten zu allen Messzeitpunkten geben gesunde Kontrollpersonen an. Aufgrund nicht signifikanter Haupteffekte des Tages in Mixed Model Analysen (bester Modell Fit: AR1= autoregressive Struktur) bei der Vorhersage der Entnahmezeiten pro Messzeitpunkt kann auf eine Darstellung der Entnahmezeiten pro Tag an dieser Stelle verzichtet werden (F-Wert= 0.24, p= 0.96). Dagegen unterscheiden sich die Entnahmezeiten zwischen den Stichprobe auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  (F-Wert= 7.15, p= 0.00, siehe Anhang 6 (Abschnitt B)).



a)



b)



c)

**Abbildung 13: Verteilung der Cortisolwerte und Probenentnahmezeiten durch bivariate Boxplots pro Messzeitpunkt in der Stichprobe der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (N= 27) (a), der Patienten mit Fibromyalgie (N= 19) (b) und der gesunden Kontrollpersonen (N= 20) (c).**

Abk.: URS = Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON= Kontrollpersonen, FMS= Patienten mit Fibromyalgie.

In den Einzelkontrasten zeigen sich signifikante Unterschiede für den 3. und 4. Messzeitpunkt in allen Stichproben und dem fünften Messzeitpunkt zwischen URS vs. KON und URS vs. FMS (Anhang 6, Abschnitt B)

**Entnahmezeiten Cortisolproben relativ zur Aufwachzeit**

Auf deskriptiver Ebene fällt in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten eine im Vergleich zu den anderen beiden Stichproben deutlich höhere relative Entnahmezeit der Cortisolproben für die 3.-5. (Tabelle 20) Messung des Tages auf. Die Mediane der relativen Zeitunterschiede zwischen dem ersten und zweiten MZP liegen mit 32min in allen drei Stichproben auf gleichem Niveau und entsprechen somit der Vorgabe des Messprotokolls.

Inferenzstatistische Überprüfung pro MZP durch Mixed Model Analysen bestätigen die deskriptiven Ergebnisse: Während sich zum zweiten MZP keine statistisch signifikanten Haupt- und Wechselwirkungseffekte zeigen, wird der Haupteffekt „Stichprobe“ zum dritten MZP statistisch signifikant ( $F= 18.10$ ,  $p= 0.00$ ,  $df_{num}= 2$ ,  $df_{den}= 63$ , Modell CS, siehe Anhang 6C).

Zum vierten MZP ergeben sich signifikante Haupteffekte für die Variablen „Stichprobe“ ( $F= 11.40$ ,  $p= 0.00$ ,  $df_{num}= 2$ ,  $df_{den}= 63$ ), „Tag“ ( $F= 3.06$ ,  $p= 0.01$ ,  $df_{num}= 6$ ,  $df_{den}= 313$ ) und den Wechselwirkungseffekt „Stichprobe\*Tag“ ( $F= 2.25$ ,  $p= 0.01$ ,  $df_{num}= 12$ ,  $df_{den}= 313$ ).

Zum fünften MZP werden die beiden Haupteffekte „Stichprobe“ ( $F= 15.86$ ,  $p= 0.00$ ,  $df_{num}= 2$ ,  $df_{den}= 63$ ) und „Tag“ ( $F= 2.54$ ,  $p= 0.02$ ,  $df_{num}= 6$ ,  $df_{den}= 307$ ) statistisch signifikant. Die Wechselwirkungseffekte zwischen „Stichprobe\*Tag“ erreichen nicht das 5%-Signifikanzniveau.

Eine Prüfung der Einzelkontraste für den Faktor „Stichprobe“ zeigt zu allen drei MZP hoch signifikante Unterschiede zwischen „URS\*FMS“ (jeweils  $df_{num}= 1$ ,  $df_{den}= 63$ ; 3. MZP:  $F= 21.84$ ; 4. MZP:  $F= 13.54$ ; 5. MZP:  $F= 19.90$ ) und „URS\*KON“ (3. MZP:  $F= 29.09$ ; 4. MZP:  $F= 18.30$ ; 5. MZP:  $F= 24.53$ ). Eine Übersicht über die ebenfalls zum vierten und fünften MZP signifikanten Einzelkontraste zwischen bestimmten Tagen findet sich in Anhang 6C.

**Tabelle 20: Deskriptive Statistik Entnahmezeiten Cortisolproben pro Stichprobe relativ zum 1. Messzeitpunkt.**

Gruppe	MZP	N	Min	Q1	MW	MD	Q3	Max
URS	2.-1.	170	0:17	0:29	0:42	0:32	0:37	7:18
	3.-1.	152	2:28	4:28	6:03	5:53	7:19	13:48
	4.-1.	170	6:00	9:58	11:03	10:58	12:01	18:27
	5.-1.	170	10:39	14:33	15:31	15:36	16:30	21:24
FMS	2.-1.	112	19:00	0:29	0:37	0:32	0:37	2:06
	3.-1.	104	1:00	2:36	3:59	3:35	5:31	10:32
	4.-1.	101	3:30	8:29	9:35	9:09	10:54	14:10
	5.-1.	99	10:09	12:32	13:56	13:38	15:09	18:33

Forsetzung Tabelle 20

Gruppe	MZP	N	Min	Q1	MW	MD	Q3	Max
KON	2.-1.	125	0:16	0:29	0:39	0:32	0:40	3:22
	3.-1.	123	1:07	2:24	3:46	3:26	4:31	9:53
	4.-1.	124	3:48	8:02	9:27	9:17	10:35	17:20
	5.-1.	121	8:30	12:29	13:46	13:29	15:05	19:30

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt, N= Anzahl der Messungen, Min= Minimum, Q1= 1. Quartil, MW= Mittelwert, MD= Median, Q3= 3. Quartil, Max= Maximum Entnahmezeit.

Ob die zeitlichen Diskrepanzen der Entnahmezeit der Cortisolproben für die Messzeitpunkte drei bis fünf Einfluss auf die Ausprägung der Cortisolwerte haben, wird im Folgenden detaillierter untersucht. Zunächst wird allerdings die Abhängigkeit aller Cortisolwerte von der Aufwachzeit sowie der Cortisolmorgenswerte (Aufwachwert und zweiter Messwert am Tag) vom Zeitintervall zwischen diesen beiden ersten Cortisolproben analysiert.

## d<sub>2</sub>) Zeitliche Ausreißerwerte bei Probenentnahme

Die Ermittlung von zeitlichen Ausreißerwerten der Probenentnahme muss getrennt für die ersten beiden Werte am Tag („Morgenswerte“) und die drei Tageswerte analysiert werden. Die Kategorisierung der Aufwachzeit und damit der Entnahmezeit der ersten Cortisolprobe am Morgen wird in der Literatur u.a. mit Hilfe eines Mediansplits vorgenommen (siehe u.a. Edwards et al. 2001) oder nach inhaltlichen Gesichtspunkten wie z.B. bei Federenko et al. (2004) nach Zuordnung der Aufwachzeit zu drei Schichtarbeitsbedingungen.

Aufgrund der Heterogenität der Stichprobe und den damit verbundenen Alltagsabläufen in dieser Studie wurde die Entnahmezeit der ersten Probe zeitlich im Messprotokoll nicht festgelegt.

Einen ersten Überblick über zeitliche Ausreißerwerte wird für alle fünf Messzeitpunkte über die Definition der dreifachen Interquartilsabstände nach Laurikkala et al. (2000) vorgenommen, da sich diese Definition bereits für die Bestimmung von Cortisol-Ausreißerwerten am praktikabelsten erwiesen hat. Zur Bestimmung der zeitlichen Ausreißerwerte werden die Zeitangaben relativ zur Aufwachzeit herangezogen, da das Protokoll eine Probenentnahme für die dritte bis fünfte Probe alle vier Stunden vorsah (siehe auch Anhang 7A und Abbildungen Anhang 7B).

**Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Zeit – Ausreißerwerten auf die drei Stichproben nach Laurikkala et al. (2000); Bestimmung pro Tag und Stichprobe auf Basis relativer Zeitwerte.**

	N	Anzahl Messungen	Geschlecht		Tag Häufigkeit							MZP Häufigkeit					
			m	f	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	
URS	6 (22.22%)	15 (1.76%)	3	3	5	2	2	2	2	2	1	1	0	11	1	1	2
FMS	4 (21.05%)	6 (1.08%)	0	4	2	1	0	2	1	0	0	0	0	6	0	0	0
KON	5 (25.0%)	6 (0.95%)	2	3	0	2	0	2	1	0	1	0	6	0	0	0	0

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt, N= Anzahl Probanden.

Bei der Analyse der relativen Zeiten der Probenentnahme treten zeitliche Ausreißerwerte bei 27 Messungen auf (Tabelle 21). Der Großteil der Ausreißerwerte fällt auf die Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen (15 Messungen bei fünf Probanden). In den anderen beiden Stichproben treten bei jeweils sechs Messungen Ausreißerwerte auf (bei vier Patienten mit Fibromyalgie und fünf gesunden Kontrollpersonen).

Auffällig ist in allen drei Stichproben das gehäufte Auftreten von Ausreißerwerten zum zweiten Messzeitpunkt. Da sich in der zweiten Messung die Zeitabstände zur ersten Messung weder pro Tag noch pro Stichprobe (Tabelle 20) voneinander unterscheiden, wurde in einer zweiten Analyse eine Ausreißerwertbestimmung unabhängig von der Tageszugehörigkeit und den drei Stichproben vorgenommen. Das Ergebnis zeigt, dass Ausreißerwerte unter dieser Berechnungsbedingung ausschließlich zur zweiten Messung auftreten (Tabelle 22 und Anhang 7A). Dabei werden als untere Grenze der zeitlichen Ausreißerwerte zwei Minuten und als obere Grenze eine Stunde und fünf Minuten ermittelt.

**Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der Zeit – Ausreißerwerten auf die drei Stichproben nach Laurikkala et al. (2000); Bestimmung ohne Berücksichtigung von Tag und Stichprobe auf Basis relativer Zeitwerte.**

	N	Anzahl Messungen	Geschlecht		Tag Häufigkeit							MZP Häufigkeit					
			m	f	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	
URS	7 (25.93%)	13 (1.53%)	3	4	1	4	1	3	2	1	1	0	13	0	0	0	0
FMS	4 (21.05%)	6 (1.08%)	0	4	2	1	0	2	2	0	0	0	7	0	0	0	0
KON	4 (20.0%)	5 (0.79%)	2	2	0	2	0	2	0	0	1	0	5	0	0	0	0

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt, N= Anzahl Probanden.

### d3) Entnahmezeiten erste Cortisolprobe

#### Zeitpunkt erste Probenentnahme: kontinuierliche Zeitangabe

Auf deskriptivem Niveau sind tendenziell spätere Entnahmezeiten der Cortisolproben zum Zeitpunkt des Aufwachens am dritten und fünften Tag erkennbar (Abbildung 14; Beschreibung Boxplots siehe Kapitel 4.6). Die durchschnittlichen Werte der Probenentnahme über die sieben Tage liegen zwischen 06:49 Uhr und 7:44 Uhr. Der Mittelwert der Einnahmezeit der ersten Probe über alle Tage liegt bei 07:19 (= Median, SD= 01:25, IQA= 01:38).

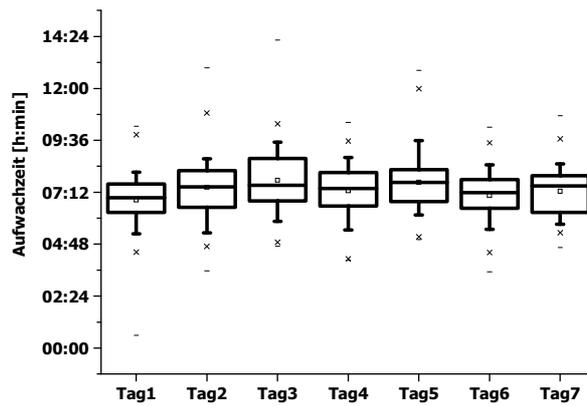


Abbildung 14: Verteilung Probenentnahmezeiten zum ersten Messzeitpunkt pro Tag.

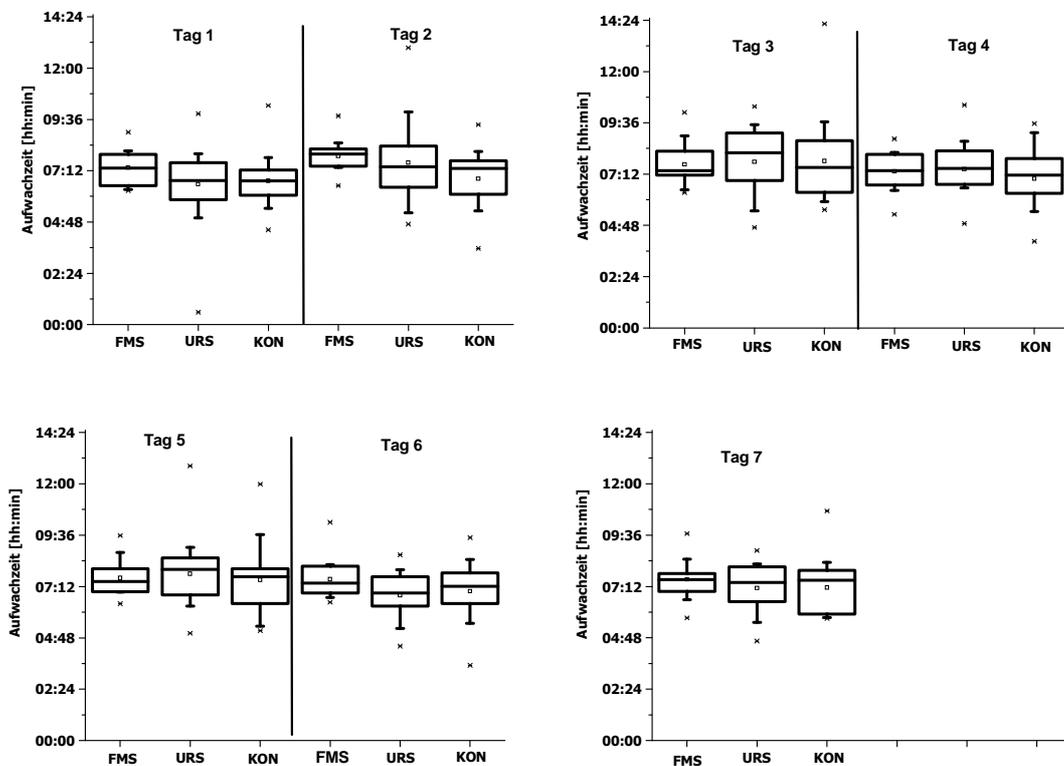


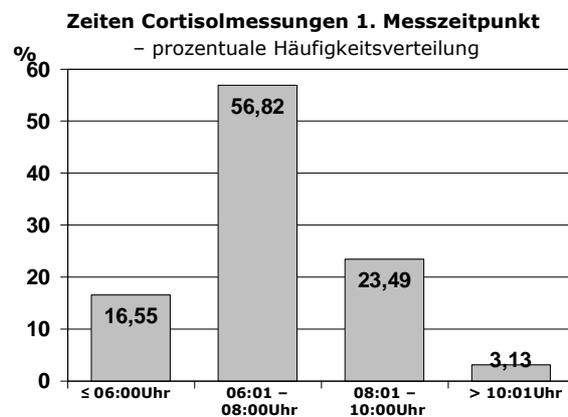
Abbildung 15: Verteilung Probenentnahme zum ersten Messzeitpunkt pro Stichprobe (URS: N= 27, FMS: N= 19, KON: N= 20) und pro Tag.

Die inferenzstatistische Prüfung (Mixed Model) zeigt signifikante Unterschiede in den Zeiten der ersten Probenentnahme zwischen den Tagen ( $F= 3.90$ ,  $p= 0.00$ , Ergebnisse der Einzelkontraste siehe Anhang 8). Der Haupteffekt „Stichprobe“ und der Wechselwirkungseffekt zwischen „Stichprobe\*Tag“ wird statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 15 und Anhang 8).

### **Kategorisierung der Aufwachzeiten**

In der Literatur werden unterschiedliche Kriterien zur Einteilung der Aufwachzeit herangezogen (siehe Kapitel 5.2.2). In dieser Studie wird eine Einteilung der Aufwachzeit in insgesamt vier Kategorien vorgenommen: Aufwachzeiten um 6 Uhr morgens oder früher, Aufwachzeiten von 6:01-8:00 Uhr, Zeiten von 08:01-10:00 Uhr und der letzten Kategorie werden alle Personen mit Aufwachzeiten ab 10:01 Uhr zugeordnet (Abbildung 16). Diese Aufteilung wurde gewählt, um einen zu großen Informationsverlust wie er z.B. bei einer Dichotomisierung der Daten auftreten würde zu verhindern.

Die prozentuale Verteilung der Aufwachzeiten für die vier Aufwachzeitkategorien pro Tag ist in Abbildung 17 dargestellt (tabellarische Darstellung siehe Anhang 8).



**Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Zeitkategorien der Cortisolmessungen zum 1. MZP getrennt nach Aufwachzeitkategorien: ≤06Uhr, 06:01-08:00 Uhr, 08:01-10:00 Uhr, >10:01 Uhr.**

Insgesamt unterscheidet sich die Verteilung der Aufwachzeiten bei inferenzstatistischer Prüfung nicht bedeutsam zwischen den drei Stichproben (Mixed Model). Dagegen wird der Haupteffekt „Tag“ mit  $p= 0.00$  ( $F= 3.40$ ) statistisch signifikant (Abbildung 14 und 15, Ergebnisse Einzelkontrastberechnungen siehe Anhang 8).

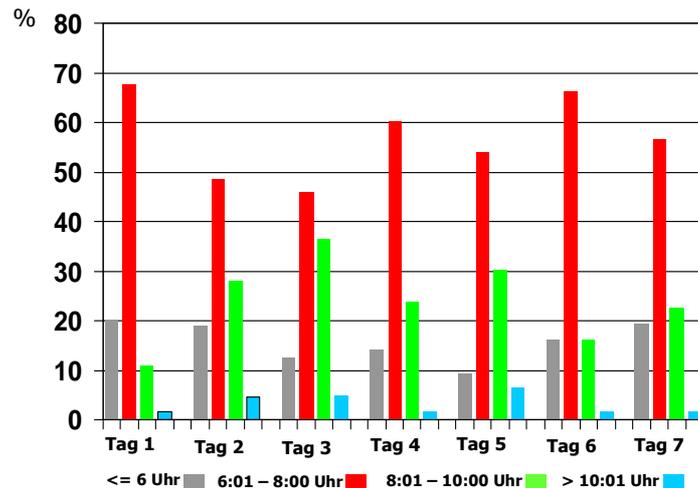


Abbildung 17: Verteilung Aufwachzeiten über die sieben Tage. Einteilung der Aufwachzeiten in vier Kategorien: <06:00Uhr, 06:01-08:00Uhr, 08:01-10:00Uhr, >10:00Uhr

### 5.1.2 Zusammenfassung: Interne Struktur Cortisolwerten

#### Fehlende Werte und Cortisol-Ausreißerwerte

Aufgrund nicht ermittelbarer Cortisol- und / oder Zeitwerte können von 2310 vorgesehenen Messungen bei 66 Personen 11.09 % der Messungen nicht in die Auswertungen integriert werden. Zusätzlich werden 20 Cortisolwerte aufgrund von Cortisolwerten mit 0 nmol / l nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Für die Verteilung fehlender Cortisolwerte werden messzeitpunktabhängige Trends festgestellt, mit einer deutlichen Zunahme fehlender Cortisol- und / oder Zeitwerte vom ersten zu den anderen vier Messungen des Tages. Außerdem kann eine tagesspezifische Häufung von fehlenden Werten festgestellt werden, mit einer zunehmenden Zahl an fehlenden Werten vom ersten bis zum siebten Tag und dem höchsten Anteil an Missing Values am sechsten Tag. Insgesamt ist in der Stichprobe der Patienten mit FMS die höchste Zahl fehlender Werten zu beobachten. Alters- oder geschlechtsspezifische Häufungen fehlender Cortisol- / Zeitwerte konnten nicht ermittelt werden.

Bezüglich der Analyse der Ausreißerwerte hat sich die Definition der Interquartilsabstände nach Laurikkala et al. (2000) bzw. Swallow und Kianifard (1996) für den Datensatz am geeignetsten erwiesen. Über diese Ausreißerdefinition werden 39 Ausreißerwerte ermittelt: 17 in der Stichprobe der Patienten mit URS (2.0%), 18 in der Stichprobe der Patienten mit FMS (3.25%) und vier in der Stichprobe KON (0.64%). Auffällig ist das gehäufte Auftreten von Ausreißerwerten bei Patienten mit FMS. Insgesamt kann keine Systematik in der Verteilung der Ausreißerwerte im Hinblick auf soziodemographische Angaben, Medikamenteneinnahme,

Symptomen somatischer und psychischer Komorbidität, Schmerzangaben und des Gesundheitszustands gefunden werden (siehe Anhang 3, Abschnitt B2.5.). Auch spezifische Erkrankungen können in der Gruppe mit erhöhten Cortisolwerten nicht ausgemacht werden.

### **Zeitliche Abweichungen vom Einnahmeregime**

Insgesamt zeigten sich bei Patienten mit Rückenschmerzen im Vergleich zu den anderen beiden Stichproben spätere absolute und relative Entnahmezeiten der Cortisolproben zu den Messzeitpunkten drei bis fünf. Nach der Definition der dreifachen Interquartilsabstände nach Laurikkala et al. (2000) konnten über die pro Tag gemittelten Daten insgesamt 27 Ausreißerwerte ermittelt werden, die hauptsächlich in der Stichprobe mit URS auftraten. Auffällig war das gehäufte Auftreten von Ausreißerwerten zum zweiten Messzeitpunkt.

Bezüglich des Vergleichs der Entnahmezeiten der ersten Cortisolprobe zeigte sich kein Unterschied zwischen den Stichproben, allerdings konnten Unterschiede zwischen den Tagen ausgemacht werden.

Im Folgenden werden alle Cortisolwerte, die nach dem Kriterium der Interquartilsabstände in den Ausreißerbereich fallen auf den Wert des jeweiligen 2.5ten und 97.5ten Perzentils der Verteilung winsorisiert, sofern sich keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen zeitlichen Abweichungen vom Einnahmeregime und Cortisol-Ausreißerwerten ergeben (siehe Kapitel 5.2.1). Durch die Winsorisierung kann gewährleistet werden, dass ein stichprobenspezifisch hoher Cortisolwert auch noch nach der Winsorisierung als solcher erkennbar bleibt, aber dennoch keine zu starke Verfälschung der Stichprobenkennwerte durch Einzelwerte auftreten.

## **5.2 Cortisolwerte und Einflussfaktoren**

### **5.2.1 Zeiten der Probenentnahme und Ausprägung der Cortisolwerte**

Die Zusammenhänge zwischen den Zeiten der Probenentnahme und der Ausprägung der Cortisolwerte wird zunächst in Abhängigkeit von der Aufwachzeit bzw. der Entnahmezeit der ersten Cortisolprobe vorgenommen. Anschließend folgt eine Analyse des Zusammenhangs zwischen der Cortisol-Morgenreaktion und dem entsprechenden Messzeitintervall zwischen erster und zweiter Messung sowie der Ausprägung der Cortisol-Tageswerte und der entsprechenden Entnahmezeit.

**a) Abhängigkeit Cortisolwerte von Aufwachzeit**

Der Cortisoltagesgang getrennt nach Aufwachzeitkategorie ist exemplarisch für die Tage 3 bis 5 in den Abbildungen 18 bis 20 dargestellt. An den ausgewählten Tagen zeigen sich insbesondere bei der zweiten Messung deutliche Abweichungen der Cortisolwerte zwischen den vier Aufwachzeit-Kategorien.

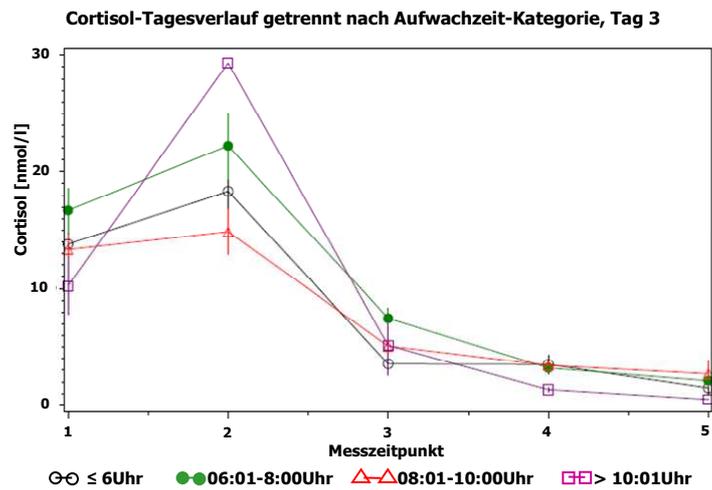


Abbildung 18: Mittlerer Cortisolverlauf an Tag 3 getrennt nach Aufwachzeit-Kategorie für die Messzeitpunkte 1-5.

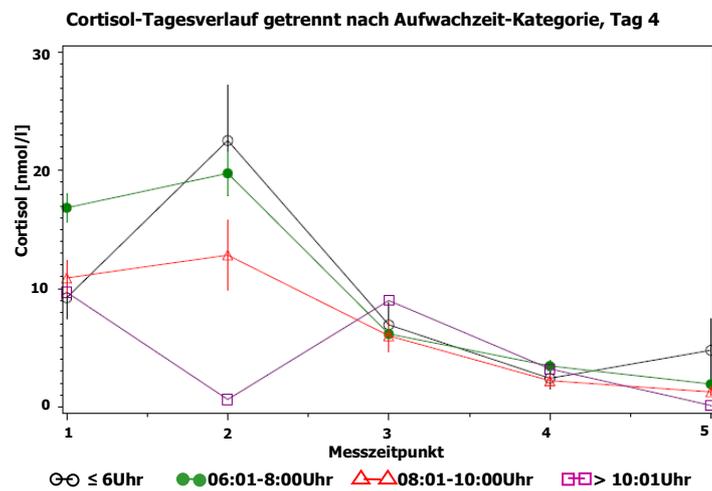


Abbildung 19: Mittlerer Cortisolverlauf an Tag 4 getrennt nach Aufwachzeit-Kategorie für die Messzeitpunkte 1-5.

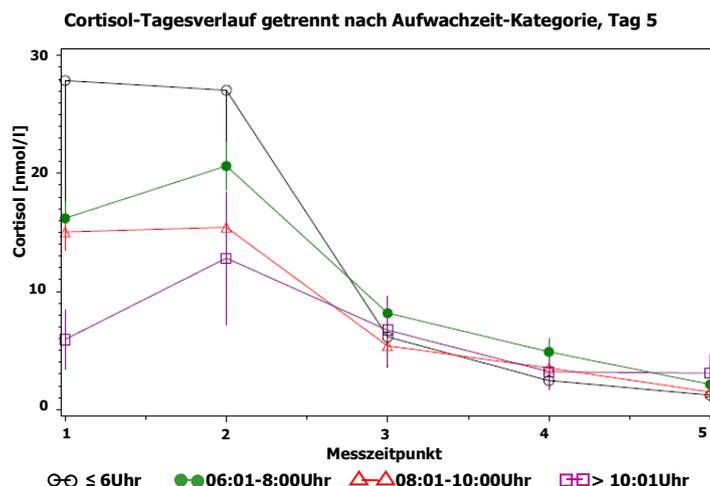


Abbildung 20: Mittlerer Cortisolverlauf an Tag 5 getrennt nach Aufwachzeit-Kategorie für die Messzeitpunkte 1-5.

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen Cortisolwerten und Aufwachzeitkategorie wird getrennt für die jeweiligen Messzeitpunkte vorgenommen. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Cortisolwerten des jeweiligen Messzeitpunkts und der Aufwachzeit sind Tabelle 23 zu entnehmen (Scatterplots aller Korrelationskombinationen pro Tag und Messzeitpunkt siehe Anhang 9).

Tabelle 23: Spearman Rang-Korrelation zwischen Aufwachzeitkategorie und Cortisolwerten getrennt pro Messzeitpunkt und Tag der Erhebung.

		Cortisolwerte pro MZP				
		1. MZP	2. MZP	3. MZP	4. MZP	5. MZP
Aufwachzeit – Kategorie Tage 1-7	Tag 1	0.101	-0.082	-0.008	0.070	0.118
	Tag 2	-0.141	-0.167	-0.176	<b>-0.267*</b>	0.115
	Tag 3	-0.107	-0.110	-0.020	-0.045	-0.033
	Tag 4	-0.037	<b>-0.279*</b>	0.004	-0.024	-0.168
	Tag 5	-0.168	<b>-0.288*</b>	-0.121	0.038	0.106
	Tag 6	0.154	-0.014	-0.153	-0.105	0.007
	Tag 7	0.041	0.033	0.022	-0.011	0.243

Abk.:  $r_s$  = Spearman Rang-Korrelation, MZP = Messzeitpunkt; \* =  $p \leq 0.05$ ; Aufwachzeitkategorie: (<06:00Uhr, 06:01-08:00Uhr, 08:01-10:00Uhr, >10:00Uhr).

Lediglich bei drei Messungen zeigen sich statistisch bedeutsame Zusammenhänge zwischen Aufwachzeit und Cortisolwert (Tabelle 23), die jedoch unsystematisch verteilt sind.

Die Korrelation der zwischen der Cortisol-Morgenreaktion (MZP2 – MZP1) und der Aufwachzeitkategorie ( $r_s$ ) sowie der Cortisol-Morgenreaktion und der Aufwachzeit als kontinuierliche Variable (Pearson Produkt-Moment Korrelation=  $r_p$ ) jeweils pro Tag ergibt nur zu Tag 4 einen statistisch signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 24).

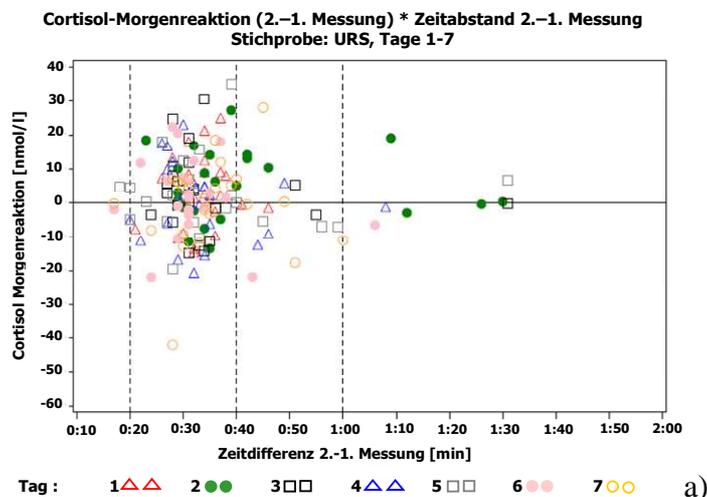
**Tabelle 24: Spearman Rang-Korrelation zwischen Aufwachzeitkategorie bzw. Produkt-Moment-Korrelation der „Aufwachzeit“ und der Cortisol-Morgenreaktion getrennt pro Messzeitpunkt und Tag.**

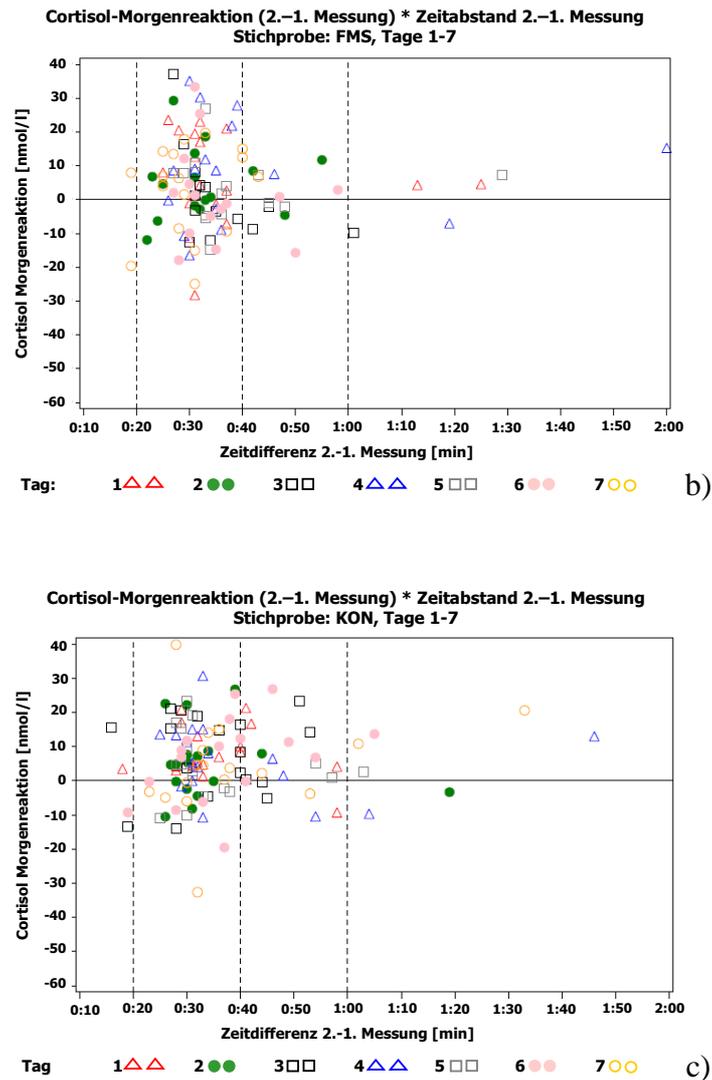
	Cortisol-Morgenreaktion [nmol / l]	
	* Aufwachzeit ( $r_p$ )	* Aufwachzeit-Kategorie ( $r_s$ )
Tag 1	-0.109	-0.161
Tag 2	-0.096	-0.073
Tag 3	-0.036	-0.036
Tag 4	<b>-0.328 (p=0.01)</b>	<b>-0.243 (p=0.07)</b>
Tag 5	0.039	-0.082
Tag 6	-0.031	-0.057
Tag 7	0.103	0.082

Abk.:  $r_p$ = Produkt-Moment-Korrelation,  $r_s$ = Spearman Rang-Korrelation, p= Signifikanzniveau; Aufwachzeitkategorie: (<06:00Uhr, 06:01-08:00Uhr, 08:01-10:00Uhr, >10:00Uhr).

**b) Abhängigkeit der Cortisol-Morgenreaktion vom Messzeitintervall**

Wie bereits unter 1.2.1.2 vorgestellt unterscheiden sich die mittleren Zeitdifferenzwerte zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt in den drei Stichproben nicht voneinander (siehe Tabelle 20).





**Abbildung 21: Zusammenhang Cortisol-Morgenreaktion und Zeitabstand zwischen erster und zweiter Cortisolmessung pro Tag für die Stichprobe der Patienten a) mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS, N= 27), b) Fibromyalgiesyndrom (FMS, N= 19) und c) gesunde Kontrollpersonen (KON, N= 20).**

Die Korrelation zwischen Cortisol-Morgenreaktion und Zeitabstand zwischen erster und zweiter Cortisolmessung ergibt für Patienten mit FMS einen signifikanten negativen Zusammenhang (FMS:  $r_s = -0.212$ ,  $p = 0.02$ ), d.h. größere Zeitabstände zwischen erster und zweiter Messung gehen mit niedrigeren Cortisol-Morgenreaktionen einher (siehe Abbildung 21b). Die Korrelationen in der Stichprobe der Patienten mit URS und der gesunden Kontrollstichprobe werden dagegen nicht signifikant (URS:  $r_s = -0.141$ ,  $p = 0.07$ ; KON:  $r_s = -0.065$ ,  $p = 0.47$ , siehe Abbildung 21a, c). In der Patientenstichprobe mit URS ist lediglich ein Trend zu erkennen, nach dem höhere Zeitabstände zwischen erster und zweiter Messung mit niedrigeren Cortisol-Morgenreaktionen einhergehen.

### c) Abhängigkeit Ausprägung Cortisol-Tageswerte von jeweiliger Entnahmezeit

Da die Zeiten der Probenentnahme der Messzeitpunkte drei bis fünf aufgrund der Vorgaben im Messprotokoll in Abhängigkeit zu der Entnahme der ersten Probe am Morgen standen (siehe Tabelle 20), werden die Zusammenhänge der relativen Uhrzeiten mit den jeweiligen Cortisolwerten analysiert.

Von den jeweils drei Korrelationskoeffizienten pro Messzeitpunkt für die drei Stichproben (unabhängig vom Faktor Tag) ergeben sich fünf statistisch bedeutsame Korrelationen mit  $p \leq 0.05$  (Tabelle 25). Davon treten zwei jeweils negative Korrelationen in der Stichprobe der Patienten mit FMS (3. und 4. MZP) und ebenfalls zwei in der gesunden Kontrollgruppe auf (3. und 5. MZP). Bei Patienten mit URS gehen spätere Probenentnahmen zum vierten MZP mit niedrigeren Cortisolwerten einher.

Exemplarisch werden die negativen Korrelationen zwischen Cortisolwert und relativer Zeit der Probenentnahme der Patienten mit FMS und der gesunden Kontrollpersonen zum dritten MZP und der Patienten mit URS zum vierten MZP dargestellt (Abbildungen 22a-c).

**Tabelle 25: Spearman-Rangkorrelation zwischen Cortisolwert und zugehöriger Probenentnahmezeit für ausgewählte Messzeitpunkte getrennt für die drei Stichproben.**

		<b>Cortisolwerte pro MZP * Rel. Zeit Probenentnahme</b>		
		<b>3. MZP</b>	<b>4. MZP</b>	<b>5. MZP</b>
		<b><math>r_s</math> (p)</b>	<b><math>r_s</math> (p)</b>	<b><math>r_s</math> (p)</b>
<b>Stichprobe</b>	<b>URS</b>	-0.042 (0.61)	<b>-0.299* (0.00)</b>	-0.104 (0.18)
	<b>FMS</b>	<b>-0.376* (0.00)</b>	<b>-0.197* (0.05)</b>	-0.141 (0.17)
	<b>KON</b>	<b>-0.289* (0.00)</b>	-0.115 (0.20)	<b>-0.252** (0.01)</b>

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt,  $r_s$ = Spearman Rang-Korrelation, p= Signifikanzniveau; \* =  $p \leq 0.05$ , \*\* =  $p \leq 0.01$ .

Alle drei signifikanten Korrelationen sind negativ, d.h. höhere relative Zeitabstände zum ersten Messzeitpunkt gehen mit niedrigeren Cortisolwerten einher.

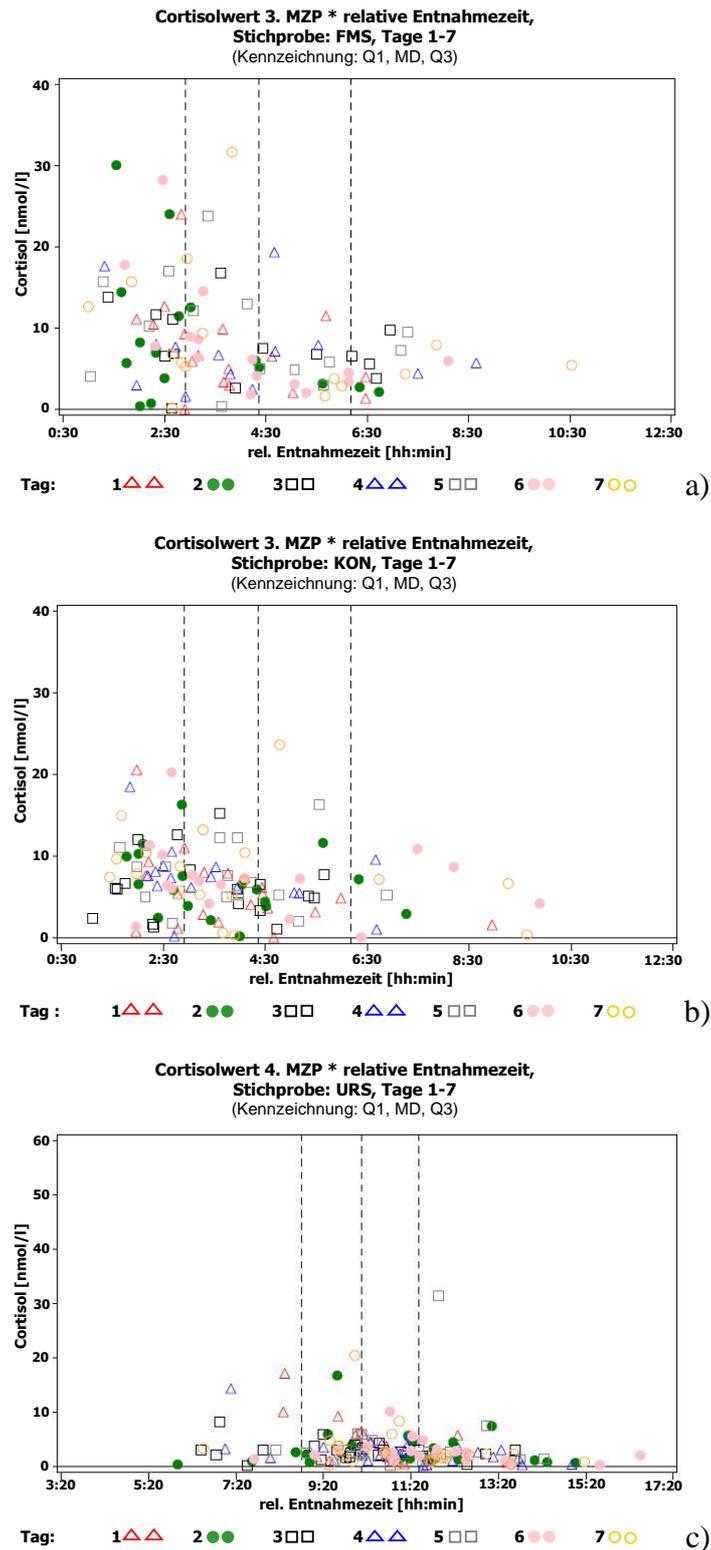


Abbildung 22: Korrelation der relativen Uhrzeit mit Cortisolwerten zum 3. MZP bei a) Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS, N= 19), b) gesunden Kontrollpersonen (KON, N= 20) und c) zum 4. MZP bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS, N= 27).

Ergebnisse von Repeated Measurement Analysen (Mixed Model) ergeben bei der Berechnung des Einflusses des Tages, der Stichprobenzugehörigkeit und der relativen Zeit der

Probenentnahme auf den jeweils zugehörigen Cortisolwert für die dritte Messung weder für Haupt- noch für Wechselwirkungseffekte statistisch bedeutsame Resultate ( $p > 0.05$ ). Bei der fünften Messung am Tag erreicht ebenfalls keiner der Gruppenfaktoren das statistische Signifikanzniveau von 5%. Dagegen ist bei der vierten Messung sowohl der Haupteffekt der relativen Entnahmezeit (bester Fit: Modell UN= Kovarianzstruktur „Compound Symmetry“: F-Wert= 6.80,  $df_{\text{num}}= 1$ ,  $df_{\text{den}}= 292$ ,  $p= 0.01$ ), als auch der Effekt des Tages auf dem 5%-Niveau signifikant (F-Wert= 3.62,  $df_{\text{num}}= 6$ ,  $df_{\text{den}}= 63$ ,  $p= 0.00$ ). Der Haupteffekt des „Tages“ erreicht einen Signifikanzwert von  $p= 0.07$  (F-Wert= 1.97,  $df_{\text{num}}= 6$ ,  $df_{\text{den}}= 292$ ). Zusätzlich wird die Interaktion zwischen Tag und relativer Entnahmezeit für den vierten Messzeitpunkt mit  $p= 0.05$  (F-Wert= 2.15,  $df_{\text{num}}= 6$ ,  $df_{\text{den}}= 292$ ,) statistisch signifikant. Bei keinem der Vergleiche kann ein bedeutsamer Einfluss des Faktors „Stichprobe“ gefunden werden.

### **5.2.2 Zusammenfassung: Einfluss der Zeiten der Probenentnahme auf die Ausprägung der Cortisolwerte**

Nach einer Aufteilung der Aufwachzeit in vier Kategorien (6:00 Uhr und früher, 6:01-8:00 Uhr, 08:01-10:00 Uhr und später als 10:01 Uhr) ergaben sich Zusammenhänge zwischen Cortisolwert und Aufwachzeitkategorie, die sich jedoch unsystematisch über die Messtage und Stichproben verteilten.

Eine Abhängigkeit zwischen dem Zeitintervall der ersten und zweiten Messung und der Höhe der Cortisol-Morgenreaktion wurde lediglich in der Stichprobe der Patienten mit FMS gefunden. Als Ausreißer werden Zeitintervalle definiert, die länger als 1h und 5min sind. Diese Werte werden nicht in die weiteren Berechnungen der Parameter der Cortisol-Morgenreaktion eingeschlossen (Anzahl kritischer Werte nach Laurikkala et al. (2000): 24 bzw. 5.88%).

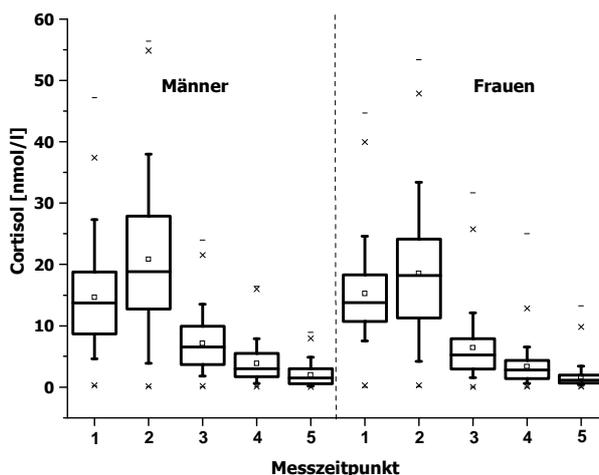
Die relative Entnahmezeit der Cortisolproben und der Tag der Probenentnahme hatten nur zum vierten Messzeitpunkt einen bedeutsamen Einfluss auf die Ausprägung der Cortisolwerte. Die Stichprobenzugehörigkeit hatte zu keinem der Messzeitpunkte einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Cortisolwert und relativer Entnahmezeit der Probe.

### **5.2.3 Einflussfaktoren: Alter und Geschlecht**

Im Folgenden werden die Einflüsse der Merkmale „Alter“ und „Geschlecht“ auf die Ausprägung der Cortisolwerte untersucht.

**a) Geschlecht**

Aufgrund der Schiefe der Verteilung, die sich in der starken Abweichung von Mittelwert und Median zeigt (siehe Tabelle 26), erfolgt die Deskription der Daten auf Basis der Mediane. Der Vergleich der Cortisolwerte pro MZP zwischen Männern und Frauen zeigt jeweils leicht höhere Mediane zum zweiten bis fünften MZP in der männlichen Stichprobe (siehe Tabelle 26) im Vergleich zu denen der Frauen (Abbildung 23). Diese Unterschiede werden bei inferenzstatistischer Prüfung nicht signifikant.



**Abbildung 23: Cortisolwerte pro Messzeitpunkt in der Stichprobe der Männer (N=23) und Frauen (N=43).**

Repeated Measurement Analysen ergeben einen statistisch signifikanten Haupteffekt für „Messzeitpunkt“ nicht aber für „Tag“ und „Geschlecht“ (F-Wert= 801.42, p= 0.00, df<sub>num</sub>= 4, df<sub>den</sub>= 254, Modell CS). Zusätzlich wird die Interaktion zwischen „Messzeitpunkt \*Geschlecht“ (F-Wert= 3.02, p= 0.02, df<sub>num</sub>= 4, df<sub>den</sub>= 254) und „Tag\*Geschlecht“ (F-Wert= 2.3, p= 0.03, df<sub>num</sub>= 6, df<sub>den</sub>= 372) jeweils auf dem 5%-Niveau signifikant.

**Tabelle 26: Cortisolwerte [nmol/l] pro MZP getrennt für Männer (N= 23) und Frauen (N= 43).**

MZP	Männer			Frauen		
	MW (SD)	MD	IQA	MW (SD)	MD	IQA
1	14.64 (8.80)	13.7	10.3	15.25 (7.66)	13.80	7.73
2	20.85 (13.03)	18.82	16.2	18.57 (10.73)	18.14	12.89
3	7.15 (4.86)	6.52	6.33	6.43 (5.25)	5.25	4.98
4	3.87 (3.20)	3.00	3.8	3.37 (3.05)	2.78	2.94
5	2.00 (1.85)	1.48	2.47	1.68 (1.84)	1.14	1.33

Abk.: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Da das Geschlechtsverhältnis in den Stichproben unterschiedlich ist, werden aufgrund der tages- bzw. messzeitpunktabhängigen Geschlechtsunterschiede in der Gesamtstichprobe, im nächsten Schritt potentielle Geschlechtseffekte in den drei Stichproben untersucht.

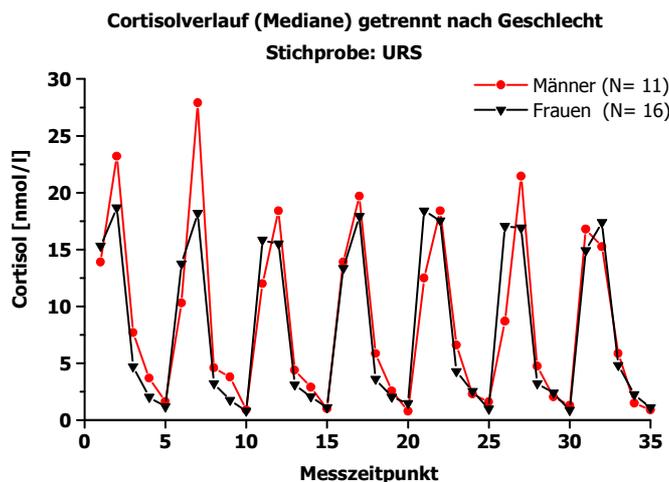
**Tabelle 27: Cortisolwerte pro MZP für die drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

MZP	URS		FMS		KON	
	Männer (N= 11)	Frauen (N= 16)	Mann (N= 1)	Frauen (N= 18)	Männer (N= 11)	Frauen (N= 9)
1	13.68 (9.53)	17.66 (9.03)	22.03 (9.15)	13.48 (16.49)	14.74 (7.64)	14.22 (5.69)
	12.70 (11.06)	15.57 (9.11)	26.91 (17.07)	13.13 (6.08)	13.78 (8.21)	14.46 (6.54)
2	20.61 (11.72)	18.25 (9.49)	37.62 (19.20)	16.71 (12.39)	19.30 (12.43)	22.55 (8.27)
	19.10 (15.60)	17.00 (11.00)	43.98 (26.45)	14.69 (14.92)	18.08 (16.24)	23.84 (11.14)
3	6.60 (4.36)	4.65 (3.52)	14.16 (12.91)	7.79 (6.54)	6.94 (4.69)	6.83 (4.08)
	5.68 (5.75)	4.22 (3.10)	12.91 (10.04)	6.04 (6.73)	6.50 (5.26)	6.46 (3.75)
4	3.10 (2.77)	2.66 (2.29)	8.95 (7.25)	3.62 (3.82)	4.24 (3.08)	4.12 (2.39)
	2.40 (2.80)	2.20 (1.70)	7.25 (5.56)	2.79 (3.28)	3.23 (3.63)	3.51 (2.70)
5	1.61 (1.42)	1.54 (1.59)	4.63 (2.83)	1.75 (2.17)	2.14 (1.91)	1.79 (1.65)
	1.07 (1.60)	1.00 (1.25)	4.77 (4.52)	1.09 (1.44)	1.80 (2.90)	1.35 (1.22)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, MZP= Messzeitpunkt, N= Stichprobengröße.  
Angabe von MW (SD) jeweils erste Zeile und MD (IQA) jeweils zweite Zeile; Cortisolwerte in [nmol/l].

Bis auf die Mediane zum ersten MZP erreichen Männer in der Stichprobe der Patienten mit URS höhere Cortisolwerte als Frauen (Tabelle 27).

Anhand Abbildung 24 werden die Unterschiede der Cortisolausschüttung der jeweiligen Tage zu den ersten beiden MZP deutlich. Dabei ist auffällig, dass an allen sieben Tagen, der Cortisolwert der ersten Messung in der Stichprobe der Frauen z.T. deutlich über dem der männlichen Patienten mit URS liegt. Die Werte der vierten und fünften Messungen nähern sich an fast allen Tagen zwischen Männern und Frauen an.



**Abbildung 24: Cortisolverlauf (Mediane) der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS) getrennt nach Geschlecht. (Jeweils 5 MZP pro Tag, d.h. Tag 1: MZP 1-5, Tag 2: MZP 6-10 usw. bis Tag 7: MZP 31-35).**

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, N= Stichprobengröße.

Von den untersuchten Haupteffekten bei Messwiederholungsanalysen wird lediglich der Faktor „Messzeitpunkt“ statistisch signifikant. Weiterhin wird die Interaktion zwischen „Messzeitpunkt\*Geschlecht“ statistisch signifikant (siehe Tabelle 28 und Abbildung 24).

**Tabelle 28: Mixed Model Analysen zum Einfluss des Geschlechts auf den Cortisolverlauf in der Stichprobe der Patienten mit URS (URS-Männer: N= 11, URS-Frauen: N= 16).**

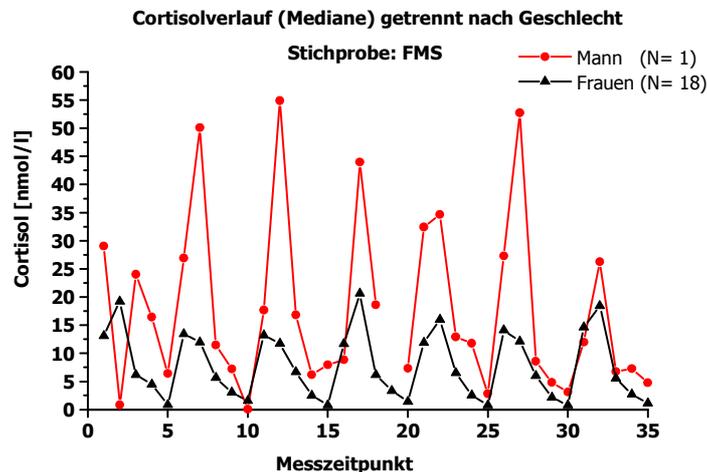
**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
Tag	6	150	1.41	0.22
MZP	4	99	498.82	0.00
Tag*MZP	24	494	0.65	0.90
Sex	1	25	0.06	0.81
Tag* Sex	6	150	1.84	0.10
MZP* Sex	4	99	9.02	0.00
Tag*MZP* Sex	24	494	0.51	0.98

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

In der Stichprobe der Patienten mit FMS hat lediglich ein Mann teilgenommen (N= 18 Frauen). Aus diesem Grund kann keine inferenzstatistische Überprüfung der Unterschiede der Cortisolkonzentrationen erfolgen. Auch in den nachfolgenden inferenzstatistischen Überprüfungen wird der männliche Teilnehmer mit FMS nicht berücksichtigt.

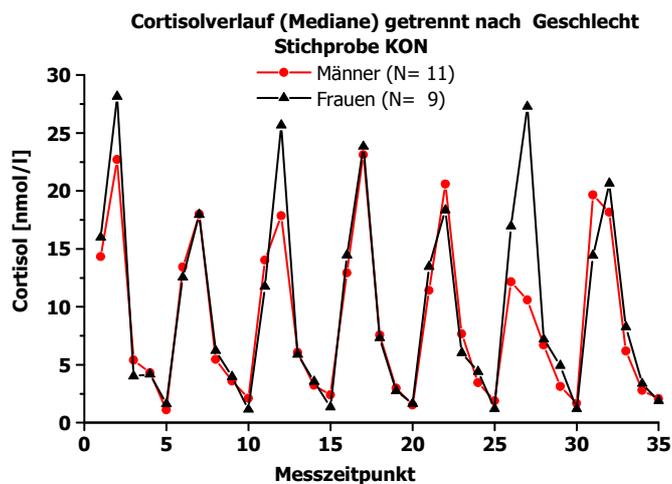
Auf deskriptivem Niveau zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Verteilung des Cortisolverlaufs zwischen Frauen und dem männlichen Patienten mit FMS (Abbildung 25). Auffällig sind die z.T. deutlich niedrigeren Cortisolwerte in der Stichprobe der Frauen mit FMS gegenüber denen des männlichen Teilnehmers (Tabelle 27).



**Abbildung 25: Cortisolverlauf (Mediane) der Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) getrennt nach Geschlecht. (Jeweils 5 MZZP pro Tag, d.h. Tag 1: MZZP 1-5, Tag 2: MZZP 6-10 usw. bis Tag 7: MZZP 31-35).**  
Abk.: FMS= Fibromyalgiesyndrom, N= Stichprobengröße.

In der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen zeigen Frauen an vier von fünf MZZP höhere Cortisolausschüttungen als Männer (Tabelle 27, Cortisolverlauf Abbildung 26).

Die Untersuchung des Einfluss von „Geschlecht“, „Tag“ und „Messzeitpunkt“ auf den Cortisolwert (Mixed Model) ergibt einen statistisch signifikanten Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“. Weiterhin werden die Interaktionen zwischen „Tag\*Geschlecht“ und „Messzeitpunkt\*Geschlecht“ mit  $p \leq 0.05$  statistisch signifikant (Tabelle 29).



**Abbildung 26: Cortisolverlauf (Mediane) gesunder Kontrollpersonen (KON) getrennt nach Geschlecht.**

(Jeweils 5 MZP pro Tag, d.h. Tag 1: MZP 1-5, Tag 2: MZP 6-10 usw. bis Tag 7: MZP 31-35).

Abk.: KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße.

Aufgrund der Hinweise auf messzeitpunktabhängige und tagesabhängige Geschlechtseinflüsse (siehe Tabellen 28 und 29) werden in folgenden Analysen potentielle Geschlechtseffekte berücksichtigt.

**Tabelle 29: Mixed Model Analysen zum Einfluss des Geschlechts auf den Cortisolverlauf in der Stichprobe der Personen ohne Schmerzen (KON; KON-Männer: N= 11, KON-Frauen: N= 9).**

**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
Tag	6	101	0.45	0.84
MZP	4	71	294.83	< 0.00
Tag*MZP	24	364	0.72	0.84
Sex	1	18	0.23	0.64
Tag* Sex	6	101	2.16	0.05
MZP* Sex	4	71	2.72	0.04
Tag*MZP* Sex	24	364	1.07	0.37

Abk.: KON= gesunde Kontrollpersonen, Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

### b) Alter

Wie bereits erläutert (siehe Kapitel 4.1.2) unterscheiden sich die drei Stichproben der Patienten mit Rückenschmerzen, Fibromyalgie und gesunde Kontrollpersonen nicht im

Hinblick auf ihre Altersverteilung. Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe liegt bei 52.11 Jahren (SD= 11.07, MD= 54.0, IQA= 19). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Haupteffekt des Faktors „Alter“ auf die Ausprägung der Cortisolwerte (Mixed Model Analyse siehe Tabelle 30). Allerdings wird die Interaktion zwischen „Messzeitpunkt\*Alter“ mit  $p < 0.00$  signifikant (Tabelle 30). Demnach scheint sich die Höhe des Alters nicht per se auf die Cortisolausschüttung auszuwirken, sondern der Einfluss schwankt in Abhängigkeit vom MZP. Eine Wiederholung dieser Analyse in den drei Stichproben bestätigt dieses Ergebnis.

**Tabelle 30: Mixed Model Analysen zum Einfluss des Alters auf den Cortisolverlauf für die Gesamtstichprobe von N= 66.**

**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
Tag	6	378	0.21	0.97
MZP	4	258	23.80	< 0.00
Tag*MZP	24	1274	1.21	0.22
Alter	1	64	0.60	0.44
Tag* Alter	6	1876	0.21	0.97
MZP* Alter	4	1876	12.96	< 0.00
Tag*MZP* Alter	24	1876	1.17	0.26

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau. Gesamtstichprobe: N= 66.

Es wird deutlich, dass sich die Unterschiede der Cortisolkonzentrationen pro Altersgruppe vor allem zu den ersten beiden MZP zeigen (Abbildung 27). Zum ersten MZP nimmt die Höhe der Cortisolwerte mit steigendem Alter zu. Dieser einheitliche Trend bleibt nicht zu den anderen MZP bestehen. Vor allem an den letzten beiden MZP gleichen sich die Cortisolwerte aller Altersgruppen einander an.

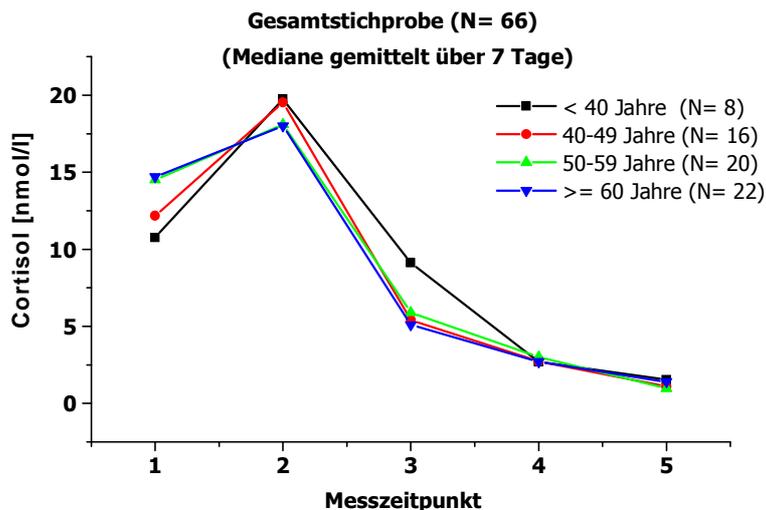


Abbildung 27: Cortisolverlauf (Mediane) getrennt nach Altersgruppen („< 40 Jahre“, „40-49 Jahre“, „50-59 Jahre“, „≥60 Jahre“).

### 5.2.4 Einflussfaktoren: Wochentag und Arbeitsschicht

#### a) Wochentag: „Werktag versus Wochenende“

Jeder Wochentag kommt als Messtag innerhalb der Gesamtstichprobe gleich häufig vor (Tabelle 31, Chi<sup>2</sup>-Test nicht signifikant); gleiches gilt für die Verteilung innerhalb der Stichproben (Chi<sup>2</sup>-Test nicht signifikant).

Tabelle 31: Häufigkeiten der Wochentage der Cortisolprobenentnahme in der Gesamtstichprobe (N= 66).

Wochentag	Häufigkeit	Prozent
Montag	64	14.29
Dienstag	64	14.29
Mittwoch	64	14.29
Donnerstag	64	14.29
Freitag	65	14.51
Samstag	63	14.06
Sonntag	64	14.29

An 14 Messtagen fehlen Angaben des Wochentags.

Nach Kategorisierung der Wochentage in die beiden Gruppen „Werktag“ (Tage von Montag bis Freitag) vs. „Wochenende“ (Samstag, Sonntag) ergibt sich für die drei Stichproben folgende Verteilung (Tabelle 32).

**Tabelle 32: Häufigkeit Probenentnahmetage kategorisiert nach „Werktag“ und „Wochenende“ in den drei Stichproben (URS, FMS und KON).**

Stichprobe	URS	FMS	KON	Gesamt
Art Wochentag	freq (%)	freq (%)	freq (%)	
Werktag	130 (28.14)	96 (20.78)	95 (20.56)	321 (69.48)
Wochenende	52 (11.26)	37 (8.01)	38 (8.23)	127 (27.49)
Miss	7 (1.52)	0	7 (1.52)	14 (3.03)
Gesamt	189 (40.91)	133 (28.79)	140 (30.30)	462 (100)

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, freq= Häufigkeit, %= Prozent.

Die Verteilung der Probenentnahmetage zwischen den Stichproben unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Wochentagskategorie ( $\chi^2 = 0.14$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.99$ ). Eine Übersicht der Cortisolkonzentration zwischen der Wochentagskategorie in den drei Stichproben ist in Tabelle 33 zusammengefasst. Aufgrund der Schiefe der Verteilung (siehe Unterschiede zwischen MW und MD Tabelle 33), erfolgt die Deskription der Daten wie auch im vorangegangenen Abschnitt auf Basis der Mediane.

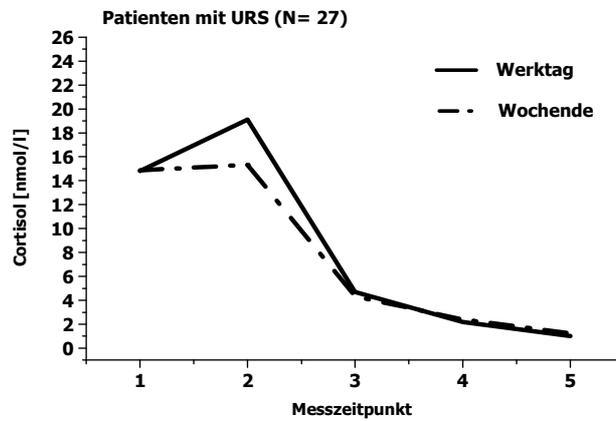
**Tabelle 33: Cortisolwerte pro Messzeitpunkt zu Werktagen und Wochenenden in den drei Stichproben (URS, FMS und KON).**

MZP	URS (N= 27)		FMS (N= 18, ohne FMS-M)		KON (N= 20)	
	Werktag	Wochenende	Werktag	Wochenende	Werktag	Wochenende
1	17.27 (9.69)	15.34 (7.10)	13.97 (6.56)	13.93 (7.87)	14.70 (6.91)	14.13 (6.84)
	14.80 (10.60)	14.87 (8.95)	13.27 (13.23)	13.23 (5.32)	14.55 (7.98)	13.78 (7.92)
2	20.77 (10.93)	16.04 (7.60)	18.51 (14.21)	16.72 (12.70)	22.34 (10.44)	19.68 (10.92)
	19.10 (13.10)	15.32 (9.79)	17.98 (17.39)	12.86 (14.03)	23.22 (12.10)	17.80 (14.37)
3	5.77 (4.21)	5.16 (3.32)	7.67 (6.32)	9.71 (7.50)	7.11 (4.58)	7.19 (3.96)
	4.71 (4.60)	4.33 (4.16)	5.96 (6.95)	7.29 (7.83)	6.47 (5.10)	7.04 (3.43)
4	3.06 (2.83)	2.66 (1.41)	4.11 (4.28)	3.44 (3.23)	4.32 (2.78)	4.04 (2.82)
	2.20 (2.52)	2.40 (1.37)	2.82 (3.95)	3.24 (3.64)	3.66 (3.69)	3.10 (2.72)
5	1.50 (1.22)	1.89 (2.08)	2.01 (2.49)	1.76 (1.83)	2.20 (1.95)	1.75 (1.37)
	1.02 (1.36)	1.25 (2.16)	1.09 (1.66)	1.54 (1.48)	1.75 (2.11)	1.35 (1.64)

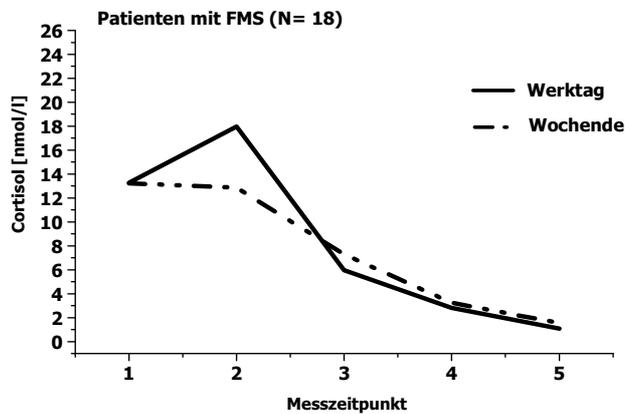
Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen. Angaben von MW (SD) jeweils erste Zeile und MD (IQA) jeweils zweite Zeile; Cortisolwerte in [nmol/l].

Bei Patienten mit URS und FMS sind lediglich zwei von fünf Cortisolmedianen an Werktagen höher als an Wochenenden. Bei Personen der gesunden Kontrollstichprobe zeigen sich an Werktagen zu vier von fünf MZP höhere Cortisolwerte im Vergleich zu den Cortisolwerten an

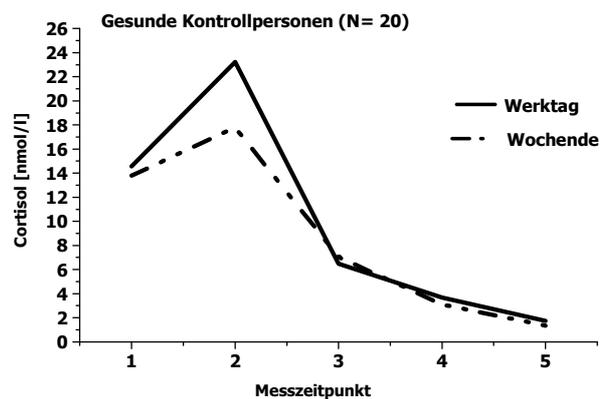
Wochenenden (Abbildung 28 a-c). Auffällig sind in allen drei Stichproben die jeweils höheren Mediane zum zweiten MZP an Werktagen im Vergleich zum Wochenende.



a)



b)



c)

**Abbildung 28: Cortisolverlauf (Mediane) an Werktagen versus Wochenenden. a) Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS, N= 27), b) Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS, N= 18), c) gesunde Kontrollpersonen (KON, N= 20).**

Die Tabellen 34 bis 37 zeigen die Ergebnisse der Mixed Model Analysen, in denen der Einfluss der Wochentagskategorie auf den Cortisolverlauf pro Stichprobe untersucht wird. Als weiterer Faktor wird der „Messzeitpunkt“ in das Modell aufgenommen.

In allen drei Stichproben (Patienten mit URS, FMS und gesunde Kontrollpersonen) wird erwartungsgemäß der Haupteffekt „Messzeitpunkt“ statistisch signifikant (Tabelle 34). Der Faktor „Wochentagskategorie“ erreicht wie auch die Interaktion zwischen „Wochentagskategorie\*Messzeitpunkt“ nicht das Signifikanzniveau von 5% (Tabellen 34-36).

**Tabelle 34: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Wochentagskategorie auf den Cortisolverlauf in der Stichprobe der Patienten mit URS (N= 27).**

**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
MZP	4	99	413.68	0.00
Wochentag-Kat.	1	25	1.66	0.21
MZP* Wochentag-Kat.	4	97	1.60	0.18

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau; URS= unspezifische Rückenschmerzen; Wochentag\_Kat= Wochentagskategorie (Wochenende vs. Werktag).

**Tabelle 35: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Wochentagskategorie auf den Cortisolverlauf in der Stichprobe der Patienten mit FMS (N= 18).**

**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
MZP	4	72	134.35	0.00
Wochentag-Kat.	1	17	0.18	0.67
MZP* Wochentag-Kat.	4	61	0.63	0.64

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau; FMS= Fibromyalgiesyndrom; Wochentag\_Kat= Wochentagskategorie (Wochenende vs. Werktag).

**Tabelle 36: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Wochentagskategorie auf den Cortisolverlauf in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen (N= 20).**

**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
MZP	4	75	111.50	0.00
Wochentag-Kat.	2	16	2.01	0.67
MZP* Wochentag-Kat.	8	64	1.74	0.11

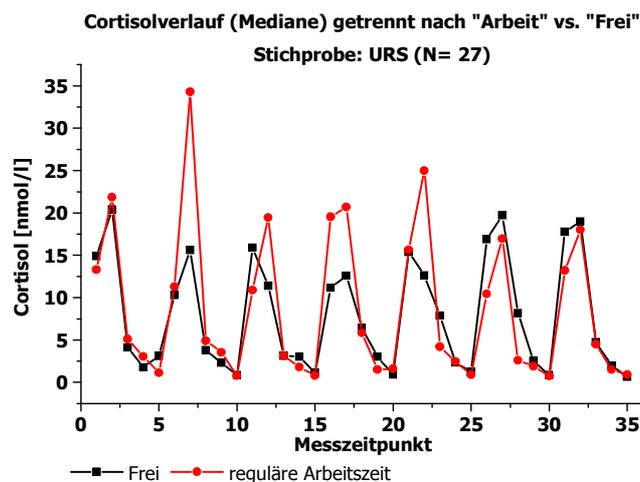
Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau; Wochentag\_Kat= Wochentagskategorie (Wochenende vs. Werktag).

Zusätzlich können weitere Faktoren wie z.B. die Arbeitstätigkeit am Wochenende bzw. an Werktagen die Ausprägung der Cortisolwerte beeinflussen. Diese Fragestellung ist Gegenstand des folgenden Absatzes.

### b) Tätigkeit: „Frei“ versus „Arbeit“

Da die Unterscheidung zwischen Werktagen und Wochenenden (Abbildung 28) nicht identisch mit der Unterteilung in Arbeitszeit versus Freizeit ist, wird diese Unterscheidung als Vergleichsgrundlage der Cortisolwerte im Folgenden herangezogen.

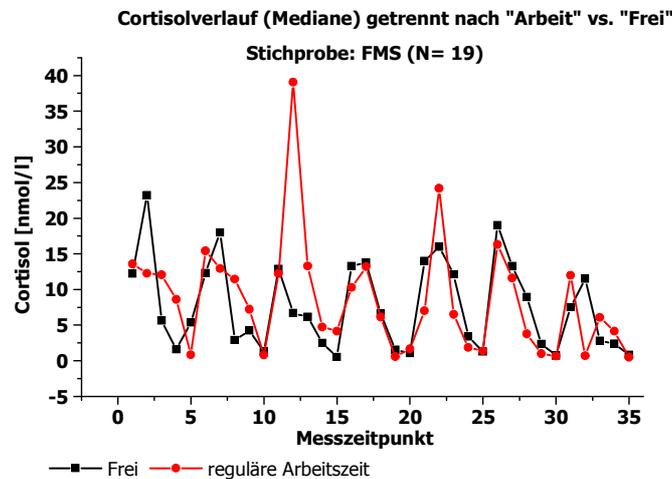
Bei Patienten mit URS zeigt sich beim Vergleich der Cortisolverläufe in den Kategorien „Frei“ versus „reguläre Arbeitszeit“ ein Trend, nach dem die Cortisolwerte der Personen, die nicht arbeiten müssen für die ersten beiden MZP z.T. deutlich unter den Cortisolkonzentrationen der Personen mit regulärer Arbeitszeit liegen (Abbildung 29). Anhand Abbildung 29 werden messzeitpunktabhängige Unterschiede in der Cortisolkonzentration für die beiden Kategorien „Freizeit“ vs. „reguläre Arbeitszeit“ vermutet.



**Abbildung 29: Cortisolverlauf (Mediane) getrennt nach Kategorien „frei“ versus „reguläre Arbeitszeit“ (8-16Uhr) in der Stichprobe der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS).**

Bei Patienten mit FMS ist kein einheitlicher Trend beim Vergleich der Cortisolwerte zwischen den Kategorien „frei“ versus „reguläre Arbeitszeit“ sichtbar (Abbildung 30). Lediglich an den Tagen drei und fünf fallen zum zweiten MZP deutlich höhere Cortisolwerte bei Patienten, die arbeiten im Vergleich zu Patienten der Kategorie „frei“ auf. Nicht berücksichtigt wurden die Cortisolwerte von insgesamt vier Tagen, an denen ein Studienteilnehmer angab Spätschicht anstelle der regulären Arbeitszeit von ca. 8:00-16:00Uhr gearbeitet zu haben (siehe Absatz c). Da in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen an

acht Tagen während der Schichtarbeit Proben entnommen wurden, wird der Vergleich der Cortisolwerte „Arbeit“ versus „frei“ im nächsten Abschnitt zusammen mit der Cortisolwertausprägung an Schichtarbeitstagen dargestellt.



**Abbildung 30: Cortisolverlauf (Mediane) getrennt nach Kategorien „frei“ versus „reguläre Arbeitszeit“ (8-16Uhr) in der Stichprobe der Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS).**

### c) Schichtarbeit

Bezüglich der Verteilung der Arbeitszeiten wird deutlich, dass die meisten Teilnehmer Cortisolproben an freien Tagen oder an Tagen mit regulärer Arbeitszeit (ca. 8:00 bis 16:00Uhr) entnommen haben (fehlende Tagesangaben für 187 von 462 Tagen, Tabelle 37). Lediglich an 12 Arbeitstagen (4.36%) fand eine Probenentnahme an Schichtarbeitstagen statt (vier Tage in der Stichprobe der Patienten mit FMS und acht Tage in der Stichprobe KON).

Aufgrund der geringen Zahl an Tagen mit Schichtarbeit kann keine inferenzstatistische Prüfung der Unterschiede der Cortisolwerte zwischen den Stichproben und Arbeitszeitkategorien vorgenommen werden. Zusätzlich handelt es sich bei den Personen mit Schichtarbeitstagen häufig um dieselbe Person (z.B. Frauen mit FMS: Spätschicht an vier Tagen von derselben Person), so dass auch nicht geklärt werden kann, ob potentielle Unterschiede des Faktors „Schichtarbeit“ durch individuelle Unterschiede in der Cortisolausschüttung zu erklären sind.

**Tabelle 37: Häufigkeit Arbeitsschichtkategorien zu denen Cortisolproben entnommen wurden.**

Stichprobe / Arbeitszeit	FMS-M	FMS-F	URS-M	URS-F	KON-M	KON-F	Gesamt
			Anzahl	Tage (%)			
<b>Frei</b>	2 (0.73)	37 (13.45)	10 (3.64)	33 (12.00)	27 (9.82)	19 (6.91)	128 (46.55)
<b>Regulär</b>	5 (1.82)	21 (7.64)	25 (9.09)	37 (13.45)	24 (8.73)	23 (8.36)	135 (49.09)
<b>Frühschicht</b>	0	0	0	0	2 (0.73)	2 (0.73)	4 (1.45)
<b>Spätschicht</b>	0	4 (1.45)	0	0	0	2 (0.73)	6 (2.18)
<b>Nachtschicht</b>	0	0	0	0	2 (0.73)	0	2 (0.73)
<b>Gesamt</b>	7 (2.55)	62 (22.55)	35 (12.73)	70 (25.45)	55 (20.00)	46 (16.73)	275 (100)

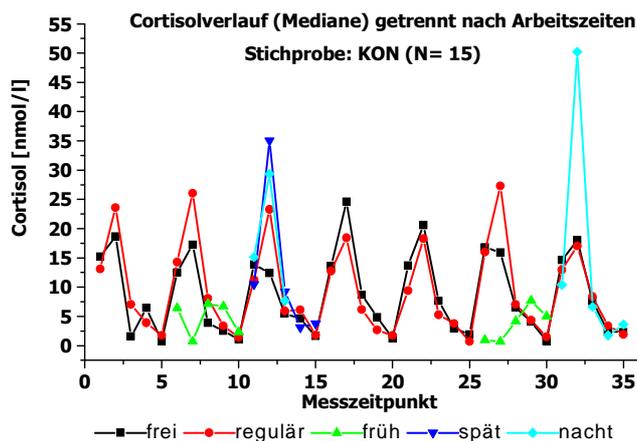
Die Arbeitsschicht konnte für 187 Cortisol-Messtagen nicht ermittelt werden. Angaben von absoluter Häufigkeit und (%).

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgiesyndrom, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, %= Prozent.

Stichprobengröße: FMS-M: N= 1; FMS-F: N= 18; URS-M: N= 11; URS-F: N= 16; KON-M: N= 11; KON-F: N= 9.

Da lediglich in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen alle unterschiedlichen Arbeitszeiten abgedeckt sind, wird für diese Stichprobe exemplarisch der Cortisolverlauf der MZP 1-35 getrennt für die fünf Arbeitszeitgruppen dargestellt (Abbildung 31). In dieser Stichprobe wird ein Unterschied in den Cortisolverläufen an den Tagen mit Früh-, Nacht- und Spätschicht im Vergleich zur regulären Arbeitszeit oder auch freien Tagen in Abhängigkeit vom MZP deutlich (Abbildung 31). Insbesondere die Personen, die Nachtschicht oder Frühschicht arbeiten, zeigen zum Teil deutlich höhere Cortisol-Einzelwerte (Nachtschicht: MZP 12 und 32) bzw. deutlich niedrigere Cortisolverläufe (Frühschicht: MZP 6,7 und 26, 27) im Vergleich zu den anderen beiden Schichtarbeitskategorien. Ob es sich dabei um ein generelles Muster handelt, dass auf den Faktor Schichtarbeit zurückzuführen ist, kann an dieser Stelle allerdings nicht geklärt werden.

In Anhang 10 ist zusätzlich noch eine Übersicht der Verteilung der Cortisolwerte in den Kategorien „Arbeitstage an Werktagen oder Wochenenden“ bzw. „Frei an Werktagen oder Wochenenden“ zusammengestellt. Insgesamt wird bei etwa der Hälfte der Gesamtstichprobe (49.53%) die Arbeitstätigkeit an Werktagen durchgeführt wird. Arbeit an Wochenenden tritt an 55 Tagen (4% aller Tage) auf (Tabelle 38).



**Abbildung 31: Cortisolverlauf (Mediane) getrennt nach Arbeitszeitkategorien („frei“, „reguläre Arbeitszeit“ (8-16Uhr), „Frühschicht“ (6-14 Uhr), „Spätschicht“ (14-22 Uhr) und „Nachtschicht“ (22-6 Uhr)) in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen (KON).**

Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Beschäftigungsverhältnissen oder Personen mit Berentungen in der Stichprobe, wird durch Kategorie „Arbeit“ nicht nur die Anstellung in einem Beschäftigungsverhältnis im traditionellen Sinn erfasst, sondern auch das subjektiv empfundene Beschäftigungsausmaß einer Person, dass z.T. bei z.B. Erwerbsminderung auch durchaus drei oder vier Stunden täglich umfassen kann oder das Haushaltstätigkeit einbezieht, die auch im Sinnen einer Wochenendarbeit verstanden wird.

**Tabelle 38: Auftretenshäufigkeiten in Tagen und Prozentangaben für die kombinierte Kategorien Arbeitsschicht und Wochentag; getrennt für die drei Stichproben und getrennt nach Geschlecht.**

Arbeit / Wochentag / Stichprobe	Arbeit – Werktag	Arbeit – Wochenende	Frei – Werktag	Frei – Wochenende	Gesamt
FMS–M	25 (1.82)	0	0	10 (0.73)	35 (2.55)
FMS–F	110 (8.00)	15 (1.09)	115 (8.36)	70 (5.09)	310 (22.55)
URS–M	116 (8.44)	10 (0.73)	9 (0.65)	40 (2.91)	175 (12.73)
URS–F	185 (13.45)	0	65 (4.73)	100 (7.27)	350 (25.45)
KON–M	120 (8.73)	20 (1.45)	80 (5.82)	55 (4.00)	275 (20.00)
KON – F	125 (9.09)	10 (0.73)	35 (2.55)	60 (4.36)	230 (16.73)
	681 (49.53)	55 (4.00)	304 (22.11)	335 (24.36)	1375 (100)

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgiesyndrom, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe.

Kombinierte Kategorie von Arbeitsschicht \* Wochentag: „Arbeit - Werktag“, „Arbeit – Wochenende“, „Frei – Werktag“ und „Frei – Wochenende“. Stichprobengröße: FMS-M: N= 1; FMS-F: N= 18; URS-M: N= 11; URS-F: N= 16; KON-M: N= 11; KON-F: N= 9.

Insgesamt kann kein einheitliches Muster für den Vergleich der Höhe der Cortisolausschüttung zwischen den vier Kategorien des Faktors „Arbeitszeit-Wochentagskategorie“ in den jeweiligen Stichproben gefunden werden (Anhang 10).

Bei inferenzstatistischer Überprüfung des Einfluss des vierstufigen Faktors „Wochentags-Arbeitstätigkeitskategorie“ auf den Cortisolverlauf ergibt sich in allen drei Stichproben kein statistisch signifikanter Effekt für die „Wochentags-Arbeitstätigkeitskategorie“. Lediglich der Haupteffekt „Messzeitpunkt“ wird statistisch signifikant. Für die Interaktion zwischen „MZP\*WT-AZ“ ergeben sich bei Patienten mit URS und gesunden Kontrollpersonen Hinweise auf einen Trend (URS: F-Wert= 1.77,  $p= 0.07$ ,  $df_{num}= 12$ ,  $df_{den}= 62$ ; KON: F-Wert= 1.62,  $p= 0.10$ ,  $df_{num}= 12$ ,  $df_{den}= 76$ ).

### 5.2.5 Einfluss von Beanspruchung auf den Cortisolverlauf

Messwiederholungsanalysen (Mixed Model) zum Beanspruchungsverlauf des Kurzfragebogens zur aktuellen Beanspruchung (KAB, Müller & Basler 1993) in der Gesamtstichprobe zeigen statistisch signifikante ( $p= 0.00$ ) Haupteffekte für die drei Faktoren: „MZP“, „Tag“ und „Stichprobe“. Ebenfalls statistisch signifikant wird die Interaktion zwischen „Stichprobe\*Tag“ (Tabelle 39).

**Tabelle 39: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Tag“, „Messzeitpunkt“ und „Stichprobe“ auf Beanspruchungsangaben (KAB, Müller & Basler 1993) in der Gesamtstichprobe (N= 66).**

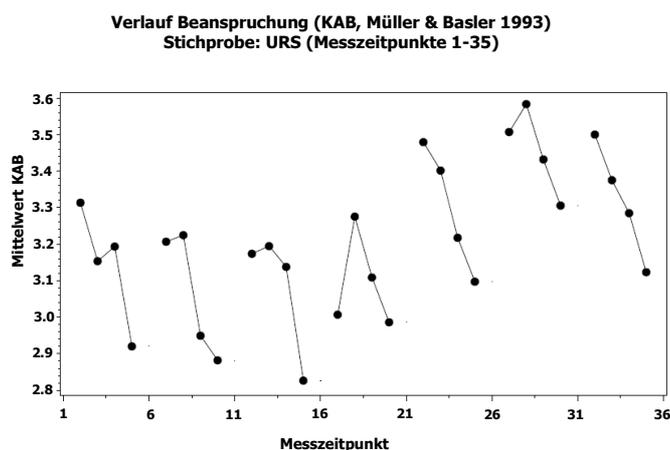
#### Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)

Effect	$df_{num}$	$df_{den}$	F-Wert	p
Tag	6	336	6.87	0.00
MZP	3	171	13.66	0.00
Tag*MZP	18	960	0.68	0.84
Stichprobe	2	58	13.41	0.00
Stichprobe*Tag	12	336	3.42	0.00
Stichprobe*MZP	6	171	1.40	0.22
Stichprobe*Tag*MZP	36	960	0.43	0.99

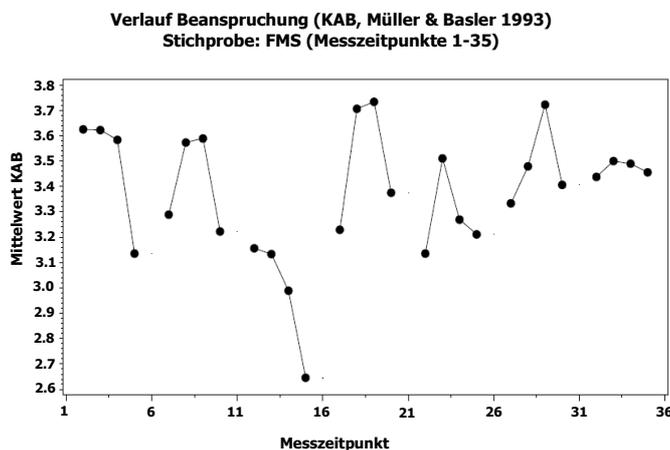
Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt,  $df_{num}$ = Nenner-Freiheitsgrad,  $df_{den}$ = Zähler-Freiheitsgrad,  $p$ = Signifikanzniveau; die Beanspruchung im KAB (Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung) wurden über 7 Tage 4\*täglich erfasst.

Auf deskriptiver Ebene zeigt sich in allen drei Stichproben eine Reduktion der Beanspruchung vom vierten auf den fünften MZP (siehe Abbildungen 32-34). Bis auf diese Gemeinsamkeit, kann kein einheitlicher Trend pro Stichprobe für die sieben Tage ausgemacht

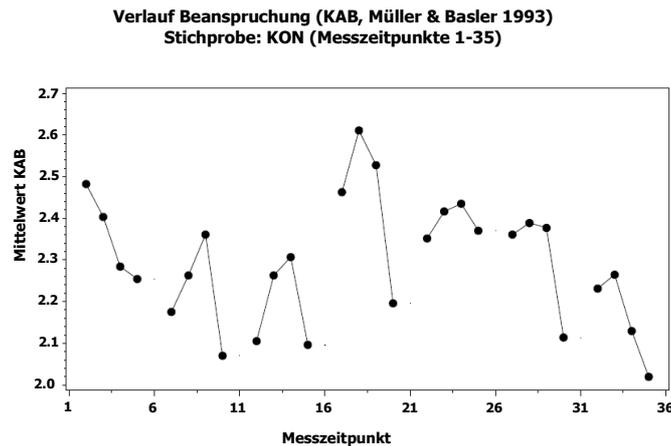
werden: Teilweise fallen die Beanspruchungsangaben im Laufe des Tages kontinuierlich ab (URS: Tage 5, 7; FMS: Tag 3; KON: Tag 1), teilweise steigt die Beanspruchung vom zweiten auf den dritten MZP an und fällt dann wieder bis zur letzten Messung am Abend ab (URS: Tage 2, 3, 4 und 6; FMS: Tag 5; KON: Tage 2, 3, 4, 6 und 7; siehe Anhang 10). Zur besseren Übersicht ist in den Abbildungen 32-34 lediglich der mittlere Verlauf der Beanspruchung pro MZP dargestellt. Die Verteilungsangaben sind in Anhang 10 einsehbar (Aufgrund geringer Unterschiede zwischen Median und Mittelwert werden an dieser Stelle die Mittelwerte berichtet).



**Abbildung 32: Aktuelle Beanspruchung (KAB, Müller & Basler 1993) in der Stichprobe der Patienten mit URS (N= 27). Angegeben sind die mittleren Beanspruchungswerte zu den MZP 2-5 über 7 Tage.**



**Abbildung 33: Aktuelle Beanspruchung (KAB, Müller & Basler 1993) in der Stichprobe der Patienten mit FMS (N= 19). Angegeben sind die mittleren Beanspruchungswerte zu den MZP 2-5 über 7 Tage.**



**Abbildung 34: Aktuelle Beanspruchung (KAB, Müller & Basler 1993) in der gesunden Kontrollstichprobe (N= 20). Angegeben sind die mittleren Beanspruchungswerte zu den MZP 2-5 über 7 Tage.**

Abk. (Abbildungen 32-34): URS = Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON= Kontrollpersonen, FMS= Patienten mit Fibromyalgiesyndrom.

Insgesamt liegt das wahrgenommene Beanspruchungsniveau in der Stichprobe der Patienten mit FMS im Durchschnitt (MW= 3.38, SD= 1.06) deutlich über dem der Patienten mit URS (MW= 3.21, SD= 0.85) und das Niveau dieser Stichprobe liegt in ihrem Gesamtmittelwert der Beanspruchung wiederum deutlich über dem Wert der gesunden Kontrollpersonen (MW= 2.30, SD= 0.91). Die Effektstärke (d) für den Vergleich der Beanspruchungsangaben zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen liegt in beiden Fällen im Bereich eines starken Effekts (FMS versus KON: d= 1.1, URS versus KON: d= 1.0; URS versus FMS: d= 0.1).

Der Zusammenhang zwischen Cortisolverlauf und Beanspruchungsverlauf wird mittels Spearman Rangkorrelation getrennt für die drei Stichproben berechnet. Unter insgesamt 84 Korrelationen zwischen Cortisolwert und Beanspruchungswert pro Tag und MZP für die drei Stichproben, ergeben sich lediglich vier statistisch signifikante Korrelationen, die kein systematisches Muster erkennen lassen (Anhang 10).

Auffällig ist, dass in der gesunden Kontrollstichprobe trotz der geringen Anzahl an statistisch signifikanten Korrelationen ein relativ homogenes Ergebnisbild auftritt. Hohe Beanspruchungswerte zum dritten oder vierten Messzeitpunkt gehen an vier Tagen mit niedrigeren Cortisolwerten einher. Dieser Trend findet sich nicht in den Patientenstichproben.

Zusätzlich wird der Einfluss der Beanspruchung auf die Cortisolausprägung pro Tag und MZP durch Messwiederholungsanalysen (Mixed Model) in den drei Stichproben getrennt voneinander untersucht. Erwartungsgemäß wird der Haupteffekt „Messzeitpunkt“ in allen drei Stichproben hoch signifikant. Bezüglich der weiteren Effektprüfungen, werden weder für den

Faktor „Tag“ noch für den Faktor „Beanspruchung“ statistisch signifikante Haupteffekte erzielt, noch werden die Wechselwirkungseffekte zwischen „Tag“, „Beanspruchung“ und „MZP“ auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant. Lediglich in der Stichprobe mit FMS ergeben sich für die Interaktion zwischen „Tag\*MZP“ und „KAB\*Tag\*MZP“ Hinweise auf einen Trend (Tabelle 40, Vergleiche Ergebnisse der gesunden Kontrollstichprobe Tabelle 41).

**Tabelle 40: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Tag“, „Messzeitpunkt“ und „KAB-Mittelwert“ auf Cortisolwerte in der Stichprobe der Patienten mit URS (N= 27) und FMS (N= 18 Frauen). Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	URS (N= 27)				FMS (N= 18)			
	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
Tag	6	138	1.38	0.23	6	88	0.69	0.66
MZP	3	68	28.86	0.00	3	45	6.19	0.00
Tag*MZP	18	324	0.96	0.50	18	178	1.58	0.07
KAB	1	502	0.21	0.65	1	283	0.02	0.88
KAB*Tag	6	502	1.45	0.20	6	283	0.45	0.85
KAB*MZP	3	502	0.56	0.64	3	283	1.57	0.20
KAB*Tag*MZP	18	502	1.08	0.37	18	283	1.60	0.06

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau, KAB= Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (Müller & Basler 1993), URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom.

**Tabelle 41: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Tag“, „Messzeitpunkt“ und „KAB-Mittelwert“ auf Cortisolwerte in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen (N= 20).**

**Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)**

Effect	KON (N= 20)			
	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
Tag	6	97	1.63	0.15
MZP	3	52	36.92	0.00
Tag*MZP	18	253	1.04	0.42
KAB	1	374	1.16	0.28
KAB*Tag	6	374	1.81	0.10
KAB*MZP	3	374	0.23	0.87
KAB*Tag*MZP	18	374	1.12	0.33

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau, KAB= Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (Müller & Basler 1993), KON= gesunde Kontrollpersonen.

### 5.3 Stabilität Cortisolprofile

Im Folgenden wird über Messwiederholungsanalysen und Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, Shrout & Fleiss 1979) geklärt, welche Stabilitätskennwerte der Cortisol-Einzelwerten als auch der Cortisolparameter nachfolgenden Analysen zugrunde gelegt werden müssen.

#### 5.3.1 Stabilität Einzelwerte Cortisol

##### Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) der Cortisol-Einzelwerte

Die Stabilitätsbestimmung der Cortisolwerte über Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) zeigt die Konkordanzrate bzw. Homogenität der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt über die sieben Messtage. Zusätzlich wird die Stabilität von Untergruppen der Gesamtstichprobe über die Gesamtzahl der Messtage untersucht: Geschlechtsgruppen, Stichproben, Stichproben getrennt nach Geschlecht (Tabelle 42, Übersicht Verteilung Cortisolwerte siehe Anhang 11).

Für die ersten beiden Messzeitpunkte liegen die ICC-Werte in der Gesamtstichprobe in einem mittleren Bereich ( $ICC_{1.MZP} = 0.545$ ,  $ICC_{2.MZP} = 0.490$ ). Die ICC der anderen drei Messungen sind dagegen als niedrig, aber durchaus nachweisbar einzuschätzen. Bei getrennter Analyse der männlichen und weiblichen ICC-Werte zeigt sich eine höhere Stabilität bei Männern im Vergleich zu den Cortisolwerten der Frauen. In der männlichen Stichprobe werden außer zur vierten Messung ( $ICC = 0.337$ ) moderate substantielle Stabilitätskennwerte berechnet, wobei wie auch in der Gesamtstichprobe der höchste Wert zur ersten Messung auftritt ( $ICC = 0.651$ ). Bei Frauen dagegen werden nur zu den ersten beiden Messungen wie auch in der Gesamtstichprobe moderate Stabilitätskennwerte ermittelt. Zu den drei Tagesmesszeitpunkten sind die ICC-Werte als niedrig einzustufen (Tabelle 42).

Die stichprobenspezifische Analyse der ICC zeigt für die ersten beiden Messungen in beiden Patientenstichproben moderate Stabilitätskoeffizienten (ICC zwischen 0.40-0.70). An den drei Messungen im Tagesverlauf ergeben sich bis auf die fünfte Messung der Patienten mit FMS Werte, die auf eine niedrige Stabilität hindeuten ( $0.20-0.40$ , FMS:  $ICC_{5.MZP} = 0.192$ ). In der gesunden Kontrollstichprobe werden zum dritten und fünften MZP moderat einzustufende ICC-Werte berechnet ( $ICC_{3.MZP} = 0.413$ ,  $ICC_{5.MZP} = 0.454$ ). Zu den anderen drei Messungen sind die Stabilitätskennwerte niedrig, aber durchaus vorhanden (Tabelle 42).

Anhand der geschlechtsspezifischen Stabilitätsberechnung in den drei Stichprobe wird ein deutlicher Geschlechtseffekt sichtbar, der am markantesten beim Vergleich der Cortisolwerte der männlichen und weiblichen Teilnehmer mit URS ist: In der männlichen Stichprobe werden für die fünf Messzeitpunkte in einem Fall niedrige ( $ICC_{4.MZP} = 0.242$ ), in zwei Fällen

moderate ( $ICC_{3.MZP} = 0.362$ ,  $ICC_{5.MZP} = 0.531$ ) und in weiteren zwei Fällen sehr hohe Stabilitätskennwerte berechnet ( $ICC_{1.MZP} = 0.768$ ,  $ICC_{2.MZP} = 0.703$ ). Dagegen können bei Frauen mit URS lediglich zwei der ICC als niedrig eingestuft werden ( $ICC_{1.MZP} = 0.291$ ,  $ICC_{5.MZP} = 0.225$ ); alle anderen Stabilitätskennwerte liegen in einem Bereich, der als nicht stabil einzustufen ist. Geringere Stabilitätswerte lassen sich auch bei Frauen der Kontrollstichprobe im Vergleich zu Männern der gesunden Kontrollpersonen finden. Bei Männern liegen die ICC-Werte zu zwei Messungen im niedrigen (1. und 2. MZP) und zu drei Messungen im moderaten Bereich. Bei Frauen ohne Schmerzen ergeben sich niedrige Stabilitätskennwerte zum dritten und fünften MZP, ein moderater substantieller Zusammenhang wird für den ersten MZP ( $ICC = 0.484$ ) ermittelt und zu den anderen beiden MZP (2. und 4.) sind die Zusammenhänge der Messwerte über die sieben Tage so gering, dass sie nahezu zu vernachlässigen sind (Tabelle 42).

**Tabelle 42: Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten der Cortisolwerte pro MZP für folgende Gruppen: Gesamtstichprobe, Geschlechtsgruppen, Stichproben und Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

Cortisol	Gesamtstichprobe (N= 65)	Männer (N=22)	Frauen (N= 43)	
<b>1. MZP</b>	0.545 [0.651, 0.445]	0.651 [0.804, 0.494]	0.451 [0.593, 0.327]	
<b>2. MZP</b>	0.490 [0.603, 0.386]	0.403 [0.618, 0.235]	0.550 [0.681, 0.426]	
<b>3. MZP</b>	0.338 [0.454, 0.241]	0.409 [0.618, 0.243]	0.306 [0.452, 0.192]	
<b>4. MZP</b>	0.309 [0.425, 0.214]	0.337 [0.552, 0.181]	0.299 [0.444, 0.186]	
<b>5. MZP</b>	0.342 [0.458, 0.244]	0.545 [0.729, 0.376]	0.211 [0.350, 0.111]	
	URS (N= 27)	FMS (N= 18 Frauen)	KON (N= 20)	
<b>1. MZP</b>	0.650 [0.788, 0.507]	0.484 [0.703, 0.298]	0.398 [0.619, 0.226]	
<b>2. MZP</b>	0.459 [0.643, 0.302]	0.652 [0.819, 0.478]	0.244 [0.476, 0.096]	
<b>3. MZP</b>	0.221 [0.406, 0.097]	0.373 [0.611, 0.197]	0.413 [0.632, 0.240]	
<b>4. MZP</b>	0.207 [0.390, 0.086]	0.360 [0.599, 0.185]	0.286 [0.513, 0.132]	
<b>5. MZP</b>	0.361 [0.551, 0.215]	0.192 [0.425, 0.054]	0.454 [0.667, 0.279]	
	URS-Männer (N=11)	URS-Frauen (N= 16)	KON-Männer (N= 11)	KON-Frauen (N= 9)
<b>1. MZP</b>	0.768 [0.916, 0.582]	0.291 [0.551, 0.121]	0.366 [0.683, 0.151]	0.484 [0.798, 0.231]
<b>2. MZP</b>	0.703 [0.887, 0.493]	0.196 [0.460, 0.047]	0.232 [0.582, 0.046]	0.152 [0.519, -0.011]
<b>3. MZP</b>	0.362 [0.679, 0.147]	0.055 [0.262, -0.043]	0.474 [0.761, 0.243]	0.361 [0.718, 0.128]
<b>4. MZP</b>	0.242 [0.571, 0.059]	0.194 [0.447, 0.049]	0.419 [0.723, 0.194]	0.145 [0.510, -0.015]
<b>5. MZP</b>	0.531 [0.797, 0.297]	0.225 [0.482, 0.071]	0.565 [0.817, 0.332]	0.253 [0.627, 0.052]

Intraklassen-Korrelations-Koeffizient mit [95% Konfidenzintervall] nach Shrout & Fleiss, 1979.

Abk.: MZP= Messzeitpunkt, N= Stichprobengröße, URS= unspezifische Rückenschmerzen, KON= gesunde Kontrollpersonen, FMS= Fibromyalgiesyndrom.

**Stabilitätsbestimmung der Cortisolprofile mit Messwiederholungsanalysen**

Repeated Measurement Analysen (Mixed Model) zeigen bei der Vorhersage der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt durch den Faktor „Tag“ keinen signifikanten Effekt des Tages (Tabelle 43).

**Tabelle 43: Mixed Model Analysen zum Einfluss des Faktors „Tag“ auf die Ausprägung der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt.**

MZP	Faktor	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
1	Tag	6	368	1.17	0.32
2	Tag	6	333	1.23	0.29
3	Tag	6	305	0.68	0.52
4	Tag	6	323	1.49	0.18
5	Tag	6	313	0.22	0.97

Bester Modell-Fit: Modell CS. Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

### 5.3.2 Stabilität Cortisolparameter

#### **Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) der Cortisolparameter**

In der Gesamtstichprobe liegt der Range der Stabilitätskennwerte der vier Cortisolparameter (absoluter Morgenanstieg, Cortisol-Morgenausschüttung, Cortisol-Gesamtausschüttung und Area Under the Curve über den gesamten Messtag) zwischen einem Range von 0.280-0.674, wobei ein niedriger (AMA) und drei moderate ICC-Werte (CMA, AUC, CGA) ermittelt werden (Tabelle 44). Die ICC-Werte der männlichen und weiblichen Stichproben sind ebenfalls für den AMA am niedrigsten (niedriger ICC). Die Stabilitätskennwerte der anderen drei Parameter bei Männern haben einen Range von 0.584-0.763, d.h. sie weisen einen moderaten bis hohen Zusammenhang auf. Bei Frauen liegt der Range für alle drei Parameter im mittleren Bereich (0.446-0.608, Tabelle 44).

Die Zusammenhänge der Cortisolparameter über sieben Tage in den drei Stichproben weisen in der Stichprobe mit URS für die AUC, die CGA und die CMA einen Range von 0.389 bis 0.742 auf, d.h. die ICC-Werte sind niedrig (AUC) bis sehr hoch (CMA). Lediglich die Werte des AMA weisen kaum einen Zusammenhang über die sieben Tage auf, was sich neben den geringen ICC-Maßen auch an dem hohen Range der Konfidenzintervalle z.B. bei Teilnehmern der Kontrollstichprobe zeigt. Bei Patienten mit FMS sind die ICC-Werte für die vier Parameter als moderat bzw. hoch einzustufen (CGA: ICC= 0.756). Die niedrigsten Stabilitätskennwerte im Vergleich zu den anderen beiden Stichproben werden für den AMA

und die AUC bei gesunden Kontrollpersonen ermittelt (jeweils  $ICC < 0.2$ , Tabelle 44). Der ICC der CMA ist in dieser Stichprobe mit 0.344 als niedrig und der ICC der CGA als moderat (0.485) einzustufen.

Die getrennte Analyse der beiden Geschlechtsgruppen in den Stichproben URS und KON führt in der männlichen Stichprobe zu einer deutlichen Steigerung der Stabilitätskoeffizienten: Der Range der Kennwerte liegt zwischen einem niedrigen Zusammenhang mit 0.235 für den AMA und einem hohen ICC für die CGA ( $ICC = 0.865$ , Tabelle 44). Dagegen zeigen sich in der weiblichen Stichprobe mit URS niedrigere Stabilitätskennwerte: Lediglich der Zusammenhang der Tagesparameter der CMA ( $ICC = 0.356$ ) und der CGA ( $ICC = 0.240$ ) sind als niedrig einzustufen; die ICC-Werte der anderen beiden Parameter liegen unter 0.2 und weisen auf einen fehlenden Zusammenhang der Parameter zwischen den sieben Tagen hin.

In der gesunden Kontrollstichprobe zeigt der ICC bei geschlechtsspezifischer Analyse einen ähnlichen Trend wie in der Patientenstichprobe mit URS: In der männlichen gesunden Kontrollgruppe steigen die ICC im Vergleich zu den Stabilitätskennwerten in der gesamten Kontrollgruppe für den AMA ( $ICC = 0.215$ ) und der AUC ( $ICC = 0.372$ ) auf einen Zusammenhang an, der als niedrig einzustufen ist. In der weiblichen Stichprobe bleibt dagegen das Niveau der Stabilitätskennwerte für den AMA und die AUC in einem Bereich, der auf keinen Zusammenhang der Parameter über die sieben Tage hindeutet. Die Ausprägung der ICC für die CMA und der CGA sind in der männlichen und weiblichen Kontrollstichprobe vergleichbar, d.h. sie liegen jeweils im niedrigen bzw. moderaten Bereich.

**Tabelle 44: Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten der Cortisolparameter für die Gesamtstichprobe sowie getrennt nach Geschlechtsgruppen, Stichproben und Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

Cortisol	Gesamtstichprobe (N= 65)	Männer (N=22)	Frauen (N= 43)
AMA	0.280 [0.397, 0.187]	0.209 [0.423, 0.075]	0.325 [0.473, 0.208]
CMA	0.616 [0.712, 0.521]	0.703 [0.837, 0.557]	0.531 [0.663, 0.408]
CGA	0.674 [0.760, 0.586]	0.763 [0.874, 0.634]	0.608 [0.727, 0.491]
AUC	0.486 [0.598, 0.384]	0.584 [0.757, 0.418]	0.446 [0.588, 0.323]
	URS (N= 27)	FMS (N= 18)	KON (N= 20)
AMA	0.188 [0.372, 0.070]	0.491 [0.709, 0.305]	0.186 [0.411, 0.053]
CMA	0.742 [0.851, 0.620]	0.613 [0.795, 0.434]	0.344 [0.570, 0.179]
CGA	0.691 [0.817, 0.557]	0.756 [0.881, 0.609]	0.485 [0.692, 0.308]
AUC	0.389 [0.577, 0.239]	0.653 [0.820, 0.479]	0.198 [0.417, 0.064]

Fortsetzung Tabelle 44

Cortisol	URS-Männer (N= 11)	URS-Frauen (N= 16)	KON-Männer (N= 11)	KON-Frauen (N= 9)
AMA	0.235 [0.564, 0.054]	0.119 [0.364, -0.005]	0.215 [0.564, 0.034]	0.068 [0.404, -0.057]
CMA	0.849 [0.948, 0.708]	0.356 [0.613, 0.173]	0.341 [0.662, 0.131]	0.367 [0.722, 0.133]
CGA	0.865 [0.954, 0.734]	0.240 [0.498, 0.082]	0.479 [0.764, 0.248]	0.531 [0.825, 0.276]
AUC	0.645 [0.859, 0.422]	0.136 [0.376, 0.009]	0.372 [0.688, 0.156]	0.016 [0.315, -0.084]

Intraklassen-Korrelations-Koeffizient mit [95% Konfidenzintervall] nach Shrout & Fleiss, 1979.

Abk.: MZP= Messzeitpunkt, N= Stichprobengröße, URS= unspezifische Rückenschmerzen, KON= gesunde Kontrollpersonen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, AMA= absoluter Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung, AUC= Area Under the Curve über alle Messzeitpunkte.

### Stabilitätsbestimmung Cortisolparameter mit Messwiederholungsanalysen

Die Berechnung der Stabilität der Cortisolparameter über sieben Tage durch Messwiederholungsanalysen (Mixed Model) unter Berücksichtigung der Faktoren „Tag“ und „Stichprobenzugehörigkeit“ zeigt einen signifikanten Haupteffekt des Faktors „Tag“ sowohl für den Parameter „CGA“ als auch die „AUC“ ( $p \leq 0.01$ , Tabelle 45, Übersicht Einzelkontraste und zugehöriger Effektsstärken siehe Anhang 11).

Tabelle 45: Einfluss der Faktoren „Tag“ und „Stichprobenzugehörigkeit“ auf die Ausprägung der Cortisolparameter (AMA, CMA, CGA und AUC).

Cortisolparameter	Faktor	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
AMA	Tag	6	308	1.62	0.14
CMA	Tag	6	371	1.71	0.12
CGA	Tag	6	372	2.75	0.01
AUC	Tag	6	357	3.21	0.00

Bester Modell-Fit: Modell CS. Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau, AMA= absoluter Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung, AUC= Area Under the Curve über alle Messzeitpunkte.

## 6 Ergebnisteil II: Cortisolprofile und Cortisolparameter – Ausprägungen in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht

Die Analyse der Einflussfaktoren hat in Abhängigkeit von der jeweiligen Stichprobe Hinweise sowohl auf geschlechts-, alters- sowie teilweise auf wochen- bzw. arbeitstagspezifische Einflüsse auf die Cortisolausprägung in Wechselwirkung mit Messzeitpunkten ergeben. Allerdings ist die Stichprobengröße zu gering, um sämtliche Einflussfaktoren bei weiteren Analysen zu berücksichtigen. Im Folgenden werden daher die Stichprobenunterschiede der Cortisolprofile und Cortisolparameter (pro Tag „State“ und gemittelt über alle Tage „Trait-Kennwerte“) getrennt für Frauen und Männer ausgewertet.

### 6.1 Cortisolprofile: Ausprägung in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht

Repeated Measurement Analysen (Mixed Model) zeigen bei der Vorhersage der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt durch die Faktoren „Stichprobenzugehörigkeit“ und „Tag“ zur vierten Messung einen signifikanten Haupteffekt des Faktors „Stichprobe“ (Tabelle 46). Dieser zeigt sich auf Ebene der Einzelkontraste anhand des signifikanten Unterschieds zwischen KON vs. URS ( $F= 9.33$ ,  $p= 0.00$ ,  $d= 0.5$ ) und KON vs. FMS ( $F= 4.89$ ,  $p= 0.03$ ,  $d= 0.2$ ). Abbildung 35 veranschaulicht das Cortisolprofil der drei Stichproben gemittelt über sieben Tage ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit. Personen der Kontrollgruppe zeigen die höchsten Cortisolwerte; die Cortisolwerte der Frauen mit FMS liegen statistisch signifikant unter diesen Werten und Patienten mit URS zeigen die niedrigsten Cortisolwerte zu diesem Messzeitpunkt.

**Tabelle 46: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Tag“ und „Stichprobenzugehörigkeit“ auf die Ausprägung der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt (URS: N= 27; FMS: N= 18; KON: N= 20).**

MZP	Faktor	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
1	Tag	6	356	1.08	0.38
	Stichprobe	2	62	0.52	0.60
	Tag*Stichprobe	12	356	0.42	0.96
2	Tag	6	321	1.55	0.16
	Stichprobe	2	62	1.76	0.18
	Tag*Stichprobe	12	321	1.12	0.34

Fortsetzung Tabelle 46

MZP	Faktor	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
3	Tag	6	293	0.87	0.52
	Stichprobe	2	62	1.09	0.34
	Tag*Stichprobe	12	293	0.65	0.80
4	Tag	6	311	1.60	0.15
	Stichprobe	2	62	4.93	0.01
	Tag*Stichprobe	12	311	1.06	0.39
5	Tag	6	304	0.37	0.90
	Stichprobe	2	62	0.96	0.39
	Tag*Stichprobe	12	304	1.43	0.15

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau. Bester Modell-Fit: Modell CS.

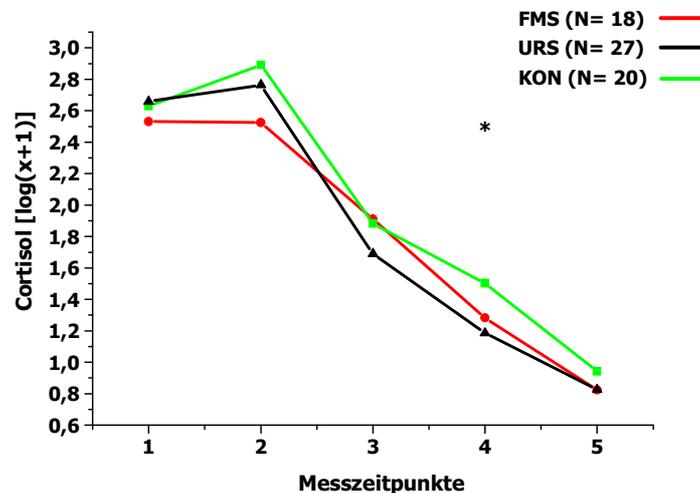


Abbildung 35: Vergleich der Cortisolprofile zwischen Patienten mit FMS, URS und gesunden Kontrollpersonen. Dargestellt sind die mittleren log-transformierten Cortisolwerte pro MZP.

Abk.: URS = Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON= Kontrollpersonen, FMS= Patienten mit Fibromyalgiesyndrom.

Bei der Überprüfung des Einfluss von „Stichprobe“ und „Geschlecht“ auf die Cortisolausprägung zu den jeweiligen Messzeitpunkten zeigt sich ebenfalls zum vierten MZP ein statistisch signifikanter Haupteffekt des Faktors „Stichprobe“ (siehe Tabelle 47,  $F= 4.78$ ,  $p= 0.01$ ). Auf Ebene der Einzelkontraste wird der Unterschied zwischen URS vs. KON statistisch signifikant ( $F= 9.45$ ,  $p= 0.00$ ). Für den zweiten MZP ist bezüglich dieses Haupteffekts ein Trend erkennbar (Tabelle 47,  $F= 2.45$ ,  $p= 0.10$ , Einzelkontrast FMS vs. KON:  $F= 2.96$ ,  $p= 0.09$ ). Die deskriptiven Cortisolwerte pro Messzeitpunkt sind in Tabelle 27 dargestellt.

**Tabelle 47: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Sex“ und „Stichprobenzugehörigkeit“ auf die Ausprägung der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt.**

MZP	Faktor	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
1	Sex	1	60	1.92	0.17
	Stichprobe	2	60	1.01	0.37
	Sex*Stichprobe	1	60	1.87	0.18
2	Sex	1	60	1.63	0.21
	Stichprobe	2	60	2.45	0.10
	Sex*Stichprobe	1	60	0.18	0.67
3	Sex	1	60	0.48	0.49
	Stichprobe	2	60	1.06	0.35
	Sex*Stichprobe	1	60	1.05	0.31
4	Sex	1	60	0.03	0.86
	Stichprobe	2	60	4.78	0.01
	Sex*Stichprobe	1	60	0.01	0.91
5	Sex	1	60	0.12	0.73
	Stichprobe	2	60	0.71	0.50
	Sex*Stichprobe	1	60	0.03	0.86

Bester Modell-Fit: Modell CS. Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

## 6.2 Cortisolparameter: Ausprägung in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht

Ausgewählt wurden folgenden Cortisolparameter (Auswahlkriterien und Berechnungen siehe Kapitel 4.4.1):

- a) Absoluter Morgenanstieg (AMA)
- b) Mittlere Cortisol-Morgenausschüttung (CMA)
- c) Mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA)
- d) Area Under the Curve (AUC) der totalen Cortisolausschüttung über den Tag

Die männliche Patientenstichprobe mit FMS ist mit nur einer Person zu klein. Von dieser Gruppe ist keine repräsentative Aussage für die gesamte männliche Population der Patienten mit FMS zu treffen. Daher wird dieser Teilnehmer in den weiteren inferenzstatistischen Auswertungen nicht mehr berücksichtigt.

## 6.2.1 Absoluter Morgenanstieg

### a) Absoluter Morgenanstieg pro Tag – State-Parameter

Der Vergleich des absoluten Morgenanstiegs pro Tag für die einzelnen Stichproben und Geschlechtsgruppen zeigt ein sehr heterogenes Bild zwischen den unterschiedlichen Stichproben (Tabelle 48).

**Tabelle 48: Absoluter Morgenanstieg (State) pro Tag und Stichprobe getrennt nach Geschlecht.**

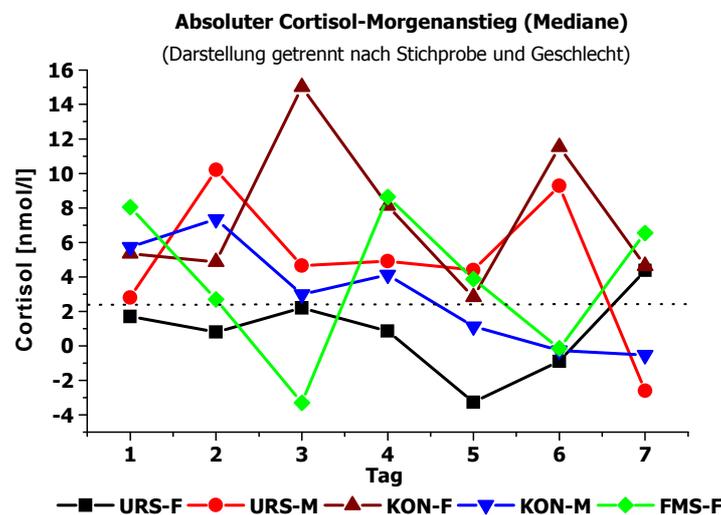
		Absoluter Morgenanstieg – State Parameter					
Tag	Gruppe	Frauen			Männer		
		N	MD	IQA	N	MD	IQA
1	URS	13	1.70	15.84	11	2.80	14.8
	FMS	15	8.04	21.60	1	-28.21	-
	KON	9	5.35	8.29	10	5.73	6.51
2	URS	13	0.80	12.75	7	10.20	13.9
	FMS	14	2.69	11.38	1	23.16	-
	KON	17	4.86	11.11	10	7.34	8.18
3	URS	15	2.20	11.49	10	4.65	18.6
	FMS	13	-3.31	13.16	1	-	-
	KON	8	15.01	13.25	10	2.98	20.82
4	URS	12	0.85	16.51	9	4.90	15.1
	FMS	13	8.63	14.58	1	-	-
	KON	7	8.12	13.39	9	4.12	16.73
5	URS	14	-3.27	11.6	9	4.40	10.42
	FMS	15	3.87	15.21	1	-	-
	KON	9	2.83	3.28	8	1.12	20.97
6	URS	13	-0.90	4.61	8	9.27	15.5
	FMS	14	-0.15	12.84	11	-	-
	KON	8	11.53	6.7	9	-0.27	17.52
7	URS	15	4.37	15.22	8	-2.61	12.74
	FMS	16	6.55	21.95	1	-	-
	KON	7	4.64	8.63	9	-0.54	9.44

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Die grafische Darstellung der Vergleiche befindet sich in Anhang 12.

Entsprechend der Einteilung von Federenko et al. (2004) werden alle Werte mit einem Wert von  $\geq 2.5$  nmol/l als Morgenanstieg beschrieben (nach Weitzman et al. 1971). Dieses Einteilungskriterium ist in Abbildung 36 zur besseren Übersicht ebenfalls eingetragen.

Zur Beschreibung des absoluten Morgenanstiegs (AMA) wird der Median pro Stichprobe und Tag jeweils getrennt nach Geschlecht dargestellt (Abbildung 36, weitere Verteilungskennwerte in Boxplots siehe Anhang 12). Während die Differenzwerte in der weiblichen Stichprobe an allen sieben Tagen im Bereich eines Morgenabfalls liegen (Kriterium nach Federenko et al. 2004), ist in der männlichen Stichprobe lediglich an einem Tag (Tag sieben) ein Abfall in der Stichprobe zu verzeichnen (Tabelle 48). Abbildung 36 zeigt den beschriebenen Geschlechtsunterschied in dieser Stichprobe exemplarisch für den ersten Tag (siehe auch Anhang 12).



**Abbildung 36: Absoluter Morgenanstieg (State) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 48).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

Eine inferenzstatistische Überprüfung des Einflusses der drei Variablen „Geschlecht“, „Stichprobe“ und „Tag“ auf den AMA des Cortisols durch Repeated Measurement Analysen (Mixed Model, bester Modell-Fit: Modell CS) ergibt keinen statistisch signifikanten Haupteffekt (Tabelle 49). Lediglich der Faktor „Tag“ wird im Trend signifikant ( $p= 0.08$ ). Für die Interaktion zwischen „Stichprobe\*Sex“ ergeben sich ebenfalls Hinweise auf einen Trend (Tabelle 49). Dieser spiegelt sich in dem signifikanten Einzelkontrast zwischen Frauen mit URS und Frauen der Kontrollgruppe ( $p= 0.02$ , T-Wert= 2.45,  $df= 58$ ) wider. Frauen der Patientienstichprobe mit URS zeigen über alle Tage einen deutlich niedrigeren AMA als Frauen der Kontrollstichprobe.

**Tabelle 49: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Sex“, „Stichprobe“ und „Tag“ auf die Ausprägung des Absoluten Morgenanstiegs (State).**

<b>Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)</b>				
<b>Effect</b>	<b>df<sub>num</sub></b>	<b>df<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>P</b>
Sex	1	58	0.05	0.83
Stichprobe	2	58	1.22	0.30
Stichprobe*Sex	1	58	3.38	0.07
Tag	6	284	1.89	0.08
Tag*Sex	6	284	0.49	0.81
Stichprobe*Tag	12	284	1.08	0.38
Stichprobe*Tag*Sex	6	284	1.03	0.40

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

### b) Absoluter Morgenanstieg – Trait-Parameter

Der Median des absoluten Morgenanstiegs in der männlichen Stichprobe mit URS liegt unter dem Wert der gesunden Kontrollpersonen (MD<sub>URS-M</sub>= 3.40, IQA= 12.50; MD<sub>KON-M</sub>= 5.98, IQA= 12.43, Tabelle 50, Abbildung 37).

**Tabelle 50: Absoluter Morgenanstieg (Trait) in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

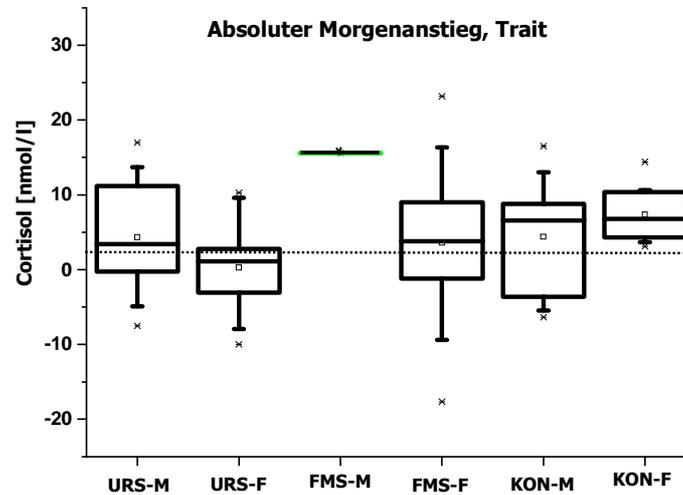
Gruppe	<b>Absoluter Morgenanstieg – Trait Parameter</b>					
	Frauen			Männer		
	N	MD	IQA	N	MD	IQA
URS	15	1.12	7.60	11	3.40	12.50
FMS	18	3.70	10.20	1	-	-
KON	9	6.78	6.07	10	5.98	12.43

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Gesunde weibliche Kontrollpersonen (MD= 6.78, IQA= 6.07) erreichen im Vergleich zu den anderen weiblichen Stichproben den höchsten AMA. Die absolute Morgenreaktion für Patientinnen mit FMS liegt mit einem Median von 3.70 (IQA= 10.20) über dem Wert der mittleren absoluten Morgenreaktion der Frauen mit URS (MD= 1.12, IQA= 7.60).

Bei der Überprüfung der Gruppenunterschiede durch Repeated Measurement Analysen (Mixed Model) werden die Haupteffekte „Geschlecht“ (F-Wert= 0.04, p= 0.85, df<sub>num</sub>= 1, df<sub>den</sub>= 58) und „Stichprobe“ (F-Wert= 1.18, p= 0.31, df<sub>num</sub>= 2, df<sub>den</sub>= 58) sowie die Interaktion

zwischen „Stichprobe\*Geschlecht“ (F-Wert= 2.27,  $p= 0.14$ ,  $df_{\text{num}}= 1$ ,  $df_{\text{den}}= 58$ ) nicht signifikant.



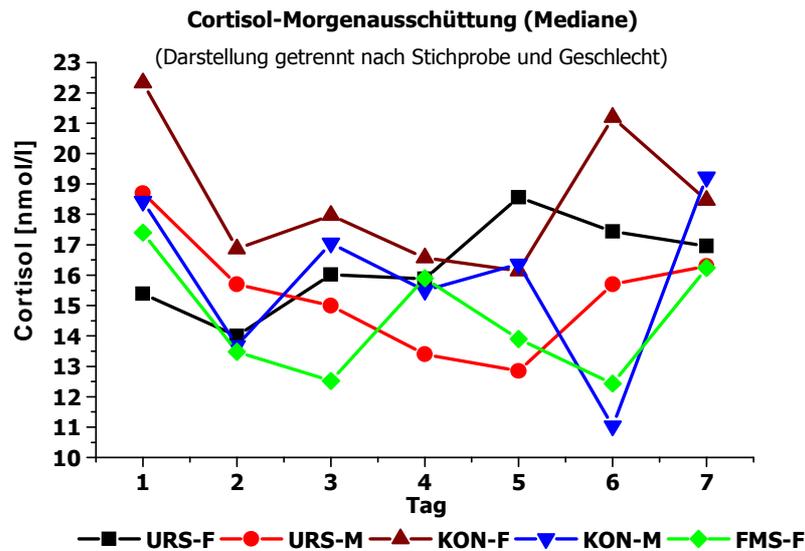
**Abbildung 37: Absoluter Morgenanstieg Cortisol (Trait) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 50; Erläuterungen zu Kennlinien des Boxplots siehe Methodenteil, Kapitel 4.6, S. 127).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

## 6.2.2 Cortisol-Morgenausschüttung

### a) Cortisol-Morgenausschüttung – State Parameter

Patienten mit URS zeigen an fünf von sieben Tagen höhere Werte der mittleren Morgenausschüttung bei Frauen im Vergleich zu Männern. Lediglich an den Tagen eins und zwei ist das Verhältnis umgedreht (Tabelle 51, Abbildung 38, Abbildungen mit Streuungskennwerten siehe Anhang 12). Der Vergleich zwischen Frauen mit FMS und dem männlichen Vertreter mit FMS zeigt bis auf den ersten Tag eine niedrigere mittlere Morgenausschüttung in den weiblichen Stichproben im Vergleich zum männlichen Patienten (Tabelle 51).



**Abbildung 38: Cortisol-Morgenausschüttung (State) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 51).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

In der gesunden Kontrollstichprobe ergeben sich bei Frauen an fünf Tagen (eins bis vier und Tag sechs) z.T. geringfügig (Tag drei), z.T. erheblich höhere Werte der mittleren Morgenausschüttung (z.B. an Tag sechs) im Vergleich zu männlichen Kontrollpersonen (siehe Tabelle 51, Abbildung 38).

**Tabelle 51: Cortisol-Morgenausschüttung (State) pro Tag und Stichprobe getrennt nach Geschlecht.**

		Cortisol-Morgenausschüttung – State					
		Parameter					
		Frauen			Männer		
Tag	Gruppe	N	MD	IQA	N	MD	IQA
1	URS	16	15.39	5.75	11	18.70	16.3
	FMS	18	17.4	8.03	1	14.95	-
	KON	9	22.33	7.23	11	18.43	10.45
2	URS	16	14.00	8.45	11	15.70	10.50
	FMS	18	13.48	7.04	1	38.49	-
	KON	9	16.87	5.32	11	13.68	16.50
3	URS	16	16.02	6.25	11	15.00	16.80
	FMS	16	12.52	10.69	1	36.27	-
	KON	9	17.97	2.73	10	17.05	10.23

Fortsetzung Tabelle 51

		<b>Cortisol-Morgenausschüttung – State</b>					
		<b>Parameter</b>					
		Frauen			Männer		
Tag	Gruppe	N	MD	IQA	N	MD	IQA
4	URS	16	15.88	8.85	11	13.40	7.10
	FMS	17	15.90	8.54	1	26.42	-
	KON	9	16.57	9.75	10	15.50	12.28
5	URS	16	18.56	8.16	11	12.85	10.95
	FMS	17	13.90	5.93	1	33.53	-
	KON	9	16.14	8.70	10	16.36	9.17
6	URS	16	17.44	10.72	11	15.70	10.75
	FMS	17	12.43	6.14	1	40.01	-
	KON	8	21.19	5.28	10	11.03	6.88
7	URS	16	16.96	12.22	11	16.30	8.00
	FMS	17	16.24	10.09	1	19.12	-
	KON	8	18.46	7.24	10	19.22	6.87

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.  
Die grafische Darstellung der Vergleiche befindet sich in Anhang 12.

Eine inferenzstatistische Überprüfung der Effekte ergibt für keinen der Haupteffekte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Cortisol-Morgenausschüttung (Tabelle 52). Die Interaktionen zwischen „Tag\*Sex“ und „Tag\*Sex\*Stichprobe“ werden jeweils mit  $p= 0.03$  bzw.  $p= 0.02$  statistisch signifikant (Tabelle 52). Bei Einzelkontrastprüfung zeigt sich der signifikante Interaktionseffekt zwischen „Tag\*Sex“ in Form signifikanter Unterschiede in der Stichprobe der Frauen jeweils zwischen den Tagen 1 vs. 2, 1 vs. 3, 1 vs. 4, 2 vs. 6, 3 vs. 6 und 4 vs. 6.

**Tabelle 52: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Sex“, „Stichprobe“ und „Tag“ auf die Ausprägung der Cortisol-Morgenausschüttung (State).**

<b>Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)</b>				
<b>Effect</b>	<b>df<sub>num</sub></b>	<b>df<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p</b>
Sex	1	60	1.72	0.19
Stichprobe	2	60	1.27	0.29
Stichprobe*Sex	1	60	0.36	0.55
Tag	6	347	1.76	0.11
Tag*Sex	6	347	2.32	0.03
Stichprobe*Tag	12	347	0.81	0.64
Stichprobe*Tag*Sex	6	347	2.47	0.02

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

### b) Cortisol-Morgenausschüttung – Trait Parameter

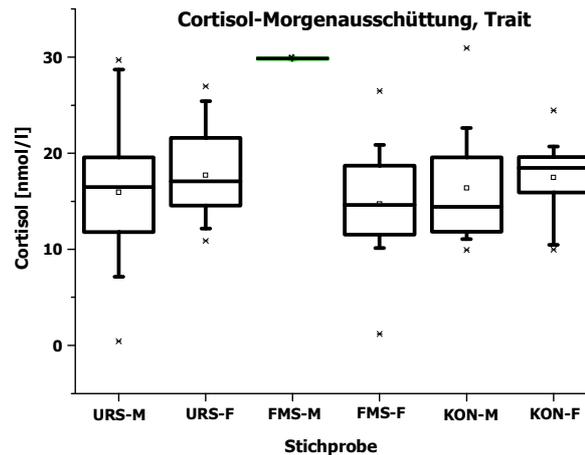
Der Vergleich der mittleren Cortisol-Morgenausschüttung zwischen Patienten mit URS und gesunden Kontrollpersonen zeigt, dass bei Frauen tendenziell höhere mittlere Morgenausschüttungen im Vergleich zu den beiden männlichen Vergleichsgruppen auftreten (Tabelle 53, Abbildung 39). Frauen mit FMS (MD= 14.42, IQA= 7.18) zeigen im Vergleich zu den beiden weiblichen Vergleichsgruppen (MD<sub>URS-F</sub>= 16.87, IQA= 8.22, MD<sub>KON-F</sub>= 18.47, IQA= 3.69) die niedrigste CMA.

**Tabelle 53: Cortisol-Morgenausschüttung (Trait) in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

<b>Cortisol-Morgenausschüttung – Trait Parameter</b>						
Gruppe	Frauen			Männer		
	N	MD	IQA	N	MD	IQA
URS	16	16.87	8.22	11	16.46	8.20
FMS	18	14.42	7.18	1	29.83	-
KON	9	18.47	3.69	11	14.43	7.88

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Die inferenzstatistische Überprüfung durch Repeated Measurement Analysen (Mixed Model, Modell UN) ergibt weder für die Haupt- noch Wechselwirkungseffekte statistisch signifikante Einflüsse der Faktoren „Sex“ (F-Wert= 1.56, p= 0.22, df<sub>num</sub>= 1, df<sub>den</sub>= 60), „Stichprobe“ (F-Wert= 1.26, p= 0.29, df<sub>num</sub>= 2, df<sub>den</sub>= 60) und „Stichprobe\*Sex“ (F-Wert= 0.47, p= 0.49, df<sub>num</sub>= 1, df<sub>den</sub>= 60) auf die mittlere Cortisol-Morgenausschüttung.



**Abbildung 39: Cortisol-Morgenausschüttung (Trait) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 53).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

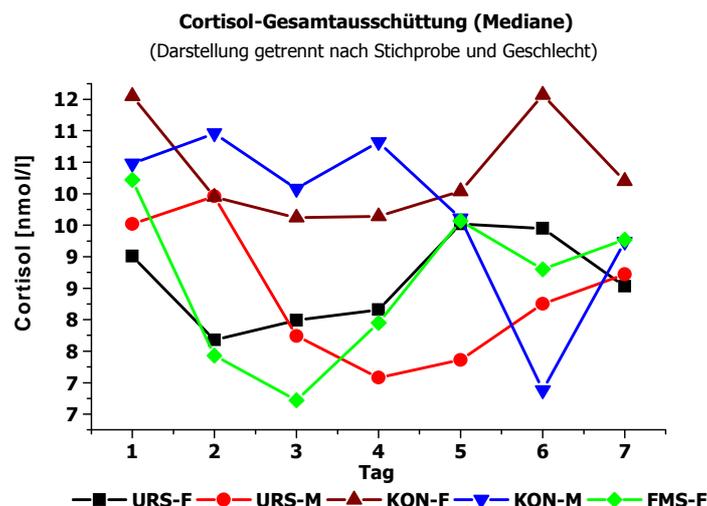
### 6.2.3 Mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung

#### a) Cortisol-Gesamtausschüttung – State Parameter

Die mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) in der Stichprobe der Patienten mit URS ist an den Tagen eins, zwei und sieben in der weiblichen Stichprobe niedriger als in der männlichen Stichprobe mit Rückenschmerzen. An den anderen Tagen kehrt sich dieses Verhältnis um (Tabelle 54, Abbildung 40, Anhang 12).

Beim Vergleich der Werte der mittleren CGA zwischen Frauen und Männern ohne Schmerzen ergeben sich für die Tage zwei, drei, vier höhere Cortisolwerte in der männlichen Stichprobe. An den anderen Tagen ist das Verhältnis umgekehrt (Tabelle 54, Abbildung 40).

Ein Vergleich der weiblichen Teilnehmer der Patientstichproben ergibt an den Tagen zwei bis vier in der Stichprobe der Frauen mit URS höhere Mediane als in der Stichprobe der Frauen mit FMS.



**Abbildung 40: Cortisol-Gesamtausschüttung (State) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 54).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

Die Einbeziehung der weiblichen Kontrollpersonen in diesen Vergleich zeigt ein sehr einheitliches Bild: Frauen der Kontrollstichprobe haben an allen sieben Tagen höhere mittlere Cortisol-Gesamtausschüttungen im Vergleich zu den beiden weiblichen Patientenstichproben (Tabelle 54, Abbildung 40).

Beim Vergleich der Männer mit URS und Männer der Stichprobe KON zeigt sich folgendes Bild: Männer ohne Schmerzen haben bis auf den sechsten Tag höhere Mediane in der CGA im Vergleich zur männlichen Stichprobe mit URS (Tabelle 54, Abbildungen mit Streuungskennwerten siehe Anhang 12).

**Tabelle 54: Cortisol-Gesamtausschüttung (State) pro Tag und Stichprobe getrennt nach Geschlecht.**

		Cortisol-Gesamtausschüttung					
		Frauen			Männer		
Tag	Gruppe	N	MD	IQA	N	MD	IQA
1	URS	16	9.01	3.31	11	9.52	8.34
	FMS	18	10.22	5.76	1	15.34	-
	KON	9	11.55	3.88	11	10.48	6.09
2	URS	16	7.68	4.94	11	9.96	6.02
	FMS	18	7.43	7.25	1	19.14	-
	KON	9	9.95	4.50	11	10.96	7.32

Fortsetzung Tabelle 54:

		<b>Cortisol-Gesamtausschüttung</b>					
		Frauen			Männer		
Tag	Gruppe	N	MD	IQA	N	MD	IQA
3	URS	16	7.99	2.41	11	7.74	9.85
	FMS	17	6.72	4.10	1	20.70	-
	KON	9	9.62	1.70	10	10.08	6.96
4	URS	16	8.16	4.26	11	7.08	8.01
	FMS	17	7.95	6.74	1	19.70	-
	KON	9	9.64	4.26	10	10.82	9.30
5	URS	16	9.52	3.48	11	7.36	5.85
	FMS	17	9.57	5.39	1	18.91	-
	KON	9	10.04	1.63	10	9.61	6.87
6	URS	16	9.45	3.14	11	8.25	4.55
	FMS	17	8.80	4.65	1	19.31	-
	KON	8	11.57	2.17	10	6.88	5.42
7	URS	16	8.53	4.50	11	8.72	6.94
	FMS	17	9.27	5.59	1	11.41	-
	KON	8	10.20	1.87	10	9.24	4.79

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Die grafische Darstellung der Vergleiche befindet sich in Anhang 12.

Die inferenzstatistisch Überprüfung des Einfluss der Faktoren „Sex“, „Stichprobe“ und „Tag“ auf die CGA des Cortisols durch Mixed Model Analysen (Modell CS) zeigt einen statistisch signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Tag“ (F-Wert= 2.37, p= 0.03). Auf Ebene der Interaktionseffekte findet sich ein bedeutsamer Einfluss der Wechselwirkung zwischen „Tag\*Sex“ auf die mittlere Gesamtausschüttung des Cortisols (F-Wert= 5.15, p= 0.0). Auf Ebene der Einzelkontraste zeigen sich signifikante Unterschiede in der Stichprobe der Frauen zwischen folgenden Tagen: Tag 1 vs. 2, 1 vs. 3, 1 vs. 4, 2 vs. 5, 2 vs. 6, 2 vs. 7, 3 vs. 5, 3 vs. 6, 3 vs. 7, 4 vs. 5, 4 vs. 6 und 4 vs. 7. Alle anderen Interaktionen werden nicht signifikant (Tabelle 55).

**Tabelle 55: Mixed Model Analysen zur Beurteilung des Einfluss der Faktoren „Sex“, „Stichprobe“ und „Tag“ auf die Ausprägung der Cortisol-Gesamtausschüttung (State) über den Tag.**

<b>Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)</b>				
<b>Effect</b>	<b>df<sub>num</sub></b>	<b>df<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p</b>
Sex	1	60	0.47	0.50
Stichprobe	2	60	0.72	0.49
Stichprobe*Sex	1	60	0.18	0.67
Tag	6	348	2.37	0.03
Tag*Sex	6	348	5.15	0.00
Stichprobe*Tag	12	348	0.92	0.53
Stichprobe*Tag*Sex	6	348	0.92	0.48

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

### b) Cortisol-Gesamtausschüttung – Trait Parameter

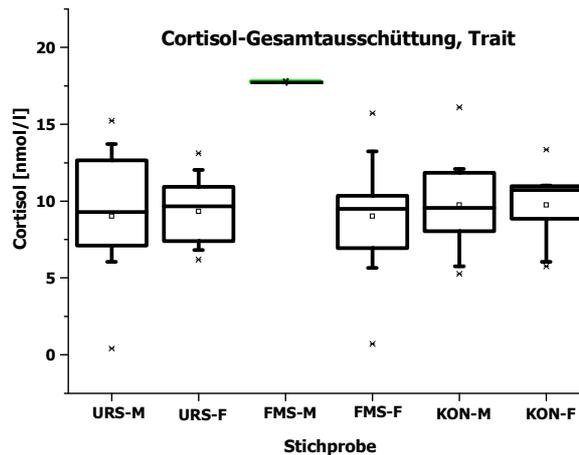
Auf deskriptivem Niveau ist die mittlere Gesamtausschüttung des Cortisols zwischen Frauen und Männern mit URS nahezu identisch ( $MD_{URS-F} = 9.24$ ,  $MD_{URS-M} = 9.30$ , siehe Tabelle 56). Der Vergleich zwischen Männern und Frauen ohne Schmerzen zeigt höhere Mediane in der Stichprobe der Frauen (Tabelle 56, Abbildung 41).

Beim Vergleich der CGA in allen drei Stichproben innerhalb jeder Geschlechtsgruppe ergibt sich folgendes Bild: Frauen der gesunden Kontrollstichprobe zeigen im Vergleich zu den beiden weiblichen Patientengruppen die höchste Ausschüttung. Der Vergleich zwischen Männern mit URS und Männern ohne Schmerzen ergibt ebenfalls höhere Cortisolwerte in der gesunden Kontrollstichprobe (Tabelle 56, Abbildung 41).

**Tabelle 56: Cortisol-Gesamtausschüttung (Trait) in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

<b>Cortisol-Gesamtausschüttung – Trait Parameter</b>						
Gruppe	Frauen			Männer		
	N	MD	IQA	N	MD	IQA
URS	16	9.24	4.23	11	9.3	6.37
FMS	18	9.26	3.40	1	17.79	-
KON	9	10.71	2.12	11	9.56	4.69

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.



**Abbildung 41: Cortisol-Gesamtausschüttung (Trait) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 56).**

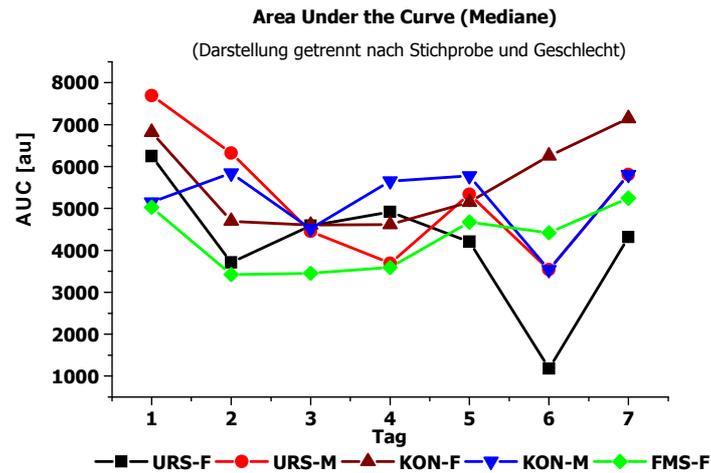
Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

Bei inferenzstatistischer Prüfung (Mixed Model, Modell UN) ergeben sich keine statistisch signifikanten Einflüsse der Haupteffekte „Sex“ (F-Wert= 0.45,  $p= 0.50$ ,  $df_{\text{num}}= 1$ ,  $df_{\text{den}}= 60$ ) und „Stichprobe“ (F-Wert= 0.64,  $p= 0.53$ ,  $df_{\text{num}}= 2$ ,  $df_{\text{den}}= 60$ ) auf die CGA gemittelt über alle sieben Tage. Die Wechselwirkung zwischen „Stichprobe\*Sex“ wird ebenfalls nicht signifikant (F-Wert= 0.30,  $p= 0.58$ ,  $df_{\text{num}}= 1$ ,  $df_{\text{den}}= 60$ ).

## 6.2.4 Area Under the Curve der totalen Cortisolausschüttung

### a) Cortisol Area Under the Curve – State Parameter

Die Fläche unter der Cortisolkurve (AUC) der totalen Gesamtausschüttung des Cortisols über den Tag zeigt auf deskriptivem Niveau in der Stichprobe der Patienten mit URS einen Geschlechtsunterschied: Männer mit URS zeigen an den Tagen eins, zwei, fünf, sechs und sieben z.T. deutlich größere AUC-Werte im Vergleich zu Frauen mit Rückenschmerzen (Tabelle 57, Abbildung 42, Anhang 12 Darstellung unter Einbeziehung der Streuungsmaße).



**Abbildung 42: Cortisol Area Under the Curve (State) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 57).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

Der Vergleich zwischen den beiden Geschlechtsgruppen in der gesunden Kontrollstichprobe ist wesentlich heterogener: Bei vier von sieben Tagen treten in dem weiblichen Teil der Stichprobe größere AUC-Werte auf (Mediane der Tage eins, drei, sechs, sieben). Zu den anderen drei Tagen sind die AUC-Werte in der männlichen Kontrollstichprobe höher als in der weiblichen Stichprobe (Tabelle 57, Abbildung 42 und Anhang 12).

**Tabelle 57: Cortisol Area Under the Curve (State) pro Tag und Stichprobe getrennt nach Geschlecht.**

		Area Under the Curve – State					
		Parameter					
		Frauen			Männer		
Tag	Gruppe	N	MD	IQA	N	MD	IQA
1	URS	16	6248.99	3984	11	7691.48	5952
	FMS	17	5027.43	2892	1	12324.23	-
	KON	9	6818.90	3028	11	5149.30	3990
2	URS	16	3709.72	5111	10	6322.55	8909
	FMS	17	3422.22	5287	1	9572.25	-
	KON	9	4696.96	774	11	5842.25	2748
3	URS	16	4586.74	3795	11	4450.15	5412
	FMS	16	3453.05	4254	1	13654.35	-
	KON	8	4604.96	3169	10	4515.40	3725

Fortsetzung Tabelle 57:

		Area under the Curve – State Parameter					
		Frauen			Männer		
Tag	Gruppe	N	MD	IQA	N	MD	IQA
4	URS	16	4920.10	4910	11	3691.25	6941
	FMS	16	3590.66	3974	1	8616.35	-
	KON	9	4616.93	1894	10	5655.30	3198
5	URS	15	4207.05	5183	11	5339.80	5015
	FMS	16	4677.18	4862	1	13077.76	-
	KON	9	5150.06	1525	10	5776.91	5201
6	URS	14	1177.96	5525	10	3539.20	4799
	FMS	16	4419.48	4945	1	9493.78	-
	KON	8	6254.45	2521	10	4143.92	3323
7	URS	16	4316.49	4820	10	5808.48	4250
	FMS	16	5247.88	3971	1	6541.11	-
	KON	8	7148.87	3045	10	3982.40	2192

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand. (Grafische Darstellung der Vergleiche siehe Anhang 12.)

Die inferenzstatistische Überprüfung der drei Stichproben (Mixed Model, Modell CS) ergibt lediglich für den Faktor „Tag“ einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der AUC (F-Wert= 2.89,  $p= 0.01$ ; Tabelle 58). Alle anderen Haupteffekte wie auch die Wechselwirkungseffekte sind statistisch nicht bedeutsam.

Tabelle 58: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Sex“, „Stichprobe“ und „Tag“ auf die Ausprägung der Area Under the Curve (State).

Test of Fixed Effects (Modell CS= Best Fit)				
Effect	df <sub>num</sub>	df <sub>den</sub>	F-Wert	p
Sex	1	60	0.01	0.94
Stichprobe	2	60	1.57	0.21
Stichprobe*Sex	1	60	0.20	0.66
Tag	6	333	2.89	0.01
Tag*Sex	6	333	0.71	0.64
Stichprobe*Tag	12	333	1.44	0.15
Stichprobe*Tag*Sex	6	333	0.74	0.62

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

**b) Cortisol Area under the curve (AUC) – Trait Parameter**

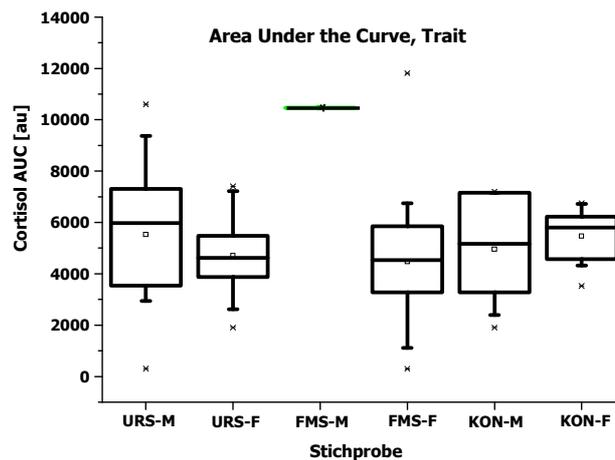
Auf deskriptivem Niveau zeigt sich in beiden Geschlechtsgruppen je nach Stichprobe ein unterschiedlicher Trend bezüglich der Größe der Fläche unter der Kurve für die totale Cortisolausschüttung über den Tag (Tabelle 59, Abbildung 43):

**Tabelle 59: Cortisol Area Under the Curve (Trait) in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

Area Under the Curve – Trait Parameter						
Gruppe	Frauen			Männer		
	N	MD	IQA	N	MD	IQA
URS	16	4620.28	2150	11	5971.14	4107
FMS	18	4477.03	2567	1	10468.54	-
KON	9	5801.80	1648	11	5170.88	4108

Abk.: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, KON= gesunde Kontrollpersonen, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Während in der Kontrollstichprobe Frauen im Vergleich zu den männlichen Kontrollprobanden eine größere Fläche unter der Cortisolkurve haben, ist das Verhältnis in der Patientengruppe mit URS umgekehrt (Tabelle 59, Abbildung 43): In dieser Gruppe haben Männer höhere AUC-Werte ( $MD_{URS-M} = 5971.14$ ) im Vergleich zu Frauen mit URS ( $MD_{URS-F} = 4620.28$ ).



**Abbildung 43: Cortisol Area Under the Curve (Trait) in den Stichproben URS, FMS, KON (Darstellung getrennt nach Geschlecht; jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 59).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-F= weibliche Kontrollpersonen, KON-M= männliche Kontrollpersonen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom.

Der inferenzstatistische Vergleich (Mixed Model, Modell UN) der drei Stichprobenkennwerte für die AUC ergibt keinen signifikanten Haupt- und Wechselwirkungseffekt (Tabelle 60).

**Tabelle 60: Mixed Model Analysen zum Einfluss der Faktoren „Sex“ und „Stichprobe“ auf die Ausprägung der AUC (Trait) gemittelt über sieben Tage.**

---

**Test of Fixed Effects für AUC – Trait (Modell UN)**

<b>Effect</b>	<b>df<sub>num</sub></b>	<b>df<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p</b>
Sex	1	60	0.25	0.62
Stichprobe	2	60	1.70	0.19
Stichprobe*Sex	1	60	0.12	0.73

---

Abk.: Modell CS= Compound Symmetrie; MZP= Messzeitpunkt, df<sub>num</sub>= Nenner-Freiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Zähler-Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.

## **7 Ergebnisteil III: Klinische und experimentelle Schmerzmaße**

Bevor auf die Fragen des Zusammenhangs zwischen Cortisolwerten mit Schmerz- und Komorbiditätsvariablen eingegangen werden kann, werden auf Basis deskriptiver Analysen Aussagen zu Ausprägungen klinischer und experimenteller Schmerzmaße getroffen und vor allem deren interne Zusammenhänge für die einzelnen Stichproben geschlechtsspezifisch analysiert.

### **7.1 Klinische Schmerzmaße**

Die Operationalisierung der klinischen Schmerzmaße wurde mit Hilfe unterschiedlicher Instrumente vorgenommen (siehe Kapitel 4.4.2). Dabei wurde bei der Auswahl der Verfahren der Multimodalität des Schmerzgeschehens Rechnung getragen.

Die Angaben auf den unterschiedlichen schmerzrelevanten Dimensionen werden für die beiden Schmerzstichproben jeweils pro Geschlechtsgruppe in ihrer Ausprägung auf deskriptivem Niveau erläutert und mit Hilfe nonparametrischer Verfahren verglichen (Overall-Test: Kruskal-Wallis Test, Kruskal & Wallis 1952; post-hoc Tests: Mann-Whitney U-Test, ausführliche Darstellung der deskriptiven Statistik und inferenzstatistische Analyse siehe Anhang 13). Wie auch schon bei der vorangegangenen Analyse der Cortisolparameter wird bei der inferenzstatistischen Überprüfung der Gruppenunterschiede der männliche Teilnehmer mit FMS nicht in die Auswertungen einbezogen.

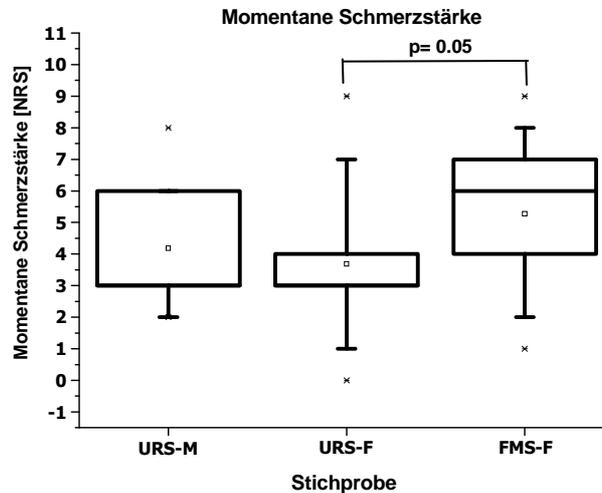
#### **7.1.1 Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente**

##### **a) Schmerzintensität**

Der Vergleich der Schmerzintensitäten (numerische Ratingskala: 0= kein Schmerz bis 10= stärkster vorstellbarer Schmerz) ergibt für die Items „größte“ und „durchschnittliche Schmerzintensität“ während der letzten sechs Monate keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen und den Geschlechtern (Items entnommen aus von Korff et al. 1992).

Der Vergleich der momentanen Schmerzintensität zeigt auf deskriptiver Ebene höhere Werte in der Stichprobe der Frauen mit FMS im Vergleich zur weiblichen Stichprobe mit URS (Abbildung 44, Anhang 13). Der inferenzstatistische Vergleich der Angaben der „momentanen Schmerzintensität“ zum Zeitpunkt der Befragung ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen im Overall-Test ( $\text{Chi}^2 = 4.26$ ,  $p = 0.12$ , Abbildung 44).

Lediglich der Unterschied zwischen URS-F und FMS-F wird statistisch signifikant ( $\chi^2=3.94$ ,  $p=0.05$ ,  $d=0.7$ ).



**Abbildung 44:** Vergleich der „momentanen Schmerzstärke“ [NRS von 0 bis 10] zwischen den zwei Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht (URS-M: N= 11; URS-F: N= 16, FMS-F: N= 18).

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, p= Signifikanzniveau, NRS= numerische Ratingskala, N= Stichprobengröße. Eingetragen sind die Ergebnisse der Post-hoc Testung. Erläuterungen zu Kennlinien des Boxplots siehe Methodenteil, Kapitel 4.6, S. 127.

Der Vergleich der Angaben in den vier Gruppen auf der Skala „Schmerzstärke“ des MPI (Flor et al. 1990) in die u.a. die momentane Schmerzintensität als auch die durchschnittliche Schmerzintensität (während der letzten sieben Tage) eingehen, unterscheidet sich statistisch nicht zwischen den vier Gruppen. Die Mediane liegen in den vier Stichproben zwischen dem Wert von 2.33 (Gruppe: FMS, männlich, N= 1) und 3.5, (Stichprobe FMS-F: IQA= 0.67, N= 18).

## b) Schmerzempfindung

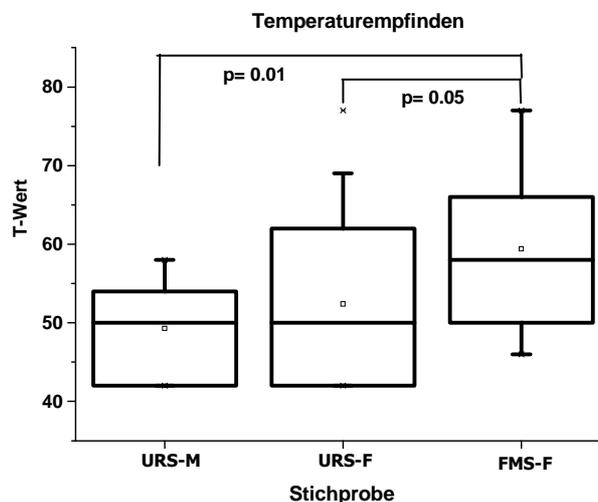
Auf der Skala „sensorisches Schmerzempfinden“ (Geissner 1996) erreichen Frauen mit FMS im Durchschnitt den höchsten Wert (MD= 52, IQA= 10.0). Der MD der Frauen mit URS liegt mit 51.5 (IQA= 42.5) ebenso wie der der Männer mit URS (MD= 51.0, IQA= 17.0) darunter. Diese geringen Unterschiede zwischen den drei Stichproben werden erwartungsgemäß im Kruskal-Wallis Test statistisch nicht signifikant.

Im Hinblick auf weitere Aspekte des „sensorischen Schmerzempfindens“ (Geissner 1996) erreichen Männer mit URS im Bereich „lokales Eindringen“ den höchsten Median (53.0, IQA= 21.0). Der niedrigste Wert tritt in der Stichprobe der Frauen mit URS auf (MD= 47.0,

IQA= 12.0). Auf dieser Skala zeigen sich insgesamt geringe Unterschiede zwischen den drei Stichproben (siehe Anhang 13). Obwohl auf deskriptivem Niveau Unterschiede zwischen den Stichproben zu erkennen sind, wird der Vergleich bei inferenzstatistischer Prüfung im Overall-Test nicht signifikant.

Auf der Skala „Rhythmik“ erreichen Frauen mit URS und Frauen mit FMS vergleichbare Werte. Männer mit URS liegen für diese Schmerzempfindung etwas unter den Werten der anderen beiden Stichproben. Die inferenzstatistische Prüfung mit dem Kruskal-Wallis wird statistisch nicht signifikant. Allerdings lässt sich für den Skalenunterschied zwischen FMS-F und URS-M ein Trend erkennen ( $p= 0.06$ ,  $d= 0.7$ ).

Der Schmerzempfindungsaspekt „Temperatur“ liegt in der Stichprobe der Frauen mit FMS mit einem Median von 58.0 (IQA= 16.0) im Durchschnitt deutlich über dem der weiblichen (MD= 50.0, IQA= 20.0) und männlichen Patienten mit URS (MD= 50.0, IQA= 12.0). (T-Wert des männlichen Teilnehmers mit FMS= 42). Dies bestätigt auch die inferenzstatistische Prüfung. Der Overall-Test wird mit  $p= 0.03$  statistisch signifikant. Zusätzlich werden die Einzelkontraste zwischen URS-F und FMS-F mit  $p= 0.05$  ( $d= 0.6$ ) und URS-M und FMS-F mit  $p= 0.01$  ( $d= 1.1$ ) signifikant (Abbildung 45, Prüfgrößen siehe Anhang 13).



**Abbildung 45:** Vergleich des „Temperaturempfindens“ (SES, Geissner 1996) zwischen den zwei Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht (URS-M: N= 11; URS-F: N= 16, FMS-F: N= 18).

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, p= Signifikanzniveau. Eingetragen sind die Ergebnisse der Post-hoc Testung.

### 7.1.2 Motivational-affektive Schmerzkomponente

Angaben auf den Skalen des FABQ (Pfungsten et al. 1997, „Verursachung der Schmerzen durch Arbeit“ bzw. „Schmerzverursachung durch Aktivität“ und „Prognostik bezüglich der

Arbeitsfähigkeit“) zeigen in allen drei Stichproben (URS-F, URS-M und FMS-F) nahezu vergleichbare Werte (Tabelle 61, ausführliche Darstellung Anhang 13). Bestätigt wird dies durch die inferenzstatistische Prüfung der Unterschiede, die jeweils statistisch nicht signifikant werden (Kruskal-Wallis Test).

Eine Ausnahme in den deskriptiven Werten stellt der männliche Teilnehmer mit FMS dar, der in zwei der drei Skalen („Verursachung der Schmerzen durch Arbeit“, „Verursachung durch Aktivität“) im Vergleich zu den anderen drei Stichproben deutlich niedrigere Werte zeigt (Tabelle 61).

**Tabelle 61: Deskriptive Statistik der drei Skalen des Fear-Avoidance Belief Questionnaires (Pfungsten et al. 1997) –Analyse in beiden Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht.**

Skalen des FABQ	Gruppe	N	MD	IQA
FABQ-VA	URS-M	10	11.50	13.0
	URS-F	16	13.0	6.5
	FMS-M	1	3	-
	FMS-F	14	11.50	12.0
FABQ-VAK	URS-M	11	18.0	9.0
	URS-F	15	15.0	6.0
	FMS-M	1	7	-
	FMS-F	18	16.50	9.0
FABQ-PA	URS-M	10	8.50	12.0
	URS-F	15	7.0	10.0
	FMS-M	1	0	-
	FMS-F	12	8.0	9.0

Abk.: FABQ-VA= Skala "Verursachung durch Arbeit", FABQ-VAK= Skala "Verursachung durch Aktivität", FABQ-PA= Skala "Prognostik bzgl. der Arbeitsfähigkeit", N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, M= Männer, F= Frauen.

Auch bei der Skala „affektive Verstimmung“ des MPI (Flor et al. 1990) zeigen sich in den drei Stichproben nur geringe Unterschiede (URS-F: MD= 3.33, IQA= 1.33; URS-M: 2.67, IQA= 1.0; FMS-F: MD= 2.83, IQA= 1.34), die inferenzstatistisch nicht signifikant werden. (Der männliche Patient mit FMS liegt mit einem Wert von 1.67 deutlich unter dem Niveau der drei Stichproben.)

Bezüglich des affektiven Schmerzempfindens (Geissner 1996) ergeben sich nahezu vergleichbare Mediane in den drei Stichproben (Frauen mit FMS, Frauen und Männer mit URS), die zwischen 47.5 und 48.0 schwanken. Die Unterschiede der drei Stichproben werden erwartungsgemäß bei inferenzstatistischer Prüfung nicht signifikant. Der männliche

Teilnehmer mit FMS liegt mit seiner Angabe mehr als zwei Standardabweichungen unter dem Wert der anderen drei Stichproben (T-Wert= 37.0).

### **7.1.3 Kognitiv-evaluative Schmerzkomponente**

Der Vergleich der Angaben des FSS (Flor et al. 1993, Kapitel 4.4.2) ergibt für die Skala „konstruktives Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) als auch für die Skala „Katastrophisieren“ zwischen den drei Stichproben auf deskriptivem Niveau kaum Unterschiede in den Medianen (siehe auch Anhang 13): Den höchsten Median der drei Stichproben von 24.0 (N= 11, IQA= 12.0) der Skala „Katastrophisieren“ wird in der männlichen Stichprobe der Patienten mit URS erreicht. Dieser liegt nur leicht über dem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken der Frauen mit URS (MD= 19.0, IQA= 16.0) und der Frauen mit FMS (MD= 18.0, IQA= 14.0). Der niedrige Skalenwert des Mannes mit FMS liegt mit 5 deutlich unter dem Niveau der anderen drei Stichproben.

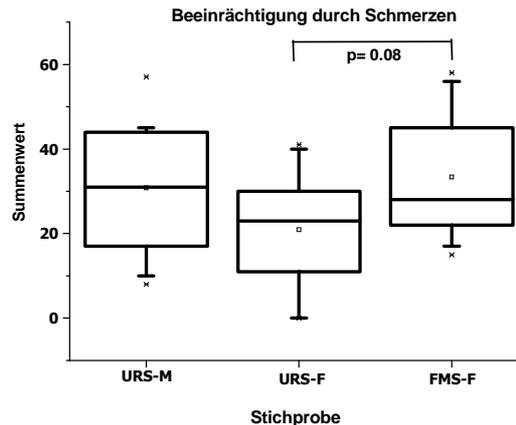
Das höchste Ausmaß „konstruktiven Copings“ geben Frauen mit URS an (MD= 31.5, IQA= 4.0). Unter diesem Skalenwert liegen die Ergebnisse der Frauen mit FMS (MD= 28.5, IQA= 15.0) und der Männer mit URS (MD= 28.0, IQA= 12.0). Den niedrigsten Wert auf dieser Skala erreicht der männliche Proband mit FMS (24.00).

Die Stichprobenunterschiede bei beiden Skalen des FSS werden bei inferenzstatistischer Prüfung im Overall-Test auf dem 5%-Niveau nicht signifikant (Anhang 13).

### **7.1.4 Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen**

Die Beeinträchtigungen durch Schmerzen, erfasst mit dem PDI (Dillmann et al. 1994), sind in der Stichprobe der Männer mit URS mit einem Median von 30.0 (N= 10, IQA = 27.0) am höchsten ausgeprägt. Frauen mit FMS liegen mit einem Median von 26.0 (N= 14, IQA= 23.0) etwas unter diesem Wert. Die niedrigsten Beeinträchtigungsangaben beim Vergleich der drei Stichproben machen Frauen mit URS (N= 14, MD= 22.5, IQA = 19.0; Abbildung 46). (Der männliche Patient mit FMS liegt mit einem Beeinträchtigungswert von 18 nochmals unter dem Niveau der Frauen mit URS).

Die inferenzstatistische Überprüfung der Stichprobenunterschiede ergibt keinen signifikanten Unterschied im Overall-Test. Lediglich zwischen Frauen mit FMS und Frauen mit URS ist ein Trend erkennbar ( $\chi^2 = 3.06$ ,  $p = 0.08$ ,  $d = 0.9$  Abbildung 46).



**Abbildung 46: Vergleich der der Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994) zwischen den zwei Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht (URS-M: N= 10; URS-F: N= 14, FMS-F: N= 14).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, p= Signifikanzniveau, N= Stichprobengröße.

Die Funktionseinschränkungen im Alltag, gemessen mit dem FFbH-R (siehe Kapitel 4.4.2, Kohlmann & Raspe 1996) liegen bei Frauen mit URS im Mittel bei 11.5 (IQA= 12.5), bei Frauen mit FMS bei 10.3 (IQA= 8.8) und bei Männern mit URS bei 8.2 (IQA= 15.2). (Die körperliche Funktionsfähigkeit des männlichen Patienten mit FMS ist mit einem Prozentrang von 79.0 am wenigsten beeinträchtigt).

Die inferenzstatistische Überprüfung der Stichprobenunterschiede ergibt im Overall-Test kein signifikantes Ergebnis.

Bei den Angaben zu Beeinträchtigungen durch Schmerzen, erfasst mit dem MPI (Flor et al. 1990) geben männliche Patienten mit URS die höchsten Beeinträchtigungswerte an (N= 10, MD= 3.9, IQA= 1.8). Frauen mit URS und Frauen mit FMS erreichen mit einem Median von 3.0 (URS-F: IQA= 1.8) bzw. 2.9 (FMS-F: IQA= 2.2) nahezu vergleichbare Beeinträchtigungsangaben. Bei inferenzstatistischer Prüfung unterscheiden sich die Beeinträchtigungsangaben statistisch nicht bedeutsam zwischen den drei Stichproben. Der männliche Patient mit FMS gibt wiederum den niedrigsten Skalen- bzw. Beeinträchtigungswert an.

Die Häufigkeit von Alltagsaktivitäten erfasst über das Gesamtaktivitätsniveau (Unterskala des MPI, Flor et al. 1990) ist in den Stichproben in etwa vergleichbar (Anhang 13). Wie für die im vorangegangenen Abschnitt erläuterten Beeinträchtigungen ergeben sich auch für den Vergleich des Gesamtaktivitätsniveaus zwischen den Stichproben keine statistisch signifikanten Unterschiede im Kruskal-Wallis Test.

Die Tage der Arbeitsunfähigkeit wegen Schmerzen in den vergangenen sechs Monaten liegen in der Stichprobe der Männer mit URS mit einem Median von 20 Tagen (N= 18, IQA= 30.0)

am höchsten. Den zweithöchsten Wert berichten Frauen mit FMS mit 14.5 Tagen (N= 11, IQA= 31.0), gefolgt von Frauen mit URS mit nur 5.5 Tagen (N= 16, IQA= 69.0). Die Streuungen sind in allen drei Gruppen erheblich, so dass die Unterschiede der Arbeitsunfähigkeitstage zwischen den Stichproben bei statistischer Prüfung im Overall-Test auf dem 5%-Niveau nicht signifikant werden. (Der männliche Patient mit FMS berichtet von 30 Arbeitsunfähigkeitstagen während der letzten sechs Monate.)

### **7.1.5 Motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente**

Die höchste Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen operationalisiert über die Anzahl der Arztbesuche wegen Schmerzen während der letzten sechs Monate (DGSS) wird von weiblichen Patienten mit FMS mit 10 (= MD, N= 16, IQA= 5) angegeben.

Am seltensten gingen Frauen mit URS zum Arzt (MD= 5.0, N= 14, IQA= 9.0). Männer mit URS gaben durchschnittlich 10 Arztbesuche während der letzten sechs Monate an (N= 11, IQA= 18.0). Der männliche Teilnehmer mit FMS berichtet von 10 Arztbesuchen während der vergangenen sechs Monate. Der Gruppenvergleich im Kruskal-Wallis Test wird statistisch nicht signifikant. Lediglich für den Vergleich zwischen URS-F vs. FMS-F ist im Post-hoc Test ein Trend erkennbar ( $p= 0.08$ ,  $d= 0.5$ , Anhang 13).

Das Schmerzverhalten, gemessen mit dem TBS (Kerns et al. 1991, Flor 1991) kann lediglich für die drei Gruppen FMS-F, URS-F und URS-M berichtet werden. Die Angaben des TBS der männlichen Person mit FMS fehlen. In allen drei Gruppen sind nahezu gleiche Mediane zu finden: Sie liegen bei 14.0 (N= 15, IQA= 6.0) in der Stichprobe der Frauen mit FMS, 14.0 (N= 11, IQA= 7.0) in der männlichen Stichprobe mit URS und bei 13.50 (N= 14, IQA= 4.0) in der weiblichen Stichprobe mit URS. Die inferenzstatistischen Vergleiche werden nicht signifikant.

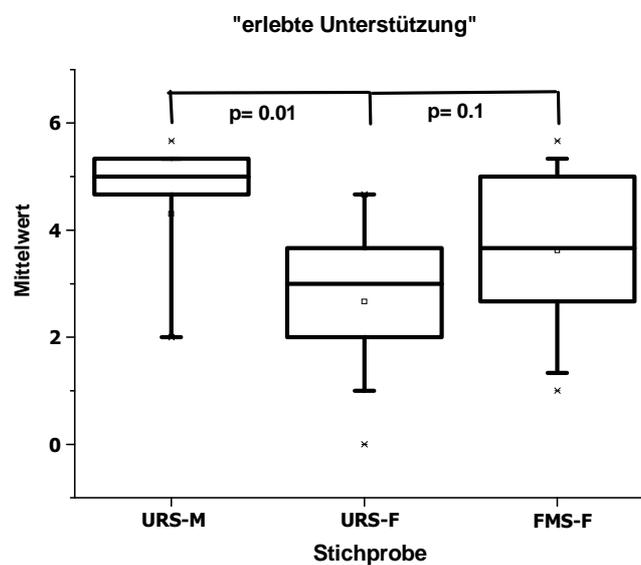
### **7.1.6 Psychosoziale und soziokulturelle Faktoren**

Zur Beurteilung des Einflusses der sozialen Umwelt auf das Schmerzgeschehen werden die vier Skalen „erlebte Unterstützung“, „bestrafende Reaktionen“, „zuwendende Reaktionen“ und „ablenkende Reaktionen“ des MPI herangezogen (Flor et al. 1990).

Für die Skala „erlebte Unterstützung“ fallen die sehr niedrigen Werte des männlichen Patienten mit FMS auf (1.67). Ebenfalls als sehr selten erleben Frauen mit URS Unterstützungsangebote der Umwelt (N= 16, MD= 2.83, IQA= 2.0). Die höchste erlebte Unterstützung geben Männer mit URS (N= 11, MD= 5.0, IQA= 3.0) an. Frauen mit FMS (N=

14, MD= 3.5, IQA= 2.33) liegen mit ihren Angaben zwischen den beiden zuletzt genannten Stichproben.

Der Gruppenvergleich mit dem Kruskal-Wallis Test wird auf dem 5%-Niveau signifikant ( $\text{Chi}^2= 7.56$ ,  $p<0.02$ ). Die Überprüfung der Einzelkontraste ergibt für den Gruppenvergleich Frauen mit URS vs. Männer mit URS ein auf dem 5%-Niveau signifikantes Ergebnis mit sehr großer Effektstärke ( $d= 1.1$ ,  $\text{Chi}^2= 7.30$ ,  $p= 0.01$ ). Für den Vergleich Frauen mit URS vs. Frauen mit FMS lässt sich mit  $p= 0.1$  ( $\text{Chi}^2= 2.71$ ) ein Trend erkennen (siehe Abbildung 47), wobei die Effektstärke  $d$  mit 0.7 als mittel einzuschätzen ist (Cohen 1988, siehe Kapitel 4.6).



**Abbildung 47: Vergleich der „erlebten Unterstützung“ (MPI, Flor et al. 1990) zwischen den zwei Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht (URS-M: N= 11; URS-F: N= 16, FMS-F: N= 14).**

Abk.: URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom,  $p$ = Signifikanzniveau. Eingetragen sind die Ergebnisse der Post-hoc Testung.

Ein Auszug der deskriptiven Statistik für die Skalen „bestrafende Reaktion“, „zuwendende Reaktion“ sowie „ablenkende Reaktion“ durch Bezugspersonen kann Tabelle 62 entnommen werden (vollständige Liste deskriptiver siehe Anhang 13): Männer mit URS berichten die höchsten bestrafenden Reaktionen, während Frauen mit FMS die höchsten zuwendenden und ablenkenden Reaktionen berichten. (Lediglich der männliche Patient mit FMS liegt bezüglich der ablenkenden Reaktionen mit einem IQA über dem Median der Frauen mit FMS.)

Die inferenzstatistische Analyse der Angaben auf den drei Skalen „bestrafende Reaktion“, „zuwendende Reaktion“ sowie „ablenkende Reaktion“ durch Bezugspersonen für die drei

Vergleichstichproben ergibt im Kruskal-Wallis Test keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 62: Deskriptive Statistik der drei Skalen des MPI (Flor et al. 1990): „bestrafende Reaktionen“, „zuwendende Reaktionen“, „ablenkende Reaktionen“. Analyse in beiden Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht.**

Skala des MPI	Gruppe	N	MD	IQA
„Bestrafende Reaktion“	URS–M	11	2.00	2.33
	URS–F	14	0.67	1.67
	FMS–M	1	0.33	-
	FMS–F	15	0.33	2.0
„Zuwendende Reaktion“	URS–M	11	2.80	2.20
	URS–F	15	2.60	1.4
	FMS–M	1	1.60	-
	FMS–F	14	3.10	1.6
„Ablenkende Reaktion“	URS–M	11	2.67	1.67
	URS–F	15	2.33	2.33
	FMS–M	1	5.00	-
	FMS–F	14	3.00	2.0

Abk.: N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, M= Männer, F= Frauen.

### 7.1.7 Chronifizierung und multidimensionale Schmerzklassifikation

#### Chronifizierung

Die Chronifizierung der Studienteilnehmer wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl über die Dauer der Schmerzen in Monaten als auch über den CPG (zusammengesetztes Maß aus Schmerzintensität, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Tage der Arbeitsunfähigkeit, siehe Kapitel 4.4.2 von Korff et al. 1992) erfasst.

Der Median der Schmerzdauer liegt in der Stichprobe der Männer mit URS bei 164 Monaten (N= 11, IQA= 372.0), in der weiblichen Stichprobe mit FMS bei 95 Monaten (N= 15, IQA= 148.0) und 71 Monaten in der weiblichen Stichprobe mit URS (N= 13, IQA= 216.0). Aufgrund der starken Schwankungen der Chronifizierungsangaben in den Stichproben und den damit verbundenen hohen Interquartilsabständen wird der Vergleich der Chronifizierungsangaben bei statistischer Prüfung nicht signifikant (Anhang 13).

Bei der Analyse der Verteilung der Chronifizierungsgrade (von Korff et al. 1992) auf die vier Stichproben zeigt sich, dass sowohl bei Frauen mit FMS als auch bei Männern mit URS der

größere Anteil der Personen bei den CPG-Graden drei und vier eingeordnet wird (FMS-F: CPG-Grade drei und vier= 58.82% vs. Grade eins und zwei= 41.18%; URS-M: CPG-Grade drei und vier= 63.64% vs. Grade eins und zwei= 36.36%, Tabelle 63). Aufgrund der geringen Zellenbesetzung ist eine inferenzstatistische Prüfung nicht möglich.

**Tabelle 63: Verteilung der Chronifizierungsgrade nach von Korff et al. (1992) in den Stichproben.**

Gruppe	CPG-Grad: Häufigkeit (%)				Gesamt
	1	2	3	4	
<b>FMS-M</b>	0	0	1 (2.22)	0	1 (2.22)
<b>FMS-F</b>	3 (6.67)	4 (8.89)	3 (6.67)	7 (15.56)	17 (37.78)
<b>URS-M</b>	2 (4.44)	2 (4.44)	4 (8.89)	3 (6.67)	11 (24.44)
<b>URS-F</b>	2 (4.44)	7 (15.56)	5 (11.11)	2 (4.44)	16 (35.56)
<b>Gesamt</b>	7 (15.56)	13 (28.89)	13 (28.89)	12 (26.67)	45 (100)

Angegeben sind die absoluten Häufigkeiten der CPG-Grade sowie die Prozentangaben.

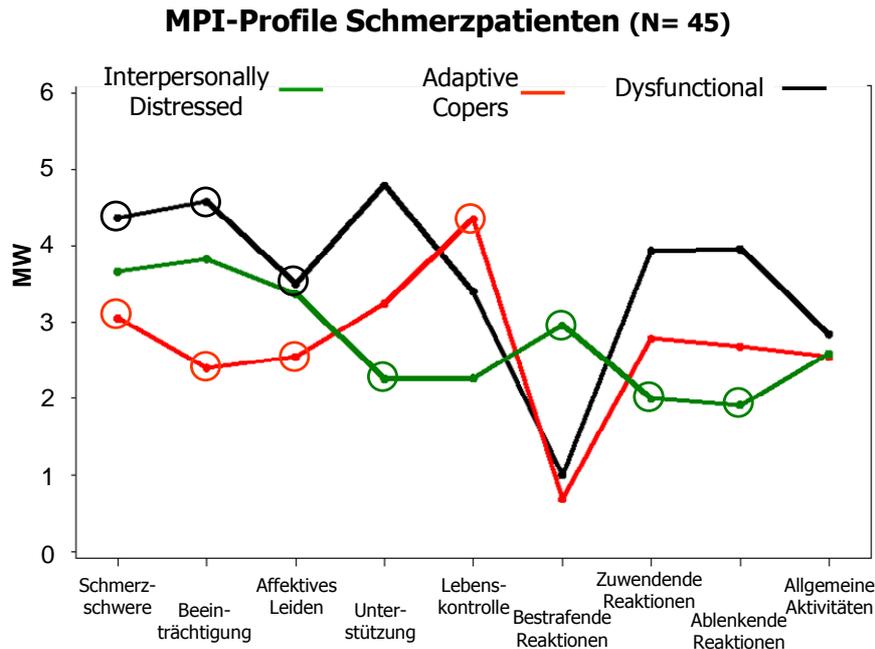
Abk./Quellen: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, CPG= Chronic Pain Grade nach von Korff et al. (1992).

### **Multidimensionale Schmerzklassifikation (MPI, Flor et al. 1990)**

Vermutlich aufgrund der Instabilität der partitionierenden Clusteranalyse bei kleinen Stichproben (siehe Schweizer 1996), konnten die von Turk et al. (1996) beschriebenen drei MPI-Profile und ihre inhaltliche Zuordnung der 45 Schmerzpatienten dieser Stichprobe (Miss: N= 1) nicht repliziert werden. Nach Durchführung der Clusteranalyse ergab die Darstellung eines mittleren MPI-Skalenprofils pro Cluster inhaltlich kein schlüssiges Bild, das mit dem von Turk et al. (1996) hätte in Einklang gebracht werden können.

Zur Überprüfung und potentiellen Stabilisierung der Resultate der Clusteranalyse wurde die vorliegende Stichprobe um 19 weitere Schmerzpatienten (FMS-F= 3, FMS-M= 1, URS-M= 3, URS-F= 12) ergänzt, die sämtliche in dieser Arbeit beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und bei denen die Daten des MPI vollständig vorlagen. Aufgrund fehlender Cortisolserhebung sowie z.T. fehlender Daten der experimentellen Schmerzmessung konnten diese Probanden allerdings nicht in die regulären Auswertungen aufgenommen werden.

Nach der Durchführung der Clusteranalyse bzw. der Zuordnung der Patienten zu den drei Clustern, wurden die 19 zusätzlich aufgenommenen Schmerzpatienten für die weitere Auswertung nicht mehr berücksichtigt. Die in Abbildung 48 dargestellten Mittelwertsverläufe für die drei MPI-Cluster basieren auf Daten der in Kapitel 4.1 beschriebenen Patientenstichprobe mit einem Umfang von N= 45 (N<sub>miss</sub>= 1, siehe Anhang 13).



**Abbildung 48: Mittlere MPI-Profile der neun Skalen des MPI (Flor et al. 1990) getrennt nach den drei Clustern (Turk et al. 1996): Interpersonally Distressed („ID“), Adaptive Copers („AD“) und Dysfunctional („DYS“) für N= 45 Schmerzpatienten. (Abk.: N= Stichprobengröße, MW= Mittelwert).**

Von den bei Turk et al. (1996) vorgestellten inhaltlichen markanten Profilausprägungen in den jeweiligen Clustern des MPI, lassen sich folgende Merkmale in der vorliegenden Stichprobe wieder finden (siehe Abbildung 48): Patienten des Clusters „Interpersonally Distressed“ („ID“) zeichnen sich durch die geringste Ausprägung auf der Skala „Unterstützung“ und die höchsten bestrafenden Reaktionen der Umwelt aus. Gleichzeitig werden wenig zuwendende und wenig ablenkende Reaktionen der Umwelt berichtet (Abbildung 48). Patienten, die nach der Clusteranalyse der Gruppe „Dysfunctional“ („DYS“) zugeordnet werden berichten von der höchsten Schmerzschwere und Beeinträchtigung sowie dem höchsten affektiven Leiden. „Adaptive Copers“ („AD“) dagegen weisen die niedrigsten Angaben auf den drei zuletzt genannten Skalen auf, d.h. sie zeichnen sich wie auch bei Turk et al. (1996) durch die geringsten Schmerzlevel und die geringste emotionale Beeinträchtigung aus.

Die Zuordnung der drei MPI-Cluster zu den Stichproben ist in Tabelle 64 dargestellt: Etwas mehr als die Hälfte aller Teilnehmer ist der Gruppe „AC“ zuzuordnen (55.56%), wobei der Anteil der Patienten der Gruppe „AC“ in der Stichprobe der Frauen mit FMS und der Frauen mit URS am höchsten ist (jeweils 22.22%). Bei Männern mit URS ist die Zahl der Personen des Clusters „DYS“ mit vier Patienten (8.89%) genauso hoch wie die des Clusters „AC“. Die Anzahl der Personen der beiden Cluster „DYS“ und „ID“ ist mit 22.22% identisch.

**Tabelle 64: Verteilung der drei MPI-Cluster (Turk et al. 1996) in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

Gruppe	MPI-Cluster: Häufigkeit (%)			Gesamt
	„DYS“	„AC“	„ID“	
<b>FMS-M</b>	0	1 (2.22)	0	1 (2.22)
<b>FMS-F</b>	4 (8.89)	10 (22.22)	3 (6.67)	17 (37.78)
<b>URS-M</b>	4 (8.89)	4 (8.89)	3 (6.67)	11 (24.44)
<b>URS-F</b>	2 (4.44)	10 (22.22)	4 (8.89.11)	16 (35.56)
<b>Gesamt</b>	10 (22.22)	25 (55.56)	10 (22.22)	45 (100)

Abk./Quellen: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, MPD-Cluster= Cluster des Multidimensional Pain Inventory (Turk et al. 1996). Darstellung der drei Cluster: „DYS“= Dysfunctional, „AC“= Adaptive Copers, „ID“= Interpersonally Distressed.

### 7.1.8 Zusammenfassung Ergebnisse klinisches Schmerzgeschehen

Bezüglich der momentanen Schmerzintensität geben Frauen mit FMS im Vergleich zu Frauen mit URS ein höheres Schmerzintensitätsniveau an (Einzelkontrast:  $p= 0.05$ , Tabelle 65).

Ebenfalls deutlich häufiger als in der männlichen und weiblichen Stichprobe mit URS traten bei Frauen mit FMS temperaturspezifische Empfindungen wie Hitze / Kälte im Zusammenhang mit Schmerzen auf. Empfindungen wie drückende Schmerzen oder andere Merkmale der Rhythmik wurden von Frauen mit URS etwas häufiger als von Frauen mit FMS berichtet. Männer mit URS machen die niedrigsten Angaben auf dieser Skala.

Im Hinblick auf die Ausprägung der motivational-affektiven und kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente können keine Stichprobenunterschiede bei inferenzstatistischer Prüfung ermittelt werden.

Bezüglich der Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten geben Frauen mit FMS tendenziell höhere Werte an als Frauen mit Rückenschmerzen. Die Zahl der Arztbesuche unterscheidet sich in diesen beiden Stichproben im Trend, wobei Frauen mit FMS mehr Arztbesuche berichten.

Bei der Analyse der Skalen des MPI (Flor et al. 1990) zeigt sich auf der Skala „erlebte Unterstützung“ ein deutlicher Stichprobenunterschied (Overall-Test:  $p= 0.02$ ). Frauen mit URS berichteten ein deutlich geringeres Unterstützungserleben als Männer mit dem gleichen Schmerzbild. Immer noch tendenziell geringer sind die Angaben der Frauen mit URS im Vergleich zur weiblichen Stichprobe mit FMS.

**Tabelle 65: Zusammenfassung der Gruppenvergleiche der Variablen bzw. Skalen des klinischen Schmerzgeschehens.**

Fragebogen / Skala	Vergleichsgruppe	p	d
Momentane Schmerzintensität	FMS-F vs. URS-F	0.05	0.7
SES-Temperatur	FMS-F vs. URS-F vs. URS-M	0.03	
	FMS-F vs. URS-M	0.01	1.1
	FMS-F vs. URS-F	0.05	0.6
SES-Rhythmik	FMS-F vs. URS-M	0.06	0.7
PDI-SUM	FMS-F vs. URS-F	0.08	0.9
Arztbesuche letzten 6 Monate	FMS-F vs. URS-F	0.08	0.5
MPI: "erlebte Unterstützung"	FMS-F vs. URS-F vs. URS-M	0.02	
	URS-F vs. URS-M	0.01	1.1
	URS-F vs. FMS-F	0.10	0.7

Dargestellt sind jeweils die Einzelkontraste bzw. Overall-Vergleiche mit  $p < 0.1$ .

Abk./Quellen: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, SES= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), MPI= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), p= Signifikanzniveau, d= Effektstärke.

Aufgrund der Vielzahl an Variablen zum klinischen Schmerzgeschehen wird im Folgenden sowohl auf Grundlage der oben angeführten Ergebnisse als auch auf Grundlage theoretischer Überlegungen eine Auswahl von klinischen Schmerzparametern für nachfolgende Analysen vorgenommen. Dabei werden aus den acht Schmerzdimensionen jeweils eine Variable bzw. für zwei Bereiche zwei Variablen ausgewählt. Zusätzlich zu den Variablen der einzelnen Schmerzdimensionen werden die multidimensionalen Schmerzmaße des CPG (von Korff et al. 1992) sowie die Cluster-Zuordnung des MPI (Turk et al. 1996) aufgrund deren internationaler Verbreitung bei ausgewählten Fragestellungen berücksichtigt.

Ein zentrales Auswahlkriterium besteht darin, dass jede Schmerzdimension mit mindestens einer Variablen vertreten sein sollte. Aus der Menge unterschiedlicher Variablen pro Schmerzdimension werden diejenigen ausgewählt, bei denen bedeutsame Unterschiede zwischen den Stichproben bzw. Hinweise auf Unterschiede bestehen. Da hinsichtlich der motivational-affektiven und kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente keine Stichprobenunterschiede ausgemacht werden können, werden für den Bereich der kognitiv-evaluativen Schmerzverarbeitung die in der Literatur häufig zitierten Schmerzmaße „Katastrophisieren“ und „konstruktive Coping-Gedanken“ (FSS, Flor et al. 1993) herangezogen (siehe Kapitel 3.3.1, 3.4.2). Die motivational-affektive Schmerzdimension wird durch die Skala „Verursachung durch Aktivität“ des FABQ (Pfungsten et al. 1997) repräsentiert, wobei ebenfalls die Vergleichsmöglichkeit zur Literatur ausschlaggebend für die Variablenauswahl

ist (Kapitel 3.3.1, 3.3.3). Aufgrund der Unterschiede im Berufsstatus zwischen den Studienteilnehmern (siehe Kapitel 4.1.2, Tabelle 65) wurde auf eine Berücksichtigung der beiden weiteren Skalen des FABQ („Schmerzverursachung durch Arbeit“ und „Prognostik bezüglich der Arbeitsfähigkeit“, Pfingsten et al. 1997) verzichtet.

Auf Basis der oben genannten Kriterien wird die Gesamtzahl der Maße des klinischen Schmerzgeschehens auf folgende Variablen reduziert:

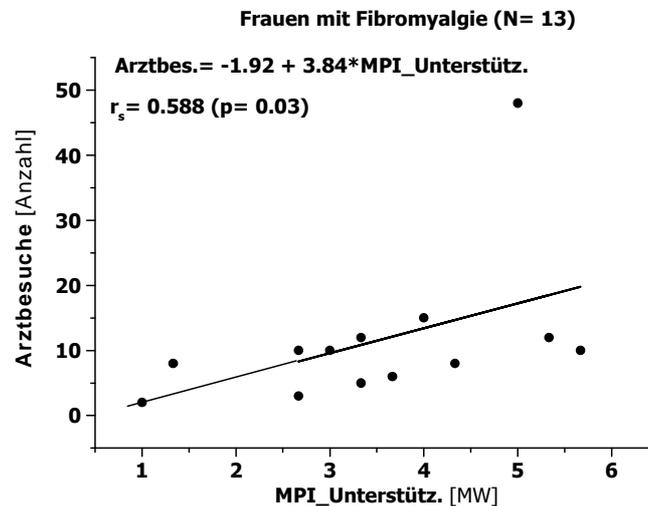
- Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente:
  - Aspekt der Schmerzintensität: „momentane Schmerzintensität“, CPG (von Korff et al. 1992)
  - „Sensorische Schmerzangaben der Temperatur“, SES (Geissner 1996)
- motivational-affektive Schmerzkomponente:
  - Skala „Verursachung durch Aktivität“, FABQ (Pfingsten et al. 1997),
- kognitive-evaluative Schmerzkomponente:
  - Katastrophisieren und konstruktives Coping, FSS (Flor et al. 1993)
- Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen:
  - Pain Disability Index, Summenwert, PDI (Dillmann et al. 1994)
- motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente:
  - Anzahl Arztbesuche während letzten sechs Monate, DGSS (DGSS, 20.07.06)
- psychosoziale Faktoren / soziokulturelle Faktoren:
  - Skala „erlebte Unterstützung“, MPI (Flor et al. 1990)
- Chronifizierung und globales Maß des Schmerzgeschehens:
  - Chronifizierungsgrad, CPG (von Korff et al. 1992)
  - MPI-Cluster (nach Turk et al. 1996)

## 7.2 Zusammenhänge klinischer Schmerzmaße

### a) Frauen mit Fibromyalgiesyndrom

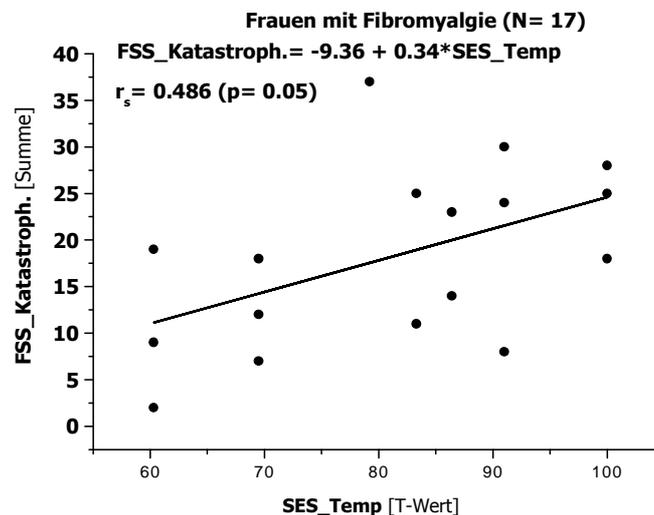
In der Gruppe der Frauen mit Fibromyalgie gehen höhere Chronifizierungsmaße des CPG (von Korff et al. 1992) mit höherer „momentaner Schmerzintensität“ ( $r_s = 0.499$ ), einer höheren Zahl an Arztbesuche ( $r_s = 0.515$ ), einer stärkeren temperaturbezogenen Schmerzempfindung ( $r_s = 0.491$ ; SES, Geissner 1996) sowie einer stärkeren Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994,  $r_s = 0.591$ ) einher (Tabelle 66). Ebenfalls statistisch signifikant positive Zusammenhänge zeigen sich bei folgenden Korrelationspaaren: Eine höhere momentane Schmerzintensität tritt mit einer stärkeren temperaturbezogenen

Schmerzwahrnehmung (SES, Geissner 1996) auf ( $r_s = 0.495$ ). Eine höhere Zahl an Arztbesuchen geht mit stärkerer wahrgenommener Unterstützung einher ( $r_s = 0.588$ , Abbildung 49). Weiterhin ist die temperaturbezogene Schmerzwahrnehmung positiv mit dem „Katastrophisieren“ (FSS, Flor et al. 1993) assoziiert ( $r_s = 0.486$ , Abbildung 50).



**Abbildung 49: Spearman Rangkorrelation zwischen den Variablen „Anzahl der Arztbesuche“ (Arztbes.) und der „wahrgenommenen sozialen Unterstützung“ (MPI\_Unterstütz.) in der Stichprobe der Frauen mit Fibromyalgie.**

Abk./Quellen: MW= Mittelwert, N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, MPI\_Unterstütz= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“.



**Abbildung 50: Spearman Rangkorrelation zwischen der Variablen „Katastrophisieren“ (FSS\_Katastroph.) und der „temperaturbezogenen Schmerzempfindung“ (SES\_Temp) in der Stichprobe der Frauen mit Fibromyalgie.**

Abk./Quellen: N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, FSS\_Katastroph.= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, SES\_Temp.= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“.

Dagegen besteht eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen den beiden Skalen des FSS „Katastrophisieren“ und „konstruktives Coping“ ( $r_s = -0.547$ , Tabelle 66). Ein Trend ist für die negative Korrelation zwischen „konstruktivem Coping“ (FSS) und dem „temperaturbezogenen Schmerzempfinden“ (SES, Geissner 1996,  $r_s = -0.405$ ) erkennbar. Ein weiterer Trend wird für die positive Korrelation zwischen der „momentanen Schmerzintensität“ und der „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (Dillmann et al. 1994) ermittelt ( $r_s = 0.516$ , Tabelle 66). Insgesamt erreichen acht Korrelationskoeffizienten das Signifikanzniveau von 5%. Bei zwei weiteren ist ein Trend erkennbar ( $p < 0.1$ , Tabelle 66, Gesamtübersicht der Korrelationstabellen siehe Anhang 14).

**Tabelle 66: Interkorrelation ausgewählter klinischer Schmerzmaße mit  $p \leq 0.1$  in der Stichprobe der Frauen mit Fibromyalgie.**

Stichprobe	Korrelationspaare	$r_s$ (N)
FMS – Frauen	SI <sub>momentan</sub> * SES <sub>Temp</sub>	0.495* (18)
	SI <sub>momentan</sub> * PDI	0.516 <sup>#</sup> (14)
	SI <sub>momentan</sub> * CPG	0.499* (17)
	SES <sub>Temp</sub> * FSS <sub>Katastr</sub>	0.486* (17)
	SES <sub>Temp</sub> * FSS <sub>Konstr.C.</sub>	-0.405 <sup>#</sup> (18)
	SES <sub>Temp</sub> * CPG	0.491* (17)
	FSS <sub>Katastr</sub> * FSS <sub>Konstr.C.</sub>	-0.547* (17)
	PDI * CPG	0.591* (13)
	Arztbes. * MPI <sub>Unterstütz.</sub>	0.588* (13)
	Arztbes. * CPG	0.515* (15)

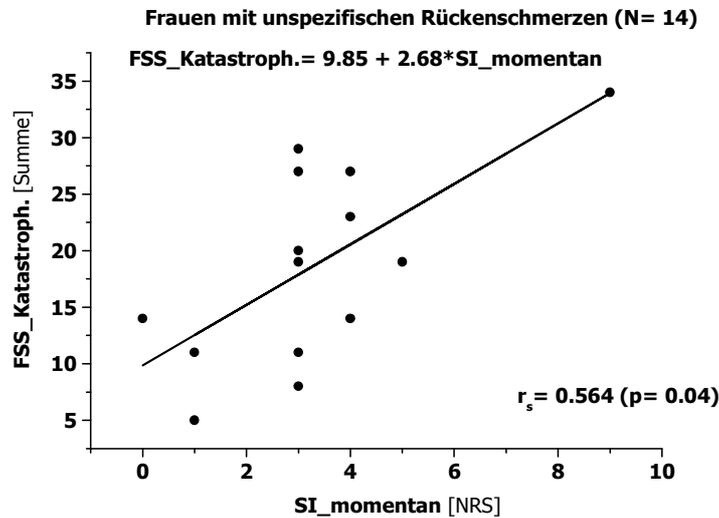
Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub> = momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub> = Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FSS<sub>Katastr.</sub> = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub> = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI = Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes. = Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub> = Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG = Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). N = Angabe der Stichprobengröße in Klammern,  $r_s$  = Koeffizient Spearman Rangkorrelation.

\*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.05$ ; <sup>#</sup> $p < 0.1$

### b) Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen

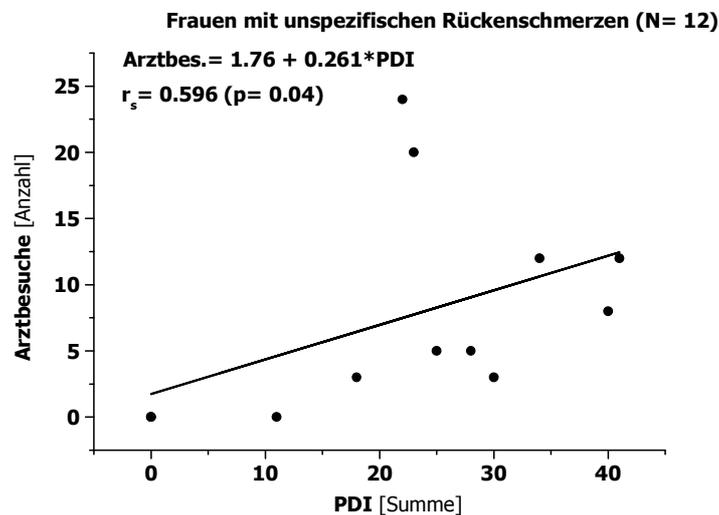
In der Stichprobe der Frauen mit URS werden insgesamt fünf statistisch signifikante Korrelationen ermittelt ( $p < 0.05$ ), wobei eine höhere momentane Schmerzintensität mit geringeren Angaben zum „konstruktives Coping“ (FSS, Flor et al. 1993) einhergeht ( $r_s = -0.547$ ) (Tabelle 67). Alle anderen signifikanten Korrelationen sind positiv: Mit stärkeren katastrophisierenden Gedanken werden höhere Schmerzintensitäten berichtet ( $r_s = 0.564$ , Abbildung 51), eine höhere Zahl an Arztbesuchen ist mit einer stärkeren Beeinträchtigung

und einem höheren CPG-Grad (von Korff et al. 1992) assoziiert ( $r_s = 0.596$ , Tabelle 67, Abbildung 52). Ebenfalls statistisch signifikant positiv mit  $r_s = 0.548$  wird die Korrelation zwischen dem „PDI“ (Dillmann et al. 1994) und dem CPG (von Korff et al. 1992).



**Abbildung 51: Spearman Rangkorrelation zwischen den Variablen „Katastrophisieren“ (FSS\_Katastroph.) und der „momentanen Schmerzintensität“ (SI\_momentan) in der Stichprobe der Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quelle: N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, NRS= numerische Ratingskala, FSS\_Katastroph.= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala Katastrophisieren“.



**Abbildung 52: Spearman Rangkorrelation zwischen den Variablen „Arztbesuche“ und der „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (PDI) in der Stichprobe der Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk.: N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, NRS= numerische Ratingskala, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994).

**Tabelle 67: Interkorrelation ausgewählter klinischer Schmerzmaße mit  $p \leq 0.1$  in der Stichprobe der Frauen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen.**

Stichprobe	Korrelationspaare	$r_s$ (N)
URS – Frauen	SI <sub>momentan</sub> * FSS <sub>Katastr.</sub>	0.564* (14)
	SI <sub>momentan</sub> * FSS <sub>Konstr.C.</sub>	-0.547* (14)
	PDI * Arztbes.	0.596* (12)
	PDI * CPG	0.548* (14)
	Arztbes. * CPG	0.774** (14)

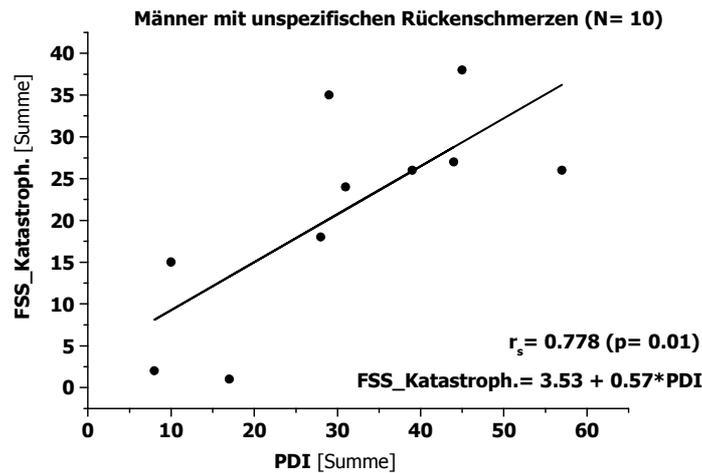
Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, FSS<sub>Katastr.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). N= Angabe der Stichprobengröße in Klammern.

\*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.05$ ; # $p < 0.1$

### c) Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen

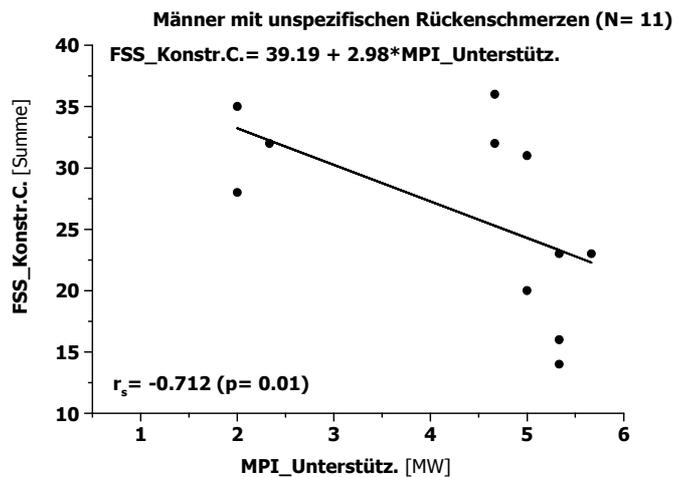
Die Zusammenhänge der klinischen Schmerzmaße in der Gruppe der Männer mit URS ergibt vier statistisch signifikant positive Korrelationskoeffizienten (Tabelle 68): Ein höherer Chronifizierungsgrad (von Korff et al. 1992) geht mit höherer „momentaner Schmerzintensität“ ( $r_s = 0.701$ ) einher. Die stärkere temperaturbezogene Schmerzwahrnehmung (SES, Geissner 1996) ist mit einer stärkeren Beeinträchtigung durch Schmerzen assoziiert (PDI, Dillmann et al. 1994,  $r_s = 0.756$ ). Ebenfalls positiv korrelieren die Angaben zum „Katastrophisieren“ (FSS, Flor et al. 1993) und die Skala „Verursachung durch Aktivität“ des FABQ (Pfungsten et al. 1997,  $r_s = 0.674$ ) sowie das „Katastrophisieren“ und die Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994,  $r_s = 0.778$ , Tabelle 68, Abbildung 53).

Je stärker die wahrgenommene soziale Unterstützung (MPI, Flor et al. 1990) ist, umso geringer ist die Ausprägung „konstruktiver Coping-Gedanken“ (FSS, Flor et al. 1993,  $r_s = -0.712$ , Abbildung 54). Das  $\alpha$ -Niveau von 10% erreichen die Korrelationen zwischen der Skala „konstruktives Coping“ (FSS, Flor et al. 1993) und der „Anzahl der Arztbesuche“ ( $r_s = 0.560$ ), sowie die Korrelation zwischen den beiden Skalen „konstruktives Coping“ (FSS, Flor et al. 1993) und „SES<sub>Temp.</sub>“ (SES, Geissner 1996,  $r_s = 0.590$ , Tabelle 68).



**Abbildung 53: Spearman Rangkorrelation zwischen den Variablen „Katastrophisieren“ (FSS\_Katastr.) und der „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (PDI) in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quellen: N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, NRS= numerische Ratingskala, FSS\_Katastr.= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994).



**Abbildung 54: Spearman Rangkorrelation zwischen den Variablen „konstruktives Coping“ (FSS\_Konstr.C.) und der „wahrgenommenen Unterstützung“ (MPI\_Unterstütz.) in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quellen: N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, NRS= numerische Ratingskala, FSS\_Konstr.C.= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“,  $MPI_{Unterstütz.}$ = Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, MW= Mittelwert.

**Tabelle 68: Interkorrelation ausgewählter klinischer Schmerzmaße mit  $p \leq 0.1$  in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Stichprobe	Korrelationspaare	$r_s$ (N)
URS – Männer	SI <sub>momentan</sub> * CPG	0.701* (11)
	SES <sub>Temp</sub> * FSS <sub>Konstr.C.</sub>	0.590 <sup>#</sup> (11)
	SES <sub>Temp</sub> * PDI	0.756* (10)
	FABQ <sub>VAK</sub> * FSS <sub>Katastr</sub>	0.674* (11)
	FSS <sub>Katastr</sub> * PDI	0.778** (10)
	FSS <sub>Konstr.C.</sub> * Arztbes.	0.560 <sup>#</sup> (11)
	FSS <sub>Konstr.C.</sub> * MPI <sub>Unterstütz.</sub>	-0.712* (11)

Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub> = momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub> = Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub> = Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastr</sub> = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub> = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI = Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes. = Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub> = Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG = Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). Angabe der Stichprobengröße in Klammern.

\*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.05$ ; <sup>#</sup> $p < 0.1$

#### d) Stichprobenvergleich

Ein Vergleich der statistisch signifikanten Korrelationspaare zwischen den drei Gruppen zeigt, dass sich das Muster statistisch signifikanter Korrelationen zwischen Frauen und Männern mit URS deutlich voneinander unterscheidet. Dagegen gehen sowohl in der Stichprobe der Männer mit URS als auch in der Stichprobe der Frauen mit FMS eine stärkere momentane Schmerzintensität mit höheren Ausprägungen des CPG (von Korff et al. 1992) einher. Alle weiteren in der Gruppe der Patientinnen mit FMS dargestellten statistisch signifikanten Korrelationen des CPG (von Korff et al. 1992) werden in der männlichen Rückenschmerzstichprobe statistisch nicht signifikant.

Während in der Gruppe der Männer mit URS die Variable „SES<sub>Temp</sub>“ positiv mit der Skala „konstruktives Coping“ (FSS, Flor et al. 1993) zusammenhängt, korreliert dieselbe Skala in der Stichprobe der Frauen mit FMS tendenziell negativ mit der Skala „konstruktives Coping“ und positiv mit der zweiten Skala des FSS (Flor et al. 1993) „Katastrophisieren“. Demnach treten bei Patientinnen mit FMS bei erhöhter Schmerzempfindung auf der Unterskala „Temperaturwahrnehmung“ erhöhte Werte im „Katastrophisieren“ auf und tendenziell verringerte „konstruktive Copingwerte“. Bei der Analyse dieser Korrelationspaare in der Gesamtstichprobe ohne Berücksichtigung der Stichprobenzugehörigkeit heben sich diese beiden gegenläufigen Trends auf, d.h. es tritt kein statistisch signifikantes Ergebnis bei diesen Korrelationspaaren auf.

### 7.3 Experimentelle Schmerzmaße

In der vorliegenden Studie werden als experimentelle Schmerzmaße drei Parameter der Schmerzsensibilität und zwei Maße der Schmerzsensibilisierung untersucht (siehe Kapitel 4.4.3):

Bei den Maßen der Schmerzsensibilität handelt es sich um die tonische thermische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ) und zwei phasische thermische Schmerzschwellen ( $PT_{\text{lim}}$  und  $PT_{\text{adj}}$ ) (siehe Kapitel 4.4.3 und Kleinböhl 1996). Als Maße der Schmerzsensibilisierung, wurden das „implizite Maß“  $\Delta T$  und das „explizite Maß“  $\Delta S$  ausgewählt.

#### 7.3.1 Thermo-nozizeptive Schwellen

Aufgrund des fehlenden Matchings der drei Stichproben im Hinblick auf die Variable Geschlecht werden bei den folgenden Auswertungen wie auch in den vorangegangenen Analysen die Stichprobenvergleiche getrennt für Männer und Frauen vorgenommen.

##### a) Vergleich der thermo-nozizeptiven Schwellen zwischen den Gruppen

Insgesamt wurden von  $N=64$  Probanden, bei denen gleichzeitig Cortisolproben untersucht wurden, experimentelle Schmerzmaße erhoben. Daten von  $N=2$  Patienten mit FMS konnten aufgrund von Ausreißerwerten nicht in die Auswertung einfließen. Wie bereits in den vorangegangenen Analysen wird der männliche Teilnehmer mit FMS in die inferenzstatistischen Analysen nicht mit einbezogen.

**Tabelle 69: Auszug deskriptiver Statistik der thermo-nozizeptiven Schwellenmaße –Analysen in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht und ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit.**

	Gruppe	N	MD	IQA		Gruppe	N	MD	IQA
$PT_{\text{ton}}$	URS–M	11	44.11	1.9	$PT_{\text{ton}}$	URS	26	44.42	1.9
	URS–F	15	44.66	2.5		FMS	17	43.42	2.16
	FMS–M	1	40.57	-		KON	19	45.22	1.88
	FMS–F	16	43.53	2.04		Männer	22	44.27	2.3
	KON–M	10	45.19	1.67		Frauen	40	44.36	2.4
	KON–F	9	45.22	0.95					

Fortsetzung Tabelle 69:

Fortsetzung Tabelle 69:					Fortsetzung Tabelle 69:				
Gruppe		N	MD	IQA	Gruppe		N	MD	IQA
<b>PT<sub>lim</sub></b>	URS-M	11	46.50	2.3	<b>PT<sub>lim</sub></b>	URS	26	45.90	2.2
	URS-F	15	45.90	2.0		FMS	17	43.10	2.5
	FMS-M	1	44.2	-		KON	20	46.65	2.75
	FMS-F	16	43.05	2.75		Männer	23	46.5	2.8
	KON-M	11	46.80	1.47		Frauen	40	44.82	3.2
	KON-F	9	46.00	2.4					
<b>PT<sub>adj</sub></b>	URS-M	11	43.53	2.49	<b>PT<sub>adj</sub></b>	URS	26	44.53	2.13
	URS-F	15	44.69	2.09		FMS	17	43.69	1.97
	FMS-M	1	40.57	-		KON	19	45.61	1.47
	FMS-F	16	43.70	1.79		Männer	22	44.73	2.89
	KON-M	10	45.36	3.9		Frauen	40	44.45	2.31
	KON-F	9	45.80	0.91					

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle.

### Tonische Schmerzschwelle (PT<sub>ton</sub>)

Die Vergleiche der tonischen Schmerzschwelle (PT<sub>ton</sub>) zwischen den Gruppen zeigt folgenden Trend: Patienten mit FMS haben die niedrigsten, gesunde Kontrollpersonen die höchsten und Patienten mit URS dazwischen liegende tonische Schmerzschwellen (Abbildung 55, Tabelle 69). Dieses Muster findet sich auch bei den anderen beiden Schwellenmaßen PT<sub>lim</sub> und PT<sub>adj</sub>.

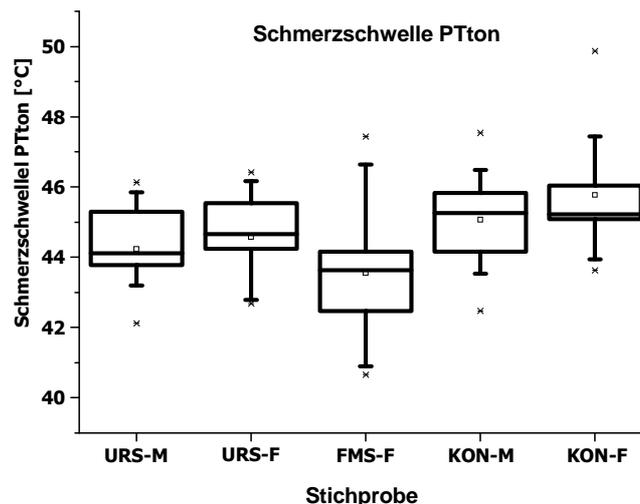


Abbildung 55: Vergleich der tonischen Schmerzschwelle (PT<sub>ton</sub>) zwischen den Stichproben: Männer bzw. Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS – M: N= 11 bzw. URS – F: N= 15), Frauen mit Fibromyalgie (FMS – F: N= 16), sowie Männer und Frauen der gesunden Kontrollstichprobe (KON – M: N= 10 bzw. KON – F: N= 9).

Innerhalb der Gruppen zeigen sich folgende Geschlechtsunterschiede: Der männliche Studienteilnehmer mit FMS erreicht eine sehr niedrige tonische Schmerzschwelle von 40.57°C, der Median der tonischen Schmerzschwelle bei Frauen mit FMS liegt bei 43.53°C (IQA= 2.04, N= 16). Männer mit URS und Männer der Kontrollstichprobe haben jeweils leicht niedrigere Mediane als Frauen der jeweiligen Stichproben (Tabelle 69, Abbildung 55).

**Tabelle 70: Vergleiche der tonischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ) zwischen den Stichproben, zwischen Männern und Frauen und zwischen den Stichproben mit und ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit (Overall Test: Kruskal-Wallis; Einzelkontraste: Mann-Whitney U-Test).**

Variable: $PT_{\text{ton}}$	Overall Test Einzelkontraste zw. Stichproben	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
<b>Stichprobenunterschiede</b>	Overall-Test: URS vs. FMS vs. KON	8.95	2	0.01	
	FMS vs. URS	3.29	1	0.07	0.7
	FMS vs. KON	7.2	1	0.01	1.1
	URS vs. KON	3.51	1	0.06	0.7
<b>Geschlechtsunterschied</b>	Overall-Test: Männer vs. Frauen	0.2	1	0.65	
<b>Stichprobenunterschiede getrennt nach Geschlecht</b>	Overall-Test	9.70	4	0.05	
	FMS-F vs. URS-F	3.38	1	0.07	0.6
	FMS-F vs. KON-F	5.93	1	0.01	1.1
	FMS-F vs. KON-M	4.02	1	0.05	0.8
	URS-M vs. KON-F	2.93	1	0.09	1.0

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $PT_{\text{ton}}$ = tonische Schmerzschwelle, df= Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau, d= Effektstärke. Dargestellt sind ausgewählte Einzelkontrastergebnisse mit  $p \leq 0.1$ . Jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 69.

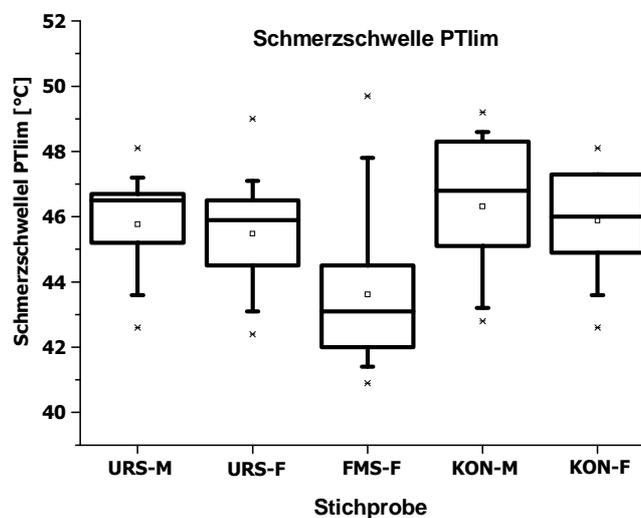
Der Overall-Test zum Vergleich der  $PT_{\text{ton}}$  zwischen den drei Stichproben (URS, FMS, KON) ergibt ein statistisch signifikantes Ergebnis, wobei bei der Einzelkontrastprüfung vor allem der signifikante Unterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit FMS auffällt (Tabelle 70). Die tonische Schmerzschwelle zwischen Männern und Frauen unterscheidet sich dagegen nicht signifikant (Tabelle 70).

Die deskriptiven Unterschiede in der tonischen Schmerzschwelle zwischen den fünf Gruppen URS-F, URS-M, FMS-F, KON-M, KON-F werden bei inferenzstatistischer Prüfung im Overall Test bestätigt ( $\text{Chi}^2 = 9.70$ ,  $p = 0.05$ ). Bei Überprüfung der Einzelkontraste ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der tonischen Schmerzschwelle der Frauen mit FMS und den Schwellenwerten der Frauen und Männern der Kontrollstichprobe. Der Schwellenunterschied zwischen Frauen mit FMS und Frauen mit URS gibt Hinweise auf

einen signifikanten Trend. Gleiches gilt für den Unterschied der  $PT_{ton}$  zwischen Männern mit Rückenschmerzen und Frauen der Kontrollgruppe (Tabelle 70).

### Phasische Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ )

Die phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  ist bei Frauen mit FMS am niedrigsten ausgeprägt (MD= 43.05, IQA= 2.75, Tabelle 69). Männer der Kontrollstichprobe erreichen mit  $46.8^{\circ}\text{C}$  die höchsten Schwellentemperaturen, gefolgt von Männern der Stichprobe mit Rückenschmerzen (MD= 46.5). Auf relativ ähnlichem Niveau bewegen sich die Schwellenwerte der Frauen ohne Schmerzen (MD= 46.0) und Frauen mit Rückenschmerzen (MD= 45.9, Tabelle 69, Abbildung 56).



**Abbildung 56:** Vergleich der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) zwischen den Stichproben: Männer bzw. Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS – M: N= 11 bzw. URS – F: N= 15), Frauen mit Fibromyalgie (FMS – F: N= 16) sowie Männer und Frauen der Kontrollstichprobe (KON – M: N= 11 bzw. KON – F: N= 9).

Die in Abbildung 56 dargestellten Stichprobenunterschiede zeigen sich bei inferenzstatistischer Prüfung in statistisch signifikanten Overall-Tests zwischen den drei Stichproben (FMS, URS, KON), sowie im signifikanten Unterschied der phasischen Schmerzschwelle zwischen Männern und Frauen (Tabelle 71).

**Tabelle 71: Vergleiche der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) zwischen den Stichproben, zwischen Männern und Frauen und zwischen den Stichproben mit und ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit (Overall Test: Kruskal-Wallis; Einzelkontraste: Mann-Whitney U-Test).**

Variable: $PT_{lim}$	Overall Test Einzelkontraste zw. Stichproben	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
<b>Stichprobenunterschiede</b>	Overall-Test: URS vs. FMS vs. KON	12.6	2	0.00	
	FMS vs. URS	9.44	1	0.00	1.0
	FMS vs. KON	8.87	1	0.00	1.1
	URS vs. KON	1.65	1	0.20	
<b>Geschlechtsunterschied</b>	Overall-Test: Männer vs. Frauen	4.28	1	0.04	0.5
<b>Stichprobenunterschiede getrennt nach Geschlecht</b>	Overall-Test: URS vs. FMS vs. KON	12.87	4	0.01	
	FMS-F vs. URS-F	7.36	1	0.01	0.9
	FMS-F vs. URS-M	6.10	1	0.01	1.0
	FMS-F vs. KON-F	5.27	1	0.02	1.0
	FMS-F vs. KON-M	6.84	1	0.01	1.2

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $PT_{lim}$ = phasische Schmerzschwelle, df= Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau, d= Effektstärke. Dargestellt sind ausgewählte Einzelkontrastergebnisse mit  $p \leq 0.1$ . Jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 69.

Der Vergleich der phasischen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  für die Stichproben getrennt nach Geschlecht wird im Overall-Test mit  $p = 0.01$  (Kruskal-Wallis) statistisch signifikant. Wie Tabelle 71 zu entnehmen ist, werden die Unterschiede zwischen  $PT_{lim}$  in der Stichprobe der Frauen mit FMS im Vergleich zu den höheren Schwellenwerten der anderen vier Stichproben in der Einzelkontrastprüfung statistisch signifikant. Die phasische Schmerzschwelle der Patienten mit URS (Frauen als auch Männer) unterscheidet sich statistisch nicht signifikant von der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen.

### **Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ )**

Die höchsten Schwellenwerte der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  erreichen Frauen der Kontrollstichprobe mit einem Median von  $45.8^{\circ}\text{C}$ ; die Schwellentemperatur der Männer ohne Schmerzen liegt mit  $45.36^{\circ}\text{C}$  nur leicht darunter (weitere Kennwerte Tabelle 69). Die niedrigsten Schwellenwerte mit  $43.53^{\circ}\text{C}$  (IQA= 2.09) werden von Männern der Stichprobe mit URS erreicht. Frauen mit FMS liegen mit ihrem Schwellenwert mit  $43.70^{\circ}\text{C}$  nur leicht über diesem Wert (Abbildung 57). Frauen mit URS liegen im Vergleich zu den anderen Stichproben im Hinblick auf die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle im mittleren Bereich (MD=  $44.69^{\circ}\text{C}$ , IQA= 2.09, Abbildung 57, Tabelle 69).

**Tabelle 72: Vergleiche der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) zwischen den Stichproben, zwischen Männern und Frauen und zw. den Stichproben mit und ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit (Overall Test: Kruskal-Wallis; Einzelkontraste: Mann-Whitney U-Test).**

Variable: $PT_{adj}$	Overall Test Einzelkontraste zw. Stichproben	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
<b>Stichprobenunterschiede</b>	Overall-Test: URS vs. FMS vs. KON	12.58	2	0.00	
	FMS vs. URS	1.48	1	0.22	
	FMS vs. KON	8.21	1	0.00	1.2
	URS vs. KON	9.49	1	0.00	1.1
<b>Geschlechtsunterschied</b>	Overall-Test: Männer vs. Frauen	0.03	1	0.87	
<b>Stichprobenunterschiede getrennt nach Geschlecht</b>	Overall-Test	13.96	4	0.01	
	FMS-F vs. URS-F	2.89	1	0.09	0.5
	KON-M vs. URS-F	2.96	1	0.09	0.7
	KON-M vs. URS-M	4.32	1	0.04	1.0
	KON-M vs. FMS-F	3.91	1	0.05	0.9
	KON-F vs. URS-F	5.27	1	0.02	1.2
	KON-F vs. URS-M	7.08	1	0.01	1.5
	KON-F vs. FMS-F	7.70	1	0.01	1.2

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $PT_{adj}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, df= Freiheitsgrad, p= Signifikanzniveau, d= Effektstärke. Dargestellt sind ausgewählte Einzelkontrastergebnisse mit  $p \leq 0.1$ . Jeweilige Stichprobengröße siehe Tabelle 69.

Der statistisch signifikante Overall-Test beim Vergleich der  $PT_{adj}$  zwischen den drei Stichproben (URS, FMS, KON) basiert auf den Unterschieden der beiden Patientstichproben jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Der Vergleich zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der  $PT_{adj}$  wird statistisch nicht signifikant (Tabelle 72).

Eine inferenzstatistische Überprüfung der Unterschiede zwischen den Stichproben getrennt nach Geschlecht ergibt im Overall-Test einen statistisch signifikanten Unterschied von  $p = 0.01$  (Kruskal-Wallis). Bei der Einzelkontrastprüfung erreichen fünf Vergleichspaare das Signifikanzniveau von 5% (Tabelle 72): Es handelt sich dabei um Schwellenunterschiede der  $PT_{adj}$  zwischen Frauen ohne Schmerzen und der männlichen und weiblichen Teilnehmer mit Rückenschmerzen sowie um Unterschiede zwischen der weiblichen gesunden Kontrollstichprobe und Frauen mit FMS. Zusätzlich werden die Vergleiche zwischen Männern ohne Schmerzen und Frauen mit FMS und Männern mit URS statistisch signifikant. Die Diskrepanz von  $PT_{adj}$  zwischen Frauen mit URS und Frauen mit FMS und zwischen Frauen mit URS und gesunden männlichen Kontrollpersonen liefert lediglich Hinweise auf einen Unterschied ( $p = 0.09$ , Tabelle 72).

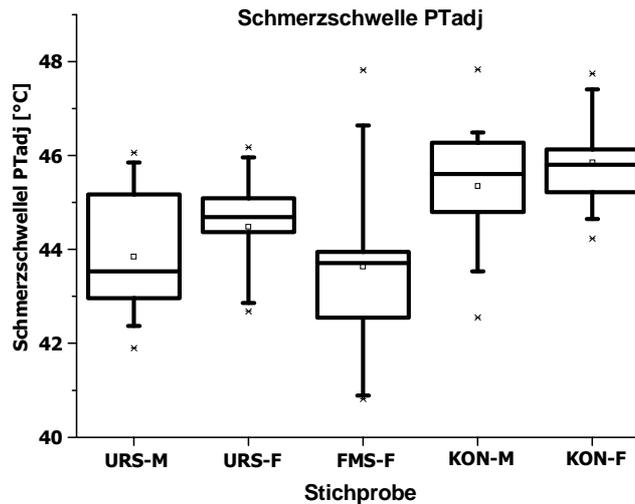


Abbildung 57: Vergleich der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) zwischen den Stichproben: Männer bzw. Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS – M: N= 11 bzw. URS – F: N= 15), Frauen mit Fibromyalgie (FMS – F: N= 16) sowie männliche und weibliche gesunde Kontrollpersonen (KON – M: N= 10 bzw. KON – F: N= 9).

**b) Zusammenhang der thermo-nozizeptiven Schmerzschwellen**

Die tonische ( $PT_{ton}$ ) und selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) korrelieren hoch miteinander. Die Korrelation zwischen der tonischen ( $PT_{ton}$ ) und der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwellen ( $PT_{adj}$ ) jeweils mit der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) fällt hingegen insbesondere bei geschlechtsspezifischer Betrachtung geringer aus (Tabelle 73).

Tabelle 73: Zusammenhänge der Schwellenmaße  $PT_{ton}$ ,  $PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  in der Gesamtstichprobe und in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.

Korrelationspaar	Stichprobengruppe	Korrelationskoeffizient ( $r_s$ )	p-Wert
$PT_{lim} * PT_{adj}$	Gesamtstichprobe	0.650	0.00
$PT_{lim} * PT_{ton}$		0.659	0.00
$PT_{ton} * PT_{adj}$		0.945	0.00
$PT_{lim} * PT_{adj}$	URS-M	0.528	0.1
	URS-F	0.621	0.01
	FMS-F	0.419	0.11
	KON-M	0.855	0.00
	KON-F	0.288	0.45

Fortsetzung Tabelle 73:

Korrelationspaar	Stichprobengruppe	Korrelationskoeffizient ( $r_s$ )	p-Wert
<b>PT<sub>lim</sub> * PT<sub>ton</sub></b>	URS-M	0.443	0.17
	URS-F	0.577	0.02
	FMS-F	0.494	0.05
	KON-M	0.790	0.01
	KON-F	0.664	0.05
<b>PT<sub>ton</sub> * PT<sub>adj</sub></b>	URS-M	0.948	0.00
	URS-F	0.957	0.00
	FMS-F	0.973	0.00
	KON-M	0.833	0.00
	KON-F	0.787	0.01

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $r_s$ = Spearman Rangkorrelation, PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle.

Sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in den fünf Gruppen (Stichproben getrennt nach Geschlecht) zeigt sich überwiegend ein deutlicher Zusammenhang zwischen den jeweiligen Schmerzschwellenmaßen (Tabelle 73): In der Gesamtstichprobe werden die Korrelationen zwischen PT<sub>lim</sub> und PT<sub>adj</sub>, PT<sub>lim</sub> und PT<sub>ton</sub> sowie PT<sub>ton</sub> und PT<sub>adj</sub> hoch signifikant (Tabelle 73). Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen PT<sub>ton</sub> und PT<sub>adj</sub> in den fünf Gruppen. Die Korrelationen zwischen PT<sub>lim</sub> und PT<sub>ton</sub> erreichen bis auf die Berechnung bei Männern mit URS mindestens das  $\alpha$ -Niveau von 5% (Tabelle 73). Für Frauen mit URS und Männer der Kontrollstichprobe zeigt sich auch bei der Korrelation zwischen PT<sub>lim</sub> und PT<sub>adj</sub> ein hoch signifikantes Ergebnis. Bei Männern mit URS ergeben sich für dieses Korrelationspaar Hinweise auf einen Trend. Nicht signifikant wird die Korrelation zwischen PT<sub>lim</sub> und PT<sub>adj</sub> bei Frauen mit FMS und Frauen ohne Schmerzen.

Insgesamt ergeben sich Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Korrelationskoeffizienten zwischen den experimentellen Schmerzschwellen (siehe Tabelle 73): Diese zeigen sich in den Korrelationskoeffizienten zwischen PT<sub>lim</sub> und PT<sub>adj</sub>, die bei Frauen mit URS und Männern ohne Schmerzen ein hohes Niveau und bei Männern mit URS und Frauen ohne Schmerzen ein niedriges Niveau erreichen.

### 7.3.2 Sensibilisierungsparameter: $\Delta T$ und $\Delta S$

Im Rahmen der Dualen Sensibilisierungsprozedur wird über das Empfindensmaß  $\Delta S$  eine explizite Einschätzung der subjektiven Temperaturänderung auf der Skala vorgenommen. Das

implizite Verhaltensmaß  $\Delta T$  dagegen sieht eine Neueinstellung der eingprägten Reizintensität vor (siehe Kapitel 4.3.4 und 4.4.3). Daher sind beide Maße gegenläufig: Positive  $\Delta T$ -Werte zeigen eine Habituation, negative eine Sensibilisierung auf tonische Reizung an. Beim Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$  dagegen stehen positive Werte für eine Sensibilisierung und negative für eine Habituation.

#### a) Sensibilisierungsparameter $\Delta T$

Repeated Measurement Analysen (Mixed Model) zeigen den Einfluss der Variable „Reizstufe“ als Wiederholungsfaktor und „Stichprobenzugehörigkeit“ als Gruppenfaktor auf die Ausprägung des Sensibilisierungsparameters  $\Delta T$ . Insgesamt ergibt sich ein deutlicher Effekt des Faktors „Reizstufe“ ( $p < 0.00$ ), d.h. der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  variiert in Abhängigkeit von der Reizstufe, über alle Probanden hinweg und kann demnach als lineare Funktion der relativen Reiztemperatur dargestellt werden (Tabelle 74). Der zweite Haupteffekt „Stichprobe“ (mit Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit) wird ebenso wie die Interaktion zwischen „Reizstufe“ und „Stichprobe“ nicht signifikant. Dies weist darauf hin, dass sich die Sensibilisierungsgeraden zwischen den Stichproben nicht signifikant unterscheiden (Tabelle 74).

**Tabelle 74: Repeated Measurement Analyse zum Einfluss von „Reizstufe“ und „Stichprobe“ auf den Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ .**

	<b>df<sub>num</sub></b>	<b>df<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p</b>
<b>Effekt</b>				
<b>Reizstufe</b>	8	436	4.38	0.00
<b>Stichprobe</b>	4	55	1.30	0.28
<b>Stichprobe * Reizstufe</b>	32	436	1.04	0.41
<b>Linearer Trendkontrast</b>				
<b>Reizstufe (RS)</b>	1	436	77.84	0.00

Abk.: RS= Reizstufe, df<sub>num</sub>= Zählerfreiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Nennerfreiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.  
Die linearen Trendkontraste sind für den Faktor „Reizstufe“ berechnet.

Aufgrund des signifikanten Ergebnisses ( $p < 0.05$ ) des Sphericity Tests auf Varianzhomogenität, werden in Tabelle 75 die adjustierten konservativeren Greenhouse-Geisser Signifikanzniveaus berichtet.

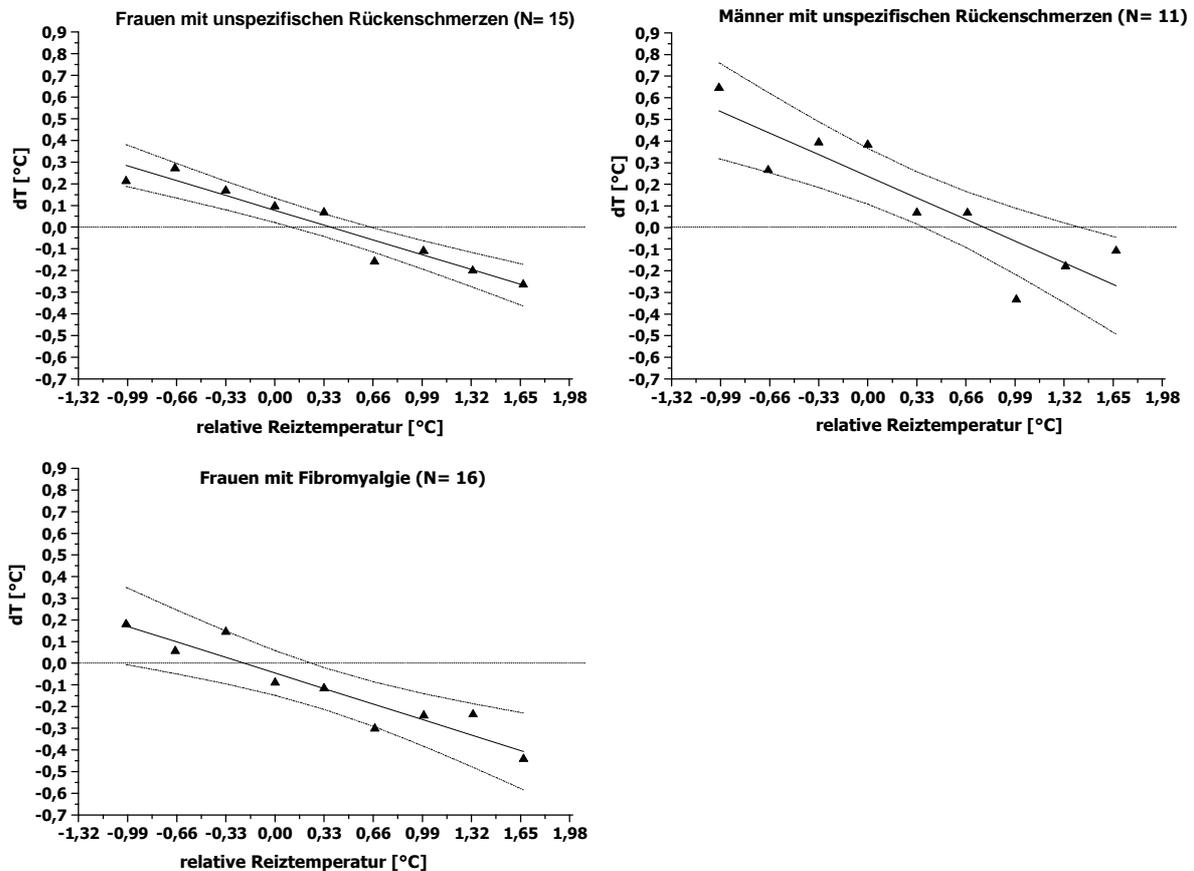
Der erwartete negative Zusammenhang zwischen  $\Delta T$  und dem Faktor „Reizstufe“, d.h. eine zunehmende Sensibilisierung bei ansteigender Reizstufe, zeigt sich sowohl für die Gesamtstichprobe unabhängig von der Stichprobenzugehörigkeit, als auch für die männlichen

und weiblichen Teilnehmer mit URS (siehe Tabelle 75, siehe auch Abbildung 58 und 59). Dieser Effekt bestätigt sich auch im Trend für die Stichprobe der Frauen mit FMS ( $p < 0.1$ ). Nicht signifikant wird dieser negative Zusammenhang für Frauen und Männer ohne Schmerzen.

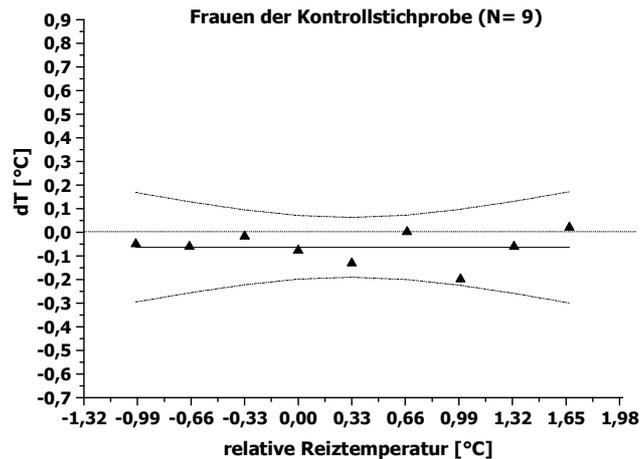
**Tabelle 75: Lineare Regressionsanalyse für die Vorhersage von  $\Delta T$  durch den Faktor „Reizstufe“; Regressionsanalyse für die Gesamtstichprobe und Regressionsanalyse für die einzelnen Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

Gruppe	F ( $df_{\text{num}}, df_{\text{den}}$ )	p
Gesamtstichprobe	11.80 (8; 464)	0.00
URS-M	5.66 (8; 72)	0.00
URS-F	8.51 (8; 112)	0.00
FMS-F	2.68 (8; 112)	0.07
KON-M	2.48 (8; 64)	0.11
KON-F	0.22 (8; 64)	0.88

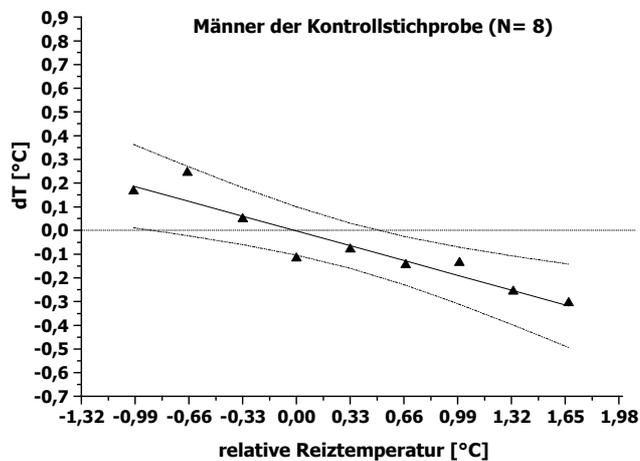
Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $df_{\text{num}}$ = Zählerfreiheitsgrad,  $df_{\text{den}}$ = Nennerfreiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.



**Abbildung 58: Lineare Regression von  $\Delta T$  über die relative Reiztemperatur (Reizstufe) für die Patientengruppen getrennt nach Geschlecht. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta T$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).**



a)



b)

Abbildung 59: Lineare Regression von  $\Delta T$  über die relative Reiztemperatur (Reizstufe) für a) Frauen und b) Männer der Kontrollgruppen. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta T$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).

### b) Subjektiver Sensibilisierungsparameter $\Delta S$

Ergebnisse der Mixed Model Analyse zeigen einen deutlichen Effekt des Faktors „Reizstufe“ ( $p= 0.00$ ,  $F= 18.04$ , Tabelle 76). Ebenso wie für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  liegt auch für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  eine deutliche Variation in Abhängigkeit von der Reizstufe über alle Probanden vor. Der zweite Haupteffekt „Stichprobe“ unter Berücksichtigung des Faktors Geschlecht wird ebenso wie die Interaktion zwischen „Reizstufe\*Stichprobe“ nicht signifikant. Auch für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  bestehen demnach keine Unterschiede der Sensibilisierungsgeraden zwischen den fünf Stichproben.

Die Analyse der Trendkontraste ergibt ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis für den Faktor „Reizstufe“.  $\Delta S$  ist demnach ebenso wie  $\Delta T$  als lineare Funktion der relativen

Reiztemperatur darstellbar. Eine Sensibilisierung bei niedrigen Reizstufen findet in keiner der Stichproben statt.

**Tabelle 76: Repeated Measurement Analyse zum Einfluss der Faktoren „Stichprobe“ und „Reizstufe“ auf den Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ .**

	<b>df<sub>num</sub></b>	<b>df<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p</b>
<b>Effekt</b>				
<b>Reizstufe</b>	8	428	18.04	0.00
<b>Stichprobe</b>	4	54	0.91	0.46
<b>Stichprobe * Reizstufe</b>	32	428	0.90	0.63
<b>Lineare Trendkontraste</b>				
<b>Reizstufe (RS)</b>	1	428	135.19	0.00

Abk.: RS= Reizstufe, df<sub>num</sub>= Zählerfreiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Nennerfreiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.  
Die linearen Trendkontraste sind für den Faktor „Reizstufe“ berechnet.

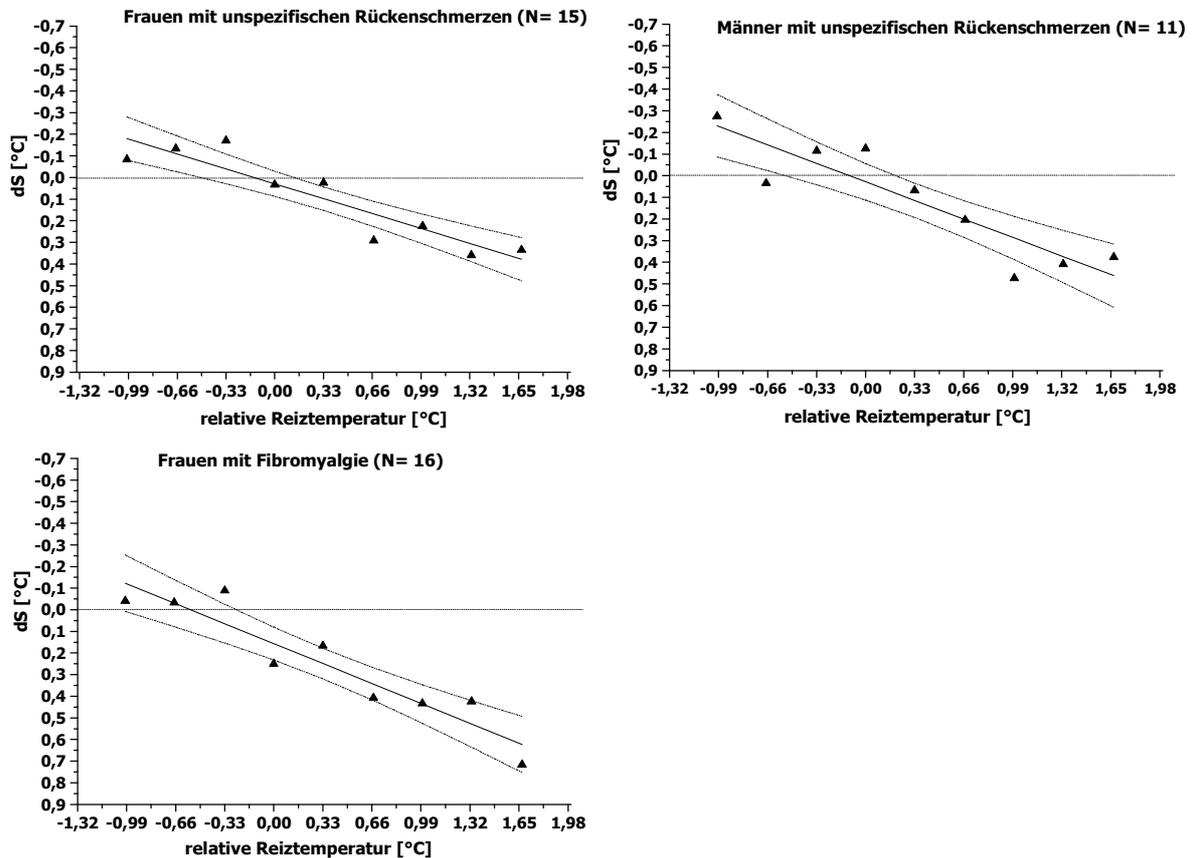
Tabelle 77 zeigt den Zusammenhang zwischen  $\Delta S$  und der Reizstufe dargestellt durch lineare Regressionsanalysen (siehe auch Abbildung 60 und 61). Der erwartete positive Zusammenhang zwischen  $\Delta S$  und der Reizstufe wird für die Gesamtstichprobe hoch signifikant. D.h.  $\Delta S$  steigt mit zunehmender Reiztemperatur. Außer in den Stichproben „Frauen mit URS“ und „Frauen mit FMS“ wird der Sphericity Test auf Varianzhomogenität auf dem 5%-Niveau signifikant. Daher wird bei der Interpretation des p-Wertes für alle Modelle der konservativere adjustierte Greenhouse-Geisser-Wert berichtet, wobei sich auch durch die konservativere Testinterpretation nichts an den Signifikanzniveaus der beiden weiblichen Schmerzstichproben ändert.

Für die drei Schmerzstichproben (FMS-F, URS-F, URS-M) ergibt sich ein deutlich signifikanter Vorhersagebeitrag der Reizstufe auf das Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  (Tabelle 77). Für die männlichen Kontrollpersonen deutet sich dieser Effekt im Trend an (p= 0.08). Dagegen ist der Vorhersagebeitrag der Reizstufe für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  in der weiblichen Kontrollstichprobe nicht signifikant.

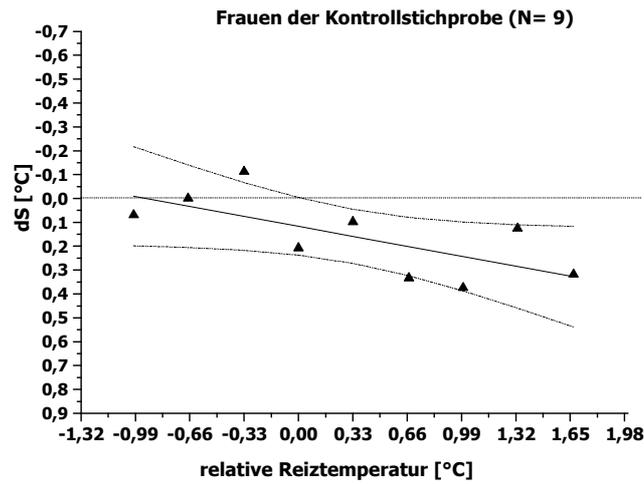
**Tabelle 77: Lineare Regressionsanalyse für die Vorhersage von  $\Delta S$  durch den Faktor „Reizstufe“; Regressionsanalyse für die Gesamtstichprobe und pro Stichprobengruppe.**

Gruppe	F (df <sub>num</sub> ; df <sub>den</sub> )	p
Gesamtstichprobe	20.04 (8; 456)	0.00
URS-M	6.18 (8; 72)	0.00
URS-W	7.11 (8; 112)	0.00
FMS-W	6.36 (8; 104)	0.00
KON-M	2.47 (8; 64)	0.08
KON-W	1.27 (8; 64)	0.31

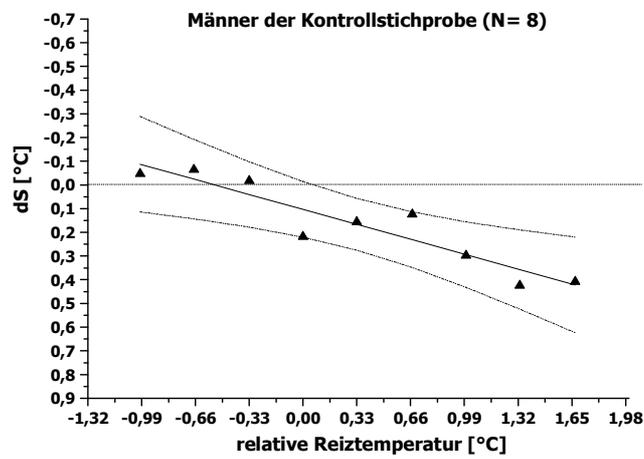
Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, df<sub>num</sub>= Zählerfreiheitsgrad, df<sub>den</sub>= Nennerfreiheitsgrad, p= Signifikanzniveau.



**Abbildung 60: Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur (Reizstufe) für die Patientengruppen Frauen und Männer mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen sowie Frauen mit Fibromyalgie. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).**



a)



b)

**Abbildung 61: Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur (Reizstufe) für a) Frauen und b) Männer der Kontrollgruppen. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).**

## 7.4 Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße

Im Folgenden wird auf Basis der ausgewählten klinischen Schmerzmaße (siehe Kapitel 7.1.8) und der experimentellen Schmerzparameter (siehe Kapitel 7.3) der Zusammenhang zwischen klinischem und experimentellem Schmerzgeschehen untersucht (Variablenübersicht Tabelle 78).

**Tabelle 78: Übersicht Variablen des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens.**

<b>Klinische Schmerzmaße</b>	
Momentane Schmerzintensität	SI <sub>momentan</sub>
Sensorische Schmerzempfindung – Unterskala Temperaturwahrnehmung	SES <sub>Temp</sub>
Fear-Avoidance Beliefs: Verursachung der Schmerzen durch Aktivität	FABQ <sub>VAK</sub>
Katastrophisieren	FSS <sub>Katastroph.</sub>
Konstruktives Coping	FSS <sub>Konstr.C.</sub>
Beeinträchtigung durch Schmerzen	PDI
Anzahl der Arztbesuche während der letzten sechs Monate	Arztbes.
Wahrgenommene Unterstützung durch Bezugsperson	MPI <sub>Unterstütz.</sub>
Chronic Pain Grade	CPG
<b>Experimentelle Schmerzmaße</b>	
Tonische Schmerzschwelle	PT <sub>ton</sub>
Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle	PT <sub>adj</sub>
Phasische Schmerzschwelle	PT <sub>lim</sub>
Steigung des Sensibilisierungsparameters $\Delta T$	$\Delta T_{slope}$
Level des Sensibilisierungsparameters $\Delta T$	$\Delta T_{level}$
Steigung des Sensibilisierungsparameters $\Delta S$	$\Delta S_{slope}$
Level des Sensibilisierungsparameters $\Delta S$	$\Delta S_{level}$

Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität aus CPG (von Korff et al. 1992), SES<sub>Temp</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastroph.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992).

### 7.4.1 Korrelative Zusammenhänge

#### a) Frauen mit Fibromyalgiesyndrom

In der Stichprobe der Frauen mit FMS gehen höhere Fear-Avoidance Beliefs (Pfungsten et al. 1997) mit höheren tonischen (PT<sub>ton</sub>,  $r_s = 0.727$ ) und höheren selbst eingestellten phasischen Schmerzschwellen (PT<sub>adj</sub>,  $r_s = 0.703$ ) einher (Tabelle 79).

**Tabelle 79: Spearman Rangkorrelation zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern in der Stichprobe der Frauen mit Fibromyalgie.**

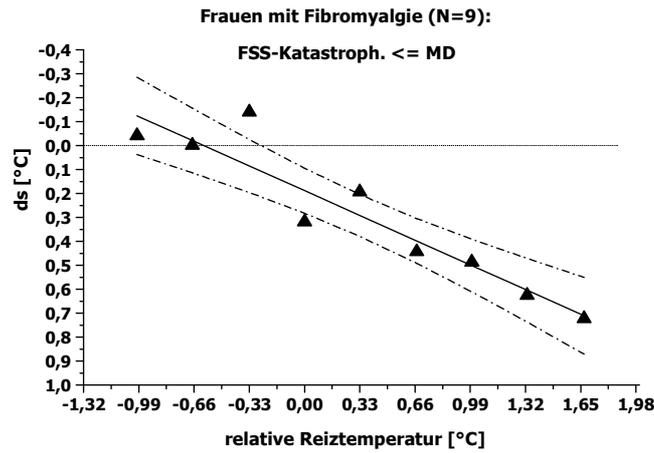
	PT <sub>ton</sub>	PT <sub>adj</sub>	PT <sub>lim</sub>	$\Delta T_{\text{level}}$	$\Delta T_{\text{slope}}$	$\Delta S_{\text{level}}$	$\Delta S_{\text{slope}}$
SI <sub>momentan</sub>	0.198 (16)	0.223 (16)	-0.205 (16)	-0.296 (16)	0.097 (16)	-0.24 (15)	-0.263 (15)
SES <sub>Temp</sub>	-0.201 (16)	-0.198 (16)	-0.115 (16)	0.118 (16)	0.329 (16)	-0.495 (15)	-0.343 (15)
FABQ <sub>VAK</sub>	<b>0.727 (16)</b>	<b>0.703 (16)</b>	0.323 (16)	-0.230 (16)	0.160 (16)	<b>0.53 (15)</b>	0.220 (15)
FSS <sub>Katastroph.</sub>	-0.050 (15)	-0.005 (15)	0.061 (15)	0.200 (15)	0.399 (15)	<b>-0.731 (14)</b>	<b>-0.573 (14)</b>
FSS <sub>Konstr.C.</sub>	-0.130 (16)	-0.173 (16)	0.199 (16)	-0.379 (16)	-0.090 (16)	<b>0.668 (15)</b>	0.342 (15)
PDI	-0.077 (13)	-0.085 (13)	-0.380 (13)	0.041 (13)	0.261 (13)	-0.343 (12)	-0.238 (12)
Arztbes.	-0.274 (14)	-0.343 (14)	-0.396 (14)	-0.303 (14)	0.049 (14)	0.488 (13)	0.014 (13)
MPI <sub>Unterstütz.</sub>	-0.428 (12)	-0.475 (12)	-0.264 (12)	-0.249 (12)	-0.154 (12)	0.146 (11)	0.027 (11)
CPG	0.133 (15)	0.054 (15)	-0.214 (15)	-0.114 (15)	0.290 (15)	0.128 (14)	-0.021 (14)

Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfingsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastroph.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient.

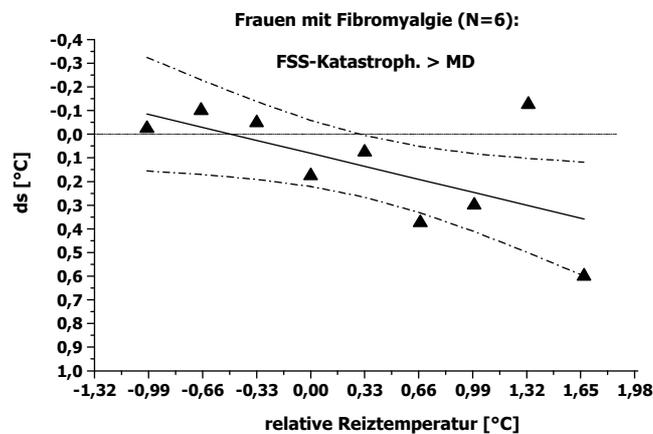
Angabe Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

Ebenfalls positiv ( $p \leq 0.05$ ) ist der Zusammenhang der Fear-Avoidance Beliefs der Patientinnen mit FMS mit dem Levelwert des Sensibilisierungsparameters  $\Delta S$  ( $r_s = 0.53$ ) (Tabelle 79). Frauen mit hohen Fear-Avoidance Beliefs zeigen einen höheren y-Achsenabschnitt der Sensibilisierungsgeraden  $\Delta S$ .

Weiterhin korreliert der Levelwert von  $\Delta S$  statistisch signifikant positiv mit der Skala „konstruktives Coping“ des FSS (Flor et al. 1993,  $r_s = 0.668$ ) und negativ ( $p \leq 0.05$ ) mit der zweiten Skala des FSS „Katastrophisieren“ ( $r_s = -0.731$ , siehe Abbildung 62). Frauen mit FMS, die hohe Ausprägungen auf der Skala „katastrophisierende Gedanken“ haben, zeigen ein niedrigeres Sensibilisierungsniveau, d.h. eine schwache Sensibilisierung insbesondere zu höheren Stufen der relativen Reiztemperatur (Abbildung 62).



a)



b)

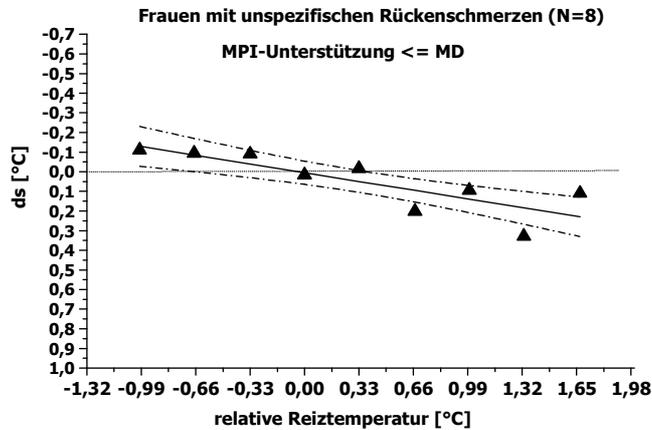
**Abbildung 62: Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur für Frauen mit Fibromyalgie getrennt nach der Ausprägung auf der Skala „Katastrophisieren“ des FSS (Flor et al. 1993). a) Frauen mit FMS mit Skalenwerten  $\leq$  MD der Gesamtstichprobe der weiblichen Patienten mit FMS; b) Frauen mit FMS mit Skalenwerten  $>$  MD der Gesamtstichprobe der weiblichen Patienten mit FMS. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).**

Der Zusammenhang zwischen dem Level des Sensibilisierungsparameters  $\Delta S$  und der temperaturbezogenen Schmerzempfindung (Geissner 1996) wird auf dem 5%-Niveau nicht signifikant ( $r_s = -0.495$ ). Allerdings ergeben sich Hinweise auf einen bedeutsamen Trend.

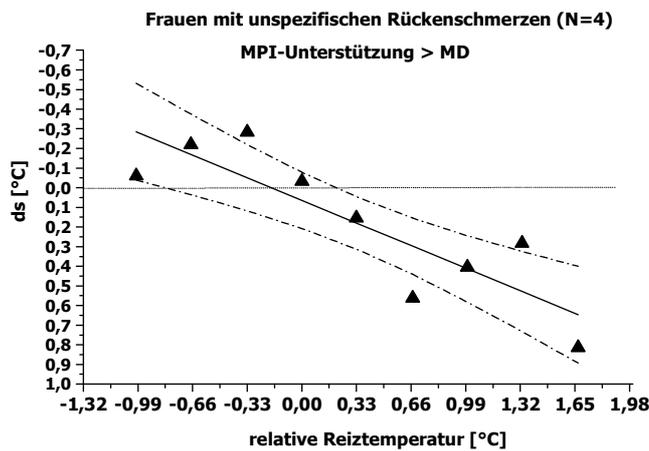
### **b) Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen**

In der Stichprobe der Frauen mit URS gehen hohes „konstruktives Coping“ (FSS, Flor et al. 1993) mit einem höheren Levelwerte des Sensibilisierungsparameters  $\Delta T$  einher ( $r_s = 0.618$ , Tabelle 80).

Weiterhin zeigen Frauen mit höherer wahrgenommener sozialer Unterstützung (MPI, Flor et al. 1990) eine stärkere Sensibilisierung mit steigender relativer Reiztemperatur ( $MPI_{\text{Unterstütz.}} * \Delta S_{\text{slope}}$ :  $r_s = 0.534$ , Abbildung 63).



a)



b)

**Abbildung 63: Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur für Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F) getrennt nach der Ausprägung auf der Skala „wahrgenommene Unterstützung“ des MPI (Flor et al. 1990). a): URS-F mit Skalenwerten  $\leq$  MD der Gesamtstichprobe der Frauen mit URS; b): URS-F mit Skalenwerten  $>$  MD der Gesamtstichprobe der Frauen mit URS. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).**

Die Korrelationen zwischen „aktueller Schmerzintensität \*  $PT_{\text{ton}}$ “ ( $r_s = -0.472$ ), „ $FABQ_{\text{VAK}} * PT_{\text{lim}}$ “ ( $r_s = -0.527$ ), „ $PDI * \Delta T_{\text{level}}$ “ ( $r_s = 0.462$ ), „ $\text{Arztbes.} * \Delta T_{\text{slope}}$ “ ( $r_s = 0.535$ ) und „ $MPI_{\text{Unterstütz.}} * \Delta T_{\text{slope}}$ “ ( $r_s = -0.452$ ) erreichen nicht das Signifikanzniveau von 5%. Allerdings ergeben sich Hinweise auf bedeutsame Trends (Tabelle 80).

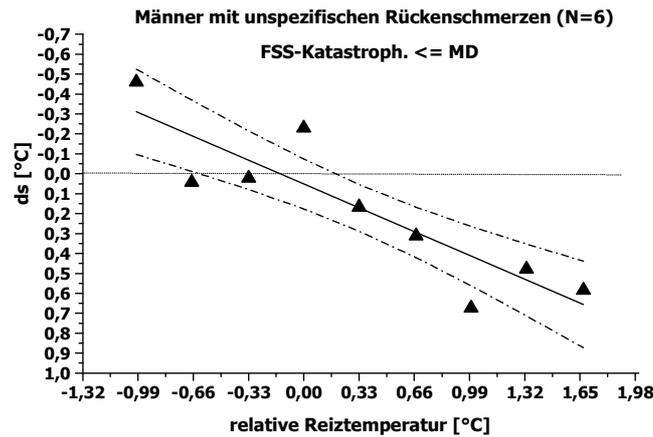
**Tabelle 80: Spearman Rangkorrelation zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern in der Stichprobe der Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	PT <sub>ton</sub>	PT <sub>adj</sub>	PT <sub>lim</sub>	$\Delta T_{\text{level}}$	$\Delta T_{\text{slope}}$	$\Delta S_{\text{level}}$	$\Delta S_{\text{slope}}$
SI <sub>momentan</sub>	-0.472 (15)	-0.406 (15)	-0.345 (15)	-0.379 (15)	0.183 (15)	0.114 (15)	-0.109 (15)
SES <sub>Temp</sub>	-0.117 (15)	-0.171 (15)	-0.349 (15)	0.079 (15)	-0.140 (15)	0.256 (15)	0.140 (15)
FABQ <sub>VAK</sub>	-0.044 (14)	0.051 (14)	-0.527 (14)	-0.130 (14)	0.121 (14)	0.055 (14)	-0.095 (14)
FSS <sub>Katastr.</sub>	0.361 (13)	0.443 (13)	0.153 (13)	-0.185 (13)	-0.017 (13)	0.301 (13)	0.373 (13)
FSS <sub>Konstr.C.</sub>	0.162 (13)	0.007 (13)	-0.188 (13)	<b>0.618 (13)</b>	0.069 (13)	-0.149 (13)	-0.139 (13)
PDI	0.015 (14)	-0.061 (14)	0.263 (14)	0.462 (14)	0.191 (14)	-0.247 (14)	-0.264 (14)
Arztbes.	-0.190 (13)	-0.144 (13)	0.095 (13)	0.133 (13)	0.535 (13)	-0.183 (13)	-0.583 (13)
MPI <sub>Unterstütz.</sub>	0.346 (15)	0.301 (15)	0.216 (15)	0.118 (15)	-0.452 (15)	0.286 (15)	<b>0.534 (15)</b>
CPG	-0.102 (15)	-0.102 (15)	-0.102 (15)	-0.102 (15)	-0.102 (15)	-0.102 (15)	-0.102 (15)

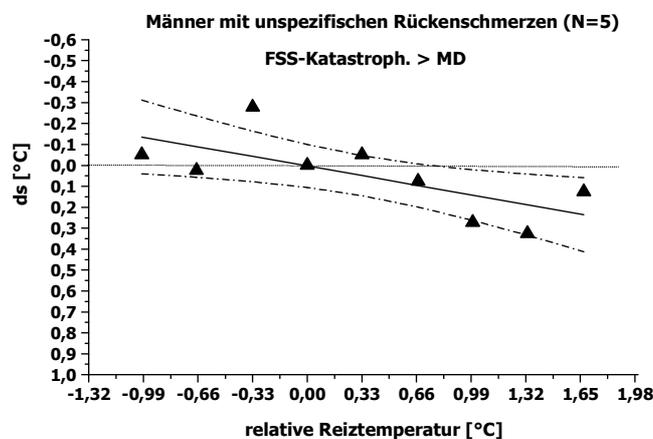
Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastr.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient. Angabe Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

### c) Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen

Bei Männern mit URS ist wie auch bei Frauen mit FMS eine geringere Sensibilisierung ( $\Delta S_{\text{slope}}$ ) bei Personen mit starker Ausprägung katastrophisierender Gedanken (FSS, Flor et al. 1993) im Vergleich zu Personen mit wenig katastrophisierenden Gedanken zu beobachten ( $r_s = -0.656$ , Abbildung 64, Tabelle 81).



a)

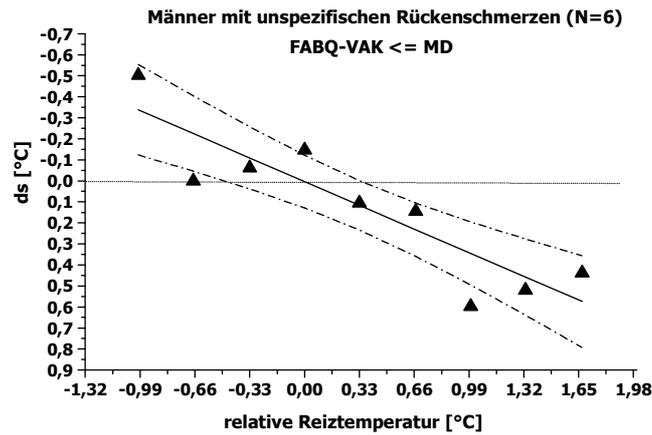


b)

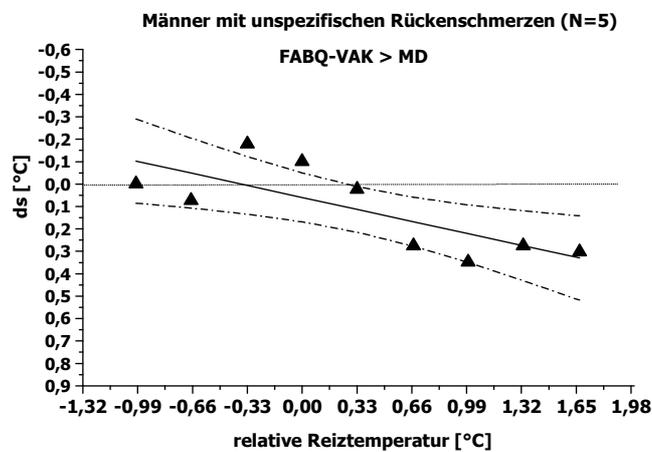
**Abbildung 64:** Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur für Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M) getrennt nach der Ausprägung auf der Skala „Katastrophisieren“ des FSS (Flor et al. 1993). a) URS-M mit Skalenwerten  $\leq$  MD der Gesamtstichprobe der Männern mit URS; b) URS-M mit Skalenwerten  $>$  MD der Gesamtstichprobe der Männern mit URS. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).

Weiterhin gehen höhere Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>, Pfingsten et al. 1997) mit geringerer Steigung der Sensibilisierungsgeraden und damit geringerer Sensibilisierung bei höherer relativer Reiztemperatur einher ( $\Delta S_{\text{slope}}$ ,  $r_s = -0.629$ , Abbildung 65). Gleichzeitig sind niedrigere phasische Schmerzschwellen ( $PT_{\text{lim}}$ ) mit steigenden Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>, Pfingsten et al. 1997) assoziiert ( $r_s = -0.696$ , Tabelle 81).

Eine hohe Zahl an Arztbesuchen geht bei Männern mit URS mit einem höheren Levelwert des Sensibilisierungsparameters  $\Delta T$  einher ( $r = -0.645$ , Tabelle 81).



a)



b)

Abbildung 65: Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur für Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M) getrennt nach der Ausprägung auf der Skala „Verursachung durch Aktivität“ des FABQ (Pfungsten et al. 1997). a) URS-M mit Skalenwerten  $\leq$  MD der Gesamtstichprobe der Männer mit URS; b) URS-M mit Skalenwerten  $>$  MD der Gesamtstichprobe der Männer mit URS. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).

Der negative Zusammenhang zwischen „Katastrophisieren“ und  $\Delta S_{\text{level}}$  gibt Hinweise auf einen Trend ( $r_s = -0.597$ ). Weiterhin zeigen sich geringere phasische Schmerzschwellen ( $PT_{\text{lim}}$ ) mit steigenden katastrophisierenden Gedanken (FSS, Flor et al. 1993) im Trend ( $r_s = -0.598$ , Tabelle 81).

**Tabelle 81: Spearman Rangkorrelation zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	PT <sub>ton</sub>	PT <sub>adj</sub>	PT <sub>lim</sub>	$\Delta T_{\text{level}}$	$\Delta T_{\text{slope}}$	$\Delta S_{\text{level}}$	$\Delta S_{\text{slope}}$
SI <sub>momentan</sub>	-0.225 (11)	-0.267 (11)	0.258 (11)	-0.037 (11)	-0.108 (11)	-0.164 (11)	-0.037 (11)
SES <sub>Temp</sub>	0.135 (11)	0.245 (11)	0.038 (11)	0.104 (11)	0.500 (11)	0.118 (11)	0.066 (11)
FABQ <sub>VAK</sub>	-0.265 (11)	-0.328 (11)	<b>-0.696 (11)</b>	0.177 (11)	-0.251 (11)	-0.228 (11)	<b>-0.629 (11)</b>
FSS <sub>Katastr.</sub>	-0.210 (11)	-0.383 (11)	-0.598 (11)	0.278 (11)	0.055 (11)	-0.597 (11)	<b>-0.656 (11)</b>
FSS <sub>Konstr.C.</sub>	-0.066 (11)	0.018 (11)	0.428 (11)	-0.397 (11)	0.292 (11)	0.146 (11)	0.105 (11)
PDI	0.139 (10)	0.055 (10)	-0.158 (10)	0.018 (10)	0.139 (10)	-0.394 (10)	-0.248 (10)
Arztbes.	0.347 (11)	0.311 (11)	0.488 (11)	<b>-0.645 (11)</b>	-0.102 (11)	-0.079 (11)	0.381 (11)
MPI <sub>Unterstütz.</sub>	0.183 (11)	0.412 (11)	-0.370 (11)	0.065 (11)	-0.494 (11)	0.143 (11)	-0.046 (11)
CPG	-0.225 (11)	-0.354 (11)	-0.050 (11)	-0.373 (11)	-0.330 (11)	0.076 (11)	-0.316 (11)

Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastr.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient. Angabe Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

#### d) Zusammenfassung der Korrelationsergebnisse

Insgesamt ergeben sich stichprobenspezifische Unterschiede hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Parametern des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens (Tabellen 79-81): Während in den Stichproben „Männer mit URS“ und „Frauen mit FMS“ experimentelle Schmerzmaße hauptsächlich mit den beiden Skalen der kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente des FSS (Flor et al. 1993) und der motivational-affektiven Schmerzkomponente des FABQ (Pfungsten et al. 1997) assoziiert sind, verteilen sich in der Stichprobe der Frauen mit URS statistisch signifikanten Korrelationen auf mehrere Komponenten des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens (siehe auch Anhang 15).

Bei Frauen mit FMS und Männern mit URS gehen hohe katastrophisierende Gedanken eher mit geringerer Sensibilisierung, erfasst über das „bewusste“ sprachgebundene Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$ , einher. Bei Frauen mit URS zeigt sich dagegen hinsichtlich des kognitiven Umgangs mit Schmerzen ein positiver Zusammenhang des konstruktiven Copings mit dem Levelwert des nonverbalen behavioralen Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$ .

Die Korrelationskoeffizienten zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern für die Gesamtstichprobe der Patienten mit URS ohne Berücksichtigung der

Geschlechtszugehörigkeit sind im Vergleich zur geschlechtsspezifischen Analyse deutlich verändert (Anhang 15). Lediglich drei statistisch signifikante Korrelationen können für diese Stichprobe ermittelt werden (Anhang 15). Das Ergebnis stützt die für die folgenden Auswertungen getroffene Entscheidung der Autorin, trotz geringer Stichprobengröße die geschlechtsspezifische Datenanalyse fortzusetzen.

#### **7.4.2 Vorhersage experimenteller durch klinische Schmerzmaße**

Die Reihenfolge der Aufnahme in das hierarchische Regressionsmodell richtet sich nach der „Nähe“ der klinischen Schmerzmaße zum Schmerzgeschehen (Prädiktorenreihenfolge siehe Kapitel 4.6.3). Auf Basis der in den vorangegangenen Abschnitten vorgestellten Korrelationsmuster zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern erfolgt eine Ableitung des Prädiktorensatzes klinischer Schmerzmaße, die für die Vorhersage der Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens herangezogen werden.

##### **a) Modellanalyse bei Frauen mit Fibromyalgie**

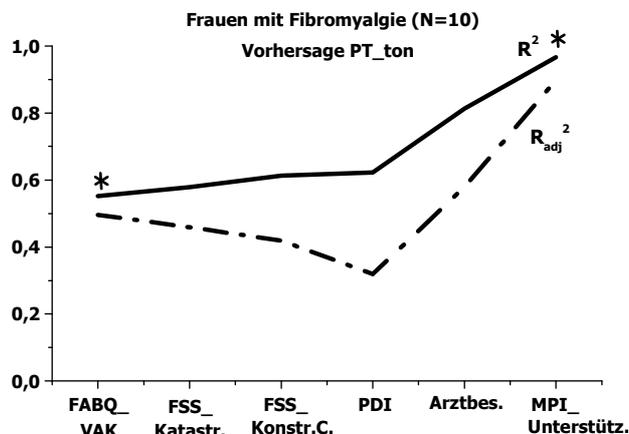
Aufgrund der geringen Stichprobengröße wird das Vorhersagemodell für Frauen mit FMS auf Basis der in Tabelle 79 dargestellten Korrelationsergebnissen um zwei Prädiktoren reduziert: Nicht berücksichtigt werden die beiden Variablen der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente, „SI<sub>momentan</sub>“ und „SES<sub>Temp.</sub>“, da für beide keine statistisch bedeutsamen Korrelationen ( $p \leq 0.05$ ) mit Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens ermittelt wurden (siehe Tabelle 79).

In der Stichprobe der weiblichen Patienten mit FMS werden bei insgesamt fünf hierarchischen Regressionsmodellen Determinationskoeffizienten von  $R_{adj}^2 > 0.3$  erreicht (Tabelle 82, Auswahl Gleichungen mit  $R_{adj}^2 > 0.3$ , Gesamtübersicht Anhang 16). Dabei ist der Anteil aufgeklärter Varianz bei den beiden Kriterien „PT<sub>ton</sub>“ und „PT<sub>adj</sub>“ mit  $R_{adj}^2 \geq 89.9\%$  bzw.  $R_{adj}^2 = 89.2\%$  am höchsten (Tabelle 82, Abbildung 66). Bei beiden Modellvorhersagen leisten die „Fear-Avoidance Beliefs“ (FABQ<sub>VAK</sub>) und die „wahrgenommene Unterstützung“ (MPI<sub>Unterstütz.</sub>) einen statistisch signifikanten Vorhersagebeitrag an der Varianz des Kriteriums ( $p \leq 0.05$ ).

**Tabelle 82: Hierarchisches Regressionsmodell zur Vorhersage der Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens durch klinische Schmerzmaße in der Stichprobe der Frauen mit Fibromyalgie.**

Frauen mit FMS	Lineare Regressionsgleichung	F-Wert, $R^2$ , $R_{adj}^2$
(N= 10)	$PT_{ton} = 0.203 * FABQ_{VAK} + 0.147 * FSS_{Katastr.} + 0.937 * FSS_{Konstr.C.} + 0.283 * PDI - 0.044 * Arztbes. - 2.950 * MPI_{Unterstütz.} + 10.881$	F= 13.439 $R^2 = 0.966$ $R_{adj}^2 = 0.898$
(N= 10)	$PT_{adj} = 0.201 * FABQ_{VAK} + 0.168 * FSS_{Katastr.} + 1.021 * FSS_{Konstr.C.} + 0.304 * PDI - 0.041 * Arztbes. - 3.195 * MPI_{Unterstütz.} + 8.085$	F= 14.398 $R^2 = 0.964$ $R_{adj}^2 = 0.892$
(N= 10)	$\Delta T_{slope} = 0.024 * FABQ_{VAK} + 0.027 * FSS_{Katastr.} + 0.024 * FSS_{Konstr.C.} - 0.002 * PDI + 0.003 * Arztbes. - 0.053 * MPI_{Unterstütz.} - 1.488$	F= 0.084 $R^2 = 0.830$ $R_{adj}^2 = 0.489$
(N= 9)	$\Delta S_{level} = 0.006 * FABQ_{VAK} - 0.008 * FSS_{Katastr.} + 0.003 * FSS_{Konstr.C.} - 0.001 * PDI + 0.001 * Arztbes. + 0.059 * MPI_{Unterstütz.} + 0.003$	F= 0.310 $R^2 = 0.936$ $R_{adj}^2 = 0.744$
(N= 9)	$\Delta S_{slope} = - 0.007 * FABQ_{VAK} - 0.026 * FSS_{Katastr.} - 0.035 * FSS_{Konstr.C.} - 0.007 * PDI - 0.006 * Arztbes. + 0.163 * MPI_{Unterstütz.} + 1.700$	F= 0.584 $R^2 = 0.865$ $R_{adj}^2 = 0.461$

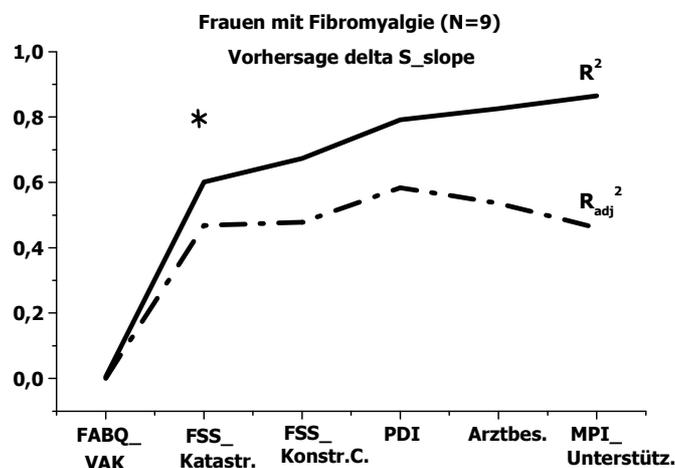
Abk./Quellen: N= Stichprobengröße des Regressionsmodells,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; FMS= Fibromyalgiesyndrom; FABQ<sub>VAK</sub>= Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastr.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{slope}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{slope}$ = Steigungsgradient. Schmerzmodelle mit adjustiertem  $R_{adj}^2 \geq 0.30$ ; Prädiktoren mit  $p \leq 0.05$  sind fett gedruckt bzw.  $p \leq 0.1$  sind fett und kursiv gedruckt; angegeben sind der F-Wert,  $R^2$  sowie  $R_{adj}^2$ .



**Abbildung 66: Vorhersage des Kriteriums tonische Schmerzschwelle (PT<sub>ton</sub>) über hierarchische Regressionsanalyse bei Frauen mit Fibromyalgie; \*= inkrementeller Varianzbeitrag mit  $p \leq 0.05$ .**

Abk.: N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; weitere Erläuterung zu Abkürzungen der Prädiktoren s. Tabelle 78.

Das Levelmaß des Sensibilisierungsgradienten  $\Delta S$  wird zu 74.4% durch das ausgewählte Set an Prädiktoren vorhergesagt. Statistisch bedeutsam wird in diesem Modell der Vorhersagebeitrag der Variablen „Katastrophisieren“ ( $FSS_{\text{Katastr.}}$ ). Für den Prädiktor „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (PDI) ergeben sich Hinweise auf einen Trend. Bei der Vorhersage der Steigungsparameter von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  wird ein Determinationskoeffizient von 48.9% für  $\Delta T_{\text{slope}}$  und von 46.1% für  $\Delta S_{\text{slope}}$  (Tabelle 82, Abbildung 67) erreicht. Für die Vorhersage des ersten Kriteriums  $\Delta T_{\text{slope}}$  ergeben sich hinsichtlich des Vorhersagebeitrags der beiden Prädiktoren „Katastrophisieren“ ( $FSS_{\text{Katastr.}}$ ) und „konstruktives Coping“ ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ ) Hinweise auf einen Trend. Bei der Vorhersage von  $\Delta S_{\text{slope}}$  hat die Variable „Katastrophisieren“ ( $FSS_{\text{Katastr.}}$ ) einen statistisch signifikanten Anteil an der Varianzaufklärung des Kriteriums.



**Abbildung 67: Vorhersage des Kriteriums  $\Delta S_{\text{slope}}$  über hierarchische Regressionsanalyse bei Frauen mit Fibromyalgie. \*= inkrementeller Varianzbeitrag mit  $p \leq 0,05$ .**

Abk.: N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R^2_{\text{adj}}$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; weitere Erläuterung zu Abkürzungen der Prädiktoren s. Tabelle 78.

## b) Modellanalyse bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen

### Gesamtstichprobe

In der Stichprobe der Patienten mit URS kann die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) durch das gewählte Prädiktorenmodell mit einem adjustierten  $R^2$  von 55.5% vorhergesagt werden (Tabelle 83, Auswahl Gleichungen mit  $R^2_{\text{adj}} > 0,3$ ). Insbesondere die motivational-affektive Schmerzkomponente „Fear-Avoidance Beliefs“ ( $FABQ_{\text{VAK}}$ ) klärt über 26.2% der Varianz an der Schmerzschwelle auf. Weitere 16% der Varianz können durch Aufnahme der Variable „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (PDI) an der phasischen Schmerzschwelle  $PT_{\text{lim}}$  aufgeklärt werden. Die „Zahl der Arztbesuche“ (Arztbes.) als motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente trägt nochmals mit ca. 15% zur Varianzaufklärung bei. Die beiden zuletzt genannten Prädiktoren gehen dabei mit positiven Regressionsgewichten in die

Vorhersagegleichung ein, wohingegen höhere Fear-Avoidance Beliefs mit niedrigeren Schwellen einhergehen (Tabelle 83).

**Regressionsmodelle getrennt nach Geschlecht**

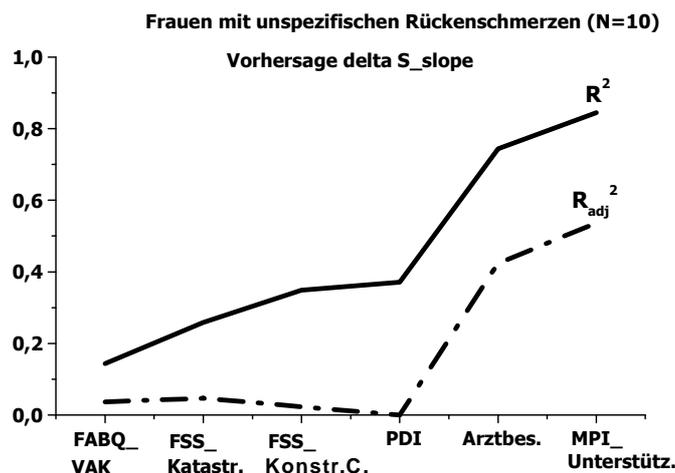
Aufgrund der geringen Stichprobengröße bei der geschlechtsspezifischen Analyse der Vorhersagemodelle wird die Zahl der Prädiktoren auch für Männer und Frauen mit URS von acht auf sechs reduziert, um die Stabilität der Modelle zu erhöhen. Dabei werden die beiden Variablen der sensorisch-diskriminativen Schmerzempfindung nicht mehr im hierarchischen Regressionsmodell berücksichtigt, da keine der beiden Prädiktoren einen statistisch bedeutsamen inkrementellen Anteil an den Kriterien vorhersagen (Anhang 16).

**Tabelle 83: Hierarchisches Regressionsmodell zur Vorhersage der experimenteller Schmerzmaße durch klinische Schmerzparameter bei Patienten mit URS (Gesamtstichprobe und getrennt nach Geschlecht).**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F-Wert, <b>R<sup>2</sup>, R<sub>adj</sub><sup>2</sup></b>
<b>URS (N= 20)</b>	$PT_{lim} = -0.160 * SI_{momentan} - 0.022 * SES_{Temp} - \mathbf{0.154 * FABQ_{VAK}} - 0.057 * FSS_{Katastroph.} + 0.018 * FSS_{Konstr.C.} + \mathbf{0.043 * PDI} + \mathbf{0.099 * Arztbes.} - 0.133 * MPI_{Unterstütz.} + 49.397$	F= 0.328 R <sup>2</sup> = 0.742 R <sub>adj</sub> <sup>2</sup> = 0.555
<b>URS - Männer (N= 10)</b>	$PT_{lim} = \mathbf{-0.199 * FABQ_{VAK}} - 0.082 * FSS_{Katastroph.} + \mathbf{0.103 * FSS_{Konstr.C.}} + \mathbf{0.040 * PDI} - 0.017 * Arztbes. + 0.019 * MPI_{Unterstütz.} + 47.211$	F= 0.019 R <sup>2</sup> = 0.977 R <sub>adj</sub> <sup>2</sup> = 0.931
	$\Delta S_{level} = 0.007 * FABQ_{VAK} - \mathbf{0.018 * FSS_{Katastroph.}} + 0.009 * FSS_{Konstr.C.} + 0.004 * PDI + 0.002 * Arztbes. + 0.088 * MPI_{Unterstütz.} - 0.439$	F= 3.881 R <sup>2</sup> = 0.846 R <sub>adj</sub> <sup>2</sup> = 0.538
	$\Delta S_{slope} = -0.017 * FABQ_{VAK} - 0.022 * FSS_{Katastroph.} - 0.023 * FSS_{Konstr.C.} + \mathbf{0.017 * PDI} + 0.006 * Arztbes. - 0.015 * MPI_{Unterstütz.} + 1.088$	F= 0.344 R <sup>2</sup> = 0.961 R <sub>adj</sub> <sup>2</sup> = 0.882
<b>URS - Frauen (N= 10)</b>	$\Delta S_{slope} = 0.001 * FABQ_{VAK} + 0.020 * FSS_{Katastroph.} + 0.003 * FSS_{Konstr.C.} - 0.001 * PDI - \mathbf{0.020 * Arztbes.} + 0.064 * MPI_{Unterstütz.} - 0.311$	F= 1.964 R <sup>2</sup> = 0.845 R <sub>adj</sub> <sup>2</sup> = 0.536

Abk./Quellen: N= Stichprobengröße, R<sup>2</sup>= Anteil aufgeklärter Varianz, R<sub>adj</sub><sup>2</sup>= adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; URS= unspezifische Rückenschmerzen. SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear-Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastroph.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992). PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter ΔS: ΔS<sub>level</sub>= y-Achsenabschnitt, ΔS<sub>slope</sub>= Steigungsgradient. Schmerzmodelle mit adjustiertem R<sub>adj</sub><sup>2</sup> ≥ 0.30; Prädiktoren mit p ≤ 0.05 sind fett gedruckt bzw. p ≤ 0.1 sind fett und kursiv gedruckt; angegeben sind der F-Wert, R<sup>2</sup> sowie R<sub>adj</sub><sup>2</sup>.

Der Vergleich der Regressionsmodelle zwischen Frauen und Männern mit URS zeigt, dass die Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens bei Frauen mit URS weniger gut durch Prädiktoren des klinischen Schmerzgeschehens vorhergesagt werden können. Lediglich der Steigungsparameter von  $\Delta S$  kann mit  $R_{adj}^2$  von 0.54 durch das ausgewählte Prädiktorenset vorhergesagt werden. Dabei erreicht keiner der Prädiktoren einen statistisch signifikanten inkrementellen Varianzanteil. Lediglich für die Variable „Zahl der Arztbesuche“ (Arztbes.) ergeben sich Hinweise auf einen Trend (Tabelle 83, Abbildung 68).



**Abbildung 68: Vorhersage des Kriteriums  $\Delta S_{slope}$  über hierarchische Regressionsanalyse in der Stichprobe der Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen. Statistisch signifikante ( $p \leq 0.05$ ) inkrementelle Vorhersagebeiträge einzelner Prädiktoren sind durch \* gekennzeichnet.**

Abk.: N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; weitere Erläuterung zu Abkürzungen der Prädiktoren s. Tabelle 78.

In der männlichen Stichprobe mit URS werden der Steigungs- und Levelwert des Sensibilisierungsparameters  $\Delta S$  zu 88.2% ( $\Delta S_{slope}$ ) bzw. 53.8% ( $\Delta S_{level}$ ) durch den ausgewählten Prädiktorensatz vorhergesagt. In dieser Stichprobe hat bei der Vorhersage von  $\Delta S_{level}$  der Prädiktor „Katastrophisieren“ ( $FSS_{Katastr.}$ ) einen statistisch signifikanten Anteil an der Varianzaufklärung des Kriteriums ( $p \leq 0.05$ ). In der Regressionsgleichung für  $\Delta S_{slope}$  wird der Vorhersagebeitrag des Prädiktors „Beeinträchtigung“ (PDI) mit  $p \leq 0.05$  statistisch signifikant (Abbildung 69).

Die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) wird zu 93.1% ( $R_{adj}^2$ ) von dem ausgewählten Set an Prädiktoren vorhergesagt (Abbildung 70). Statistisch signifikante inkrementelle Vorhersagebeiträge leisten dabei die Variablen „Fear-Avoidance Beliefs“ ( $FABQ_{VAK}$ ) und „konstruktives Coping“ ( $FSS_{Konstr.C.}$ ), wobei der Zusammenhang zur Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  für die Variable „Fear-Avoidance Beliefs“ ( $FABQ_{VAK}$ ) negativ und für den Prädiktor „konstruktives Coping“

( $FSS_{Konstr.C.}$ ) positiv ist. Der inkrementelle Vorhersagebeitrag der Variablen „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (PDI) gibt lediglich Hinweise auf einen Trend.

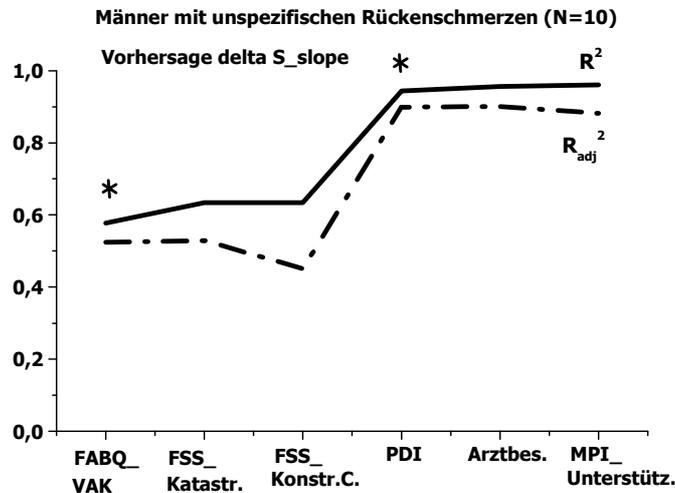


Abbildung 69: Vorhersage des Kriteriums  $\Delta S_{slope}$  über hierarchische Regressionsanalyse in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen. Statistisch signifikante ( $p \leq 0.05$ ) inkrementelle Vorhersagebeiträge einzelner Prädiktoren sind durch \* gekennzeichnet.

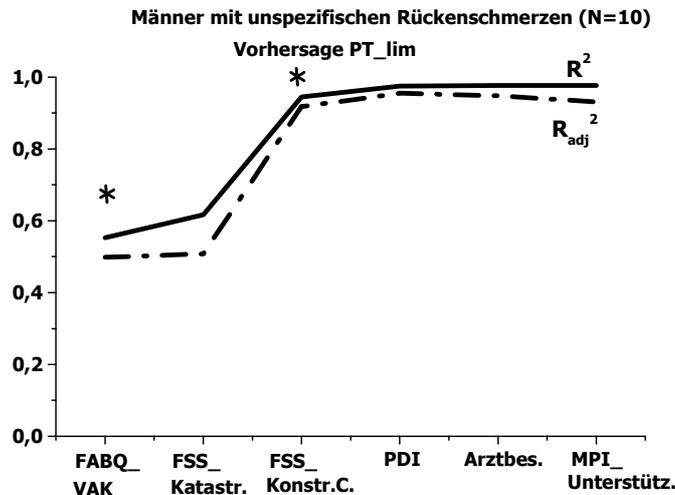


Abbildung 70: Vorhersage des Kriteriums  $PT_{lim}$  über hierarchische Regressionsanalyse in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen. Statistisch signifikante ( $p \leq 0.05$ ) inkrementelle Vorhersagebeiträge einzelner Prädiktoren sind durch \* gekennzeichnet.

Abk. Abbildungen 69 und 70: N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R^2_{adj}$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; weitere Erläuterung zu Abkürzungen der Prädiktoren s. Tabelle 78.

### c) Zusammenfassung der Prädiktionsergebnisse

Der Vergleich der Vorhersagemodelle zwischen den Gruppen zeigt, dass insbesondere das Kriterium „ $\Delta S_{\text{level}}$ “ bei Männern mit URS und Frauen mit FMS bzw. das Kriterium „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “ in allen drei geschlechtsspezifischen Stichproben gut durch die ausgewählten Prädiktoren vorhergesagt werden können, wobei sich der Anteil aufgeklärter Varianz zwischen den Stichproben z.T. deutlich unterscheidet.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Stichproben nach geschlechtsspezifischer Analyse besteht in der Vorhersage der Schmerzschwellen: Während in der Stichprobe der Männer mit URS die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) gut durch die gewählten Prädiktoren vorhergesagt werden kann, lassen sich in der Stichprobe der Frauen mit FMS die tonische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ) und die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) besonders gut durch das Prädiktorenset vorhersagen. Bei Frauen mit URS sind die gewählten Prädiktoren des klinischen Schmerzgeschehens nicht gut zur Vorhersage der drei Schmerzschwellen geeignet.

Weiterhin klären die Prädiktoren in der Stichprobe der Patienten mit URS (unabhängig von der Geschlechtszugehörigkeit) keinen statistisch bedeutsamen Varianzanteil an den beiden Kennwerten des Sensibilisierungsparameters  $\Delta T$  auf.

### 7.4.3 Vorhersage klinischer durch experimentelle Schmerzmaße

Für die Vorhersage klinischer durch experimenteller Schmerzmaße werden als Kriterien der Chronifizierungsgrad nach von Korff et al. (1992, CPG-Grad) und die MPI-Cluster (Turk et al. 1996) herangezogen (siehe Kapitel 4.4.2).

In die hierarchische Diskriminanzfunktion gehen die Prädiktoren dabei in folgender Reihenfolge ein: In den ersten Schritten werden die Parameter der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$  und  $PT_{\text{lim}}$ ) einbezogen, anschließend der Wert der tonischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ). An vierter bis siebter Stelle werden die Parameter des expliziten Empfindungsmaß  $\Delta S$  ( $\Delta S_{\text{level}}$ ,  $\Delta S_{\text{slope}}$ ) und anschließend die beiden Parameter des impliziten nonverbalen Wahrnehmungsurteils  $\Delta T$  ( $\Delta T_{\text{level}}$ ,  $\Delta T_{\text{slope}}$ ) einbezogen.

### a) Determination des Chronic Pain Grade durch experimentelle Schmerzmaße

Bei der Vorhersage des Chronifizierungsgrads (von Korff et al. 1992) durch experimentelle Schmerzparameter können im Rahmen des explorativen Untersuchungsansatz keine Vorhersagemodelle gefunden werden, bei denen der adjustierte Anteil aufgeklärter Varianz 10% überschreitet. Dieses Ergebnis gilt sowohl für die Gesamtstichprobe der Schmerz-

patienten, als auch für die getrennte Betrachtung der beiden Schmerzstichproben (URS und FMS), sowie die Untersuchung der Schmerzstichproben getrennt nach Geschlecht.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße, wird bei der Suche nach dem Modell mit dem besten Prädiktionswert im zweiten Schritt die Anzahl der Prädiktoren reduziert, die Prädiktorenreihenfolge bleibt dabei unverändert. Auf diesem Weg wird in der Stichprobe der Frauen mit URS durch das Prädiktorenset „ $\Delta S_{\text{level}}$ “, „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “, „ $\Delta T_{\text{level}}$ “ und „ $\Delta T_{\text{slope}}$ “ eine Varianzaufklärung am Kriterium von  $R_{\text{adj}}^2 = 0.21$  erreicht. Alle anderen Vorhersagemodelle liegen mit ihrem Anteil aufgeklärter Varianz (adjustiert) unter 10%.

### b) Determination der Cluster des MPI durch experimentelle Schmerzmaße

#### Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten

Bei der Vorhersage der Gruppenzuweisung zu den drei Clustern des MPI (vgl. Turk et al. 1996) durch Variablen des experimentellen Schmerzgeschehens in hierarchischen Diskriminanzanalysen wird in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten ein relativ geringer Varianzanteil von  $R_{\text{adj}}^2 = 0.17$  durch die sieben Prädiktoren aufgeklärt. In diesem Vorhersagemodell wird jeweils der inkrementelle Varianzanteil, der durch die beiden Prädiktoren „ $PT_{\text{ton}}$ “ und „ $\Delta S_{\text{level}}$ “ am Kriterium vorhergesagt wird, mit  $p \leq 0.05$  signifikant (Tabelle 84).

**Tabelle 84: Hierarchische Diskriminanzanalyse zur Vorhersage der Zuordnung zu den MPI-Clustern durch experimentelle Schmerzparameter.**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F-Wert, $R^2$ , $R_{\text{adj}}^2$
<b>Patienten- stichprobe (N= 41)</b>	$MPI\text{-Cluster} = 0.837 * PT_{\text{adj}} - 0.012 * PT_{\text{lim}} - 0.845 * PT_{\text{ton}} - 2.207 * \Delta S_{\text{level}} + 1.063 * \Delta S_{\text{slope}} - 0.373 * \Delta T_{\text{level}} + 0.27 * \Delta T_{\text{slope}} + 2.0$	F= 0.226 $R^2 = 0.315$ $R_{\text{adj}}^2 = 0.17$
<b>URS (N= 26)</b>	$MPI\text{-Cluster} = 0.902 * PT_{\text{adj}} - 0.06 * PT_{\text{lim}} - 1.0 * PT_{\text{ton}} - 3.043 * \Delta S_{\text{level}} + 1.358 * \Delta S_{\text{slope}} - 1.052 * \Delta T_{\text{level}} + 0.89 * \Delta T_{\text{slope}} + 2.00$	F= 1.518 $R^2 = 0.694$ $R_{\text{adj}}^2 = 0.575$
<b>FMS- Frauen (N= 14)</b>	$R_{\text{adj}}^2$ bei allen potentiellen Vorhersagemodellen (mit 7 Prädiktoren und mit reduzierter Prädiktorenzahl) im negativen Bereich.	
<b>URS – Männer (N= 11)</b>	$MPI\text{-Cluster} = 1.625 * PT_{\text{adj}} - 1.903 * PT_{\text{ton}} - 2.720 * \Delta S_{\text{level}} + 0.846 * \Delta S_{\text{slope}} + 1.91$	F= 0.914 $R^2 = 0.864$ $R_{\text{adj}}^2 = 0.773$

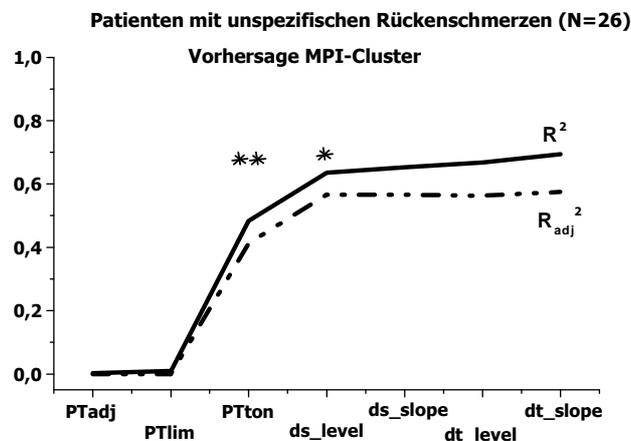
Fortsetzung Tabelle 84:

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F-Wert, $R^2$ , $R_{adj}^2$
URS – Frauen (N= 15)	MPI-Cluster= $1.614*PT_{adj} - 0.188*PT_{lim} - 1.457*PT_{ton} - 1.819*\Delta S_{level} + 2.13$	F= 3.388 $R^2 = 0.610$ $R_{adj}^2 = 0.454$

Abk./Quellen: URS= unspezifische Rückenschmerzen, FMS= Fibromyalgiesyndrom, N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; MPI-Cluster= Clusterzuordnung des Multidimensional Pain Inventory (Turk et al. 1996).  $PT_{ton}$ = tonische Schmerzschwelle,  $PT_{lim}$ = phasische Schmerzschwelle,  $PT_{adj}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{slope}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{slope}$ = Steigungsgradient. Schmerzmodelle mit adjustiertem  $R_{adj}^2 \geq 0.30$ ; Prädiktoren mit  $p \leq 0.05$  sind fett gedruckt bzw.  $p \leq 0.1$  sind fett und kursiv gedruckt; angegeben sind der F-Wert,  $R^2$  sowie  $R_{adj}^2$ .

### Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen

In der Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen steigt der Anteil aufgeklärter Varianz im Vergleich zum Vorhersageergebnis der Gesamt-Patientenstichprobe auf  $R_{adj}^2 = 0.575$  an (siehe Abbildung 71). Auch in diesem Modell erklären die beiden Prädiktoren „ $PT_{ton}$ “ und „ $\Delta S_{level}$ “ einen statistisch signifikanten inkrementellen Anteil am Kriterium auf (Abbildung 71).



**Abbildung 71: Vorhersage der Clusterzuordnung des MPI durch sieben Parameter des experimentellen Schmerzes (PT<sub>adj</sub>, PT<sub>lim</sub>, PT<sub>ton</sub>, ds<sub>level</sub>=  $\Delta S_{level}$ , ds<sub>slope</sub>=  $\Delta S_{slope}$ , dt<sub>level</sub>=  $\Delta T_{level}$ , dt<sub>slope</sub>=  $\Delta T_{slope}$ ) bei Patienten unspezifischen Rückenschmerzen. Statistisch signifikante ( $p \leq 0.05$ ) inkrementelle Vorhersagebeiträge einzelner Prädiktoren sind durch \* bzw. für  $p \leq 0.01$  durch \*\* gekennzeichnet.**

Abk.: N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; weitere Erläuterung zu Abkürzungen der Prädiktoren s. Tabelle 78.

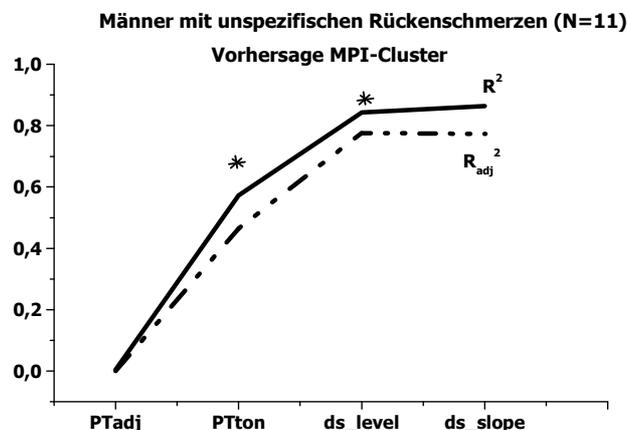
### Patienten mit Fibromyalgie

Bei Frauen mit FMS kann kein Prädiktionsmodell gefunden werden, bei dem der aufgeklärte Varianzanteil am Kriterium 0% (adjustiert) überschreitet (Tabelle 84).

### Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen getrennt nach Geschlecht

Eine geschlechtsspezifische Vorhersage der Zuordnung zu den MPI-Clustern bei Patienten mit Rückenschmerzen zeigt einen besseren Modell-Fit für Männer mit URS ( $R_{adj}^2 = 0.773$ ). Bei Frauen mit URS liegt der Anteil aufgeklärter Varianz am Kriterium bei  $R_{adj}^2 = 0.454$ .

Eine Reduktion der Prädiktorenzahl auf vier, ermöglicht dabei in beiden Geschlechtsgruppen den jeweils besten Vorhersagewert. Allerdings unterscheiden sich die Art der Prädiktoren: Während bei Männern mit URS die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ), und die tonische Schmerzschwelle ( $PT_{ton}$ ) sowie der Steigungs- ( $\Delta S_{slope}$ ) als auch Levelwert ( $\Delta S_{level}$ ) von  $\Delta S$  einbezogen werden, wird bei Frauen mit URS die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) anstelle des Steigungsparameters von  $\Delta S$  ( $\Delta S_{slope}$ ) in die Vorhersagegleichung aufgenommen. Insgesamt wird im Vorhersagemodell für Männer mit URS der höchste Anteil aufgeklärter Varianz erreicht (Abbildung 72).



**Abbildung 72: Vorhersage der Clusterzuordnung des MPI durch vier Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens ( $PT_{adj}$ ,  $PT_{ton}$ ,  $ds_{level} = \Delta S_{level}$ ,  $ds_{slope} = \Delta S_{slope}$ ) in der Stichprobe der Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk.: N= Stichprobengröße,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz; weitere Erläuterung zu Abkürzungen der Prädiktoren s. Tabelle 78.

## **8 Ergebnisteil IV: Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter**

Im vorliegenden Kapitel wird eine Analyse der Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Aspekte somatischer und psychischer Komorbidität vorgenommen.

Im ersten Schritt werden die Ausprägungen der Komorbiditätsmaße zwischen den Stichproben verglichen. Daran schließt sich die Untersuchung der Zusammenhänge jeweils klinischer und experimenteller Schmerzmaße mit Komorbiditätsparametern an. Abschließend werden Beeinflussungen der Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße durch Komorbiditätsparameter im Sinne von Mediatoreffekten untersucht.

### **8.1 Somatische und psychische Komorbidität – Ausprägung in den Stichproben**

Aufgrund der geschlechtsspezifischen Besonderheiten in den Schmerzstichproben (siehe Ergebniskapitel III), werden die Vergleiche der Angaben somatischer und psychischer Komorbidität zwischen den Stichproben getrennt nach Geschlecht vorgenommen.

#### **8.1.1 Somatische Komorbidität**

Die Parameter somatischer Komorbidität umfassen Angaben zu allgemeinen Körperbeschwerden, Magen-Darmbeschwerden bzw. dem Irritable Bowel Syndrome sowie zum allgemeinen körperlichen Gesundheitszustand (siehe Kapitel 4.4.4).

##### **8.1.1.1 Allgemeine Körperbeschwerden**

Angaben zu allgemeinen Körperbeschwerden werden in der vorliegenden Arbeit über die Skalen des Giessener Beschwerdeboogens (Brähler & Scheer 1995) erfasst (siehe Kapitel 4.4.4).

###### **a) Skala „Herzbeschwerden“**

Den höchsten Prozentrang von 75.0 (N= 18, IQA= 22.0) auf der Skala „Herzbeschwerden“ erreichen Frauen mit FMS. Eine etwas geringere Beschwerdelast berichten Männer mit URS (MD= 61.0, IQA= 33.0, siehe Tabelle 85).

Den dritthöchsten Wert von 59.0 (IQA= 33.5) erreichen Frauen mit URS. Die beiden niedrigsten Prozentränge werden bei Frauen (MD= 36.0, IQA= 19.0) und Männern ohne Schmerzen (MD= 32.0, IQA= 17.0, siehe Tabelle 85) ermittelt.

**Tabelle 85: Skala „Herzbeschwerden“ des Giessener Beschwerdebogens (Brähler & Scheer 1995) – deskriptive Analyse in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

	Gruppe	N	MD	IQA
Skala Herzbeschwerden des GBB	URS – M	11	61.00	33.0
	URS – F	16	59.00	33.5
	FMS – M	1	49.0	-
	FMS – F	18	75.0	22.0
	KON – M	11	32.0	17.0
	KON – F	8	36.00	19.0

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, GBB= Giessener Beschwerdebogen.

Die statistische Signifikanzprüfung des Gesamtunterschieds zwischen allen Stichproben ergibt einen höchst signifikanten Wert von  $p=0.00$  ( $\chi^2= 28.57$ ,  $df= 4$ , Kruskal-Wallis Test). Auffällig bei der Einzelkontrastprüfung ist, dass sich die Werte der Frauen ohne Schmerzen von allen drei Patientenstichproben signifikant unterscheiden (Mann-Whitney U-Test, Tabelle 86). Dagegen wird der Unterschied zwischen Frauen mit URS und Männern ohne Schmerzen ebenso wie der Vergleich der Herzbeschwerden zwischen Männern mit URS und Frauen mit FMS nichts signifikant. Bei allen statistisch signifikanten Einzelkontrasten wird eine sehr große Effektstärke ermittelt (Cohen 1988, Tabelle 86).

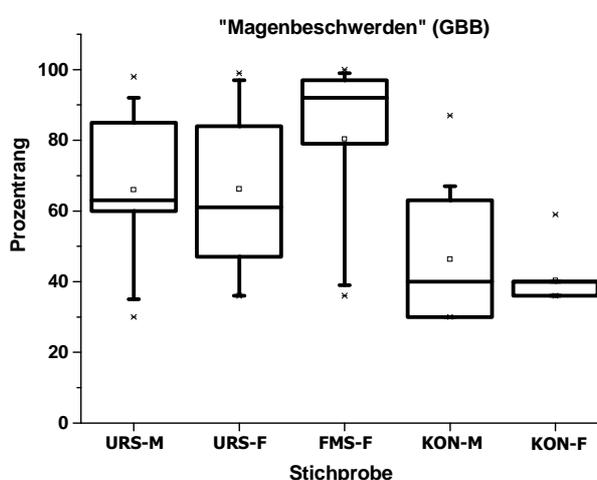
**Tabelle 86: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  für die Skala „Herzbeschwerden“ des GBB (Brähler & Scheer 1995).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
URS – F vs. FMS – F	8.23	1	0.00	1.1
KON – M vs. URS – M	9.53	1	0.00	1.5
KON – M vs. FMS – F	14.40	1	0.00	2.3
KON – F vs. URS – F	4.77	1	0.03	1.2
KON – F vs. URS – M	11.56		0.00	2.1
KON – F vs. FMS – F	15.42	1	0.00	3.1

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $p$ = Signifikanzniveau,  $df$ = Freiheitsgrad,  $d$ = Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

## b) Skala „Magenbeschwerden“

Den höchsten Prozentrang auf der Skala „Magenbeschwerden“ erreichen Frauen mit Fibromyalgie (N= 18, MD= 90.0, IQA= 23.96, Tabelle 87, Abbildung 70). Dieser Wert liegt in einem kritischen pathologischen Bereich. Die Angaben zu Symptomen von Magenschmerzen der Patienten mit URS liegen für beide Geschlechtsgruppen auf etwa vergleichbarem Niveau, jedoch deutlich unter den Werten der Frauen mit FMS (Tabelle 87). Ebenfalls miteinander vergleichbar, aber deutlich unter dem Niveau der beiden Schmerzstichproben liegen die Prozenträge der gesunden Kontrollpersonen mit einem Wert von 40.0 bei Männern (IQA= 33.0) bzw. 38.0 bei Frauen (IQA= 4.0).



**Abbildung 73:** Prozenträge der Skala „Magenbeschwerden“ des GBB (Brähler & Scheer 1995) in den Stichproben: Männer und Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M: N= 11, URS-F: N= 16), Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F: N= 18), Männer und Frauen ohne Schmerzen (KON-M: N= 11, KON-F: N= 8).

**Tabelle 87:** Skala „Magenbeschwerden“ des Giessener Beschwerdebogens (Brähler & Scheer 1995) – deskriptive Analyse in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.

	Gruppe	N	MD	IQA
Skala Magenbeschwerden des GBB	URS – M	11	63.00	39.0
	URS – F	16	60.50	42.5
	FMS – M	1	71.00	-
	FMS – F	18	90.00	18.0
	KON – M	11	40.00	33.0
	KON – F	8	38.00	4.0

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, GBB= Giessener Beschwerdebogen.

Der Overall-Test über alle Stichproben wird mit  $p= 0.00$  ( $\text{Chi}^2= 19.35$ ,  $\text{DF}= 4$ ) hoch signifikant. In den Post-hoc Tests unterscheiden sich Frauen ohne Schmerzen in den Angaben ihrer Magenbeschwerden signifikant von den drei Patientengruppen (Tabelle 88). In der Stichprobe der Männer ohne Schmerzen zeigt sich das gleiche Ergebnisbild, mit der Ausnahme, dass der Vergleich zu Männern mit URS mit  $p= 0.06$  lediglich auf einen Trend hindeutet (Effektstärke im mittleren Bereich, Tabelle 88). Gleiches gilt für die Vergleiche zwischen Frauen mit FMS und Patienten mit Rückenschmerzen (Frauen und Männern). Die jeweiligen Geschlechtsgruppen innerhalb einer Stichprobe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 88).

**Tabelle 88: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  für die Skala „Magenbeschwerden“ des GBB (Brähler & Scheer 1995).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
URS-F vs. FMS-F	3.37	1	0.07	0.6
URS-M vs. FMS-F	3.49	1	0.06	0.6
KON-M vs. URS-F	4.85	1	0.03	0.9
KON-M vs. URS-M	3.55	1	0.06	0.9
KON-M vs. FMS-F	10.68	1	0.00	1.5
KON-F vs. URS-F	6.66	1	0.01	1.3
KON-F vs. URS-M	5.04	1	0.02	1.4
KON-F vs. FMS-F	9.64	1	0.00	1.9

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, p= Signifikanzniveau, df= Freiheitsgrad, GBB= Giessener Beschwerdebogen, d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

### c) Skala „Erschöpfungsneigung“

Die Angaben auf der Skala „Erschöpfungsneigung“ des Giessener Beschwerdebogens (Brähler & Scheer 1995) liegen bei Frauen mit FMS mit einem Wert von 96.50 (IQA= 6.0) in einem sehr hohen pathologischen Bereich (Abbildung 74, Tabelle 89).

Dieser Prozentrang liegt deutlich über dem der Frauen mit URS (MD= 83.5, IQA= 61.0) und dem der Männer mit URS (MD= 75.0, IQA= 47.0). Die Angaben der Frauen ohne Schmerzen sind dem unterdurchschnittlichen Bereich zuzuordnen (MD= 18.0, IQA= 23.5, Tabelle 89, Abbildung 74).

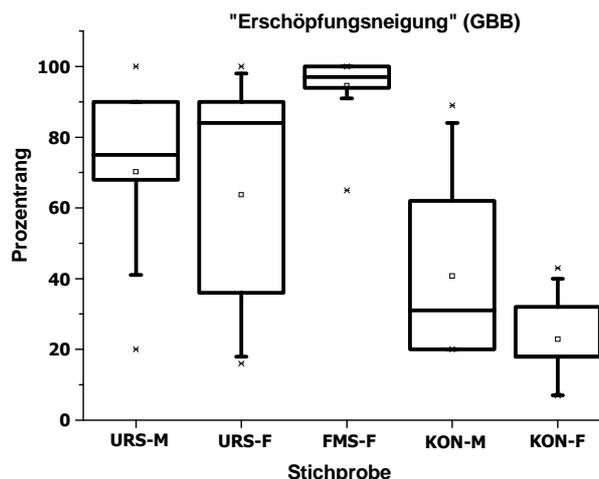


Abbildung 74: Prozenträge der Skala „Erschöpfungsneigung“ des GBB (Brähler & Scheer 1995) in den Stichproben: Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M: N= 11), Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F: N= 16), Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F: N= 18), Männer ohne Schmerzen (KON-M: N= 11) und Frauen ohne Schmerzen (KON-F: N= 8).

Tabelle 89: Skala „Erschöpfungsneigung“ des Giessener Beschwerdeboogens (Brähler & Scheer 1995) – deskriptive Analyse in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.

	Gruppe	N	MD	IQA
Skala Erschöpfungsneigung des GBB	URS-M	11	75.00	47.0
	URS-F	16	83.50	61.0
	FMS-M	1	94.0	-
	FMS-F	18	96.50	6.0
	KON-M	11	31.00	42.0
	KON-F	8	18.00	23.5

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, GBB= Giessener Beschwerdebogen.

Der Overall-Test wird mit  $p= 0.00$  höchst signifikant ( $\text{Chi}^2= 35.51$ ,  $\text{DF}= 4$ ). Einzelkontrastvergleiche weisen statistisch höchst signifikante Unterschiede zwischen Frauen ohne Schmerzen und den anderen Stichproben auf (Tabelle 90). Für die Angaben der Erschöpfungsneigung“ der Männer ohne Schmerzen zeigen sich im Post-hoc Test signifikante Unterschiede im Vergleich zur Stichprobe der Männer mit URS und der Frauen mit FMS (Tabelle 90). Ebenfalls signifikant werden die Post-hoc Tests zwischen Frauen mit FMS und Patienten mit URS (sowohl Männer als auch Frauen).

**Tabelle 90: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  für die Skala „Erschöpfungsneigung“ des GBB (Brähler & Scheer 1995).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
URS-F vs. FMS-F	11.98	1	0.00	1.3
URS-M vs. FMS-F	11.15	1	0.00	1.5
KON-M vs. URS-M	6.21	1	0.01	1.1
KON-M vs. FMS-F	18.80	1	0.00	3.1
KON-F vs. URS-F	6.67	1	0.01	1.5
KON-F vs. URS-M	10.70	1	0.00	2.2
KON-F vs. FMS-F	16.35	1	0.00	6.9
KON-F vs. KON-M	4.02	1	0.02	0.8

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, p= Signifikanzniveau, df= Freiheitsgrad, GBB= Giessener Beschwerdebogen, d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

#### d) Skala „Gliederschmerzen“

Die Stichproben der Schmerzpatienten liegen hinsichtlich der Angaben zu „Gliederschmerzen“ mit einem Prozentrang von >80 im überdurchschnittlichen Bereich (Tabelle 91). Frauen mit FMS erreichen im Vergleich zu Patienten mit URS den höchsten Prozentrang von 96.0 (IQA= 12.0, Tabelle 91). Die Berichte von „Gliederschmerzen“ in der gesunden Kontrollstichprobe liegen mit einem Wert von 31.0 im durchschnittlichen (Männer, IQA= 26.0) bzw. bei Frauen mit 13.5 (IQA= 7.5) im unterdurchschnittlichen Bereich (Tabelle 91). (Besonders hoch sind die Angaben zu Gliederschmerzen des männlichen Teilnehmers mit Fibromyalgie).

**Tabelle 91: Skala „Gliederschmerzen“ des Giessener Beschwerdebogens (Brähler & Scheer 1995) – deskriptive Analyse in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

	Gruppe	N	MD	IQA
Skala Gliederschmerzen des GBB	URS – M	11	82.00	19.0
	URS – F	16	87.00	24.5
	FMS – M	1	100.00	-
	FMS – F	18	96.00	12.0
	KON – M	11	31.00	26.0
	KON – F	8	13.50	7.5

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, GBB= Giessener Beschwerdebogen.

Der Kruskal-Wallis Test über alle Stichproben wird mit  $p= 0.00$  ( $\text{Chi}^2= 40.02$ ,  $\text{df}= 4$ ) statistisch höchst signifikant. Auf Ebene der Einzelkontraste unterscheiden sich die Angaben der Frauen und Männer der Kontrollstichprobe statistisch höchst signifikant von den Schmerzstichproben (Tabelle 92). Zusätzlich wird der Unterschied zwischen der männlichen und weiblichen Kontrollstichprobe signifikant. Die Post-hoc Tests der Frauen und Männer mit URS im Vergleich zu Frauen mit FMS geben Hinweise auf einen Trend (Tabelle 92).

**Tabelle 92: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  für die Skala „Gliederschmerzen“ des GBB (Brähler & Scheer 1995).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
URS – F vs. FMS – F	2.88	1	0.09	0.4
URS – M vs. FMS – F	3.17	1	0.07	0.3
KON – M vs. URS – F	17.07	1	0.00	2.9
KON – M vs. URS – M	18.87	1	0.00	4.1
KON – M vs. FMS – F	18.12	1	0.00	3.4
KON – F vs. URS – F	14.52	1	0.00	3.9
KON – F vs. URS – M	13.32	1	0.00	5.6
KON – F vs. FMS – F	15.21	1	0.00	4.5
KON – F vs. KON – M	7.97	1	0.00	1.3

*Abk.:* FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, p= Signifikanzniveau, df= Freiheitsgrad, GBB= Giessener Beschwerdebogen, d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

#### e) Gesamtskala des Giessener Beschwerdebogens: „Gesamtbeschwerdedruck“

Der „Gesamtbeschwerdedruck“ ist in der Stichprobe der Frauen mit FMS am höchsten ausgeprägt (MD= 96.0, IQA= 16.0). Männer und Frauen mit URS liegen mit einem Wert von 76 bzw. 66 jeweils im durchschnittlichen Bereich (Tabelle 93, Abbildung 75). Das Niveau des Gesamtbeschwerdedrucks bei Männern und Frauen ohne Schmerzen ist jeweils gemessen an der gesunden Normstichprobe als durchschnittlich (KON-M: MD= 21, IQA= 39) bzw. unterdurchschnittlich zu bewerten (KON-F: MD= 4, IQA= 9.5, Abbildung 75).

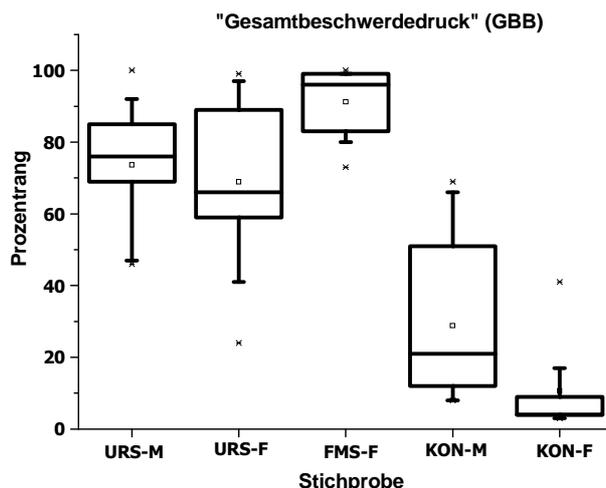


Abbildung 75: Prozenträge der Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ des GBB (Brähler & Scheer 1995) in den Stichproben: Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M: N= 11), Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F: N= 16), Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F: N= 18), Männer ohne Schmerzen (KON-M: N= 11) und Frauen ohne Schmerzen (KON-F: N= 8).

Tabelle 93: „Gesamtbeschwerdedruck“ des Giessener Beschwerdebogens (Brähler & Scheer 1995) – deskriptive Analyse in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.

	Gruppe	N	MD	IQA
Skala Gesamtbeschwerdedruck des GBB	URS – M	11	76.00	28.0
	URS – F	16	66.00	38.0
	FMS – M	1	95.00	-
	FMS – F	18	96.00	16.0
	KON – M	11	21.00	39.0
	KON – F	8	4.00	9.5

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, GBB= Giessener Beschwerdebogen.

Die Überprüfung des statistischen Signifikanzniveaus über alle Stichproben im Overall-Test wird mit  $p= 0.00$  statistisch signifikant ( $\chi^2= 41.45$ ,  $df= 4$ ). Der Gesamtbeschwerdedruck der männlichen und weiblichen Kontrollstichprobe unterscheidet sich im Post-hoc Test statistisch auf höchst signifikantem Niveau jeweils von den Angaben der Schmerzpatienten (Tabelle 94). Zusätzlich wird der Unterschied zwischen Frauen und Männern der Kontrollstichprobe statistisch signifikant. Ebenfalls signifikant werden die Vergleiche zwischen Frauen mit URS und Frauen mit FMS und zwischen Männern mit URS und Frauen mit FMS. Die sehr hohen Effektstärken bestätigen die Ergebnisse der Signifikanztestung (Tabelle 94).

**Tabelle 94: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  für den „Gesamtbeschwerdedruck“ des GBB (Brähler & Scheer 1995).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	DF	p	d
URS – F vs. FMS – F	8.74	1	0.00	1.3
URS – M vs. FMS – F	7.19	1	0.01	1.4
KON – M vs. URS – F	10.63	1	0.00	1.7
KON – M vs. URS – M	11.68	1	0.00	2.2
KON – M vs. FMS – F	19.87	1	0.00	4.0
KON – F vs. URS – F	14.23	1	0.00	2.8
KON – F vs. URS – M	13.26	1	0.00	4.0
KON – F vs. FMS – F	16.1	1	0.00	6.5
KON – F vs. KON – M	6.17	1	0.01	0.9

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, p= Signifikanzniveau, df= Freiheitsgrad, GBB= Giessener Beschwerdebogen, d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

### 8.1.1.2 Magen- Darmbeschwerden (Herschbach 1993)

#### a) Vorliegen von Magen- Darmbeschwerden

Bei Frauen mit Fibromyalgie berichten 72.72% der 18 Patienten Schmerzen im Oberbauch (Tabelle 95). In der Stichprobe der Frauen mit Rückenschmerzen geben nur etwa die Hälfte der Patientinnen Schmerzen im Oberbauch an. In den anderen Stichproben treten Oberbauchbeschwerden entweder gar nicht (in beiden Stichproben ohne Schmerzen) bzw. bei lediglich einem Mann mit chronischen Rückenschmerzen auf (Tabelle 95, Abbildung 76).

**Tabelle 95: Häufigkeitsverteilung "Schmerzen im Oberbauch / Magengrube" aus dem Fragebogen für funktionelle Magen-Darmerkrankungen nach Herschbach (1993).**

Stichprobengruppe	Schmerzen im Oberbauch / Magengrube		Gesamt
	Nein [N, %]	Ja [N, %]	
URS-M	10 (15.15)	1 (1.52)	11 (16.67)
URS-F	8 (12.12)	8 (12.12)	16 (24.24)
FMS-M	0	1 (1.52)	1 (1.52)
FMS-F	5 (7.58)	13 (19.70)	18 (27.27)
KON-M	11 (16.67)	0	11 (16.67)
KON-F	9 (13.64)	0	9 (13.64)
<b>Gesamt</b>	43 (65.15)	23 (34.85)	66 (100)

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe.

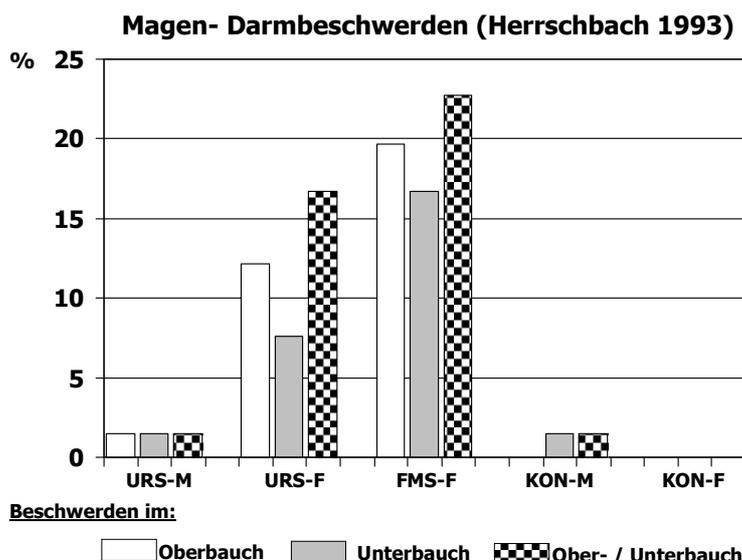
Den höchsten Anteil an Unterbauchbeschwerden mit 16.67% gemessen an der Gesamtzahl der untersuchten Teilnehmer berichten Frauen mit FMS (Tabelle 96, Abbildung 76). Den zweithöchsten Beschwerdeanteil geben Frauen mit URS an (7.58%, Tabelle 96). Bei Männern mit URS und Männern der Kontrollstichprobe kommen diese Beschwerden jeweils nur bei einer Person vor. Frauen ohne Schmerzen sind frei von Unterbauchbeschwerden (Tabelle 96).

**Tabelle 96: Häufigkeitsverteilung "Schmerzen im Unterbauch" aus dem Fragebogen für funktionelle Magen-Darmerkrankungen nach Herschbach (1993).**

Stichprobengruppe	Schmerzen im Unterbauch		Gesamt
	Nein [N, %]	Ja [N, %]	
<b>URS-M</b>	10 (15.15)	1 (1.52)	11 (16.67)
<b>URS-F</b>	11 (16.67)	5 (7.58)	16 (24.25)
<b>FMS-M</b>	1 (1.52)	0	1 (1.52)
<b>FMS-F</b>	7 (10.61)	11 (16.67)	18 (27.27)
<b>KON-M</b>	10 (15.15)	1 (1.52)	11 (16.67)
<b>KON-F</b>	9 (13.64)	0	9 (13.64)
<b>Gesamt</b>	48 (72.73)	18 (27.27)	66 (100)

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe.

Der Vergleich zwischen Ober- und Unterbauchbeschwerden innerhalb der Stichproben zeigt, dass Frauen mit URS etwas seltener an Unterbauch- im Vergleich zu Oberbauchschmerzen leiden; umgekehrt verhält es sich bei Frauen mit FMS (Tabellen 95 und 96, Abbildung 76). Insgesamt haben sechs Patientinnen mit URS keine Bauchbeschwerden; zwei Patientinnen dieser Stichprobe geben beide Schmerzorte an. Ein männlicher Teilnehmer mit URS berichtet von Ober- als auch Unterbauchbeschwerden. Nahezu gleich geblieben ist die Verteilung der Schmerzen im Unterbauch in der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zur Verteilung der Schmerzen im Oberbauch: Außer einem männlichen Teilnehmer berichten alle Probanden weiterhin beschwerdefrei im Hinblick auf Bauchbeschwerden zu sein (Tabellen 95 und 96).



**Abbildung 76: Prozentuale Häufigkeitsverteilung auf die Kategorien: Beschwerden im „Oberbauch“, „Unterbauch“ und „Ober- und / oder Unterbauch“ (Angaben entnommen aus FGID, Herschbach 1993). Die Häufigkeitsangaben werden getrennt für die Stichproben Frauen und Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F: N= 16, URS-M: N= 10), Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F: N= 18) und Frauen und Männer ohne Schmerzen (KON-F: N= 9, KON-M: N= 11) dargestellt.**

Eine Dichotomisierung der Stichproben in die Kategorien Oberbauch und Unterbauchbeschwerden vorhanden vs. nicht vorhanden ergibt folgendes Bild (Tabelle 97): In beiden weiblichen Schmerzstichproben überwiegt die Zahl der Personen mit Ober- und / oder Unterbauchbeschwerden. In den anderen drei Stichproben, Männer mit URS und Männer und Frauen ohne Schmerzen treten Ober- bzw. Unterbauchbeschwerden nicht bzw. lediglich vereinzelt bei jeweils einer Person in beiden männlichen Stichproben auf.

**Tabelle 97: Häufigkeitsverteilung "Schmerzen im Ober und bzw. oder Unterbauch" aus dem Fragebogen für funktionelle Magen-Darmerkrankungen nach Herschbach (1993).**

Stichprobengruppe	Schmerzen im Ober- und / oder Unterbauch		Gesamt
	Nein [N, %]	Ja [N, %]	
<b>URS-M</b>	10 (15.15)	1 (1.52)	11 (16.67)
<b>URS-F</b>	5 (7.58)	11 (16.67)	16 (24.25)
<b>FMS-M</b>	0	1 (1.52)	1 (1.52)
<b>FMS-F</b>	3 (4.55)	15 (22.73)	18 (27.27)
<b>KON-M</b>	10 (15.15)	1 (1.52)	11 (16.67)
<b>KON-F</b>	9 (13.64)	0	9 (13.64)
<b>Gesamt</b>	37 (56.06)	29 (43.94)	66 (100)

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe.

**b) Irritable Bowel Syndrom (IBS) und Reizmagen**

Von den 29 Personen, die entweder Ober- oder Unterbauchbeschwerden bzw. beide Beschwerdebereiche angeben, ergibt sich folgende Verteilung für die Diagnosegruppen Reizmagen und IBS (Herschbach 1993, Tabelle 98, Kriterien siehe Kapitel 4.4.4): Vier von elf Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen erfüllen Ausschlusskriterien für die Diagnose „Reizmagen“, wobei es sich bei den Kriterien um „Milchunverträglichkeit“ (N=2), Magenbeschwerden in Folge einer Magen- Darmgrippe (N= 1) und fehlender Zusammenhang der Beschwerden mit Veränderungen im Stuhlgang (N= 1) handelt. Bei den sieben verbleibenden Patienten kann die Diagnose Reizmagen (N= 4) bzw. IBS (N=3) gestellt werden (Tabelle 98).

Bei Frauen mit FMS erhalten 13 von 15 Patienten die Diagnose Reizmagen bzw. IBS (Tabelle 98). Die beiden Patienten mit FMS, bei denen die Diagnose Reizmagen oder IBS nicht gestellt werden kann, erfüllen das Ausschlusskriterium „Milchunverträglichkeit“ bzw. „Zunahme der Beschwerden durch Milchkonsum“. Der männliche Teilnehmer der Kontrollstichprobe erhält keine Diagnose „IBS/Reizmagen“ (Ausschluss: „Hämorrhoiden“ und „fehlende Zusammenhänge der Beschwerden mit Veränderungen im Stuhlgang“).

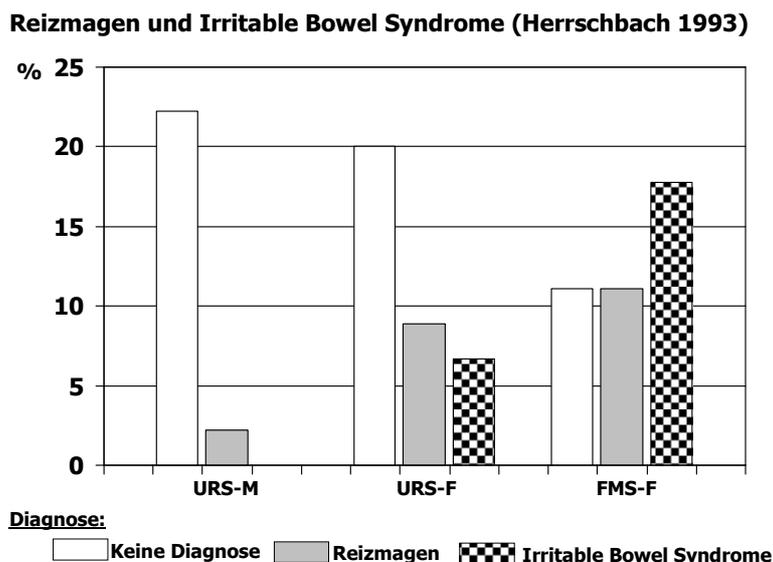
**Tabelle 98: Häufigkeitsverteilung der Diagnosegruppen Reizmagen und IBS aus dem Fragebogen für funktionelle Magen-Darmerkrankungen nach Herschbach bei Personen mit Ober- bzw. Unterbauchbeschwerden (1993).**

Stichprobengruppe	Reizmagen	IBS	Ausschluss-KR erfüllt	Gesamt
URS-M	1 (3.45)	0	0	1 (15.15)
URS-F	4 (13.79)	3 (10.34)	4 (13.79)	11 (37.93)
FMS-M	0	0	1 (3.45)	1 (3.45)
FMS-F	5 (17.24)	8 (27.59)	2 (6.90)	15 (51.72)
KON-M	0	0	1 (3.45)	1 (3.45)
KON-F	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	10 ( 34.48)	11 (37.93 )	8 (27.59)	29 (100)

Abk.: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, IBS= Irritable Bowel Syndrome, KR= Kriterien.

Hinsichtlich der Verteilung der Diagnosegruppen „Reizmagen“ (RM) und „IBS“ fällt auf, dass Frauen mit FMS den insgesamt höchsten Diagnoseanteil mit IBS (17.78%, N= 8) im Vergleich zu den anderen Stichproben aufweisen (Abbildung 77). Die weiteren zehn Patienten dieser Stichprobe verteilen sich auf die beiden Kategorien „keine Diagnose“ (11.11%) und „Reizmagen“ (11.11%).

Bei Frauen mit URS kann bei der Mehrzahl der Personen (N= 9) keine funktionelle Magen-/ Darmsymptomatik diagnostiziert werden. Die verbleibenden sieben Patienten verteilen sich auf die beiden Diagnosegruppen „IBS“ (N= 3, 6.67%) und „Reizmagen“ (N= 4, 8.89%). Bei Männern mit URS wird die Diagnose zur funktionellen Magen-/ Darmerkrankung lediglich bei einer Person mit Reizmagen gestellt. Zehn Personen (22.22%) dieser Stichprobe erfüllen nicht Diagnosekriterien dieser Störungsgruppe.



**Abbildung 77:** Prozentuale Verteilung der Diagnosegruppen „Irritable Bowel Syndrome“ und „Reizmagen“ in den drei Stichproben: URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (N= 10), URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (N= 16) und FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie (N= 18).

Aufgrund der geringen Stichprobengröße werden bei nachfolgenden Analysen die beiden Diagnosegruppen „Reizmagen“ und „IBS“ zu einer Gruppe („RM/IBS“) zusammengefasst.

### 8.1.1.3 Allgemeiner körperlicher Gesundheitszustand

Auf der standardisierten körperlichen Summenskala (Bullinger & Kirchberger 1998, siehe Kapitel 4.4.4) erreichen Frauen mit FMS den niedrigsten Wert und damit die schlechteste körperliche Gesundheit im Vergleich zu den drei anderen Stichproben (MD= 30.67, IQA= 7.64, Tabelle 99). Männer mit URS liegen mit ihren Angaben zur körperlichen Gesundheit leicht über den Werten der zuletzt genannten Gruppe (MD= 33.07, IQA= 12.81, Tabelle 99). Frauen mit URS schätzen ihre körperliche Gesundheit noch etwas besser ein als Männer mit URS (MD= 38.58, IQA= 12.86). Die Angaben zur körperlichen Gesundheit sind bei männlichen und weiblichen Kontrollpersonen vergleichbar, wobei die Skalenausprägung als durchschnittlich zu bewerten ist (KON-M: MD= 56.68, KON-F: MD= 57.65, Tabelle 99).

**Tabelle 99: Deskriptive Statistik der Skala „standardisierte körperliche Summenskala“ des SF-36 (Bullinger & Kirchberger 1998) –Analyse in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

	Gruppe	N	MD	IQA
Standardisierte körperliche Summenskala	URS-M	10	33.07	12.81
	URS-F	15	38.58	12.6
	FMS-M	1	45.49	-
	FMS-F	17	30.67	7.54
	KON-M	10	56.68	13.33
	KON-F	9	57.65	2.71

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Der statistische Vergleich der Angaben zur körperlichen Gesundheit zwischen den fünf Stichproben wird im Overall Test mit  $p=0.00$  höchst signifikant (Kruskal-Wallis:  $\chi^2=41.1$ ,  $df=4$ ).

**Tabelle 100: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  der „standardisierten körperlichen Summenskala“ (SF-36, Bullinger & Kirchberger 1998).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
FMS-F vs. URS-F	4.39	1	0.04	0.9
KON-M vs. URS-F	17.31	1	0.00	3.2
KON-M vs. URS-M	14.29	1	0.00	3.5
KON-M vs. FMS-F	18.21	1	0.00	3.6
KON-F vs. URS-F	16.2	1	0.00	3.4
KON-F vs. URS-M	13.5	1	0.00	3.7
KON-F vs. FMS-F	17.0	1	0.00	3.7

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, df= Freiheitsgrade, p= Signifikanzniveau, d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

Frauen und Männer der Kontrollstichprobe unterscheiden sich statistisch höchst signifikant bei der Einzelkontrastprüfung von den Patientengruppen (Tabelle 100). Dieses Ergebnis spiegelt sich in den sehr hohen Effektstärkemaßen wider. Die Unterschiede der körperlichen Gesundheit zwischen Frauen mit FMS und Frauen mit URS werden auf dem 5%-Niveau signifikant, wobei die Effektstärke als hoch einzustufen ist (Tabelle 100, Cohen 1988).

## 8.1.2 Psychische Komorbidität

Im Rahmen der Erfassung der psychischen Komorbidität werden Angaben zur Depressivität (ADS, Hautzinger & Bailer, 1993) und Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981) sowie zum allgemeinen psychischen Gesundheitszustand erfasst (siehe Kapitel 4.4.5).

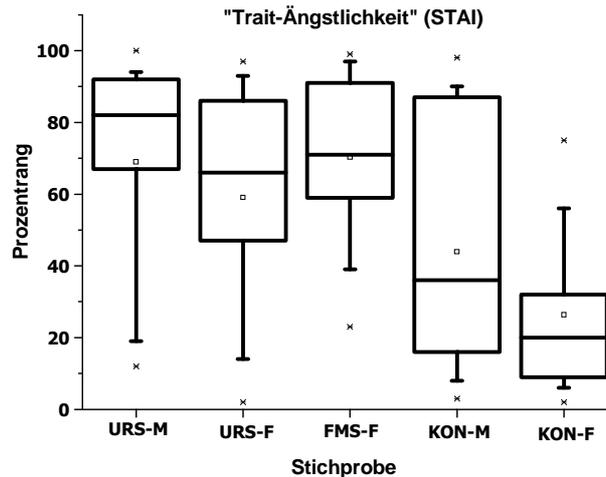
### 8.1.2.1 Ängstlichkeit

Der Prozentrang der Ängstlichkeit ist mit einem Wert von 82 in der Stichprobe der Männer mit URS am höchsten ausgeprägt, wobei die Werte noch dem durchschnittlichen Bereich zuzuordnen sind (Tabelle 101,  $PR \geq 84$ : überdurchschnittlicher Bereich, Abbildung 78). Allerdings muss der hohe IQA von 56 bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden. Etwas darunter liegen die Symptomangaben der Frauen mit FMS (MD= 70, IQA= 32, Tabelle 101).

**Tabelle 101: Ausprägungen von Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981) und Depressivität (ADS, Hautzinger & Bailer 1993) – deskriptive Analyse in den drei Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

	Gruppe	N	MD	IQA
State-Trait-Angstinventar (PR)	URS – M	11	82.00	56.0
	URS – F	15	66.00	46.0
	FMS – M	1	27.00	-
	FMS – F	18	70.00	32.0
	KON – M	11	36.00	75.0
	KON – F	9	20.00	23.0
Allgemeine Depressionsskala (PR)	URS – M	11	88.00	52.0
	URS – F	15	64.00	18.0
	FMS – M	1	20.00	-
	FMS – F	17	75.00	7.0
	KON – M	7	20.00	83.0
	KON – F	9	10.00	15.0

Abk./Quellen: FMS-M= Mann mit Fibromyalgie, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer), STAI= State-Trait Angstinventar (Laux et al. 1981).



**Abbildung 78:** Prozenträge der „Ängstlichkeit“ (STAI-Trait, Laux et al. 1981) in den Stichproben: Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M: N= 11), Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F: N= 15), Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F: N= 18), Männer ohne Schmerzen (KON-M: N= 11) und Frauen ohne Schmerzen (KON-F: N= 9).

Frauen mit URS erreichen bei ihren Angaben im STAI einen Wert von 66 (IQA= 46.0). Beide Angaben, die der Frauen mit FMS und die der Frauen mit URS liegen jeweils im durchschnittlichen Bereich. Männer ohne Schmerzen erreichen bei ihren Ängstlichkeitsangaben einen Wert von 36 und liegen damit im unteren Bereich der Normstichprobe. Auch hier muss bei der Interpretation der hohe IQA von 75 berücksichtigt werden. Frauen ohne Schmerzen erreichen einen Wert von 20 (IQA= 23) und sind damit bezüglich ihrer Trait-Ängstlichkeit im unteren durchschnittlichen Bereich einzuordnen (Tabelle 101, Abbildung 78).

Der Overall-Vergleich der STAI-Prozenträge zwischen den fünf Stichproben wird mit  $p=0.01$  statistisch signifikant (Kruskal-Wallis Test,  $\chi^2=14.05$ ,  $df=4$ ).

Die Vergleiche der Ängstlichkeitswerte zwischen Frauen der Kontrollstichprobe und den drei Patientengruppen werden bei der Einzelkontrastprüfung jeweils mit  $p \leq 0.01$  statistisch signifikant, was sich auch in den hohen Effektstärken widerspiegelt (Tabelle 102). Männer der Kontrollgruppe und Frauen mit FMS unterscheiden sich ebenfalls auf statistisch signifikantem Niveau. Der Vergleich zwischen Männern mit URS und männlichen gesunden Kontrollpersonen gibt Hinweise auf einen bedeutsamen Trend, wobei die Effektstärke noch als mittelmäßig einzustufen ist.

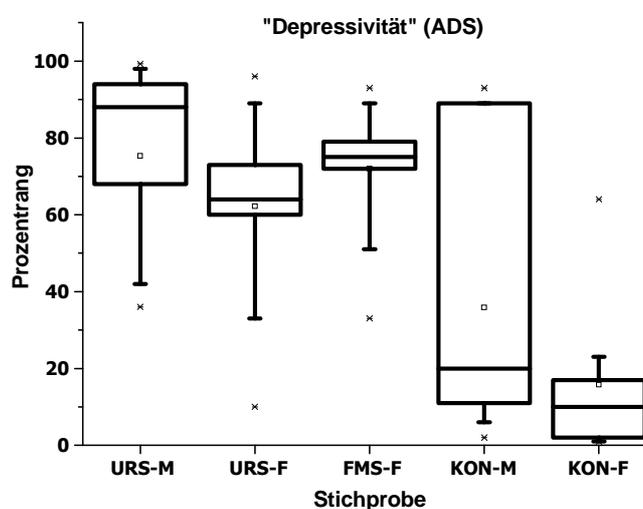
**Tabelle 102: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  zur Ängstlichkeit (STAI).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	DF	p	d
KON-M vs. URS-M	2.82	1	0.09	0.6
KON-M vs. FMS-F	3.73	1	0.05	0.8
KON-F vs. URS-F	5.98	1	0.01	1.2
KON-F vs. URS-M	7.3	1	0.01	1.5
KON-F vs. FMS-F	10.85	1	0.00	1.9

Abk./Quellen: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, p= Signifikanzniveau, df= Freiheitsgrad, STAI= State-Trait Angstinventar (Laux et al. 1981), d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

### 8.1.2.2 Depressivität

Hinsichtlich der Depressivitätssymptome zeigen Männer mit URS mit einem Prozentrang von 88 (IQA= 52.0) die höchsten Ausprägungen im Vergleich zu den anderen Stichproben (Abbildung 79, Tabelle 101). 13 Prozentpunkte darunter liegen die Depressivitätsangaben der Frauen mit FMS (MD= 75.0, IQA= 7.0, Tabelle 101, Abbildung 79).



**Abbildung 79: Prozenträge der „Depressivität“ (ADS, Hautzinger & Bailer 1993) in den Stichproben: Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M: N= 11), Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F: N= 15), Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F: N= 17), Männer ohne Schmerzen (KON-M: N= 7) und Frauen ohne Schmerzen (KON-F: N= 9).**

Frauen mit URS erreichen einen Depressivitätswert von 64.0 (IQA= 18.0). Deutlich unter diesem Wert im unterdurchschnittlichen Bereich liegen die Depressivitätsangaben der Männer

(MD= 20.0, IQA= 83.0) und Frauen ohne Schmerzen (MD= 10.0, IQA= 15.0, Abbildung 79). (Der männliche Teilnehmer mit FMS erreicht einen Depressivitätsscore von 20.00).

Der Vergleich der Depressivitätswerte zwischen den Stichproben im Overall-Test wird mit  $p=0.00$  statistisch höchst signifikant (Kruskal-Wallis Test,  $\chi^2=23.24$ ,  $df=4$ ).

**Tabelle 103: Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p \leq 0.1$  zur Depressivität (ADS, Hautzinger & Bailer 1993).**

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
FMS-F vs. URS-F	3.44	1	0.06	0.5
KON-M vs. URS-M	4.74	1	0.03	1.3
KON-M vs. FMS-F	3.28	1	0.07	1.5
KON-F vs. URS-F	11.21	1	0.00	2.3
KON-F vs. URS-M	12.52	1	0.00	2.7
KON-F vs. FMS-F	15.73	1	0.00	3.2

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe,  $df$ = Freiheitsgrade,  $p$ = Signifikanzniveau,  $d$ = Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

Wie auch bei den Post-hoc Tests (Mann Whitney U-Test) der Paarvergleiche des STAI, ergeben sich für die Ausprägung der Depressivität statistisch höchst signifikante Unterschiede zwischen Frauen der gesunden Kontrollgruppe und den drei Patientenstichproben. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den hohen Effektstärken wider (Tabelle 103). Weiterhin wird der Depressivitätsunterschied zwischen Männern der Kontrollstichprobe und Männern mit URS auf dem 5% Niveau signifikant. Für Vergleiche der ADS-Werte zwischen Frauen mit FMS und gesunden männlichen Kontrollpersonen und zwischen Frauen mit FMS und Frauen mit URS ist mit  $p=0.07$  bzw.  $p=0.06$  ein Trend erkennbar (Tabelle 103). Die Effektgröße ist für diese Vergleiche als hoch (FMS-F vs. KON-M) und mittel (FMS-F vs. URS-F) einzustufen.

Nach Einteilung der jeweiligen Stichproben in hoch und niedrig depressive Personen (kritischer Cut-off Wert > 23 Punkte bei Rohwerten, Hautzinger & Bailer 1993) zeigt sich bei 26.67% der Studienteilnehmern das Überschreiten des kritischen Werts von 23 (Tabelle 104). Bei der Mehrzahl der Personen (73.34%) liegen Angaben der ADS im weniger kritischen Bereich. Den höchsten Prozentsatz an kritischen Werten erreichen 11.67% (sieben) der Frauen mit FMS, gefolgt von 6.67% der Männer mit URS und 5% der Frauen mit URS (Tabelle 104). Bei Frauen der Kontrollgruppe wird der kritische Symptomwert von 23 nicht

überschritten. Bei Männern ohne Schmerzen erreichen zwei von sieben Personen (3.33%) einen Wert, der auf eine akute depressive Symptomatik hindeutet. Der Chi<sup>2</sup>-Test wird auf dem 5%-Niveau signifikant (Chi<sup>2</sup>= 19.27, df= 10), wobei das Ergebnis aufgrund der geringen Zellenbesetzung mit Vorsicht interpretiert werden muss.

**Tabelle 104: Verteilung der Depressionsrohwerte: Dargestellt sind die Kategorien Depressionsscore > 23 und Depressionsscore ≤ 23 (ADS, kritischer Wert nach Hautzinger & Bailer 1993).**

Stichprobe	Depressionsscore > 23	Depressionsscore ≤ 23	Gesamt
	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%)	
FMS – Frauen	7 (11.67)	10 (16.67)	17 (28.33)
FMS – Mann	0 (0)	1 (1.67)	1 (1.67)
URS – Frauen	3 (5)	12 (20)	15 (25)
URS – Männer	4 (6.67)	7 (11.67)	11 (18.33)
KON – Frauen	0 (0)	9 (15)	9 (15)
KON – Männer	2 (3.33)	5 (8.33)	7 (11.67)
Gesamt	16 (26.67)	44 (73.34)	60 (100)

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe.

### 8.1.2.3 Allgemeiner psychischer Gesundheitszustand

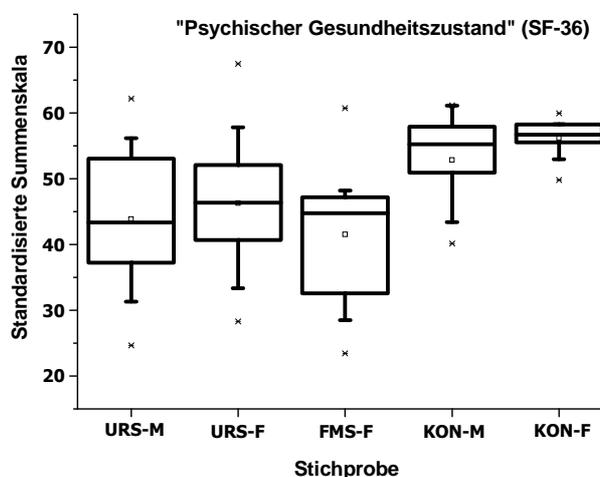
Die Angaben zur psychischen Gesundheit (SF-36, Bullinger & Kirchberger 1998) sind in den Patientenstichproben auf nahezu vergleichbarem Niveau (Tabelle 105).

**Tabelle 105: Deskriptive Statistik der „standardisierten psychische Summenskala“ des SF-36 (Bullinger & Kirchberger 1998) – deskriptive Analyse in den Stichproben getrennt nach Geschlecht.**

	Gruppe	N	MD	IQA
Standardisierte psychische Summenskala	URS–M	10	43.23	15.83
	URS–F	15	46.35	13.21
	FMS–M	1	56.39	-
	FMS–F	17	44.73	14.62
	KON–M	10	53.51	7.0
	KON–F	9	56.72	2.69

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, N= Stichprobengröße, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand.

Männer ohne Schmerzen liegen genauso wie Frauen ohne Schmerzen über diesen Werten (Tabelle 105, siehe Abbildung 80). (Der männliche Teilnehmer mit Fibromyalgie erreicht mit einem Wert von 56.89 den höchsten Wert auf der psychischen Summenskala).



**Abbildung 80:** Standardisierte Summenwerte der „standardisierten psychischen Summenskala“ des SF-36 (Bullinger & Kirchberger 1998) in den Stichproben: Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-M: N= 10), Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen (URS-F: N= 15), Frauen mit Fibromyalgie-syndrom (FMS-F: N= 17), Männer ohne Schmerzen (KON-M: N= 10) und Frauen ohne Schmerzen (KON-F: N= 9).

Der statistische Vergleich der fünf Stichproben berechnet Overall-Test wird mit  $p= 0.00$  höchst signifikant ( $\text{Chi}^2= 17.02$ ,  $\text{df}= 4$ ).

**Tabelle 106:** Übersicht ausgewählter Post-hoc Tests mit  $p\leq 0.1$  „standardisierte psychische Summenskala“ (SF-36, Bullinger & Kirchberger 1998).

Paarvergleich	Chi <sup>2</sup>	df	p	d
KON-M vs. URS-F	3.77	1	0.05	0.7
KON-M vs. URS-M	3.02	1	0.08	0.9
KON-M vs. FMS-F	7.08	1	0.01	1.2
KON-F vs. URS-F	8.71	1	0.00	1.2
KON-F vs. URS-M	6.41	1	0.01	1.4
KON-F vs. FMS-F	10.28	1	0.00	1.6

Abk.: FMS-F= Frauen mit Fibromyalgie, URS-M= Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen, URS-F= Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen, KON-M= Männer der gesunden Kontrollstichprobe, KON-F= Frauen der gesunden Kontrollstichprobe, df= Freiheitsgrade, p= Signifikanzniveau, d= Effektstärke. Vergleiche zwischen den Stichproben über Mann-Whitney U-Test.

Die Post-hoc Tests zwischen Frauen der Kontrollstichprobe und den drei Patientengruppen werden mit mindestens  $p\leq 0.01$  statistisch hoch signifikant. Dieses Signifikanzniveau wird

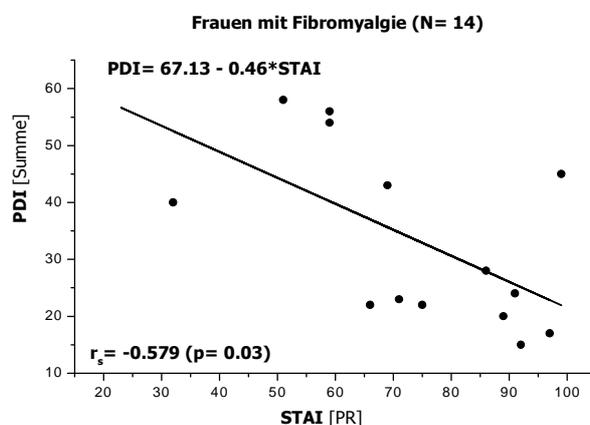
ebenfalls für den Vergleich zwischen der psychischen Gesundheit der Frauen mit FMS und den männlichen Kontrollpersonen erreicht (Tabelle 106). Auf dem 5%-Niveau signifikant werden die Skalenunterschiede zwischen Männern der Kontrollstichprobe und Frauen mit URS. Für den Vergleich zwischen Männern ohne Schmerzen und Männern mit URS ist mit  $p=0.08$  ein Trend erkennbar.

## 8.2 Klinische Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter

Eine Analyse der Zusammenhänge zwischen klinischen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern in der Gesamtstichprobe der Patienten mit URS ergibt keine signifikanten Korrelationen zwischen den Variablen. Daher werden im folgenden Abschnitt die Zusammenhänge bei Patienten mit URS getrennt nach Geschlecht untersucht.

### a) Frauen mit Fibromyalgie

In der Stichprobe der Frauen mit FMS gehen hohe Trait-Ängstlichkeit (STAI) mit niedriger momentaner Schmerzintensität ( $SI_{\text{momentan}}$ ,  $r_s = -0.474$ ,  $p = 0.05$ ) und niedriger Beeinträchtigung einher (PDI,  $r_s = -0.579$ ,  $p = 0.03$ , Tabelle 107, Abbildung 81).



**Abbildung 81: Spearman Rangkorrelation zwischen den Variablen „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (PDI) und „Trait-Ängstlichkeit“ (STAI) bei Frauen mit Fibromyalgie.**

Abk./Quellen: PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981),  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, PR= Prozentrang, N= Stichprobengröße, p= Signifikanzniveau.

Höhere körperliche Gesamtbeschwerden (GBBB) sind mit höherem sensorischen Schmerzempfinden ( $SES_{\text{Temp.}}$ ,  $r_s = 0.483$ ) und einem höheren Chronifizierungsgrad (CPG) assoziiert ( $r_s = 0.57$ ). Mit dem Vorliegen von Reizmagen oder IBS ist ein geringeres „konstruktives Coping“ ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ ,  $r_s = -0.563$ ) verbunden.

Für den negativen Zusammenhang des Gesamtbeschwerdedrucks (GBBB) mit der Skala „konstruktives Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) ergeben sich Hinweise auf einen Trend ( $r_s = -0.407$ ,  $p = 0.09$ ). Weiterhin sind hohe Trait-Ängstlichkeit (STAI) im Trend mit geringerem temperaturbezogenem Schmerzempfinden (SES<sub>Temp.</sub>,  $r_s = -0.405$ ,  $p = 0.1$ ), einer geringeren Zahl an Arztbesuchen (Arztbes.,  $r_s = -0.429$ ,  $p = 0.1$ ) sowie einem niedrigeren Chronifizierungsgrad (CPG,  $r_s = -0.474$ ,  $p = 0.06$ ) assoziiert (Tabelle 107). Für den negativen Zusammenhang zwischen der Variablen RM/IBS und „sozialer Unterstützung“ (MPI<sub>Unterstütz.</sub>,  $r_s = -0.464$ ) ergeben sich ebenfalls Hinweise auf einen Trend. Die Höhe der depressiven Symptomatik korreliert dagegen in dieser Stichprobe nicht mit klinischen Schmerzmaßen (Tabelle 107).

**Tabelle 107: Spearman Rangkorrelation zwischen Variablen des klinischen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei Frauen mit Fibromyalgie.**

	<b>RM/IBS</b>	<b>GBBB</b>	<b>ADS</b>	<b>STAI</b>
<b>SI<sub>momentan</sub></b>	-0.048 (18)	0.171 (18)	0.177 (17)	<b>-0.474</b> (18)
<b>SES<sub>Temp</sub></b>	0.302 (18)	<b>0.483</b> (18)	-0.162 (17)	-0.405 (18)
<b>FABQ<sub>VAK</sub></b>	0.024 (18)	-0.028 (18)	-0.320 (17)	-0.182 (18)
<b>FSS<sub>Katastroph.</sub></b>	0.277 (17)	0.383 (17)	0.088 (16)	0.156 (17)
<b>FSS<sub>Konstr.C.</sub></b>	<b>-0.563</b> (18)	-0.407 (18)	-0.166 (17)	-0.049 (18)
<b>PDI</b>	-0.093 (14)	0.392 (14)	0.196 (13)	<b>-0.579</b> (14)
<b>Arztbes.</b>	-0.296 (16)	0.226 (16)	-0.327 (15)	-0.429 (16)
<b>MPI<sub>Unterstütz.</sub></b>	-0.464 (14)	0.421 (14)	0.147 (14)	-0.309 (14)
<b>CPG</b>	-0.318 (17)	<b>0.573</b> (17)	0.102 (17)	-0.474 (17)

Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp.</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastroph.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisierend“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992); ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI = State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

## b) Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen

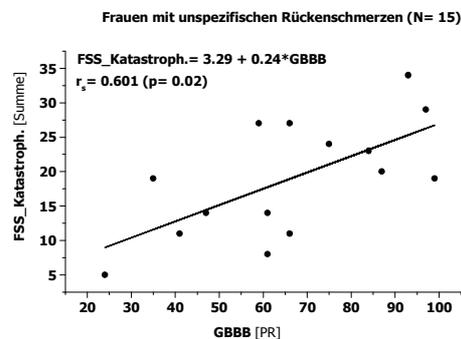
In der Stichprobe der Frauen mit URS sind hohes „Katastrophisieren“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>, Flor et al. 1993) mit einem hohen körperlichen Beschwerdedruck (GBBB,  $r_s = 0.601$ , Abbildung 82), einer hohen Depressivität (ADS,  $r_s = 0.700$ , Abbildung 82) sowie einer hohen Ängstlichkeit (STAI,  $r_s = 0.818$ ) assoziiert (Tabelle 108).

Weiterhin gehen hohe körperliche Beschwerden (GBBB) mit einer hohen schmerzbezogenen Beeinträchtigung (PDI) einher ( $r_s = 0.656$ , Tabelle 108).

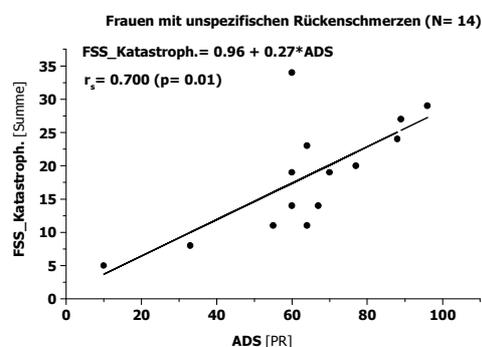
**Tabelle 108: Spearman Rangkorrelation zwischen Variablen des klinischen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	RM/IBS	GBBB	ADS	STAI
<b>SI<sub>momentan</sub></b>	-0.225 (17)	0.308 (17)	0.192 (16)	-0.010 (16)
<b>SES<sub>Temp</sub></b>	0.00 (17)	0.177 (17)	-0.337 (16)	-0.417 (16)
<b>FABQ<sub>VAK</sub></b>	-0.169 (16)	-0.243 (16)	-0.037 (16)	0.017 (15)
<b>FSS<sub>Katastr.</sub></b>	-0.142 (15)	<b>0.601 (15)</b>	<b>0.700 (14)</b>	<b>0.818 (14)</b>
<b>FSS<sub>Konstr.C.</sub></b>	-0.016 (15)	0.090 (15)	-0.417 (14)	-0.408 (14)
<b>PDI</b>	-0.108 (15)	<b>0.656 (15)</b>	0.129 (14)	-0.070 (15)
<b>Arztbes.</b>	-0.049 (15)	0.425 (15)	0.298 (15)	0.397 (14)
<b>MPI<sub>Unterstütz.</sub></b>	0.012 (17)	0.214 (17)	-0.301 (16)	-0.115 (16)
<b>CPG</b>	-0.064 (17)	0.169 (17)	-0.054 (16)	-0.189 (16)

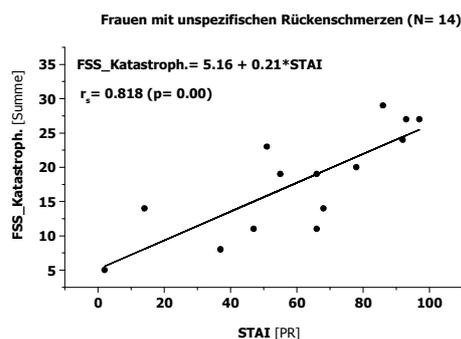
Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastr.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992); ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI = State-Trait Angstinventar – Trait (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von p≤0.05 grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von p≤0.1 grau unterlegt.



a)



b)



c)

Abbildung 82: Spearman Rangkorrelation a) zwischen der Variablen „Katastrophisieren“ und dem „Gesamtbeschwerdedruck“, b) zwischen „Katastrophisieren“ und „Depressivität“ und c) zwischen „Katastrophisieren“ und „Ängstlichkeit“ bei Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.

Abk./Quellen: FSS<sub>Katastroph.</sub> = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, PR= Prozentrang, p= Signifikanzniveau.

### c) Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen

In der Stichprobe der Männer mit URS tritt hohes „Katastrophisieren“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>) gemeinsam mit hoher Ängstlichkeit (STAI,  $r_s = 0.866$ , p= 0.00, Tabelle 109) auf. Weiterhin geht eine hohe schmerzbezogene Beeinträchtigung (PDI) mit einem hohen körperlichen Beschwerdedruck (GBBB,  $r_s = 0.867$ , p= 0.00), einer hohen Depressivität (ADS,  $r_s = 0.703$ , p= 0.04) und einer hohen Ängstlichkeit (STAI,  $r_s = 0.921$ , p= 0.00) einher (Tabelle 109).

Statistisch signifikant positive Korrelationen bestehen zusätzlich zwischen der Skala „konstruktives Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) und dem „Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB,  $r_s = 0.768$ , p= 0.01) sowie zwischen „konstruktivem Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) und der Depressivität (ADS,  $r_s = 0.645$ , p= 0.04, Tabelle 109, Abbildung 83).

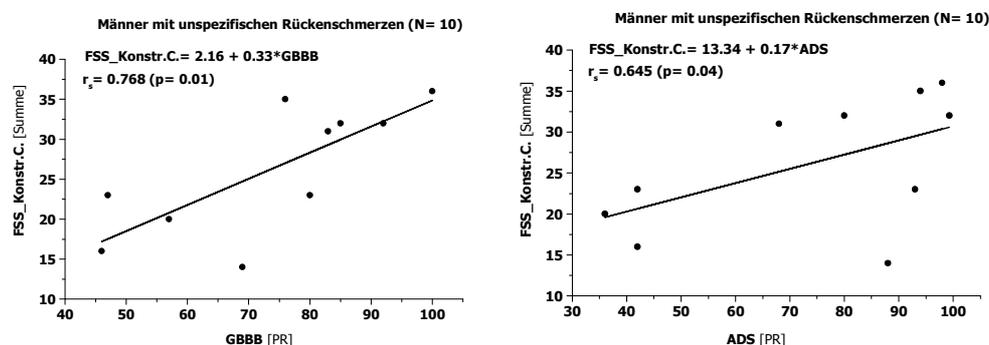


Abbildung 83: Spearman Rangkorrelation zwischen der Variablen „Konstruktives Coping“ und dem „Gesamtbeschwerdedruck“ (linke Abb.) sowie zwischen der Variablen „Konstruktives Coping“ und der „Depressivität“ (rechte Abb.) bei Männern mit unspezifischen Rückenschmerzen.

Abk./Quellen: FSS<sub>Konstr.C.</sub> = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Konstruktives Coping“, ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala

„Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, PR= Prozentrang.

**Tabelle 109: Spearman Rangkorrelation zwischen Variablen des klinischen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei Männern mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	RS/IBS	GBBB	ADS	STAI
<b>SI<sub>momentan</sub></b>	0.121 (10)	0.308 (10)	0.483 (10)	0.404 (10)
<b>SES<sub>Temp</sub></b>	-0.363 (10)	<b>0.834</b> (10)	0.317 (10)	0.475 (10)
<b>FSS<sub>Katastr.</sub></b>	-0.524 (10)	0.608 (10)	0.579 (10)	<b>0.866</b> (10)
<b>FSS<sub>Konstr.C.</sub></b>	-0.409 (10)	<b>0.768</b> (10)	<b>0.645</b> (10)	0.407 (10)
<b>FABQ<sub>VAK</sub></b>	-0.524 (10)	0.383 (10)	0.226 (10)	<b>0.674</b> (10)
<b>Arztbes.</b>	0.059 (10)	0.259 (10)	0.539 (10)	0.260 (10)
<b>PDI</b>	-0.274 (9)	<b>0.867</b> (9)	<b>0.703</b> (9)	<b>0.921</b> (9)
<b>MPI<sub>Unterstütz.</sub></b>	0.296 (10)	-0.543 (10)	-0.403 (10)	-0.056 (10)
<b>CPG</b>	-0.365 (10)	0.381 (10)	<b>0.708</b> (10)	<b>0.625</b> (10)

Abk./Quellen: SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, SES<sub>Temp.</sub>= Schmerzempfindungsskala (Geissner 1996), sensorisches Schmerzempfinden „Temperatur“, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear Avoidance Belief Questionnaire (Pfingsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastr.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche, MPI<sub>Unterstütz.</sub>= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“, CPG= Chronic Pain Grade (von Korff et al. 1992); ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI = State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

Weitere statistisch signifikante Korrelationen treten zwischen der Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ und dem sensorischen temperaturbezogenen Schmerzempfinden (SES<sub>Temp.</sub>,  $r_s = 0.834$ ,  $p = 0.00$ ), sowie zwischen der Variable „FABQ<sub>VAK</sub>“ und der Ängstlichkeit (STAI,  $r_s = 0.674$ ,  $p = 0.03$ ) auf. Zusätzlich gehen hohe Chronifizierungsgrade (CPG) mit hohen Ausprägungen von Depressivität (ADS,  $r_s = 0.708$ ,  $p = 0.022$ ) und Ängstlichkeit (STAI,  $r_s = 0.625$ ,  $p = 0.05$ ) einher.

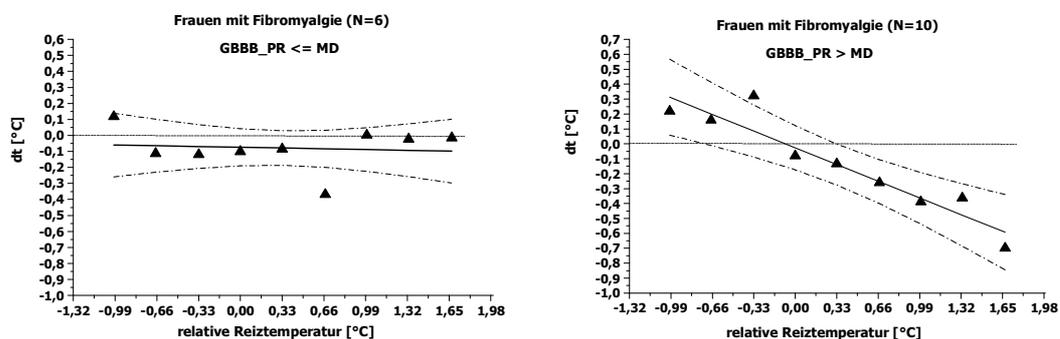
Für die Zusammenhänge der „katastrophisierenden Gedanken“ (FSS<sub>Katastr.</sub>) und dem Gesamtbeschwerdedruck ( $p = 0.06$ ) sowie den „katastrophisierenden Gedanken“ (FSS<sub>Katastr.</sub>) und der Depressivität (ADS,  $p = 0.08$ ) ergeben sich Hinweise auf einen Trend.

### 8.3 Experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsparameter

#### a) Frauen mit Fibromyalgie

In der Stichprobe der Frauen mit FMS zeigen Patientinnen mit hohem körperlichem Gesamtbeschwerdedruck (GBBB) eine höheren Steigungsgradienten von  $\Delta T$  ( $\Delta T_{slope}$ ), was

sich in einer stärkeren Habituation bei höherer relativer Reiztemperatur äußert ( $r_s = 0.534$ ,  $p = 0.03$ , Abbildung 84).



**Abbildung 84: Lineare Regression von  $\Delta T$  über die relative Reiztemperatur bei Frauen mit Fibromyalgiesyndrom (FMS-F) getrennt nach der Ausprägung auf der Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB\_PR, Brähler & Scheer 1995). Linke Grafik: FMS-F mit Skalenwerten  $\leq$  MD der Frauen mit FMS; rechte Grafik: FMS-F mit Skalenwerten  $>$  MD der Frauen mit FMS. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta T$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).**

Zwei weitere negative Korrelationen zwischen der Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB) und dem Sensibilisierungsparameter  $\Delta S_{\text{level}}$  ( $r_s = -0.461$ ,  $p = 0.08$ ) bzw. dem Parameter  $\Delta S_{\text{slope}}$  ( $r_s = -0.493$ ,  $p = 0.06$ ) erreichen nicht das Signifikanzniveau von 5%. Die Korrelationskoeffizienten geben jedoch Hinweise auf einen Trend (siehe Tabelle 110).

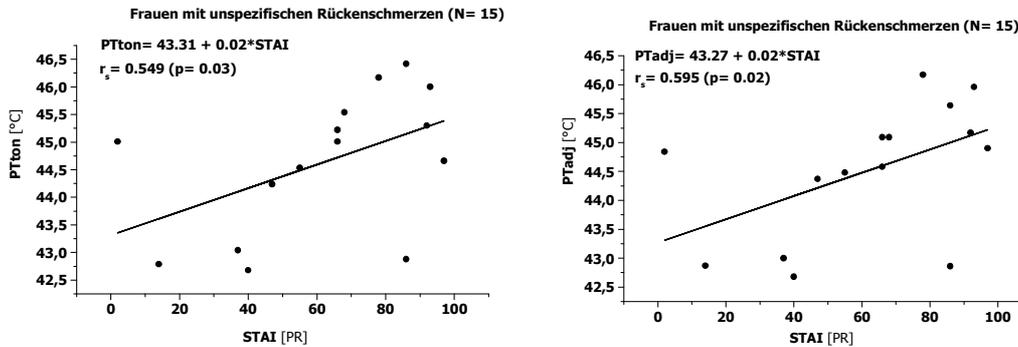
**Tabelle 110: Spearman Rangkorrelation zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei Frauen mit Fibromyalgie.**

	RM/IBS	GBBB	ADS	STAI
<b>PT<sub>ton</sub></b>	0.073 (16)	0.165 (16)	-0.113 (15)	-0.100 (16)
<b>PT<sub>adj</sub></b>	0.205 (16)	0.114 (16)	-0.043 (15)	0.012 (16)
<b>PT<sub>lim</sub></b>	-0.073 (16)	-0.027 (16)	-0.367 (15)	-0.165 (16)
<b><math>\Delta T_{\text{level}}</math></b>	-0.015 (16)	0.186 (16)	0.077 (15)	0.187 (16)
<b><math>\Delta T_{\text{slope}}</math></b>	0.249 (16)	<b>0.534 (16)</b>	-0.081 (15)	0.138 (16)
<b><math>\Delta S_{\text{level}}</math></b>	-0.327 (15)	-0.461 (15)	-0.278 (14)	-0.181 (15)
<b><math>\Delta S_{\text{slope}}</math></b>	-0.262 (15)	-0.493 (15)	0.011 (14)	-0.152 (15)

Abk./Quellen: PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient; ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

**b) Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen**

In der Stichprobe der Frauen mit URS gehen jeweils hohe tonische Schmerzschwellen ( $PT_{ton}$ ) und hohe selbst eingestellte phasische Schmerzschwellen ( $PT_{adj}$ ) mit hoher Depressivität (ADS) und hoher Ängstlichkeit (STAI) einher (Abbildung 85, Tabelle 111).



**Abbildung 85: Spearman Rangkorrelation zwischen der tonischen Schmerzschwelle ( $PT_{ton}$ ) und der „Ängstlichkeit“ (STAI, linke Abb.) sowie zwischen der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) und der Ängstlichkeit (STAI, rechte Abb.) bei Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quellen:  $PT_{ton}$ = tonische Schmerzschwelle,  $PT_{adj}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, PR= Prozentrang.

**Tabelle 111: Spearman Rangkorrelation zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern in der Stichprobe der Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	RM/IBS	GBBB	ADS	STAI
$PT_{ton}$	-0.137 (16)	0.075 (16)	<b>0.558</b> (15)	<b>0.549</b> (15)
$PT_{adj}$	-0.164 (16)	0.007 (16)	<b>0.542</b> (15)	<b>0.595</b> (15)
$PT_{lim}$	0.124 (16)	0.123 (16)	0.402 (15)	0.418 (15)
$\Delta T_{level}$	0.260 (16)	0.312 (16)	-0.084 (15)	-0.045 (15)
$\Delta T_{slope}$	-0.178 (16)	-0.135 (16)	0.271 (15)	-0.020 (15)
$\Delta S_{level}$	-0.260 (16)	-0.016 (16)	0.049 (15)	0.029 (15)
$\Delta S_{slope}$	-0.123 (16)	0.219 (16)	0.070 (15)	0.336 (15)

Abk./Quellen:  $PT_{ton}$ = tonische Schmerzschwelle,  $PT_{lim}$ = phasische Schmerzschwelle,  $PT_{adj}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{slope}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{slope}$ = Steigungsgradient; ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

### c) Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen

In der Stichprobe der Männer mit URS bestehen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Parametern der experimentellen Schmerzwahrnehmung und den Variablen somatischer und psychischer Komorbidität (siehe Tabelle 112).

**Tabelle 112: Spearman Rangkorrelation zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei Männern mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

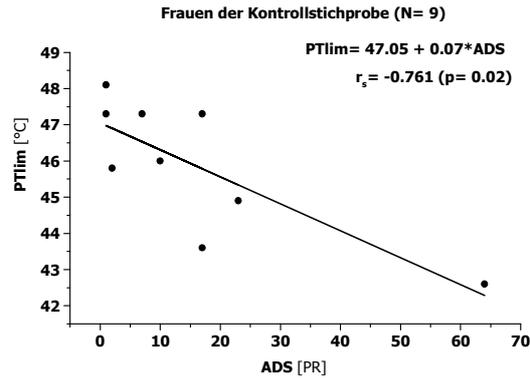
	<b>RM/IBS</b>	<b>GBBB</b>	<b>ADS</b>	<b>STAI</b>
<b>PT<sub>ton</sub></b>	0.524 (10)	0.012 (10)	0.079 (10)	0.067 (10)
<b>PT<sub>adj</sub></b>	0.522 (10)	0.018 (10)	-0.085 (10)	-0.134 (10)
<b>PT<sub>lim</sub></b>	0.524 (10)	-0.012 (10)	0.152 (10)	-0.360 (10)
<b>ΔT<sub>level</sub></b>	-0.058 (10)	-0.115 (10)	-0.419 (10)	-0.109 (10)
<b>ΔT<sub>slope</sub></b>	-0.406 (10)	0.406 (10)	0.146 (10)	-0.134 (10)
<b>ΔS<sub>level</sub></b>	0.174 (10)	-0.079 (10)	-0.182 (10)	-0.304 (10)
<b>ΔS<sub>slope</sub></b>	0.522 (10)	-0.212 (10)	-0.195 (10)	-0.353 (10)

Abk./Quellen: PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter ΔT: ΔT<sub>level</sub>= y-Achsenabschnitt, ΔT<sub>slope</sub>= Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter ΔS: ΔS<sub>level</sub>= y-Achsenabschnitt, ΔS<sub>slope</sub>= Steigungsgradient; ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von p≤ 0.05 grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von p≤ 0.1 grau unterlegt.

### d) Frauen der Kontrollstichprobe

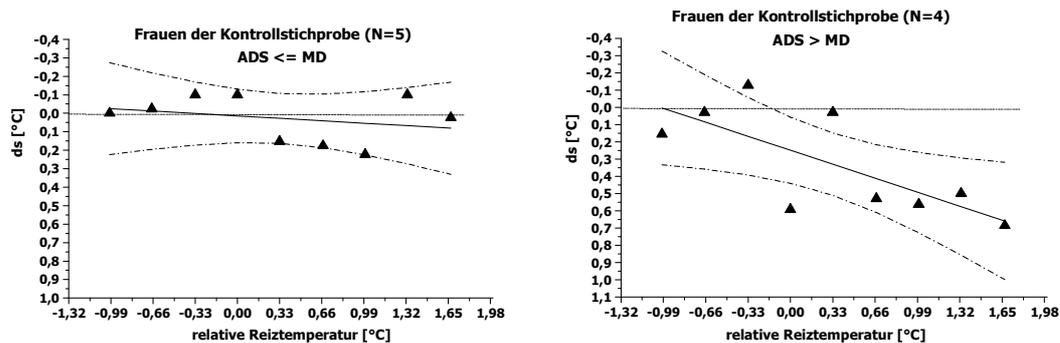
Bei Frauen der gesunden Kontrollstichprobe geht ein hoher körperlicher Beschwerdedruck (GBBB) mit einer niedrigen selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle (PT<sub>adj</sub>) einher ( $r_s = -0.749$ , Tabelle 113). Weiterhin ist eine höhere depressive Symptomatik (ADS) mit einer niedrigeren phasischen Schmerzschwelle (PT<sub>lim</sub>) assoziiert ( $r_s = -0.761$ , Abbildung 86).

Zusätzlich zu den beiden beschriebenen Korrelationen ist ein Anstieg der Depressivität (ADS) mit einer stärkeren Sensibilisierung bei steigender relativer Reiztemperatur verbunden ( $\Delta S_{slope}$ ,  $r_s = 0.672$ ,  $p = 0.05$ , Abbildung 87).



**Abbildung 86: Spearman Rangkorrelation zwischen der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) und der „Depressivität“ (ADS, linke Abb.) bei Frauen ohne Schmerzen.**

Abk./Quellen: ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), N= Stichprobengröße,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, PR= Prozentrang, p= Signifikanzniveau.



**Abbildung 87: Lineare Regression von  $\Delta S$  über die relative Reiztemperatur für die Stichprobe der Frauen ohne Schmerzen (KON-F) getrennt nach der Ausprägung der Depressivität (ADS-PR, Hautzinger & Bailer 1993). Linke Grafik: KON-F mit Skalenwerten  $\leq$  MD der weiblichen Patienten ohne Schmerzen; rechte Grafik: KON-F mit Skalenwerten  $>$  MD der weiblichen Patienten ohne Schmerzen. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%). Abk.: Md= Median, N= Stichprobengröße, PR= Prozentrang, ds=  $\Delta S$ .**

Für den negativen Zusammenhang zwischen der „Ängstlichkeit“ (STAI) und der phasischen Schmerzschwelle „ $PT_{lim}$ “ ergeben Hinweise auf einen Trend ( $r_s = -0.627$ , Tabelle 113).

**Tabelle 113: Spearman Rangkorrelation zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei weiblichen Kontrollpersonen.**

	RM/IBS	GBBB	ADS	STAI
$PT_{\text{ton}}$		-0.445 (8)	-0.835* (9)	-0.444 (9)
$PT_{\text{adj}}$		<b>-0.749</b> (8)	-0.513 (9)	-0.417 (9)
$PT_{\text{lim}}$		0.101 (8)	<b>-0.761</b> (9)	-0.627 (9)
$\Delta T_{\text{level}}$		-0.098 (8)	-0.571 (9)	-0.167 (9)
$\Delta T_{\text{slope}}$		-0.061 (8)	-0.471 (9)	-0.117 (9)
$\Delta S_{\text{level}}$		0.135 (8)	0.210 (9)	-0.100 (9)
$\Delta S_{\text{slope}}$		0.074 (8)	<b>0.672</b> (9)	0.267 (9)

Abk./Quellen:  $PT_{\text{ton}}$ = tonische Schmerzschwelle,  $PT_{\text{lim}}$ = phasische Schmerzschwelle,  $PT_{\text{adj}}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient; ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

#### e) Männer der Kontrollstichprobe

In der Stichprobe der Männer ohne Schmerzen gehen höhere Trait-Ängstlichkeitswerte (STAI) mit steigender Sensibilisierung einher (Tabelle 114). Dieser inhaltliche Zusammenhang äußert sich in positiven Korrelationen zwischen der Variablen „Ängstlichkeit“ und den Sensibilisierungsparametern „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “, „ $\Delta S_{\text{level}}$ “ (Abbildung 88) sowie in negativen Korrelationen zwischen der Variablen „Ängstlichkeit“ und den Sensibilisierungsparametern „ $\Delta T_{\text{slope}}$ “, „ $\Delta T_{\text{level}}$ “.

In gleicher Weise sind ein höherer „körperlicher Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB) und eine höhere „Depressivität“ (ADS) mit einer stärkeren Sensibilisierung verknüpft. Dies zeigt sich in statistisch signifikant negativen Korrelationen zwischen dem „körperlichen Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB) mit „ $\Delta T_{\text{slope}}$ “, „ $\Delta T_{\text{level}}$ “ bzw. einer positiven Korrelation mit „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “ und in signifikanten Korrelationen jeweils zwischen „Depressivität“ (ADS) und „ $\Delta T_{\text{slope}}$ “ bzw. „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “ (Tabelle 114).

Für die Korrelationen zwischen „körperlichem Beschwerdedruck“ und „ $\Delta S_{\text{level}}$ “ sowie zwischen „Depressivität“ und „ $\Delta T_{\text{level}}$ “ ergeben sich Hinweise auf einen Trend.

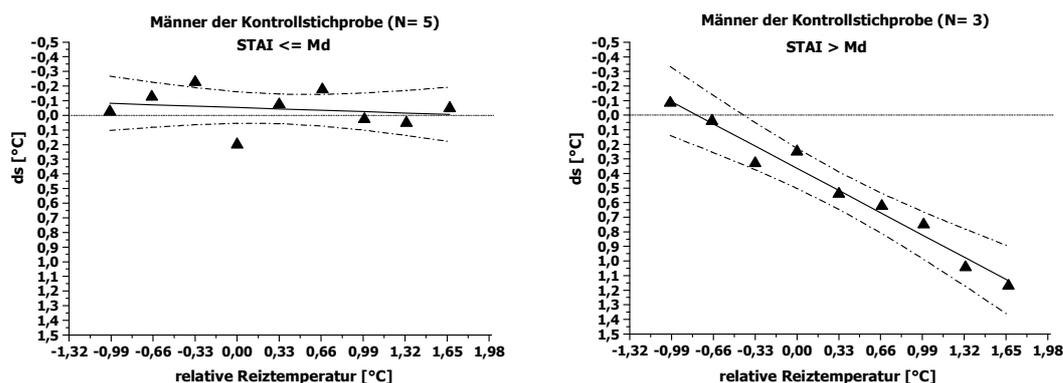


Abbildung 88: Lineare Regression von  $\Delta T$  über die relative Reiztemperatur für die Stichprobe der Männer ohne Schmerzen (KON-M) getrennt nach der Höhe der Ängstlichkeit (Laux et al. 1981). Linke Grafik: KON-M mit Skalenwerten  $\leq$  MD der Stichprobe der männlichen Patienten ohne Schmerzen; rechte Grafik: KON-M mit Skalenwerten  $>$  MD der Stichprobe der männlichen Patienten ohne Schmerzen. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta T$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgrade sowie Konfidenzintervalle (95%).

Tabelle 114: Spearman Rangkorrelation zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und Komorbiditätsparametern bei männlichen Kontrollpersonen.

	RM/IBS	GBBB	ADS	STAI
$PT_{\text{ton}}$		-0.183 (10)	0.696 (6)	0.286 (10)
$PT_{\text{adj}}$		-0.061 (10)	0.543 (6)	0.527 (10)
$PT_{\text{lim}}$		-0.196 (11)	0.143 (7)	0.327 (11)
$\Delta T_{\text{level}}$		<b>-0.669</b> (10)	-0.771 (6)	<b>-0.855</b> (10)
$\Delta T_{\text{slope}}$		<b>-0.693</b> (10)	<b>-1.000</b> (6)	<b>-0.879</b> (10)
$\Delta S_{\text{level}}$		0.565 (10)	0.600 (6)	<b>0.745</b> (10)
$\Delta S_{\text{slope}}$		<b>0.766</b> (10)	<b>0.829</b> (6)	<b>0.697</b> (10)

Abk./Quellen:  $PT_{\text{ton}}$ = tonische Schmerzschwelle,  $PT_{\text{lim}}$ = phasische Schmerzschwelle,  $PT_{\text{adj}}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient; ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993). Stichprobengröße in Klammern; Stichprobengröße in Klammern; Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  grau unterlegt und fett gedruckt, Signifikanzniveau von  $p \leq 0.1$  grau unterlegt.

#### **8.4 Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsfaktoren**

Entsprechend des Vorgehens nach Baron und Kenny (1986, siehe Kapitel 4.6.4) werden die Korrelationspaare zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen ausgewählt, die das statistische Signifikanzniveau von 5% erreichen.

Insgesamt ließ sich bei keinem der ausgewählten Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen Mediatoreffekte der Variablen somatischer oder psychischer Komorbidität nachweisen (siehe Anhang 17). Bei Männern mit URS wurde die Variable RM/IBS nicht als Mediator aufgenommen, da lediglich bei einer Person die Diagnose „Reizmagen“ gestellt wurde (siehe Kapitel 8.1.1, Tabelle 98).

## 9 Ergebnisteil V: HPA-Achsenaktivität, Schmerzgeschehen und Komorbidität

Der Schwerpunkt dieses Ergebnisteils bezieht sich einerseits auf die Analyse der Zusammenhänge zwischen Schmerzgeschehen und Parametern der HPA-Achsenaktivität und andererseits auf deren Beeinflussung durch Variablen somatischer und psychischer Komorbidität im Sinne von Mediatoren.

Hierfür werden im ersten Schritt Zusammenhänge zwischen Parametern der HPA-Achsenaktivität und klinischen sowie experimentellen Schmerzmaßen untersucht.

### 9.1 HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen

#### 9.1.1 HPA-Achsenaktivität und klinische Schmerzmaße

##### a) Frauen mit Fibromyalgie

Bei weiblichen Patienten mit Fibromyalgie gehen hohe Angaben des „konstruktiven Copings“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>, Flor et al. 1993) mit einem niedrigen absoluten Cortisol-Morgenanstieg (AMA,  $r_s = -0.502$ ,  $p = 0.03$ , Abbildung 89), einer niedrigen mittleren Cortisol-Morgenausschüttung (CMA,  $r_s = -0.514$ ,  $p = 0.03$ , Tabelle 115) und einer niedrigen mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag (CGA,  $r_s = -0.478$ ,  $p = 0.04$ , Tabelle 115) einher.

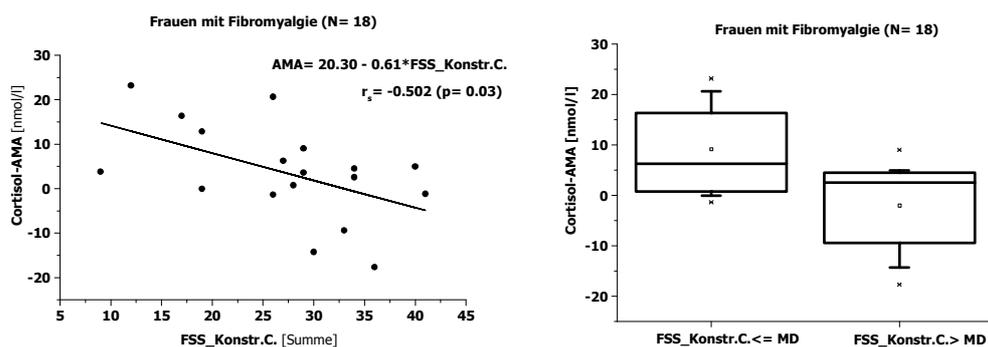


Abbildung 89: Linke Grafik: Negative Korrelation zwischen absolutem „Cortisol-Morgenanstieg“ (AMA) und „konstruktivem Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) in der Stichprobe der Frauen mit FMS. Rechte Grafik: Absoluter Morgenanstieg bei Frauen mit FMS getrennt für die zwei Gruppe „FSS<sub>Konstr.C.</sub>“ ≤ MD bzw. „FSS<sub>Konstr.C.</sub>“ > MD.

Abk./Quellen: MD= Median, FMS-F= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, N= Stichprobengröße, p= Signifikanzniveau,  $r_s$ = Koeffizient Spearman Rangkorrelation, FSS\_Konstr.C.= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, AMA= absoluter Cortisol-Morgenanstieg.

Für den negativen Zusammenhang zwischen „konstruktivem Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) und der Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag ermittelt über die AUC (AUC) ergeben sich Hinweise auf einen Trend (Tabelle 115).

**Tabelle 115: Spearman Rangkorrelation zwischen Parametern des klinischen Schmerzgeschehens und Cortisolparametern in den Schmerzstichproben.**

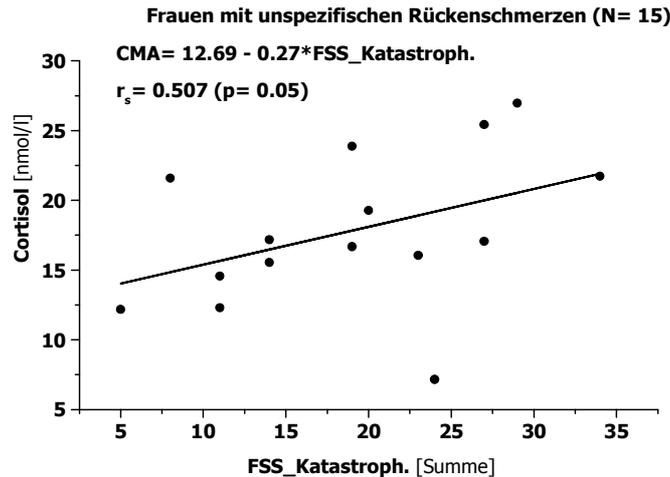
Stichprobe	Korrelationspaare	r <sub>s</sub> (p)
FMS – Frauen	FSS <sub>Konstr.C.</sub> * AMA	-0.502 (0.03)
(N= 18)	FSS <sub>Konstr.C.</sub> * CMA	-0.514 (0.03)
	FSS <sub>Konstr.C.</sub> * CGA	-0.478 (0.04)
	FSS <sub>Konstr.C.</sub> * AUC	-0.436 (0.07)
URS – Frauen	FABQ <sub>VAK</sub> * AMA	-0.446 (0.10)
(N= 15)	FSS <sub>Katastroph.</sub> * CMA	0.507 (0.05)
	FSS <sub>Katastroph.</sub> * CGA	0.493 (0.06)
URS – Männer	SI <sub>momentan</sub> * CMA	0.655 (0.04)
(N= 10)	SI <sub>momentan</sub> * CGA	0.573 (0.08)
	SI <sub>momentan</sub> * AUC	0.604 (0.06)
URS – Gesamt	SI <sub>momentan</sub> * CMA	0.357 (0.07)
(N= 27)	SI <sub>momentan</sub> * CGA	0.332 (0.09)
	FSS <sub>Katastroph.</sub> * CGA	0.346 (0.09)

Abk./Quellen: FMS-Frauen= Frauen mit Fibromyalgiesyndrom, URS= unspezifische Rückenschmerzen, AMA= Absoluter Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung, AUC= Area Under the Curve, SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität, FABQ<sub>VAK</sub>= Fear Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“, FSS<sub>Katastroph.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, r<sub>s</sub>= Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau. Auswahl der Ergebnisse mit p≤0.1.

### b) Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen

In der Stichprobe der Frauen mit URS gehen höhere „katastrophisierende Gedanken“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>) mit einer höheren mittleren Cortisolausschüttung am Morgen (CMA) einher (r= 0.507, Tabelle 115, Abbildung 90).

Hinweise auf einen Trend ergeben sich für den positiven Zusammenhang zwischen „Katastrophisieren“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>) und der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) über den Tag und für die negative Korrelation zwischen den „Fear-Avoidance Beliefs“ (FABQ<sub>VAK</sub>) und dem absoluten Cortisol-Morgenanstieg (AMA, siehe Tabelle 115).

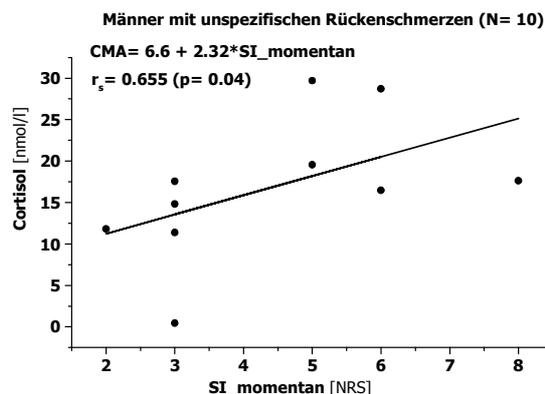


**Abbildung 90: Korrelation zwischen der mittleren Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) und dem „Katastrophisieren“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>) bei Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quellen: CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, FSS<sub>Katastroph.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“,  $r_s$ = Spearman Rangkorrelation,  $p$ = Signifikanzniveau,  $N$ = Stichprobengröße.

### c) Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen

In der Stichprobe der Männer mit URS erreicht ebenfalls nur eines der Korrelationspaare das Signifikanzniveau von 5%: Eine höhere „momentane Schmerzintensität“ (SI<sub>momentan</sub>) geht mit höheren Werten des mittleren Morgenanstiegs (CMA) einher ( $r_s = 0.655$ ,  $p = 0.04$ , Abbildung 91). Für zwei weitere positive Korrelationen zwischen der „momentanen Schmerzintensität“ und der mittleren Gesamtausschüttung des Cortisols über den Tag (CGA) und der Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag gemessen mit der AUC ergeben sich Hinweise auf einen Trend (Tabelle 115).



**Abbildung 91: Korrelation zwischen der mittleren Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) und der „momentanen Schmerzintensität“ (SI<sub>momentan</sub>) bei Männern mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quellen: CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, FSS<sub>Katastroph.</sub>, NRS= numerische Ratingskala,  $r_s$ = Spearman Rangkorrelation,  $p$ = Signifikanzniveau,  $N$ = Stichprobengröße, SI<sub>momentan</sub>= momentane Schmerzintensität.

**d) Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (Gesamtstichprobe)**

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und klinischen Schmerzmaßen in der Gesamtstichprobe der Patienten mit URS ergibt keine statistisch signifikanten Korrelationen. Lediglich bei drei Zusammenhängen („SI<sub>momentan</sub> \* CMA“, „SI<sub>momentan</sub> \* CGA“, „FSS<sub>Katastroph.</sub> \* CGA“) ergeben sich Hinweise auf einen Trend ( $p \leq 0.1$ , siehe Tabelle 115).

**9.1.2 HPA-Achsenaktivität und experimentelle Schmerzmaßen****a) Frauen mit Fibromyalgie**

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens mit Parametern der HPA-Achsenaktivität (siehe Tabelle 116) zeigt sich in der Stichprobe der Frauen mit FMS keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den ausgewählten Cortisolparametern und den Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens (vergleichbares Ergebnis über wiederholte Berechnung mit Kendalls' Tau).

**Tabelle 116: Ausgewählte Korrelationspaare zwischen Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und Cortisolparametern.**

Stichprobe	Korrelationspaare	$r_s$ (p)
FMS – Frauen	-	-
URS – Frauen	PT <sub>ton</sub> * AUC	0.428 (0.1)
(N= 16)	PT <sub>adj</sub> * AUC	0.422 (0.1)
	PT <sub>lim</sub> * AUC	0.451 (0.08)
	$\Delta S_{level}$ * CGA	0.458 (0.07)
	$\Delta S_{level}$ * CMA	0.462 (0.07)
URS – Männer	$\Delta S_{level}$ * CGA	-0.552 (0.10)
(N= 10)		
KON – Frauen	$\Delta T_{slope}$ * AUC	-0.617 (0.08)
(N= 9)		
KON – Männer	PT <sub>adj</sub> * CMA	-0.612 (0.06)
(N= 10)		

Abk./Quellen: FMS= Fibromyalgie, URS= unspezifische Rückenschmerzen, AMA= Absoluter Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung, AUC= Area Under the Curve, ,  $r_s$ = Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau, PT<sub>ton</sub>= tonische Schmerzschwelle, PT<sub>lim</sub>= phasische Schmerzschwelle, PT<sub>adj</sub>= selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{slope}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{slope}$ = Steigungsgradient. Auswahl der Ergebnisse mit  $p \leq 0.1$ .

**b) Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen**

In der Stichprobe der Frauen mit URS treten ebenfalls keine auf dem 5%-Niveau signifikanten Korrelationen zwischen den ausgewählten Variablen auf. Allerdings werden insgesamt fünf Korrelationspaare ermittelt, deren Zusammenhänge bei der Signifikanzprüfung Hinweise auf einen positiven Trend geben ( $p \leq 0.1$ ):

Höhere Schmerzschwellenmaße ( $PT_{\text{ton}}$ ,  $PT_{\text{adj}}$  und  $PT_{\text{lim}}$ ) gehen im Trend mit einer höheren totalen Cortisol-Ausschüttung über den Tag (AUC) einher. Weiterhin zeigt sich in dieser Stichprobe ein positiver Trend für den Zusammenhang zwischen  $\Delta S_{\text{level}}$  mit der mittleren Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) und der mittleren Gesamtausschüttung (CGA) über den Tag (Tabelle 116).

**c) Männer mit unspezifischen Rückenschmerzen**

Bei Männern mit URS ergeben sich für den negativen Zusammenhang zwischen dem Levelwert des Sensibilisierungsgradienten  $\Delta S$  („ $\Delta S_{\text{level}}$ “) und der Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) Hinweise auf einen Trend ( $r_s = -0.522$ , Tabelle 116).

**d) Männer und Frauen der Kontrollstichprobe**

Weder in der männlichen noch in der weiblichen Kontrollstichprobe finden sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Parametern des experimentellen Schmerzgeschehens und den Cortisolparametern.

In jeder Stichprobe ergeben sich allerdings für jeweils ein Korrelationspaar Hinweise auf einen Trend: Bei Frauen der Kontrollgruppe bestehen Hinweise, dass höhere Steigungsgradienten von  $\Delta T$  ( $\Delta T_{\text{slope}}$ ) mit einer niedrigeren totalen Cortisolausschüttung über den Tag (AUC) einhergehen ( $r_s = -0.617$ , Tabelle 116).

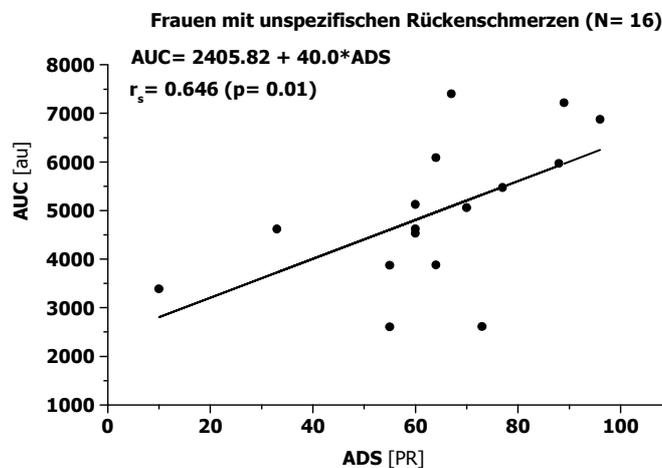
Bei Männern der Kontrollstichprobe ist eine höhere mittlere Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) im Trend mit einer niedrigeren selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) assoziiert ( $r_s = -0.612$ , Tabelle 116).

(Eine Analyse der Zusammenhänge in der Gesamtstichprobe ohne Schmerzen ergibt keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Ebenso wenig werden Resultate ermittelt, die mit  $p \leq 0.1$  Hinweise auf potentielle Zusammenhänge geben).

## 9.2 HPA-Achsenaktivität und Komorbidität

### 9.2.1 Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und Komorbiditätsmaßen

Bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und Maßen somatischer und psychischer Komorbidität wird das Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  lediglich jeweils einmal in der Stichprobe der Frauen mit URS und bei Frauen mit FMS erreicht (Tabelle 117): Bei zuletzt genannter Stichprobe gehen das Auftreten von Reizmagen bzw. Reizdarm mit einem höheren absoluten Morgenanstieg (AMA) einher ( $r_s = 0.538$ ). Bei Frauen mit URS treten depressive Symptome (ADS) verstärkt mit hohen Werten der totalen Cortisol-Gesamtausschüttung (AUC) auf ( $r_s = 0.646$ , Abbildung 92).



**Abbildung 92: Korrelation zwischen der Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag (AUC) und der Depressivität (ADS) bei Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

Abk./Quellen: AUC= Area Under the Curve, ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993),  $r_s$ = Spearman Rangkorrelation,  $p$ = Signifikanzniveau, PR= Prozentrang, au= arbitrary unit.

Hinweise auf einen korrelativen Trend zeigen sich für den positiven Zusammenhang zwischen „RM/IBS“ und der totalen Cortisolausschüttung (AUC) bei Frauen mit FMS sowie für die negativen Korrelationen zwischen dem absoluten Morgenanstieg (AMA) und der Depressivität (ADS) bei Männern mit URS und zwischen dem absoluten Morgenanstieg (AMA) und der Ängstlichkeit (STAI) bei Frauen mit URS (siehe Tabelle 117).

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen Komorbiditäts- und Cortisolparametern in der Gesamtstichprobe mit unspezifischen Rückenschmerzen und in der Gesamtstichprobe ohne Schmerzen ergibt keine statistisch signifikanten Korrelationen (Tabelle 117).

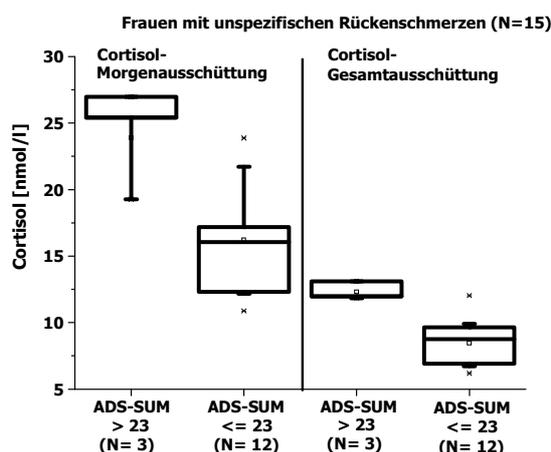
**Tabelle 117: Übersicht ausgewählter Korrelationspaare zwischen Cortisolparametern und Parametern somatischer und psychischer Komorbidität.**

Stichprobe	Korrelationspaare	$r_s$ (p)
FMS – Frauen (N= 18)	RM/IBS * AMA	0.538 (0.02)
	RM/IBS * AUC	0.442 (0.07)
URS – Frauen (N= 16)	ADS * AUC	0.646 (0.01)
URS – Männer (N= 10)	ADS * AMA	-0.553 (0.1)
KON – Frauen (N= 9)	STAI * AMA	-0.650 (0.06)

Abk./Quellen: FMS= Fibromyalgie, URS= unspezifische Rückenschmerzen, AMA= Absoluter Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung, AUC= Area Under the Curve, RM/IBS= Reizmagen / Irritable Bowel Syndrome (Herschbach 1993), ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), STAI= State-Trait Angstinventar (Laux et al. 1981),  $r_s$ = Spearman Rangkorrelation, p= Signifikanzniveau. Auswahl der Ergebnisse mit  $p \leq 0.1$ .

### 9.2.2 Ausprägung der Cortisolparameter – Depressivität als Moderatorvariable

Der Vergleich der Cortisolparameter zwischen Personen mit hoher und gering ausgeprägter depressiver Symptomatik (ADS, Hautzinger & Bailer 1993, siehe Kapitel 8.1.2.2) ergibt bei Frauen mit URS für die drei Parameter mittlere Cortisol-Morgenausschüttung (CMA), mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) und Cortisol-Gesamtausschüttung gemessen über die AUC statistisch signifikant höhere Werte im Vergleich zu den zwölf Patienten mit einem ADS-Summenscore  $\leq 23$  (Tabelle 118, Abbildung 93).



**Abbildung 93: Vergleich der mittleren Cortisol-Morgenausschüttung (Boxplots links) und der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) in der Stichprobe der Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen für die beiden Gruppen: ADS-Summenwert > 23 vs. ADS-Summenwert  $\leq 23$  Punkte.**

Abk./Quellen: ADS= Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer 1993), SUM= Summenwert, N= Stichprobengröße.

**Tabelle 118: Vergleich der Cortisolparameter zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger depressiver Symptomatik bei Frauen mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	ADS-Score > 23					ADS-Score ≤ 23					CHI <sup>2</sup>	DF	P
	N	MW	SD	MD	IQA	N	MW	SD	MD	IQA			
AMA	3	-1.15	9.93	-3.06	19.58	11	0.43	5.12	1.12	7.53	0.30	1	0.59
CMA	3	23.89	4.07	25.42	7.70	12	16.22	4.25	15.80	7.15	4.69	1	0.03
CGA	3	12.31	0.70	11.98	1.27	12	8.46	1.72	8.65	2.81	5.33	1	0.02
AUC	3	6520.39	923.23	6873.14	1742	12	4483.44	1377	4574.36	1462	4.08	1	0.04

Abk./Quellen: siehe Tabelle 121.

**Tabelle 119: Vergleich der Cortisolparameter zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger depressiver Symptomatik bei Männern mit unspezifischen Rückenschmerzen.**

	ADS-Score > 23					ADS-Score ≤ 23					CHI <sup>2</sup>	DF	P
	N	MW	SD	MD	IQA	N	MW	SD	MD	IQA			
AMA	4	2.65	5.64	0.48	6.88	7	5.30	9.26	4.23	18.63	0.57	1	0.45
CMA	4	15.81	11.64	17.04	14.72	7	15.99	7.32	14.81	8.20	0.04	1	0.85
CGA	4	8.30	5.61	9.53	6.88	7	9.42	3.54	7.80	6.37	0	1	1
AUC	4	5520.14	4267	5589.42	6041	7	5533.17	2412	5971.14	4107	0.04	1	0.85

Abk./Quellen: siehe Tabelle 121.

**Tabelle 120: Vergleich der Cortisolparameter zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger depressiver Symptomatik bei Frauen mit Fibromyalgie.**

	ADS-Score > 23					ADS-Score ≤ 23					CHI <sup>2</sup>	DF	P
	N	MW	SD	MD	IQA	N	MW	SD	MD	IQA			
AMA	7	5.06	10.38	3.60	14.03	10	1.29	11.02	2.64	7.62	0.15	1	0.7
CMA	7	15.52	5.25	16.69	10.06	10	13.0	4.76	13.86	2.49	0.61	1	0.44
CGA	7	9.42	3.65	9.50	7.59	10	8.09	2.90	8.84	3.13	0.15	1	0.7
AUC	7	4350.73	1631	4535.94	2093	10	3827.10	2603	4019.53	4735	0.24	1	0.63

Abk./Quellen: siehe Tabelle 121.

**Tabelle 121: Vergleich der Cortisolparameter zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger depressiver Symptomatik bei Männern ohne Schmerzen.**

	ADS-Score > 23					ADS-Score ≤ 23					CHI <sup>2</sup>	DF	P
	N	MW	SD	MD	IQA	N	MW	SD	MD	IQA			
AMA	2	3.50	2.66	3.50	3.76	5	3.67	8.31	6.58	12.43	0.15	1	0.7
CMA	2	15.63	5.58	15.63	7.88	5	15.28	4.72	14.43	3.10	0	1	1.0
CGA	2	8.36	1.69	8.36	2.39	5	9.68	2.94	11.35	3.58	0.60	1	0.44
AUC	2	3716.72	616.62	3716.72	872.04	5	5590.32	19797	6029.83	1989	1.35	1	0.25

Abk./Quellen: AMA= Absoluter Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung, AUC= Area Under the Curve, ADS-Score= Allgemeine Depressionsskala Summenscore (Hautzinger & Bailer 1993), N= Stichprobengröße, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MD= Median, IQA= Interquartilsabstand, DF= Freiheitsgrad, P= Signifikanzniveau. Festlegung kritischer ADS-Scores nach Hautzinger & Bailer (1993): kritischer ADS-Score > 23.

Bei Männern mit URS und Frauen mit FMS sowie Männern ohne Schmerzen werden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlichen Depressivitätsscores im Hinblick auf die Ausprägung der vier Cortisolparameter statistisch nicht signifikant (Tabellen 119-121). Da bei Frauen der Kontrollgruppe der kritische Summenwert von 23 nicht überschritten wird (siehe Kapitel 8.1.1.2), ist diese Stichprobe von den Vergleichen ausgenommen.

### **9.3 HPA-Achsenaktivität und Schmerzmaße – Untersuchung von Mediator-effekten**

Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des explorativen Untersuchungsansatzes der vorliegenden Arbeit werden bei der Überprüfung der Mediatoreffekte der Komorbidität auf die Zusammenhänge zwischen Schmerz- und Cortisolparametern auch Korrelationspaare mit einbezogen, deren  $\alpha$ -Niveau mit  $0.05 > \alpha \leq 0.1$  angegeben ist (siehe Tabelle 115 und 116, weitere Angaben zur Prüfung von Mediatoreffekten siehe Kapitel 4.6.4 und 4.6.5).

Aufgrund der geringen Zahl bzw. der nicht vorhandenen Diagnosen Reizmagen und IBS wird diese Komorbiditätsvariable bei Männern mit URS und bei gesunden Kontrollpersonen nicht in die Überprüfung mit einbezogen.

#### **9.3.1 HPA-Achsenaktivität und klinische Schmerzmaße: Mediation durch Komorbiditätsfaktoren**

Hinweise auf einen Mediatoreffekt von Variablen somatischer Komorbidität („RM/IBS und GBBB“) ergeben sich im Trend bei Frauen mit FMS bei der Vorhersage des absoluten Cortisol-Morgenanstiegs (AMA) durch das klinische Schmerzmaß „konstruktives Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>, Tabelle 122). Zwar erreichen die Signifikanztests (Sobel-Test, Sobel 1982, Goodman I und II, Goodman 1960) der  $\beta$ -Gewichte nicht das erforderliche Signifikanzniveau von 5%, jedoch zeigt sich bei der Interpretation der Signifikanzwerte in den jeweiligen Regressionsgleichungen, dass über die Einbeziehung der Mediatoren der somatischen Komorbidität, der signifikant negative Zusammenhang zwischen dem absoluten Cortisol-Morgenanstieg (AMA) und dem „konstruktiven Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) aufgehoben wird. Ein höherer körperlicher Gesamtbeschwerdedruck geht mit höheren Ausprägungen des absoluten Cortisol-Morgenanstiegs (AMA) einher. Umgekehrt besteht zwischen den Angaben der

somatischen Komorbidität und dem „konstruktiven Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) ein negativer Zusammenhang (Tabelle 122).

**Tabelle 122: Somatische Komorbidität als Mediator bei der Vorhersage des absoluten Cortisol-Morgenanstiegs (AMA) durch konstruktives Coping bei Frauen mit Fibromyalgie.**

<b>Modell: <math>Y = b_1 * X + b_2 * Z + C \rightarrow AMA = b_1 * FSS_{Konstr.C} + b_2 * (RM/IBS * GBBB) + C</math></b>					
<b>Modell</b>	<b>Variable</b>	<b>Parameter Schätzung</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>T-Wert</b>	<b>P</b>
$Y = b_1 * X + b_2 * Z + C$	Achsenabschnitt	5.11	10.84	0.47	0.64
	UV	-0.32	0.29	-1.12	0.28
	Mediator	0.11	0.06	1.81	0.09
$Y = b * X + C$	Achsenabschnitt	20.30	7.32	2.77	0.01
	UV	-0.61	0.26	-2.40	0.03
$Z = b * X + C$	Achsenabschnitt	138.9	28.31	4.91	0.00
	UV	-2.67	0.99	-2.69	0.02

Abk./Quellen: UV= X= unabhängige Variable, Y= abhängige Variable, Z= Mediator, C= Konstante, b=  $\beta$ -Gewicht,  $b_1$ =  $\beta$ -Gewicht von X,  $b_2$ =  $\beta$ -Gewicht von Z, P= Irrtumswahrscheinlichkeit, AMA= absoluter Morgenanstieg; FSS<sub>Konstr.C.</sub>= Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „konstruktives Coping“, RM/IBS= Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993), GBBB= Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995).

Insgesamt werden 47.45% der Varianz zwischen dem absoluten Cortisol-Morgenanstieg (AMA) und dem „konstruktiven Coping“ (FSS<sub>Konstr.C.</sub>) durch den Faktor „somatische Komorbidität“ mediiert.

Bei den weiteren Zusammenhängen zwischen klinischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern konnten keine Hinweise auf Mediation durch Komorbiditätsfaktoren ausgemacht werden (Anhang 17).

### **9.3.2 HPA-Achsenaktivität und experimentelle Schmerzmaße: Mediation durch Komorbiditätsfaktoren**

Insgesamt ergeben sich in den untersuchten Modellen keine Hinweise auf Mediatoreffekte der somatischen oder psychischen Komorbidität auf die Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern (Anhang 17).

## **9.4 HPA-Achsenaktivität, klinische und experimentelle Schmerzmaße und Komorbiditätsvariablen**

Die vorangegangenen Ergebnisse haben gezeigt, dass in Abhängigkeit von der untersuchten Stichprobe unterschiedliche Zusammenhänge zwischen den Bereichen „HPA-Achsenaktivität“, „klinischer Schmerz“, „experimenteller Schmerz“ und „Komorbidität“ bestehen. Allerdings lässt die Analyse der bivariaten Korrelationsergebnissen zwischen den Variablen der vier Bereiche keine eindeutige Schlussfolgerung für eine Parameterselktion im Hinblick auf die Bildung hierarchischer Regressionsmodelle zu (siehe Kapitel 4.6.5). Daher erfolgt eine Variablenselektion auf statistischem Weg über das Kriterium der Maximierung des **adjustiertem  $R^2$**  (Hocking 1976, Vorgehen siehe Kapitel 4.6.5).

Dieses Vorgehen erfolgt entsprechend für die Vorhersage der klinischen Schmerzmaße „Chronifizierungsgrad“ (CPG, von Korff et al. 1992) und „Cluster des Multidimensional Pain Inventory“ (MPI-Cluster, Turk et al. 1996).

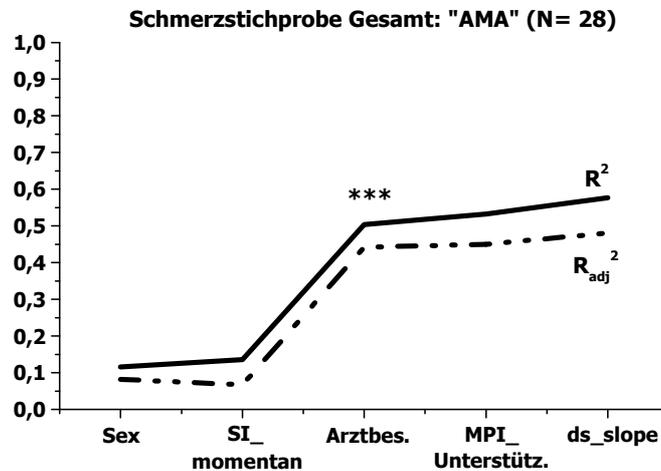
### **9.4.1 Multifaktorielle Determination der Cortisolparameter**

Aus Übersichtsgründen werden bei dem unter Kapitel 4.6 beschriebenen explorativen Vorgehen hierarchische Prädiktormodelle für lediglich zwei Cortisolparameter aufgestellt. Ausgewählt werden der „Absolute Morgenanstieg“ (AMA) und die „Cortisol-Gesamtausschüttung“ über den Tag. Die Auswahl des AMA erfolgt aufgrund der in zahlreichen Studien berichteten Bedeutung dieses Parameters bei Patienten mit chronischen Schmerzen (siehe Kapitel 2.6). Zusätzlich stellt dieser Parameter das einzige dynamische Maß dar, während die drei weiteren berechneten Cortisolparameter als statische Maße keine Aussagen über die Reagibilität der HPA-Achse erlauben (Bernhardt 2007). Als zweiter Parameter wird die CGA als Kriterium herangezogen, um Aussagen über den Anteil aufgeklärter Varianz an einem Cortisolparameter zu ermöglichen, der die Gesamtausschüttung des Cortisol über den Tag erfasst.

#### **a) Vorhersage des absoluten Morgenanstiegs**

Für den AMA werden Variablen aus dem Bereich der Soziodemographie ausgewählt („Geschlecht“) sowie Prädiktoren des klinischen Schmerzgeschehens („ $SI_{\text{momentan}}$ “, „Arztbes.“, „ $MPI_{\text{Unterstütz.}}$ “) und ein Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens („ $\Delta S_{\text{slope}}$ “). Das statistische Signifikanzniveau von 5% erreichen die Prädiktoren „momentane Schmerzintensität“ („ $SI_{\text{momentan}}$ “), „Arztbesuche“ und „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “. Hinweise auf einen signifi-

kanten Trend ergeben sich bei den Variablen „Geschlecht“ (Sex) und „soziale Unterstützung“ ( $MPI_{\text{Unterstütz.}}$ ). Der adjustierte Anteil aufgeklärter Varianz beträgt 48.1% (Tabelle 123, Abbildung 94, Anhang 18).



**Abbildung 94:** Vorhersage des „Absoluten Morgenanstiegs“ (AMA) in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten durch einen soziodemographischen Parameter („Sex“), Parameter des klinischen („SI<sub>momentan</sub>“, „MPI<sub>Unterstütz.</sub>“, „Arztbes.“) und experimentellen Schmerzgeschehens („ $\Delta S_{\text{slope}}$ “) über ein hierarchisches Regressionsmodell (Variablenabkürzungen siehe Tabelle 123).

Im hierarchischen Regressionsmodell zur Vorhersage des „absoluten Cortisol-Morgenanstiegs“ (AMA) leistet der Prädiktor „Arztbesuche“ einen statistisch hoch signifikanten inkrementellen Vorhersagebeitrag ( $R_{adj}^2 = 42\%$ , Abbildung 94, Anhang 18).

Aufgrund der Hinweise für die Bedeutung des Prädiktors „Geschlecht“ werden weitere Regressionsanalyse für die beiden Stichproben der Frauen und Männer vorgenommen. Allerdings kann aufgrund der geringen Stichprobengröße kein stabiles Regressionsmodell berechnet werden. Mit Hilfe des ausgewählten Kriteriums der Maximierung des  $R_{adj}^2$  werden in der Stichprobe der Frauen 17 Variablen bei einer Stichprobengröße von 19 als mögliche Prädiktoren vorgeschlagen. Zusätzlich weisen niedrige Toleranzwerte und sehr hohe Varianz-Inflationsschätzungen auf eine hohe Collinearität der Prädiktoren hin. Aus den gleichen Gründen ist eine Interpretation des Regressionsmodells bei Männern ebenfalls nicht möglich (sieben Prädiktoren bei einer Stichprobengröße von  $N = 9$  vorgeschlagen).

**Tabelle 123: Multiples Regressionsmodell zur Vorhersage der Cortisolparameter AMA und CGA durch Schmerzmaße sowie Komorbiditätsvariablen bei Patienten mit chronischen Schmerzen.**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F-Wert, $R^2$ , $R_{adj}^2$
<b>AMA – Trait</b>		
<b>Schmerzstichprobe Gesamt (N= 28)</b>	$AMA = 4.68 - 0.055 * Sex + 0.013 * SI_{momentan} - 0.006 * Arztbes. + 0.016 * MPI_{Unterstütz.} - 0.095 * \Delta S_{slope}$	F= 6.01 $R^2 = 0.577$ $R_{adj}^2 = 0.481$
<b>CGA – Trait</b>		
<b>Schmerzstichprobe Gesamt (N= 29)</b>	$CGA = -0.196 + 0.081 * SI_{momentan} - 0.029 * FABQ_{VAK} - 0.034 * FSS_{Katastroph.} + 0.01 * PDI + 0.013 * Arztbes. - 0.179 * MPI_{Unterstütz.} + 1.537 * PT_{ton} - 1.466 * PT_{adj} - 0.988 * \Delta S_{slope} + 1.142 * \Delta S_{level} + 0.418 * RM/IBS$	F= 2.96 $R^2 = 0.657$ $R_{adj}^2 = 0.435$

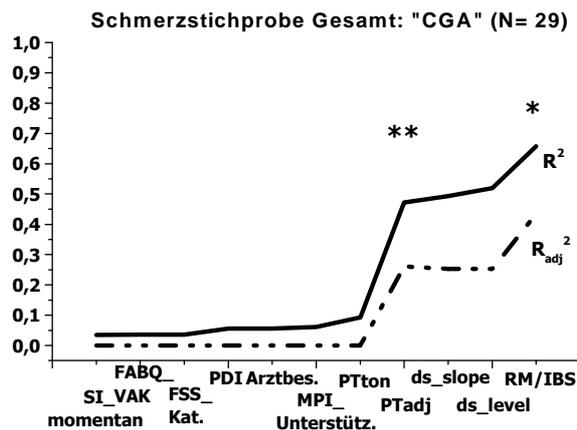
Abk.: AMA= Absoluter Morgenanstieg, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung,  $R^2$ = Anteil aufgeklärter Varianz,  $R_{adj}^2$ = adjustierter Anteil aufgeklärter Varianz, Sex= Geschlecht,  $SI_{momentan}$ = momentane Schmerzintensität,  $FABQ_{VAK}$ = Fear Avoidance Belief Questionnaire (Pfungsten et al. 1997), Skala „Verursachung durch Aktivität“,  $FSS_{Katastroph.}$ = Fragebogen Schmerzbezogener Selbstinstruktion (Flor et al. 1993), Skala „Katastrophisieren“, PDI= Pain Disability Index (Dillmann et al. 1994), Arztbes.= Anzahl der Arztbesuche,  $MPI_{Unterstütz.}$ = Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990), Skala „erlebte Unterstützung“,  $PT_{ton}$ = tonische Schmerzschwelle,  $PT_{adj}$ = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{level}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{slope}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{slope}$ = Steigungsgradient, RM/IBS= Reizmagen/Irritable Bowel Syndrome (Herschbach et al. 1993). Die Prädiktoren mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  sind fett gedruckt bzw.  $p \leq 0.1$  fett und kursiv gedruckt. Das Kriterium der Auswahl der Regressionsgleichung ist die Maximierung von  $R_{adj}^2$ .

### b) Vorhersage der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung

Bei der Vorhersage der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) setzen sich die Prädiktoren folgendermaßen zusammen: Sechs Variablen der klinischen Schmerzen („ $SI_{momentan}$ “, „ $FABQ_{VAK}$ “, „ $FSS_{Katastroph.}$ “, „PDI“, „Arztbes.“, „ $MPI_{Unterstütz.}$ “), vier Variablen des experimentellen Schmerzgeschehens („ $PT_{ton}$ “, „ $PT_{adj}$ “, „ $\Delta S_{slope}$ “, „ $\Delta S_{level}$ “) sowie eine Variable der somatischen Komorbidität („RM/IBS“).

Statistisch signifikant werden die Prädiktoren „momentane Schmerzintensität“ ( $SI_{momentan}$ ), „Katastrophisieren“ ( $FSS_{Katastroph.}$ ), „wahrgenommene soziale Unterstützung“ ( $MPI_{Unterstütz.}$ ), „tonische Schmerzschwelle“ ( $PT_{ton}$ ) und „selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle“ ( $PT_{adj}$ ). Die Prädiktoren „Fear-Avoidance Beliefs“ ( $FABQ_{VAK}$ ) und der Steigungsparameter der Sensibilisierungsgeraden  $\Delta S$  ( $\Delta S_{slope}$ ) werden im Trend signifikant. Der adjustierte Anteil aufgeklärter Varianz beträgt 43.5% (Tabelle 123, Abbildung 95, Anhang 18).

Im hierarchischen Regressionsmodell zur Vorhersage der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) leisten die Prädiktoren „selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle“ ( $PT_{adj}$ ) und „Reizmagen/Reizdarm“ (RM/IBS) einen statistisch hoch signifikanten bzw. signifikanten inkrementellen Vorhersagebeitrag. Dieser beträgt für die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) 26.06% und bei Reizmagen/Reizdarm (RM/IBS) 18.22% (Abbildung 95, Anhang 18).



**Abbildung 95:** Vorhersage der „Cortisol-Gesamtausschüttung“ (CGA) in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten durch Parameter des klinischen („SI<sub>momentan</sub>“, „FABQ<sub>VAK</sub>“, „FSS<sub>Katastr.</sub>“, „PDI“, „MPI<sub>Unterstütz.</sub>“, „Arztbes.“) und experimentellen Schmerzgeschehens („PT<sub>ton</sub>“, „PT<sub>adj</sub>“, „ΔS<sub>slope</sub>“, „ΔS<sub>level</sub>“) sowie einen Parameter somatischer Komorbidität („RM/IBS“) über ein hierarchisches Regressionsmodell (Variablenabkürzungen siehe Tabelle 123).

## 9.4.2 Multifaktorielle Determination klinischer Schmerzmaße

### a) Chronifizierungsgrade

Bei der Vorhersage des Chronifizierungsgrads von von Korff et al. (1992) durch experimentelle Schmerzmaße konnte in keiner der Stichproben eine geeignete Prädiktorenkombination gefunden werden, durch die der Chronifizierungsgrad (CPG) vorhergesagt werden konnte (siehe Kapitel 7.4.3). Über die Vergrößerung des Prädiktorsatzes durch Cortisolparameter und Komorbiditätsmaße wird über das Kriterium der Maximierung des  $R_{adj}^2$  folgende Prädiktorgleichung ermittelt:

#### Prädiktorgleichung:

$$\text{CPG} = 1.914 - 0.609 \cdot \Delta T_{\text{level}} - 1.335 \cdot \Delta S_{\text{slope}} - 0.928 \cdot \text{RM/IBS} + 0.032 \cdot \text{GBBB} - 0.016 \cdot \text{STAI}$$

**Abk./Quellen:** Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$  = y-Achsenabschnitt, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{slope}}$  = Steigungsgradient; STAI = State-Trait Angstinventar – Trait Version (Laux et al. 1981), GBBB = Giessener Beschwerdebogen, Skala „Gesamtbeschwerdedruck“ (Brähler & Scheer 1995), RM/IBS = Reizmagen oder Reizdarm (Herschbach 1993).

Der Anteil aufgeklärter Varianz beträgt  $R^2 = 0.38$  bzw.  $R_{adj}^2 = 0.28$  (F-Wert = 3.81,  $p = 0.01$ ). Das statistische Signifikanzniveau von 5% erreichen die Variablen der somatischen und psychischen Komorbidität (RM/IBS, GBBB, STAI), wobei die Angaben zum Vorliegen von „Magen-Darmbeschwerden“ (RM/IBS) als auch der „Ängstlichkeit“ (STAI) mit einer

negativen Gewichtung eingehen, während die Gewichtung des Prädiktors „Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB) positiv ist.

Bei der Untersuchung der inkrementellen Vorhersagebeiträge der fünf Prädiktoren für die Vorhersage des Chronifizierungsgrads (CPG) über eine hierarchische Diskriminanzfunktion zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Prädiktoren „Reizmagen/Irritable Bowel Syndrome“ (RM/IBS, 6.3%), den „somatischen Gesamtbeschwerdedruck“ (GBBB, 10.5%) und die „Ängstlichkeit“ (STAI, 11.2%; Abbildung 96, Anhang 18).

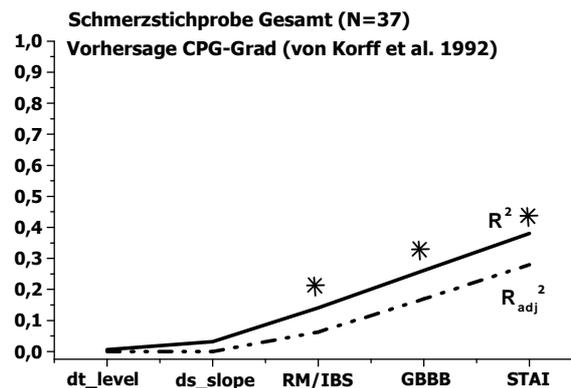


Abbildung 96: Vorhersage des Chronic Pain Grades (von Korff et al. 1992) in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten durch experimentelle Schmerzmaße ( $\Delta T_{level}$ ,  $\Delta S_{slope}$ ) und Komorbiditätsparameter (Magen-Darmbeschwerden „RM/IBS“, Gesamtbeschwerdedruck „GBBB“ und Ängstlichkeit „STAI“).

## b) MPI-Cluster

Bei der Vorhersage der Zuordnung der Patienten zu den MPI-Clustern (Turk et al. 1996) in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten (N= 36) werden durch die ausgewählten Prädiktoren in der schrittweise Diskriminanzfunktion 52.6% ( $R^2$ ) bzw. adjustiert 33.7% der Varianz am Kriterium aufgeklärt ( $F= 2.78$ ,  $p= 0.02$ ).

Hohe Collinearitäten bestehen zwischen den Variablen „Cortisol-Morgenausschüttung“ (CMA) und mittlere „Cortisol-Gesamtausschüttung“ (CGA) (niedrige Toleranzwerte < 0.04 sowie hohe Varianzinflationswerte > 28). Das statistische Signifikanzniveau von 5% erreichen der „absolute Cortisol-Morgenanstieg“ (AMA,  $p= 0.03$ ), die „Cortisol-Morgenausschüttung“ (CMA,  $p= 0.01$ ), die „Cortisol-Gesamtausschüttung“ (CGA,  $p=0.01$ ) sowie die Sensibilisierungsmaße „ $\Delta T_{slope}$ “ ( $p= 0.01$ ), „ $\Delta T_{level}$ “ ( $p= 0.00$ ), „ $\Delta S_{slope}$ “ ( $p= 0.04$ ) und „ $\Delta S_{level}$ “ ( $p= 0.02$ ).

Prädiktorgleichung:

$$\begin{aligned} \text{MPI-Cluster} = & 20.437 + 0.637 * \text{Stichprobe} - 2.998 * \text{AMA} - 2.406 * \text{CMA} + \\ & 2.853 * \text{CGA} - 0.118 * \text{PT}_{\text{lim}} + 1.438 * \Delta T_{\text{slope}} - 1.489 * \Delta T_{\text{level}} + \\ & 1.614 * \Delta S_{\text{slope}} - 2.294 * \Delta S_{\text{level}} + 0.284 * \text{RM/IBS} \end{aligned}$$

**Abk./Quellen:** MPI= Multidimensional Pain Inventory (Flor et al. 1990, Turk et al. 1996), AMA= Absoluter Cortisol-Morgenanstieg, CMA= Cortisol-Morgenausschüttung, CGA= Cortisol-Gesamtausschüttung,  $\text{PT}_{\text{lim}}$ = phasische Schmerzschwelle, Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ :  $\Delta T_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta T_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient, Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ :  $\Delta S_{\text{level}}$ = y-Achsenabschnitt,  $\Delta S_{\text{slope}}$ = Steigungsgradient.

Einen statistisch signifikanten inkrementellen Vorhersagebeitrag ( $p \leq 0.05$ ) leisten der Prädiktor „absoluter Cortisol-Morgenanstieg“ (AMA, adjustiert 5.8%) und der Sensibilisierungsparameter „ $\Delta S_{\text{level}}$ “ (adjustiert 20.3%, Anhang 18, Abbildung 97).

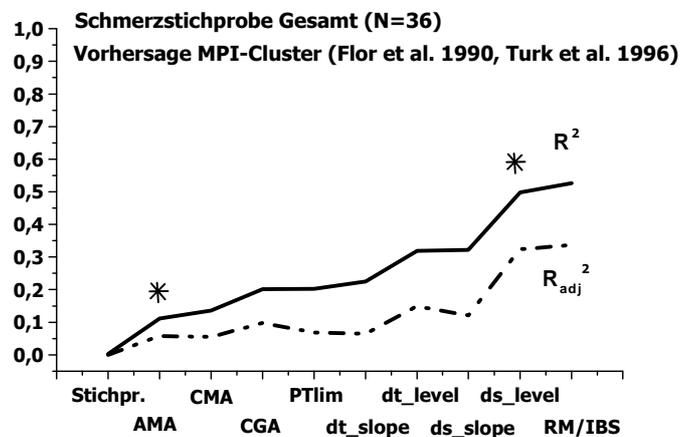


Abbildung 97: Vorhersage der Cluster des MPI (Turk et al. 1996) in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten durch die Prädiktoren Stichprobenzugehörigkeit („Stichpr.“), Cortisolparameter (Absoluter Morgenanstieg „AMA“, Cortisol-Morgenausschüttung „CMA“, Cortisol-Gesamtausschüttung über den Tag „CGA“) experimentelle Schmerzmaße (phasische Schmerzschwelle „ $\text{PT}_{\text{lim}}$ “, Steigungs- und Levelwerte der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  und  $\Delta S$ : „ $\Delta T_{\text{slope}}$ “, „ $\Delta T_{\text{level}}$ “, „ $\Delta S_{\text{slope}}$ “, „ $\Delta S_{\text{level}}$ “, ) und Reizmagen/Irritable Bowel Syndrome („RM/IBS“) als Parameter somatischer Komorbidität.

## **10 Diskussion**

In der Literatur liegen wenige Studien vor, die Aussage zum Zusammenhang zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaße sowie zwischen Schmerzmaßen und Maßen der HPA-Achsenaktivität unter Berücksichtigung von Komorbiditätsfaktoren erlauben. Diese unterschiedlichen Wechselwirkungen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Im ersten Schritt ist allerdings aufgrund fehlender Normwerte der Cortisolwerten die Beurteilung der Qualität des Salivacortisols erforderlich.

### **10.1 Güte der Cortisolwerten**

Die Überprüfung der Güte der Cortisolwerten umfasst die Evaluation der internen Struktur (Verteilung fehlender Cortisolwerte und Cortisol-Ausreißerwerten und Untersuchung der Einhaltung des Messprotokolls) sowie die Beurteilung von Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung. Weiterhin wird eine Diskussion der Stabilität der Cortisolwerten vorgenommen.

#### **10.1.1 Interne Struktur Cortisolwerten**

##### **a) Verteilung fehlender Cortisolwerte**

Die Häufigkeit fehlender Cortisol- und Zeitdaten sowie der Cortisol-Nullwerte war mit 11.95% von insgesamt 2310 Daten (N= 66) etwas niedriger als der Prozentsatz an Missing Daten, die von Catley et al. (2000) angegeben wurden. In dieser Studie wurde von 19% fehlenden Werten bei 61 Personen (Patienten mit FMS, Rheumatoider Arthritis und gesunde Kontrollen) berichtet (Catley et al. 2000). Im Unterschied zur vorliegenden Studie, in der an sieben Tagen fünf Proben pro Tag gesammelt wurden, beinhaltete das Messprotokoll nach Catley und Kollegen (2000) eine zwei-tägige Cortisolmessung mit sechs Proben pro Tag.

Die Cortisolmessung dieser Studie wurde über zwei Tage durchgeführt mit sechs Mal täglicher Probenentnahme, wobei die Studienteilnehmer über einen Signalgeber zur Speichelprobenentnahme aufgefordert wurden (Catley et al. 2000).

In der vorliegenden Studie konnten im Rahmen der Untersuchung eine messzeitpunktabhängige Häufung fehlender Cortisol- und Zeitwerte festgestellt werden, wobei der höchste Anteil fehlender Werte zum 3. Messzeitpunkt pro Tag auftrat. Ursache für die Häufung zu diesem MZP könnten mangelnde Erinnerungshilfen sein, da dieser Tageswert relativ zum ersten MZP entnommen werden sollte und im Vorfeld kein individueller Erinnerungsanker im Tagesablauf angegeben werden konnte. Bei zukünftigen Cortisol-

messungen im Feld sollte die Integration von Erinnerungshilfen wie z.B. Alarmsignalen in Betracht gezogen werden. Die höchste Zahl fehlender Werte zum sechsten Messtag könnte auf die sinkende Motivation zur Studienteilnahme über den relativ langen Zeitraum von sieben Tagen zurückgeführt werden. Allerdings bleibt bei diesem Erklärungsansatz offen, warum die Zahl der Missings am siebten Tag geringer war.

Frauen hatten eine höhere Zahl fehlender Werte als Männer (8.61% zu 3.33%) und Patienten mit FMS wiesen höhere fehlende Werte (4.81%) als die Teilnehmer der anderen beiden Stichproben (URS: 4.07%, KON: 3.07%) auf. Nicht geklärt werden kann, ob fehlende Werte das Ergebnis von non-Compliance sind (z.B. mangelnde Motivation das vorgegebene Messprotokoll einzuhalten) oder auf fehlerhafte Handhabung des Studienmaterials zurückgeführt werden müssen (z.B. unzureichende Kau-Dauer der Salivette mit Abgabe zu geringen Mengen an Sputum). Die von Broderick et al. (2004) ermittelten geringeren Compliance-Werte in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen, die auf eine geringere Motivation zur Studienteilnahme bei Gesunden zurückgeführt wurde, ließen sich in dieser Untersuchung nicht bestätigen. Weiterhin konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Zahl fehlender Cortisolwerte gefunden werden.

Insgesamt zeigten die durchgeführten Analysen aber auch der Vergleich der fehlenden Werte in Studien mit einer ähnlichen Zahl an Cortisolmesszeitpunkten pro Tag (Catley et al. 2000), dass die in dieser Studie vorgenommene Instruktion der Cortisolmessung sowie das vorgesehene Messprotokoll für eine Messung im Feld geeignet sind. Um diese Schlussfolgerung zu untermauern, wurde innerhalb dieser Arbeit eine Analyse der Einhaltung der Zeiten des Messprotokolls vorgenommen (siehe Kapitel 5.1.1). Zunächst erfolgt allerdings eine Diskussion zur Definition und Verteilung der Cortisol-Ausreißerwerte.

#### **b) Verteilung von Cortisol-Ausreißerwerten**

Die Ausreißerdefinition nach Interquartilsabständen (Laurikkala et al. 2000 und Swallow & Kianifard 1996) erwies sich für die vorliegende Arbeit als die praktikabelste Definition. Im Vergleich zur Ausreißerdefinition über Standardabweichungen und der Definition nach Rousseeuw et al. (1999) lag der Prozentsatz der Ausreißerwerte nach Interquartilsabständen (Laurikkala et al. 2000, Swallow & Kianifard 1996) im mittleren Bereich (1.92%).

Ein Zusammenhang des Auftretens der Cortisol-Ausreißerwerte von zeitlichen Ausreißern, d.h. Abweichungen vom vorgesehenen Messprotokoll konnte nicht gefunden werden.

Allerdings wird die Hypothese bestätigt, nach der die Häufigkeit der Cortisol-Ausreißerwerte in den Patientstichproben jeweils höher als in der gesunden Kontrollstichprobe ist.

Angenommen werden stichprobenspezifische und somit schmerzspezifische Besonderheiten, die zu einer Veränderung der HPA-Achsenreagibilität und damit zu einer Veränderung der Cortisolkonzentrationen, wie sie z.B. Griep et al. (1998) bei Patienten mit FMS und chronischem Rückenschmerz beschreiben, beitragen. Allerdings geben Griep et al. (1998) einen Hypocortisolismus (24h Cortisolkonzentration im Urin) an, durch den das Auftreten von erhöhten Cortisol-Ausreißerwerten in dieser Studie nicht erklärt werden kann. Das Ergebnis erhöhter Cortisol-Ausreißerwerte wird zu einem späteren Zeitpunkt in Kapitel 10.1.2 der Diskussion nochmals im Zusammenhang mit der Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung aufgegriffen.

In dieser Studie ließen sich keine weiteren Auffälligkeiten zwischen Personen mit Cortisol-Ausreißerwerten im Vergleich zu Personen ohne Ausreißerwerte im Hinblick auf komorbide Erkrankungssymptome oder Schmerzerkrankungen finden. Bis auf die Einnahme von Cannabinoiden und bei zwei Personen die Einnahme von Sedativa konnten keine Unterschiede im Hinblick auf die Medikamenteneinnahme zwischen Personen mit Cortisol-Ausreißerwerten und denen ohne Ausreißerwerten gefunden werden, wobei nicht geklärt werden kann, ob diese Medikamente ursächlich für das Auftreten der Cortisol-Ausreißerwerte bei diesen Personen sind.

Insgesamt kann aufgrund der Vielzahl an eingenommenen Medikamenten in der vorliegenden Studie ein Einfluss dieser Präparate auf die Cortisolkonzentration nicht ausgeschlossen werden (Vergleiche D'Souza et al. 2004, Hibel et al. 2006), wobei der systematische Einfluss eines Medikaments insbesondere in den Patientenstichproben nicht ausgemacht werden konnte. Dennoch müssen bei der Diskussion der Ergebnisse immer mögliche Verzerrungen der Cortisolkonzentrationen durch Medikamenteneinnahmen in Betracht gezogen werden.

Eine Ursache für die fehlenden systematischen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Cortisol-Ausreißerwerten und Erkrankungssymptomen könnte auf die insgesamt geringe Stichprobengröße bzw. das ungleiche Verhältnis der beiden Gruppen „mit“ gegenüber „ohne“ Ausreißerwerte zurückgeführt werden. Die Diskussion der Zusammenhänge zwischen Erkrankungssymptomen und Ausprägungen von Cortisolparametern ist Gegenstand von Kapitel 10.2.

### **c) Entnahmezeiten Cortisolproben**

Bei der relativen Entnahmezeit der Cortisolproben (relativ zur Aufwachzeit) zeigte sich bei Patienten mit URS von der dritten bis fünften Messung am Tag deutlich spätere Messzeiten als bei Patienten mit FMS und gesunden Kontrollpersonen. Patienten mit FMS und gesunde

Kontrollpersonen wiesen zu allen Messzeitpunkten ähnliche Entnahmezeiten auf. Aufgrund vergleichbarer Arbeitszeiten in den Stichproben (91.84% gaben reguläre Arbeitszeiten von 8-16 Uhr an) sowie ähnlicher Prozentangaben zum Beschäftigungsverhältnis (Arbeitstätigkeit bei URS: 44.44%, FMS: 42.11%, KON: 50%) können diese Angaben nicht als Erklärungsgrundlage veränderter Entnahmezeiten herangezogen werden. Auf welche Faktoren diese Diskrepanz in der Zeit der Probenentnahme zurückgeführt werden könnte, kann an nicht geklärt werden.

Bei der tagesspezifischen Analyse der zeitlichen Ausreißerwerte relativ zur ersten Probenentnahme (Kriterium nach Laurikkala et al. 2000) wurden, gemessen an der Gesamtzahl der Proben, 1.33% als Ausreißer klassifiziert, diese traten zu 0.74% bei Patienten mit URS auf. Auffällig ist die Häufung der Ausreißerwerte zum zweiten Messzeitpunkt. Die häufigen Abweichungen der Patienten mit URS von den zeitlichen Vorgaben im Messprotokoll widersprechen den Studienergebnissen von Broderick et al. (2004), nach denen die Compliance in der Patientenstichprobe (FMS) größer war als in der Kontrollstichprobe. Für die erhöhte Häufigkeit von zeitlichen Ausreißerwerten in der Stichprobe der Patienten mit URS können lediglich Hypothesen formuliert werden, da im Hinblick auf den formalen Ablauf (Instruktion usw.) keine Unterschiede zwischen den drei Stichproben bestanden. Bei künftigen Studien könnte die Erfassung der Studienmotivation Erklärungshinweise zu Abweichungen vom Studienprotokoll geben. Es besteht die Möglichkeit diese eventuell indirekt über die Höhe des subjektiven Leidensdrucks der Patienten mit URS zu erfassen. Bei Personen der Kontrollgruppe wurde durch die Zahlung einer Aufwandsentschädigung eine Erhöhung der Teilnahmemotivation angestrebt. Bei Patienten mit chronischen Schmerzen sollte die Teilnahmemöglichkeit an einem verhaltenstherapeutischen Schmerzbewältigungstraining die Motivation zur Einhaltung des Messprotokolls erhöhen.

Aussagen zur Beeinträchtigung durch Schmerzen werden zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der Diskussion der Verteilung klinischer Schmerzdaten in den Patientenstichproben vorgenommen (siehe Kapitel 10.3.1), wobei sich lediglich bei einem der vier erhobenen Beeinträchtigungsmaße (PDI, Dillmann et al. 1994) Hinweise auf höhere Beeinträchtigungen der Patienten mit FMS ergaben.

Während vom ersten bis sechsten Tag ein Anstieg fehlender Cortisolwerte beobachtet wurde (siehe Kapitel 5.1.1), konnte keine Zunahme zeitlicher Abweichungen vom Entnahmeprotokoll über die sieben Untersuchungstage gefunden werden. Bezüglich des Vergleichs der Aufwachzeiten und damit der Entnahmezeiten der ersten Probe, ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den drei Stichproben über sieben Tage.

### **10.1.2 Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung**

Die Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung bezieht die Analyse der Zeiten der Probenentnahme, die Einflüsse soziodemographischer Daten wie Alter und Geschlecht sowie die Arbeitstätigkeit und die parallel zur Cortisolmessung berichtete Beanspruchung mit ein.

#### **a) Zeiten der Cortisol-Probenentnahme**

Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie keine systematischen Zusammenhänge zwischen der Aufwachzeit und der Ausprägung der Cortisol-Einzelwerte sowie zwischen der Aufwachzeit und dem absoluten Cortisol-Morgenanstieg (AMA) gefunden werden. Lediglich bei Frauen mit FMS wirkte sich ein höherer Zeitabstand zwischen erster und zweiter Messung am Tag negativ auf die Ausprägung des AMA aus.

Broderick et al. (2004) berichteten ebenfalls von einem solchen negativen Zusammenhang. Die Autoren untersuchten den Unterschied ausgewählter Cortisolparameter (u.a. Abfall der Cortisolkonzentration am Morgen zwischen Aufwachzeit und 30 bis 60min nach dem Aufwachen) zwischen Personen, die das Messprotokoll einhielten (compliant) gegenüber solchen, die von den Zeitvorgaben im Protokoll abwichen (non-compliant= hauptsächlich Überschreitung des vorgegebenen Zeitintervalls). Broderick et al. (2004) ermittelten lediglich in der Stichprobe der complianten Probanden einen erwarteten Morgenanstieg. Bei non-complianten Probanden konnte kein Morgenanstieg ermittelt werden.

Unklar bleibt, warum in der hier vorliegenden Studie der negative Zusammenhang zwischen Aufwachzeit und absolutem Cortisol-Morgenanstieg bei Patienten mit URS und gesunden Kontrollpersonen nicht gefunden werden konnte, da diese sich auch im Hinblick auf das Messintervall zwischen erster und zweiter Probenentnahme nicht von dem der Patienten mit FMS unterschieden. Die Frage, ob zusätzliche konfundierende Faktoren in der Patientstichprobe mit FMS diesen Zusammenhang begünstigen oder sogar primär verursachen, kann anhand des vorliegenden Untersuchungsdesigns nicht abschließend beantwortet werden.

Die in der Literatur beschriebenen negativen Zusammenhänge zwischen der Aufwachzeit und ausgewählten Cortisolparametern lassen sich in der vorliegenden Arbeit nicht finden (Edwards et al. 2001b; Kudielka & Kirschbaum 2003.). Allerdings ist die Vergleichbarkeit zwischen den Studien aufgrund von Unterschieden in den Messprotokollen und der Datenbearbeitung eingeschränkt. So gaben Edwards et al. (2001b) in ihrer Untersuchung ein Intervall von 45min nach dem Aufwachen vor, während in dieser Studie der zweite Cortisol-

wert 30min nach dem Aufwachen erhoben wurde. Zusätzlich wurden die von Edwards et al. (2001b) erhobenen Cortisolwerten wurzeltransformiert und winsorisiert.

Die in der Studie von Wüst et al. (2000a) berichteten Zusammenhänge zwischen der Cortisol-Aufwachreaktion und der Aufwachzeit für die Personengruppen mit sehr frühen (4:00 bis 5:00 Uhr) bzw. sehr späten Aufwachzeiten (11:30Uhr am Morgen bis 2:30 Uhr am Abend) konnten in der hier vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Zellenbesetzung der Zeitkategorien  $\leq 6$ Uhr mit 16.55% bzw. nach 10Uhr mit 3.13% der Messtage nicht valide geprüft werden.

Insgesamt muss bei der Interpretation der Daten der vorliegenden Arbeit einschränkend berücksichtigt werden, dass die Teilnehmer der Cortisolmessung nicht explizit ihre Aufwachzeit angeben mussten, sondern es bestand lediglich die Instruktion unmittelbar nach dem Aufwachen die erste Salivette zu entnehmen und den Zeitpunkt zu notieren. Diese Entnahmekzeit wurde mit Hilfe der Compliance Monitore überprüft. Aufgrund kontroverser Befunde bezüglich des Einfluss der Aufwachzeit auf den absoluten Morgenanstieg empfehlen Clow et al. (2004) die Aufwachzeit zu erfassen und als konfundierende Variable in Studien mit zu berücksichtigen.

## **b) Geschlecht und Alter**

### **Geschlecht**

Sowohl im stichprobenübergreifenden Vergleich als auch in der getrennten Untersuchung der Geschlechtseffekte in der Patientenstichprobe mit Rückenschmerzen und der gesunden Kontrollstichprobe zeigten sich jeweils messzeitpunkt- und tagesabhängige Effekte. Insgesamt erreichten Männer (URS, KON) höhere Werte als Frauen (URS, KON) zu den späten MZP am Tag (URS: MZP 2-5; KON: MZP 3-5). Bei den State-Werten der mittleren Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) und der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) wurden tagesabhängige Geschlechtseffekte ermittelt. Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Trait-Cortisolparametern im Verlauf über die Tage konnten nicht ausgemacht werden.

In der vorliegenden Studie ergab sich ebenso wie in dem skizzierten Literaturüberblick (Kapitel 2.5.2) ein eher heterogenes Bild bezüglich des Geschlechtseinfluss auf die Salivacortisolausschüttung (Kudielka & Kirschbaum 2003; Pruessner et al. 1999; Kunz-Ebrecht et al. 2004a). Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf die Ausprägung der Cortisolparameter wurden von Pruessner et al. (1999) lediglich bei Frauen vor der Menopause berichtet.

Studienresultate von Wüst et al. (2000a) gaben Hinweise auf mögliche Ursachen der Heterogenität der Befunde in der hier vorliegenden Studie. Wüst und Kollegen (2000a) berichteten

bis zur 30. Minute nach dem Aufwachen vergleichbare Cortisolwerte, während in dem Zeitraum von der 30. bis zur 60. Minute Geschlechtsunterschiede mit höheren Cortisolwerten bei Frauen im Vergleich zu Männern angegeben wurden (siehe Kapitel 2.5.2.4). Das Messprotokoll der hier vorliegenden Untersuchung sieht eine Messung zum Aufwachen und 30min später vor. Allerdings wurden auch Cortisolwerte einbezogen, die in einem Zeitraum unter und über 30min erhoben wurden, so dass die bei Wüst et al. (2000a) berichteten Effekte potentiell ausgemittelt worden sein könnten. Für diese Überlegung sprechen die Befunde von Kudielka und Kirschbaum (2003), die keine Geschlechtsunterschiede für die Area Under the Curve am Morgen bei Messungen von der 15. bis zur 60. Minute fanden.

Die Komplexität von Geschlechtseffekten bei der Cortisolausschüttung wird durch Studienergebnisse von Kunz-Ebrecht et al. (2004a) unterstrichen. In ihrer Untersuchung traten Geschlechtsunterschiede beim Cortisol-Morgenanstieg in Abhängigkeit von Arbeitstagen an Werktagen im Vergleich zu Wochenenden auf, wobei Arbeitstage mit höherem Stresserleben assoziiert sind. Allerdings scheinen die erhöhten Cortisol-Morgenreaktionen nicht mit tatsächlich erlebtem Stress sondern mit antizipiertem Stress einher zu gehen. Kunz-Ebrecht et al. (2004a) können jedoch keine Aussagen über den wahrgenommenen Stress zum Zeitpunkt des Aufwachens machen, so dass weitere Untersuchungen klären müssen, ob sich die erhöhte Cortisolreaktion am Morgen bei Frauen an Werktagen auch in gleichzeitig erfasstem subjektiv höherem Stresserleben widerspiegelt.

Die wesentlich homogeneren Ergebnisse zu Geschlechtsunterschieden in experimentellen Studien weisen darauf hin, dass die Interaktion des Faktors Geschlecht mit weiteren unter Feldbedingungen schwer zu kontrollierenden Umweltbedingungen wie Arbeitsbelastungen im Alltag zu Modifikationen der Cortisolausschüttung beitragen. Die bereits in Kapitel 2.5.2.4 zitierten experimentellen Studien zu Geschlechtsunterschieden in der Cortisolausschüttung zeigten bei Männern höhere Cortisolreaktionen nach experimenteller Stressreizung (Zimmer et al. 2006; lt. Kirschbaum et al. 1999 nur im freien, nicht im Plasmacortisol) bzw. eine geringere Habituation auf Stressreize (Rohleder et al. 2006).

### **Alter**

In der vorliegenden Stichprobe unterschied sich die Salivacortisolausschüttung sowohl in der Gesamtstichprobe als auch bei getrennter Prüfung innerhalb der Altersgruppen (siehe Abbildung 27) in Abhängigkeit vom jeweiligen MZP. Der höchste Aufwachwert wurde von der Stichprobe  $\geq 60$  Jahre erreicht, der niedrigste in der jüngsten Altersgruppe. Außerdem lagen Personen zwischen 40-49 Jahren zum zweiten MZP über den Cortisolmittelwerten der

anderen Altersgruppen und Personen unter 40 Jahren erreichten zum dritten MZP deutlich höhere Cortisolwerte als Personen mit 40 Jahren und älter.

Ein einfacher Zusammenhang wie z.B. bei Kudielka und Kirschbaum (2003), die einen negativen Zusammenhang zwischen Alter und der Cortisol-Aufwachreaktion angaben, zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht. Die Betrachtung der Datenlage bestätigt allerdings, dass ein einfacher Zusammenhang von Alter und Cortisol wohl nicht existiert (Lupien et al. 1996; Pruessner et al. 1997; Wüst et al. 2000a), sondern moderierende Variablen angenommen werden müssen.

Möglicherweise sind die fehlenden Alterseffekte in den Studien von Pruessner et al. (1997) und Wüst et al. (2000a) im Vergleich zum messzeitpunktabhängigen Trend der vorliegenden Arbeit auf Unterschiede in den Stichproben zurückzuführen. In den beiden zitierten Arbeiten wurden im Vergleich zur vorliegenden Studie gesunde Personen untersucht, bei denen möglicherweise bei vergleichbarem Alter noch keine Veränderungen der Cortisolwerte festgestellt werden können.

Deutliche Hinweise auf veränderte Cortisolprofile bei älteren Menschen zeigten sich allerdings bei Deuschle et al. (1997) in Form einer gestörten circadianen Funktion, abgeflachteren Plasmacortisolkurven sowie höheren Basalcortisolwerten. Li et al. (2006) gaben in ihrer Studie deutliche Belege dafür, dass es im Alter zu Veränderungen der Höhe der Cortisolausschüttung mit gleichzeitiger Beeinflussung der kognitiven Funktionsfähigkeit kommt.

Auch wenn durch die geringe Stichprobengröße und die relativ homogene Altersstruktur in den drei Stichproben dieser Arbeit die Altersvariable nicht als Kontrollvariable aufgenommen wurde, sollten aufgrund der Resultate der messzeitpunktabhängigen Modifikationen der Cortisolausschüttung in den Altersgruppen der vorliegenden Untersuchung und den bei Li et al. (2006) beschriebenen Veränderungen bei älteren Menschen das Alter als konfundierende Variable bei den folgenden Interpretationen nicht vollständig vernachlässigt werden. Insgesamt stellt sich die Frage, ob die bei schmerzspezifischen Prozessen vermuteten Modifikationen der HPA-Achsenaktivität (Griep et al. 1998) in ihrem Ausmaß vergleichbar mit den Abläufen sind, wie sie bei Personen über 70 Jahren altersbedingt auftreten und damit auch ähnliche wie bei Li et al. (2006) beschrieben kognitive Einbußen zur Folge haben könnten. Daran schließt sich die Frage an, inwieweit durch Veränderungen im Schmerzgedächtnis auch potentielle Modifikationen in der HPA-Achsenaktivität wieder rückgängig gemacht werden könnten.

Insgesamt sprechen die Untersuchungsergebnisse zu ausgewählten Einflussfaktoren auf die Salivacortisolkonzentration in der vorliegenden Arbeit für eine Kontrolle von soziodemo-

graphischen Faktoren wie Alter und Geschlecht. Allerdings wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße und der vergleichbaren Altersstruktur in den drei Stichproben lediglich der Faktor Geschlecht bei den weiterführenden Analysen berücksichtigt. Nachfolgende Studien sollten wie von Pruessner et al. (1999) vorgeschlagen altersabhängige Geschlechtseffekte beachten oder diese Faktoren kontrollieren.

### **c) Einflussfaktoren: Wochentag und Arbeitstätigkeit**

Insgesamt war das Verhältnis der Wochenenden und Werktagen über alle Erhebungstage der Stichproben gleich verteilt. Erwartungsgemäß wurde der größte Teil der Erhebungen an Werktagen durchgeführt.

Bezüglich des Vergleichs der Cortisolkonzentration zwischen Werktagen und Wochenenden zeigten sich bei Patienten mit URS und bei gesunden Kontrollpersonen messzeitpunktabhängige Unterschiede. Es wurden höhere Cortisolwerte an Werktagen als an Wochenenden erreicht, wobei sich dieser Unterschied bei Patienten mit URS auf die MZP zwei und drei und bei Kontrollen auf die MZP eins, zwei, vier und fünf beschränkte. Insgesamt war in allen drei Stichproben der höhere Cortisolwert zum zweiten MZP an Werktagen in Vergleich zu Wochenenden auffällig.

Die Arbeitstätigkeit der Teilnehmer fand hauptsächlich an Werktagen statt. Die Arbeitszeiten waren mehrheitlich regulär (zu 91.84% zwischen 6 bis 18 Uhr). Der Vergleich der beiden am höchsten besetzten Kategorien „frei“ versus „reguläre Arbeitszeit“ zeigte beispielsweise bei Patienten mit URS in 64.29% der Fälle höhere Cortisolwerte zu den ersten beiden Messzeitpunkten an regulären Arbeitstagen im Vergleich zu freien Tagen. Aussagen zu Veränderungen der Cortisolkonzentration bei Schichtarbeitern wie bei Lac und Chamoux (2003) beschrieben (höhere Cortisolwerte bei Personen der Morgenschicht), konnten in dieser Studie aufgrund der geringen Häufigkeit von Schichtarbeitstagen nicht getroffen werden.

Bezüglich der Cortisolprofile zeigte sich kein einheitliches Muster des Cortisolverlaufs über die sieben Tage pro Wochentags-Arbeitstätigkeitskategorie. Eine mögliche Erklärung dieser fehlenden „Systematik“ in der Cortisolausschüttung in den vier Kategorien könnte die mangelnde Berücksichtigung individueller Besonderheiten sein. In der gewählten Darstellungsform variierte in der Mehrzahl der Fälle die Zuordnung zu einer der vier Kategorien „Tag\*Arbeit“ innerhalb einer Person. Dadurch kann nicht eindeutig geklärt werden, ob die in den Abbildungen sichtbaren Unterschiede in der Cortisolkonzentration tatsächlich auf die untersuchten Faktoren „Wochentag“ bzw. „Arbeitszeit“ zurückgeführt werden können oder das Ergebnis interindividueller Variabilität der Cortisolprofile sind.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße war es nicht möglich, die Personen jeweils nur der Kategorie zuzuordnen, bei der die häufigsten Messungen vorgenommen wurden. In zukünftigen Analysen müssen die Faktoren „Arbeitstätigkeit“ und „Tag der Erhebung“ systematisch kontrolliert werden um valide Aussagen zum Einfluss der Arbeitstätigkeit und des Tags auf die Cortisolmessung treffen zu können. Zusätzlich sollte die Stichprobengröße in zukünftigen Studien ausreichend groß sein, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Cortisolausschüttung im Zusammenhang mit Arbeitstagen und Wochentagen berücksichtigen zu können.

Die Bedeutung des Wochentags der Probenentnahme wird auch in der Literatur berichtet (z.B. Kunz-Ebrecht et al. 2004a, Schlotz et al. 2004, Steptoe et al. 2000). So wurden meist an Werktagen höhere Cortisolwerte (AMA, erster MZP) als an Wochenenden gefunden. Ein Erklärungsansatz für diese Unterschiede der HPA-Achsenaktivität zwischen Werktagen und Wochenenden, besteht in der Annahme des gehäuften Auftretens von arbeitsbezogenem Stress und Sorgen an Werktagen.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie bestätigen bzw. replizieren teilweise die in der Literatur berichteten Befunde (Kunz-Ebrecht et al. 2004a; Schlotz et al. 2004; Steptoe et al. 2000). Trotz fehlender geschlechtsspezifischer Analyse und Konfundierung durch Zuordnung derselben Person zu unterschiedlichen Kategorien wurden in der gesunden Kontrollstichprobe zu fast allen Messungen höhere Cortisolwerte an Werktagen im Vergleich zu Wochenenden gefunden. Es kann nicht geklärt werden, ob systematische tages- und arbeitsabhängige Effekte in Patientienstichproben aufgrund der geringen Zellenbesetzung oder aufgrund Überlagerung dieser Effekte durch schmerzspezifische Veränderungen der HPA-Achsenaktivität nicht ermittelt werden konnten.

#### **d) Einflussfaktor: Beanspruchung**

Bezüglich des Verlaufs der aktuellen Beanspruchung (KAB, Müller & Basler 1993), zeigte sich eine deutliche Reduktion der Beanspruchungsangaben vom 4. auf den 5. MZP, d.h. zum Ende des Tages, in allen drei Stichproben (FMS, URS, KON). Auffällig war das höhere Beanspruchungsniveau in der Stichprobe der Patienten mit FMS über den gesamten Tag, gefolgt von Patienten mit URS. Das niedrigste Beanspruchungsniveau berichteten gesunde Kontrollpersonen. Bei getrennter Analyse in den drei Stichproben konnte kein systematischer Zusammenhang zwischen dem Beanspruchungsscores und dem jeweiligen Cortisolwert desselben Tages und Messzeitpunkts ermittelt werden. Die Ergebnisse sprechen für eine Unabhängigkeit des subjektiven Beanspruchungserlebens und der physiologischen Reaktions-

ebene des Stresssystems. Der Rückgang des Beanspruchungsniveaus vom 4. auf den 5. MZP ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Ende des Arbeitstags und damit auch auf ein Absinken der Alltagsbeanspruchungen kurz vor dem zu Bett gehen zurückzuführen.

In der Literatur liegen heterogene Befunde zum Zusammenhang zwischen der Cortisol-ausschüttung und dem Ausmaß an (Arbeits-)belastung / Stress / Beanspruchung vor (Hanson 2000a). Bei Personen mit hoher Arbeitsbelastung zeigten sich höhere Cortisol-Morgenreaktionen (Steptoe et al. 2000), die auch mit dem Wochentag variierten (Schlotz et al. 2004). Lundberg und Hellström (2002) fanden bei einer Untersuchung von 200 Frauen höhere Cortisolwerte zu Beginn des Tages bei den Frauen, die mehr Überstunden machten. Nicht diskutiert wurde in dieser Studie von Lundberg und Hellström (2002) der potentielle Einfluss der erhöhten Arbeitszeit auf die Schlafdauer, durch deren Verkürzung ähnlich wie in der von Lac und Chamoux (2003) durchgeführten Untersuchung höhere Cortisolwerte am Morgen aufgetreten sein könnten.

Keine Zusammenhänge fanden sich bei einer Untersuchung von Hanson et al. (2000a) zwischen Variablen des Effort-Reward Imbalance Modells (Hanson et al. 2000b) und der Speichelcortisolkonzentration (gemessen im Durchschnitt alle 140min bzw. bei einem Teil der Stichprobe alle 90min). Die Autoren führten diesen fehlenden Zusammenhang u.a. auf das geringer als erwartet ausgefallene Maß an Stress in der untersuchten Stichprobe zurück. Van Eck und Kollegen (1996) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen chronisch wahrgenommenem Stress (Perceived Stress Scale, Cohen et al. 1983) und Speichelcortisol finden. Der fehlende Zusammenhang zwischen Cortisolmaßen und dem KAB als subjektives Maß der Beanspruchung in der vorliegenden Arbeit spiegelt die von Hjortskov et al. (2004) in einer Übersichtsarbeit berichtete Unabhängigkeit zwischen dem physiologischen Stressparameter Cortisol und dem subjektiven Beanspruchungsmaß wider.

Es wird vermutet, dass potentielle Cortisolwertsunterschiede zwischen den Stichproben eher sekundär auf Beanspruchungseffekte zurückgeführt werden können, da schmerzspezifische Besonderheiten Modifikationen der HPA-Achsenaktivität verursachen (Griep et al. 1998), wobei diese natürlich indirekt auch eine Veränderung des wahrgenommenen Beanspruchungsniveaus bewirken. Die Diskussion der Zusammenhänge von chronischen Schmerzparametern mit Cortisolparametern wird in Kapitel 10.5.1 vorgenommen.

### **10.1.3 Stabilität**

Vor dem Hintergrund der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung, wird im folgenden Kapitel die Stabilität der

Cortisolwerte diskutiert. Dabei wird sowohl die Stabilität der Cortisol-Einzelwerte als auch der Cortisolparameter analysiert.

### **Stabilität der Cortisol-Einzelwerte**

Anhand der Berechnung der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, Shrout & Fleiss 1979), über die die Konkordanzrate der Cortisolwerte pro Messzeitpunkt über sieben Messtage für die Gesamtstichprobe und verschiedene Untergruppen bestimmt wurde, zeigten sich in Abhängigkeit von der untersuchten Stichprobe unterschiedliche Stabilitätskennwerte.

Insgesamt ergab sich für die Gesamtstichprobe, die Stichproben der Männer und Frauen sowie bei Patienten mit FMS und URS zu den ersten beiden Messungen moderate ICC-Werte ( $0.40 \geq \text{ICC} < 0.70$ ). Lediglich die Stichprobe ohne Schmerzen wies zu diesen beiden Messungen niedrige ICC-Werte auf ( $0.20 \geq \text{ICC} < 0.40$ ).

Die geschlechtsspezifische Stabilitätsanalyse zeigte, dass ICC-Maße der Männer mit URS zu allen Messzeitpunkten (MZP) z.T. deutlich über den ICC-Werten der Frauen mit URS lagen. Dieser Trend zeigte sich auch bei Frauen und Männern ohne Schmerzen zum zweiten, vierten und fünften MZP.

Die z.T. deutlichen geschlechtsspezifischen Stabilitätsunterschiede insbesondere bei Patienten mit URS wurden von Pruessner et al. (1997) nicht berichtet. Pruessner und Kollegen (1997) untersuchten neben zwei weiteren Stichproben jüngeren Alters auch Frauen nach der Menopause und berichteten in diesem Zusammenhang von vergleichbaren Cortisol-Morgenreaktionen zwischen Frauen und Männern. Aufgrund der Annahme, dass die untersuchten weiblichen Personen in der vorliegenden Studie überwiegend im Stadium der Meno- oder Postmenopause waren (Durchschnittsalter 55 Jahre), wurden keine Angaben zum Menstruationszyklus parallel zur Cortisolmessung erhoben. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass hormonelle Veränderungen zu einer Verringerung der Stabilität der Cortisolwerte beigetragen haben könnte. Diese könnten auch im Zusammenhang mit Unterschieden in der Cortisolausschüttung zwischen Männern und Frauen bei der Verarbeitung akuter Stressoren stehen, die Kajantie und Phillips (2006) in einem Review-Artikel anhand zahlreicher Studien belegen und die sich auf die Stabilitätsmessungen innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen auswirken könnten. Kajantie und Phillips (2006) berichteten nach der Menopause von einer Zunahme der sympatikoadrenergen Reaktion auf akuten Stress. Zusätzlich gaben die Autoren nach akutem Stress weitere hormonellen Veränderungen (Veränderung der Verfügbarkeit des Corticosteroid-Binding Globulins) an, über die die Menge des freien Cortisols verändert wurde (Kajantie und Phillips 2006).

Insgesamt sind die überwiegend moderaten Stabilitätskennwerte insbesondere der ersten beiden Messwerte in der Gesamtstichprobe, den beiden Patientenstichproben sowie in den beiden Geschlechtsgruppen (ICC, Shrout & Fleiss 1979) vergleichbar mit den in der Literatur dargestellten korrelativ ermittelten Stabilitätskennwerten (vergleiche Edwards et al. 2001a; Hucklebridge et al. 2005; Pruessner et al. 1997). Ungeklärt ist allerdings, warum die Stabilität bei Personen ohne Schmerzen in der vorliegenden Arbeit geringer ausfällt, vor allem da in den zitierten Vergleichsstudien hohe bis zufrieden stellenden Stabilitätskennwerte bei gesunden Personen ermittelt wurden.

Neben Stabilitätsberechnungen über Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten wurden zusätzlich Ergebnisse von Messwiederholungsanalysen zur Beurteilung der Unterschiede der Cortisolwerte über die Messtage herangezogen. Darin zeigte sich kein Einfluss des Faktors „Tag“ auf die Cortisolwerte. Ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren oder der Stichprobenzugehörigkeit zeigten sich in der vorliegenden Studie keine bedeutsamen Unterschiede in den Cortisolprofilen, die auf eine Instabilität der Daten hinweisen würden. Mögliche stichproben- und geschlechtsabhängige Modifikationen der Cortisolausschüttung pro MZP werden im folgenden Kapitel 10.1.2 diskutiert.

### **Stabilität Cortisolparameter**

In der Gesamtstichprobe lag die Stabilität der Parameter Cortisol-Morgenausschüttung (CMA), Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) und Area Under the Curve der totalen Cortisolausschüttung am Tag (AUC) im moderaten Bereich. Eine Ausnahme bildete der absolute Morgenanstieg (AMA) mit ICC-Werten im niedrigen Bereich. Dieser Trend der niedrigen ICC-Werte des AMA zeigte sich in allen Gruppen mit Ausnahme der Frauen mit FMS (ICC= 0.491). In den Stichproben getrennt nach Geschlecht wurden für die CMA, CGA und AUC ebenfalls moderate bis hohe (Männer: CGA, AUC) Stabilitätskennwerte ermittelt.

Der Vergleich der ICC-Werte zwischen den Stichproben ergab bei Patienten mit URS niedrige (AUC), moderate (CGA) bis hohe (CMA) Stabilitätskennwerte. Bei Patienten mit FMS waren die ICC-Werte im moderaten (AUC, CMA) bis hohen Bereich (CGA). Dagegen wurden bei gesunden Kontrollpersonen nicht messbare (AUC), niedrige (CMA) bis moderate (CGA) Stabilitätskennwerte berechnet. Insgesamt erreichten die Cortisolparameter in den Patientenstichproben tendenziell höhere Stabilitäten.

Beim Vergleich der ICC-Werte zwischen den Stichproben unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab sich ein eher heterogenes Bild (für CMA, CGA und AUC), wobei Männer mit URS im Vergleich zu Frauen mit URS höhere Stabilitätskennwerte erreichten. Dieser

Trend könnte auf hormonelle Faktoren zurückzuführen sein, der bei Frauen dieser Stichprobe möglicherweise in Form einer Stabilitätsminderung zum Tragen kommt.

Im Unterschied zu den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit gab es in der Literatur keinen Hinweis darauf, dass Patienten stabilere Cortisolparameter als gesunde Kontrollpersonen zeigen (Hucklebridge et al. 2005; Pruessner et al. 1997). Eventuell können konstante schmerzspezifische Faktoren als Erklärungsgrundlage herangezogen werden, die im Sinne eines „homogenen Stressors“ einen relativ gleich bleibenden Einfluss auf die Cortisolausschüttung ausüben, während bei gesunden Kontrollpersonen ein entsprechender dominierender Stressfaktor, der maßgeblich die Konzentration des Cortisols im Speichel beeinflusst, nicht vorliegt. Um die Hypothese von der potentiellen Beeinflussung der Cortisolausschüttung durch intraindividuelle Alltagsstressoren zu überprüfen, müssten in noch stärkerem Ausmaß als in dieser Arbeit geschehen parallel zur Cortisolmessung auftretende Belastungs- und Beanspruchungssituationen erfasst werden.

Ein alternativer Erklärungsansatz, nach dem die Aktivität der HPA-Achse bei chronischen Schmerzpatienten aufgrund der Einwirkung eines chronischen Stressors weniger flexibel auf die Einwirkung von Alltagsstressoren reagieren kann bzw. eine höhere Toleranz- oder Reaktionsschwelle aufgrund eines stattgefundenen Habituationsprozesses aufweist, müsste in weiteren Untersuchungen mit akuter Stressinduktion überprüft werden.

Stärkere Abweichungen vom Messprotokoll bei Studienteilnehmern ohne Schmerzen ließen sich in der hier vorliegenden Untersuchung nicht ausmachen (siehe Kapitel 10.1.1).

Welche Faktoren für die niedrigen bis kaum nachweisbaren ICC-Werte des Absoluten Morgenanstiegs (AMA) verantwortlich sind, kann nicht eindeutig geklärt werden.

Schmerzspezifische Veränderungen können als alleinige Erklärungsgrundlage nicht herangezogen werden, da die Stabilitätskennwerte der Patienten mit FMS im moderaten Bereich liegen und vergleichbar mit denen von Wüst et al. (2000a) sind.

Beim Vergleich der Stabilität zwischen Cortisol-Einzelwerten und Cortisolparametern fällt die tendenziell höhere Stabilität der Cortisolparameter über sieben Tage auf. Das gleiche Ergebnis berichtete auch Bernhardt (2007) bei einer Stichprobe von insgesamt 440 Studienteilnehmern mit unterschiedlicher beruflicher Tätigkeit (Lehrer, Krankenschwestern, Service Personal, Hotelangestellte).

Aus methodischer Sicht wurde aufgrund der Schwächen von Korrelationsanalysen zur Beurteilung der Stabilität bei folgenden Studien neben Mixed Model Analysen eine Berechnung von Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten vorgenommen, da Korrelationsanalysen als Maße des Zusammenhangs im Vergleich zu Intra-Klassen-Korrelations-

koeffizienten nichts über die Übereinstimmung von Parametern aussagen können (Altman & Bland 1983; Bernhardt 2007; Bland & Altman 1986).

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der HPA-Achsenaktivität und Parametern des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens wurden Cortisolparameter herangezogen, da diese mehrheitlich stabiler als Cortisol-Einzelwerte waren.

## **10.2 Cortisolprofile und Cortisolparameter – stichprobenspezifische Unterschiede**

Aufgrund der Ergebnisse der Cortisol-Datenanalyse wurden zur Beurteilung der Unterschiede der jeweiligen Cortisolprofile und -parameter zwischen den Stichproben zusätzlich Geschlechtseffekte berücksichtigt.

Hinsichtlich der Cortisolprofile zeigten sich zum vierten Messzeitpunkt deutlich niedrigere Cortisolwerte der Patienten mit URS und der Frauen mit FMS im Vergleich zu Kontrollpersonen. Für den zweiten Messzeitpunkt ergaben sich Hinweise auf einen Trend (Cortisolwerte Frauen mit FMS < Cortisolwerte der Kontrollpersonen). Geschlechtseffekte konnten nicht nachgewiesen werden.

Möglicherweise ist dieser ermittelte Trend zum zweiten Messzeitpunkt im Sinne einer Bestätigung des von Griep et al. (1998) beschriebenen Hypocortisolismus bei Patienten mit FMS zu bewerten, und kam im Rahmen dieser Studie aufgrund der geringen Stichprobengröße und des unzureichenden Matchings mit gesunden Kontrollprobanden nicht ausreichend zum Tragen. Für die Hypothese des Hypocortisolismus in den Patientenstichproben sprechen die deutlich niedrigeren Cortisolwerte dieser beiden Gruppen zum vierten Messzeitpunkt.

Neben dem Faktor Stichprobe, könnten die Unterschiede der Cortisolwerte des vierten MZP durch Variationen in der Zeit der Probenentnahme mit verursacht worden sein. Wie in Kapitel 5.2.1 berichtet, zeigte sich zum vierten MZP ein statistisch bedeutsamer Trend, nach dem höhere relative Zeiten (im Vergleich zum 1. MZP) in der Probenentnahme mit niedrigeren Cortisolwerten einhergingen. Untermauert wird dieses Ergebnis durch die in Kapitel 5.2.1 diskutierten späteren Zeiten der Probenentnahme bei Patienten mit URS im Vergleich zu den anderen beiden Stichproben.

Die Stichprobenvergleiche hinsichtlich der vier ausgewählten Cortisolparameter (AMA, CMA, CGA, AUC) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings zeigten sich im Trend stichproben- und geschlechtsabhängige Interaktionseffekte für den AMA (u.a. niedrigere Werte der Frauen mit URS im Vergleich zu Frauen mit FMS

und Frauen ohne Schmerzen). Weiterhin zeigten sich Einflüsse von Tag, Stichprobe und Geschlecht auf die CMA, wobei diese Unterschiede sich beispielsweise in einer höheren mittleren CMA bei Frauen und Männern der Kontrollstichprobe im Vergleich zu den Patientenstichproben an der Mehrzahl der Untersuchungstage äußerten.

Die Ergebnisse zur Ausprägung der Cortisol-Einzelwerte und Cortisolparameter in der vorliegenden Arbeit spiegelt die komplexe Befundlage der Cortisolwerte in der Literatur wider.

Im Gegensatz zu Studienresultaten von Catley et al. (2000), die bei einer zweitägigen Messung von Speichelcortisol bei Patienten mit FMS, rheumatoider Arthritis und gesunden Kontrollpersonen eine höhere mittlere Gesamtausschüttung (sechs Messungen pro Tag) bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen fanden, wurden diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit nicht repliziert. Ebenfalls konträr zu Befunden von Catley et al. (2000) ist das Auftreten des niedrigeren Cortisolwerts zum vierten Messzeitpunkt bei chronischen Schmerzpatienten. In der Untersuchung von Catley et al. (2000) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenstichproben und der gesunden Kontrollstichprobe hinsichtlich der Cortisol-Einzelwerte ermittelt. Ähnlich wie Catley et al. (2000) berichteten auch Strittmater et al. (2005) von erhöhten Cortisolwerten im Blutplasma bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Befunde zu deutlich niedrigeren Cortisolwerten bei Patienten mit FMS und in etwas geringerer Ausprägung bei Patienten mit URS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im 24h-Urin sowie bei Patienten mit FMS im totalen Blutplasma (Griep et al. 1998; Lentjes et al. 1997) bestätigen die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Hinweise auf niedrigere Cortisolwerte in den Patientenstichproben.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit den bisher veröffentlichten Studien muss allerdings die Erhebungsmethode berücksichtigt werden, da Cortisolkonzentrationen im Saliva nur mäßig mit Cortisolkonzentrationen im totalen Blutplasma oder im 24h-Urin korrelierten (Putignano et al. 2001, siehe Kapitel 2.6.1). Daher sind Vergleiche mit Studien vorzuziehen, in denen ebenfalls freies Cortisol im Blut oder Cortisol im Sputum untersucht wurde.

Eine weitere Schwierigkeit bezüglich der Vergleichbarkeit der Daten dieser Arbeit und den Ergebnissen in Publikationen besteht darin, dass in zahlreichen Untersuchungen die Reagibilität der HPA-Achse bzw. genauer die ACTH-Ausschüttung nach CRH-Injektion untersucht wurde. Aussagen zu Unterschieden der Reagibilität der HPA-Achse können in der vorliegenden Arbeit lediglich indirekt über den AMA getroffen werden, der bei Frauen mit URS im Trend niedriger als in der weiblichen Patientenstichprobe mit FMS und der weiblichen

Kontrollgruppe war. Hinweise auf eine Hyporeaktivität der Cortisolsekretion auch nach ACTH-Stimulation, die Griep et al. (1998) beschrieben und auf deren Basis die Autoren sich für eine zentrale Modifikation der Regulation der Nebennierensensitivität für ACTH bei Patienten mit FMS aussprechen, lassen sich anhand der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit nicht formulieren. Eine vermutete chronische Hyposekretion des CRH bei Patienten mit FMS (Geenen et al. 2002) wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls nur indirekt über die Erfassung der Salivacortisolkonzentration untersucht.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse zu Salivacortisolwerten in den drei Stichproben, lassen für einzelne Cortisolwerte bzw. Parameter Vermutungen zu tages- und z.T. geschlechtsabhängigen Unterschieden der Cortisolkonzentration zwischen den Stichproben zu, die größtenteils auf eine verringerte Salivacortisolkonzentration in den Patientenstichproben hinweist. Aufgrund der Heterogenität der Befunde, die auch in Abhängigkeit von der Art des untersuchten Parameters variieren, kann außer diesem Trend keine eindeutige Aussage hinsichtlich einer Replikation der zitierten Studien vorgenommen werden.

Neben diesen methodischen Gesichtspunkten können Merkmale der untersuchten Indexstörung „chronischer Schmerz“ möglicherweise wesentlich zur Aufklärung der Heterogenität der Befunde der HPA-Achsen-Dysfunktion beitragen. Dieser Aspekt ist Gegenstand der nächsten Abschnitte, wobei zunächst eine Analyse der Ausprägung klinischer und experimenteller Schmerzmaße sowie deren Zusammenhänge vorgenommen werden.

### 10.3 Klinisches und Experimentelles Schmerzgeschehen

Eine wichtige Zielsetzung bei der Untersuchung des Schmerzgeschehens in dieser Arbeit ist die multidimensionale Beschreibung des klinischen Schmerzgeschehens sowie die Analyse, welche Aspekte des klinischen Schmerzgeschehens über experimentelle Schmerzreizung erfasst werden können. Weiterhin ist die potentielle Ermittlung von bestimmten Ausprägungsmustern klinischer Schmerzdimensionen in Abhängigkeit von der untersuchten Schmerzstichprobe zentral.

#### 10.3.1 Unterschiede der klinischen Schmerzmaßen zwischen den Stichproben

*Die folgenden Hypothesen wurden untersucht:*

- *Patienten mit FMS erreichen höhere katastrophisierende Gedanken und höhere Schmerzintensitätsangaben im Vergleich zu Patienten mit URS.*
- *Patienten mit URS berichten höhere Fear-Avoidance Beliefs als Patienten mit FMS.*
- *Die körperliche Funktionsfähigkeit ist in beiden Schmerzstichproben vergleichbar.*

#### **Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente**

Die Unterschiede in den Schmerzangaben zwischen Patienten mit Rückenschmerzen und Patienten mit Fibromyalgie variierten in Abhängigkeit von der Stichproben- und Geschlechtszugehörigkeit. Weibliche Patienten mit FMS gaben signifikant höhere momentane Schmerzintensitäten als Frauen mit URS an, dagegen lagen die Angaben der männlichen Teilnehmer mit URS zwischen diesen beiden Stichproben (Kapitel 7.1.1). Ähnliche Befunde zu höherer Schmerzintensität bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wurden von Crombez et al. (2004) berichtet, wobei keine Aussagen zu Geschlechtsunterschieden getroffen wurden. Bereits in einer frühen Untersuchung von Romano und Turner (1985) wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen Geschlechtsunterschiede bei der Erforschung chronischer Schmerzen zu berücksichtigen. Die Autoren dieser Studien beziehen sich dabei insbesondere auf die geschlechtsspezifische Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Depression und Schmerz (siehe auch Kapitel 10.4.2).

Weitere bedeutsame Unterschiede zeigten sich in den Angaben zum temperaturbezogenen Schmerzempfinden ( $SES_{Temp}$ , Geissner 1996) zwischen Frauen mit FMS und Frauen und Männern mit URS, wobei die Teilnehmerinnen mit Fibromyalgie höhere Werte berichteten; d.h. bei Frauen mit FMS war die Qualität des sensorischen Schmerzerlebens deutlich von dem der Patienten mit URS verschieden. Möglicherweise ist dieser Unterschied Ausdruck der bei Patienten mit FMS stark ausgeprägten pathologischen Prozesse auf allen Ebenen des schmerzverarbeitenden Systems (periphere, spinale, zentral kortikale Veränderungen), wobei insbe-

sondere bei Patienten mit FMS vermehrt Modifikationen im peripheren und tiefen Gewebe (z.B. gesteigerte Konzentration der Substanz P im Muskelgewebe) diskutiert werden (Staud et al. 2006).

### **Motivational-affektive und kognitiv-evaluative Schmerzkomponente**

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant untereinander in Bezug auf Angaben der motivational-affektiven Schmerzkomponente (Fear-Avoidance Beliefs, Pflingsten et al. 1997; affektives Schmerzempfinden, SES, Geissner 1996; affektive Verstimmung, MPI, Flor et al. 1990).

Die Vergleiche hinsichtlich der Ausprägung der Fear-Avoidance Beliefs unterscheiden sich von Befunden von Vlaeyen et al. (1995), die in der Stichprobe mit URS höhere Fear-Avoidance Beliefs als bei Patienten mit FMS fanden. Eventuell kann dieser fehlende Unterschied auch auf die geringe Diskrepanz der vermuteten Schmerzursachen zwischen den beiden Schmerzstichproben zurückgeführt werden. Während Turk et al. (2004) die Diskrepanz der Fear-Avoidance Beliefs zwischen Patienten mit URS und Patienten mit FMS auf eine potentielle Verletzung bei Patienten mit Rückenschmerzen als Schmerzursache und Schmerzbeginn zurückführten, fanden sich in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Stichproben hinsichtlich der Annahmen zur Auslösung des chronischen Schmerzgeschehens (Anhang 13).

Die auf Studien von Crombez et al. (2004) basierende Hypothese der höheren katastrophisierenden Gedanken bei Patienten mit FMS muss für die Stichproben der hier vorliegenden Arbeit verworfen werden. Die vergleichbaren Ergebnisse der motivational-affektiven als auch der kognitiv-evaluativen Schmerzdimensionen zwischen beiden Patientenstichproben bestätigen Studienergebnisse von Walter et al. (1998), in der auf unterschiedlichen psychologischen Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens keine Unterschiede zwischen diesen beiden chronischen Schmerzgruppen gefunden wurden.

### **Behinderung und Beeinträchtigung durch Schmerzen**

Bezüglich der Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten (PDI, Dillmann et al. 1994) gaben Frauen mit FMS tendenziell höhere Werte an als Frauen mit URS, wobei die Effektstärke mit 0.86 auf einen starken Effekt hindeutet.

In den weiteren erhobenen Behinderungs- und Beeinträchtigungsmaßen wie den Funktionseinschränkungen im Alltag (FFbH, Kohlmann & Raspe 1996), den Beeinträchtigungen durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994), der Häufigkeit von Alltagsaktivitäten (MPI, Flor et al. 1990) und der Arbeitsunfähigkeit wegen Schmerzen während der letzten sechs Monate

zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Stichproben auch nicht getrennt nach Geschlechtsgruppen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Befunden von Baraniuk et al. (2004), die eine ähnliche körperliche Funktionsfähigkeit zwischen beiden Stichproben berichteten. Damit kann die eingangs aufgestellte Hypothese bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit angenommen werden.

Allerdings deutete sich auch in der Studie von Baraniuk et al. (2004) an, dass neben der körperlichen Funktionsfähigkeit weitere Problembereiche existieren, in denen sich Patienten mit URS deutlich stärker im Vergleich zu Patienten mit FMS beeinträchtigt fühlten. Dazu gehören u.a. Aspekte der Gesundheitswahrnehmung oder der sozialen Funktionsfähigkeit.

Bei der Beurteilung der Höhe der Arbeitsunfähigkeitstage in der hier vorliegenden Studie müssen Komponenten der Selbstselektion im Rahmen des Rekrutierungsprozesses berücksichtigt werden. Während in dieser Arbeit bei beiden Schmerzstichproben durchschnittlich 15 (FMS) bzw. 14 (URS) Arbeitsunfähigkeitstage während der letzten sechs Monate erreicht wurden, gaben Schmidt und Kohlmann (2005) für AOK-Versicherte mit Dorsopathien für das Jahr 2001 eine pro Kopf-Arbeitsunfähigkeit von 3.5 Tagen pro Jahr an. Dieses Ergebnis deutet auf eine sehr hohe Schmerzbeeinträchtigung in der Stichprobe der vorliegenden Arbeit hin, was sich auch in den mehrheitlich hohen Chronifizierungsgraden (CPG, von Korff et al. 1992) widerspiegelt.

Bereits Herschbach (1995) und Whitehead et al. (1988) wiesen in ihren Untersuchungen darauf hin, dass Patienten, die ärztliche Leistungen in Anspruch nahmen, sich von denen unterschieden, die sich mit derselben Diagnose nicht ärztlich behandeln ließen. Die letztere Gruppe ähnelte im Hinblick auf ihren psychopathologischen Befund eher nicht erkrankten Personen. Ähnliche Befunde wurden auch von Aaron et al. (1996) bei Patienten mit FMS berichtet. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der psychiatrischen Diagnose und der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen. In der vorliegenden Studie spielt der Aspekt der Selbstselektion bezüglich der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen insofern eine Rolle, da die Studienteilnehmer die Möglichkeit hatten an einem multidimensionalen therapeutischen Interventionsprogramm teilzunehmen. Die untersuchten Patienten könnten die Studie im Sinne der Möglichkeit zur Inanspruchnahme von Behandlungsleistungen (psychologisch und ärztlich) genutzt haben, wodurch in beiden Patientenstichproben besonders die Patienten mit starkem pathologischen Befund bzw. starker Beeinträchtigung untersucht wurden.

### **Motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente**

Die Zahl der Arztbesuche unterschied sich in beiden Schmerzstichproben der vorliegenden Arbeit im Trend, wobei Frauen mit FMS mehr Arztbesuche als Frauen mit URS berichteten. Die Angaben der männlichen Teilnehmer mit URS lagen zwischen denen der beiden Vergleichsstichproben.

Keine Unterschiede ergaben sich für die Fremdbeobachtungsdaten im Schmerzverhalten (TBS, Flor 1991; Kerns et al. 1991), wobei diese im Rahmen einer medizinischen Untersuchung und nicht während einer alltäglichen Tätigkeit (beispielsweise Fenster putzen, vergleiche Thieme et al. 2005) erfasst wurden.

### **Psychosoziale und soziokulturelle Faktoren**

Bei der Analyse der Skalen des MPI (Flor et al. 1990) zeigte sich auf der Skala „erlebte Unterstützung“ ( $MPI_{\text{Unterstütz.}}$ ) ein deutlicher Stichprobenunterschied: Frauen mit URS berichteten ein deutlich geringeres Unterstützungserleben als Männer mit dem gleichen Schmerzbild und im Trend auch ein geringeres Unterstützungserleben im Vergleich zu Frauen mit FMS. Die drei weiteren Skalen der psychosozialen Schmerzdimension „bestrafende Reaktion“, „zuwendende Reaktion“, „ablenkende Reaktion“ (MPI, Flor et al. 1990) unterschieden sich nicht zwischen den Stichproben.

Beim Vergleich der deskriptiven Kennwerte der Skala „erlebte Unterstützung“ der Schmerzstichproben dieser Arbeit mit Daten von 17 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Flor et al. 1995) zeigten sich z.T. deutlich Unterschiede: Patienten in der Untersuchung von Flor et al. (1995) erreichten bezüglich der unterstützenden Partnerreaktion im MPI einen Skalenmittelwert von 2.7 ( $SD= 1.5$ ), gesunde gematchte Kontrollpersonen hatten einen vergleichbaren Mittelwert von 3.2 ( $SD= 1.2$ ). Das Unterstützungserleben der weiblichen Teilnehmer mit URS in der vorliegenden Arbeit war mit einem Wert von 2.83 ( $IQA= 2.0$ ) in etwa vergleichbar mit den Daten der Studie von Flor et al. (1995). Dagegen wick das Unterstützungserleben der männlichen Teilnehmer mit URS durch einen deutlich höheren Median von 5.0 ( $IQA= 3.0$ ) von diesen Werten ab. Frauen mit FMS lagen tendenziell ebenfalls über dem deskriptivem Kennwert der bei Flor et al. (1995) beschriebenen Stichprobe ( $MD= 3.5$ ,  $IQA= 2.33$ ).

Filligim et al. (2003) beschrieben in ihrer Untersuchung an 114 weiblichen und 213 männlichen chronischen Schmerzpatienten, welchen Einfluss die Klassifikation eines unterstützenden und weniger unterstützenden Partners auf die Ausprägung unterschiedlicher Parameter des klinischen Schmerzgeschehens (Schmerzschwere, affektives Leiden, körperliche

Funktionsfähigkeit, Medikamenteneinnahme und Schmerztoleranz) haben. Die Ergebnisse zeigten einen differentiellen Effekt des Unterstützungserlebens auf die Ausprägung der Schmerzratings und schmerzbezogenen Behinderung bei männlichen Schmerzpatienten; die Gruppe mit höherem Unterstützungserleben gab höhere Schmerzratings und Behinderungsangaben an. Frauen mit chronischen Schmerzen und hohem Unterstützungserleben dagegen zeigten eine geringere Schmerztoleranz, eine höhere schmerzbezogene Beeinträchtigung, eine geringere Leistungsfähigkeit bei körperlichen Aufgaben und eine stärkere Einnahme von Opioiden. Die Ergebnisse von Fillingim et al. (2003) stützen die in dieser Arbeit vorgenommene getrennte Betrachtung männlicher und weiblicher Schmerzpatienten und sprechen gleichzeitig dafür, das Unterstützungserleben der weiblichen Patienten mit FMS und insbesondere der männlichen Teilnehmer mit URS bei der Interpretation der nachfolgenden Ergebnisse zu berücksichtigen.

### **10.3.2 Chronifizierung**

Die Zuordnung der Schmerzpatienten zu Chronifizierungsgraden (CPG, von Korff et al. 1992) ergab für den schwersten Chronifizierungsgrad IV die größte Häufigkeit in der Stichprobe der Patienten mit FMS (15.56% der Gesamtstichprobe, 41.18% der Patienten mit FMS). Im Vergleich dazu wurden ebenfalls 15.56% (gemessen an Gesamtstichprobe) bzw. 43.75% der weiblichen Teilnehmer mit URS dem zweiten wesentlich leichteren Chronifizierungsgrad zugeordnet. Männer mit URS konnten im Hinblick auf ihren Chronifizierungsgrad zwischen diesen beiden Stichproben eingeordnet werden: Die meisten männlichen Patienten wurden dem dritten Chronifizierungsgrad zugerechnet (36% der 11 Personen dieser Stichprobe). Nach von Korff et al. (1992) liegt der Unterschied zwischen den Chronifizierungsgraden II und III vor allem in dem höheren Grad an Behinderungsangaben des III. im Vergleich zum II. Grad, während sich die Schmerzintensitätsangaben nicht oder kaum zwischen diesen unterscheiden. Wie von von Korff et al. (1992) beschrieben, bestanden auch in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen den Stichproben hinsichtlich der Schmerzdauer. Patienten, die dem CPG-Grad IV zugeordnet werden, unterschieden sich vor allem hinsichtlich höherer schmerzbedingter Behinderung und einer höheren Schmerzintensität von Patienten mit CPG-Grad III (von Korff et al. 1992). Diese relativ häufige Zuordnung der Patienten mit FMS zum vierten Chronifizierungsgrad äußerte sich auf den einzelnen Schmerzdimensionen in Form höherer momentaner Schmerzintensitätsangaben sowie den tendenziell höheren Beeinträchtigungsangaben der (weiblichen) Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit URS.

Aufgrund der sehr stark streuenden Angaben zur Schmerzdauer in den Patientenstichproben und dem sehr differenzierten Bild der CPG-Grade wird auch anhand der Stichprobe der vorliegenden Arbeit die vielfach nachgewiesene Aussage bekräftigt, dass die Erfassung der Dauer der Schmerzen als alleiniges Maß der Chronifizierung zu kurz greift (Pfungsten et al. 2000).

### **10.3.3 Multidimensionale Schmerzklassifikation**

Über die multidimensionale Schmerzklassifikation auf Basis der Daten des MPI (Flor et al. 1990; Turk et al. 1996) zeigte sich ein deutliches Bild, nach dem über die Hälfte der Personen dem Cluster „Adaptive Copers“ (AC) zugeordnet wurden (55.56%). Der andere Teil der Stichprobe verteilte sich auf die beiden Cluster „Interpersonally Distressed“ (ID) und „Dysfunctional“ (DYS). Interessant sind vor allem die Unterschiede zwischen den Stichproben unter Berücksichtigung des Geschlechts: Während in den beiden weiblichen Schmerzstichproben jeweils mehr als die Hälfte der Patienten dem Cluster „AC“ zugeordnet wurde, verteilten sich die männlichen Patienten mit URS zu gleichen Teilen auf die Cluster „DYS“ und „AC“. Lediglich drei der elf männlichen Personen dieser Stichprobe befanden sich im dritten Cluster „ID“. Die inhaltliche Replikation der Cluster des MPI (Turk et al. 1996) konnte erst durch Vergrößerung der Schmerzstichprobe und damit einer Stabilisierung des eingesetzten Clusteranalyseverfahrens (Schweizer 1996) erreicht werden. Im Unterschied zu Untersuchungen von Thieme et al. (2005) an 140 weiblichen Patienten mit FMS waren die drei Cluster des MPI in den Schmerzstichproben der vorliegenden Arbeit weniger homogen besetzt: Während bei Thieme et al. (2005) 27.86% der Stichprobe dem Cluster „DYS“, 33.57% dem Cluster „ID“ und 38.57% dem Cluster „AC“ zugeordnet wurden, erfolgte die Zuordnung für die Gesamtstichprobe als auch für die getrennte Betrachtung der beiden weiblichen Schmerzstichproben bei mehr als 50% der Patienten zum Cluster „AC“. Diese Aufteilung ermöglicht Rückschlüsse auf die Heterogenität insbesondere der männlichen Patienten mit URS, die auch bei Giesecke et al. (2004) für diese Patientenstichprobe unabhängig von der Geschlechtszugehörigkeit berichtet wurde. Gleichzeitig ergeben sich Implikationen für die Zuweisung von Schmerzpatienten zu unterschiedlichen verhaltensmedizinischen Therapiemodulen, wobei insbesondere bei Patienten des Clusters „DYS“ ein operantes verhaltenstherapeutisches Therapieprogramm indiziert ist (Thieme et al. 2003).

### 10.3.4 Zusammenhänge klinischer Schmerzmaße in den Stichproben

Die folgenden Hypothesen wurden untersucht:

- Zwischen Furcht-Vermeidungs Gedanken und katastrophisierenden Gedanken im Umgang mit Schmerzen besteht ein statistisch signifikant positiver Zusammenhang.
- Höhere Furcht-Vermeidungs Überzeugungen gehen sowohl bei Patienten mit FMS als auch mit URS mit einem niedrigeren Funktionsniveau im Alltag und einer höheren wahrgenommenen akuten Schmerzintensität einher.
- In der untersuchten Stichprobe werden Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf die Ausprägung des Furcht-Vermeidungs Verhaltens und der katastrophisierenden Gedanken im Zusammenhang mit Schmerzen vermutet.

#### Patienten mit Fibromyalgie

Bei weiblichen Patienten mit FMS spiegelten die positiven Zusammenhänge zwischen dem CPG-Grad (von Korff et al. 1992) und der momentane Schmerzintensität, der temperaturbezogene Schmerzempfindung (sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente:  $SI_{\text{momentan}}$ ,  $SES_{\text{Temp}}$ ), der Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994) und der Anzahl der Arztbesuche (motorisch-verhaltensmäßige Schmerzkomponente) die von von Korff et al. (1992) beschriebene Konstruktionsgrundlage des CPG wider: Demnach gingen steigende Chronifizierungsgrade mit wachsender Schmerzintensität einher. Weiterhin waren höhere Chronifizierungsgrade mit steigender Beeinträchtigung durch Schmerzen assoziiert.

Wie schon bei der Analyse der Stichprobenunterschiede in den Schmerzdimensionen fällt auch bei dieser korrelativen Analyse die Bedeutung der temperaturbezogenen Schmerzempfindung bei Patienten mit FMS auf (positiver Zusammenhang mit  $SES_{\text{Temp}}$ ,  $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ). Diese hat einen wichtigen Einfluss auf die Beurteilung der wahrgenommenen aktuellen Schmerzintensität ( $SI_{\text{momentan}}$ ) als auch auf den kognitiven Umgang mit Schmerzen ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ), da eine hohe temperaturbezogene Schmerzempfindung mit einem Anstieg katastrophisierender Gedanken ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ) einherging. Eine kausale Beziehung kann auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht postuliert werden. Nachfolgende Studien müssen die Annahme prüfen, ob katastrophisierende Gedanken zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit auf das Schmerzgeschehen führen (van Damme et al. 2004) und bei Patienten mit FMS speziell die Fokussierung auf die temperaturbezogene Schmerzwahrnehmung bewirken oder ob umgekehrt, die als aversiv empfundene Schmerzempfindung bei Patienten mit FMS zu einer Steigerung katastrophisierender Gedanken führt. Bei Frauen mit URS scheint dieser Aspekt der temperaturbezogenen Schmerzwahrnehmung wie in der nachfolgenden Ergebnisdiskussion deutlich wird, weniger relevant zu sein.

Ein weiterer interessanter Aspekt stellt die positive Korrelation zwischen der Anzahl der Arztbesuche und der wahrgenommenen Unterstützung durch die Bezugsperson dar. Während

Fillingim et al. (2003) hohe Beeinträchtigungswerte bei Patienten mit hoch unterstützendem Partnerverhalten fanden, kann für die vorliegende Studie die Zahl der Arztbesuche unter dem Aspekt der Beeinträchtigung gesehen werden. D.h. die Beeinträchtigung der Teilnehmer könnte ihren Ausdruck in der Anzahl der Arztbesuche finden. Eine andere Möglichkeit der Korrelationsinterpretation besteht darin, dass Patienten mit unterstützendem Partner auch in der professionellen Behandlung ihrer Schmerzsymptomatik unterstützt wurden und dadurch eventuell zu Besuchen bei (mehreren) Ärzten ermutigt wurden.

Die beiden Faktoren „Katastrophisieren“ und „konstruktives Coping“ ( $FSS_{Katastroph.}$ ,  $FSS_{Konstr.C.}$ , kognitiv-evaluative Schmerzdimension, Flor et al. 1993) korrelierten in dieser Stichprobe erwartungsgemäß negativ.

### **Weibliche Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen**

Bei Frauen mit URS war insgesamt die Anzahl der statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den klinischen Schmerzmaßen geringer als bei Frauen mit FMS und Männern mit URS. Inhaltlich könnte daraus eine geringere „Vernetzung“ der Schmerzdimensionen abgeleitet werden, wobei zu Überprüfen ist, ob diese geringere Interkorrelation als verminderte Schmerzschwere interpretiert werden könnte.

Wie bei Patienten mit FMS wurden bei weiblichen Patienten mit URS „katastrophisierende“ Gedanken ( $FSS_{Katastroph.}$ ) als auch ressourcenbezogenes „konstruktives Coping“ ( $FSS_{Konstr.C.}$ , jeweils kognitiv-evaluative Schmerzdimension, Flor et al. 1993) durch die Variable „momentane Schmerzintensität“ ( $SI_{momentan}$ , sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente) beeinflusst bzw. beeinflussten umgekehrt die Angaben zur Schmerzintensität.

In der Stichprobe der Frauen mit URS war im Gegensatz zu Patienten mit FMS ein höheres Beeinträchtigungserleben durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994) mit einer höheren Zahl an Arztbesuchen assoziiert. Demnach äußerte sich in dieser Stichprobe ein höheres Beeinträchtigungserleben in Form einer stärkeren Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen.

### **Männliche Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen**

Bei Männern mit URS bestanden wie auch bei Frauen mit FMS positive Zusammenhänge zwischen dem Chronifizierungsgrad (CPG, von Korff et al. 1992) und der momentanen Schmerzintensität ( $SI_{momentan}$ ). Alle weiteren signifikanten Korrelationen traten bei beiden weiblichen Schmerzstichproben nicht auf.

In der männlichen Stichprobe mit URS ging das unterstützende Verhalten der Bezugsperson ( $MPI_{Unterstütz.}$ , Flor et al. 1990) mit einer Hemmung des als förderlich bewerteten Copings ( $FSS_{Konstr.C.}$ , Flor et al. 1993) einher. Dieser Zusammenhang wird als sehr wichtig im Hinblick

auf die geschlechtsspezifische Ausarbeitung verhaltenstherapeutischer Interventionsansätze erachtet. Die Zielsetzung einer im besten Fall Umkehrung dieses negativen Zusammenhangs könnte im Rahmen eines operanten verhaltenstherapeutischen Programms angestrebt werden (siehe Flor & Herrmann 2006). Dabei sollten Verhaltensweisen erarbeitet werden wie ein unterstützendes Partnerverhalten zu einer Steigerung der Selbstmanagementkompetenz der jeweiligen Patienten beitragen könnte. Flor et al. (1989) wiesen bereits in einer früheren Untersuchung auf die unterschiedliche Wirkung von Partnerverhalten auf das Schmerzverhalten u.a. in Abhängigkeit vom Geschlecht hin.

Lediglich in der Stichprobe der Männer mit URS wird die Hypothese des positiven Zusammenhangs zwischen Furcht-Vermeidungs Überzeugungen (FABQ<sub>VAK</sub>, Pfingsten et al. 1997) und katastrophisierenden Gedanken (FSS<sub>Katastroph.</sub>, Flor et al. 1993) bestätigt. Die zweite Hypothese des positiven Zusammenhangs zwischen Furcht-Vermeidungs Überzeugung und der Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994) sowie der höheren momentanen Schmerzintensität muss für die hier vorliegenden Stichproben verworfen werden.

Die dritte Hypothese zu Geschlechtsunterschieden bei Zusammenhängen zwischen Furcht-Vermeidungs Überzeugungen (FABQ<sub>VAK</sub>, Pfingsten et al. 1997) bzw. katastrophisierenden Gedanken (FSS<sub>Katastroph.</sub>, Flor et al. 1993) und klinischen Schmerzmaßen lässt sich teilweise bestätigen: So zeigte sich für die Variable „katastrophisierendes Coping“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>) ein geschlechtsspezifischer Effekt (vergleiche Robinson et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit gingen in den weiblichen Schmerzstichproben höhere katastrophisierende Gedanken (FSS<sub>Katastroph.</sub>) mit höherer Schmerzintensität (SI<sub>momentan</sub>) einher. Dagegen bestand bei männlichen Patienten mit URS ein positiver Zusammenhang zwischen katastrophisierenden Gedanken (FSS<sub>Katastroph.</sub>) und der Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1994). Diese unterschiedlichen signifikanten Korrelationspaare eröffnen aus verhaltenstherapeutischer Sicht ein ähnliches Vorgehen allerdings mit unterschiedlicher Zielsetzung: In beiden weiblichen Stichproben wäre ein Aufbau gesunder Aktivitäten (Flor & Herrmann 2006) und damit die Förderung von Ablenkungsstrategien (siehe Kröner-Herwig 2000) denkbar, durch die eine Verringerung der Fokussierung auf die perzeptive Ebene des chronischen Schmerzgeschehens erreicht werden könnte. Bei männlichen Patienten mit URS könnte durch die schrittweise Steigerung der Alltagsaktivitäten eine Steigerung des Selbsteffizienzerlebens und eine Verminderung des Beeinträchtigungserlebens im Alltag bewirkt werden.

### 10.3.5 Experimentelle Schmerzmaße

Die folgenden Hypothesen wurden untersucht:

- Patienten der Schmerzgruppen zeigen niedrigere Schmerzschwellen und stärkere Sensibilisierungskennwerte auf tonische Hitzeschmerzreizung.
- Patienten mit URS haben im Vergleich zu Patienten mit FMS tendenziell höhere Schmerzschwellen und weniger steile Sensibilisierungsgradienten. Sie liegen in ihren Schwellenwerten und Sensibilisierungskennwerten zwischen denen der Patienten mit FMS und den gesunden Kontrollpersonen.
- Die phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  liegt in allen drei Gruppen höher als die beiden Schmerzschwellen  $PT_{ton}$  und  $PT_{adj}$  (vergleiche Kleinböhl 1996), was auf den Einfluss der Reaktionszeit bei der Ermittlung von  $PT_{lim}$  zurückgeführt wird.
- $\Delta S$  ist in der Patientengruppe mit FMS stärker ausgeprägt als das behaviorale implizite Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$ .

#### a) Sensibilitätsparameter – Vergleiche zwischen den Stichproben

Unabhängig von der Geschlechtszugehörigkeit zeigte sich hinsichtlich der Verteilung der tonischen Schmerzschwelle ( $PT_{ton}$ ) ein Trend, nach dem Patienten mit FMS die niedrigsten, Patienten mit URS mittlere und gesunde Kontrollpersonen die höchsten Werte erreichten. Dieses Muster fand sich auch bei der phasischen ( $PT_{lim}$ ) und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ).

Aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede der experimentellen Schmerzmaße sowie der z.T. heterogenen Befundlage bezüglich Geschlechtsunterschiede bei experimenteller Schmerzreizung (Fillingim et al. 1998, Lautenbacher et al. 1993) wird im Folgenden die Diskussion der Ergebnisse getrennt für die Geschlechtsgruppen vorgenommen.

#### Ausprägungen der Schmerzschwellen

Frauen mit Fibromyalgie erreichten signifikant niedrigere *tonische Schmerzschwellen* ( $PT_{ton}$ ) als Frauen und Männer der Kontrollstichprobe (jeweils große Effekte, siehe Cohen 1988). Interessant ist zusätzlich ein Trend, nach dem Männer mit URS im Vergleich zu Frauen der Kontrollstichprobe eine niedrigere tonische Schmerzschwelle erreichten (großer Effekt, siehe Cohen 1988). Frauen mit URS wiesen in etwa das Schwellenniveau der gesunden Kontrollpersonen auf.

Frauen mit FMS erreichten hinsichtlich der *phasischen Schmerzschwelle* ( $PT_{lim}$ ) signifikant niedrigere Temperaturen als Frauen und Männer mit URS und gesunde Kontrollpersonen (jeweils große Effekte, Cohen 1988).

Hinsichtlich der *selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle* ( $PT_{adj}$ ) lagen Männer mit Rückenschmerzen und Frauen mit FMS in etwa auf vergleichbarem Niveau. Die weiblichen Kontrollpersonen erreichten signifikant höhere Werte im Vergleich zu den Schmerzstichproben. Männliche Kontrollpersonen lagen in den Vergleichen signifikant über den

Werten der weiblichen Patienten mit FMS und der männlichen Patienten mit URS (jeweils große Effekte, Cohen 1988).

Der erste Teil der ersten Hypothese, nach der Patienten der Schmerzstichproben niedrigere Schmerzschwellen zeigten, lässt sich anhand der vorliegenden Daten teilweise bestätigen: Patienten mit FMS erreichten bei allen drei Schwellenwerten die niedrigsten bzw. einer der niedrigsten Werte, wodurch die Hypersensibilität des nozizeptiven Systems bei Patienten mit FMS bestätigt wird (siehe Staud et al. 2006). Diese Befunde replizieren Ergebnisse von McDermid et al. (1996), die von einer Hypervigilanz der Patienten mit FMS sprechen, wobei aufgrund der Eingrenzung dieser Arbeit auf phasische und tonische Schmerzschwellen keine Aussagen über eine von McDermid et al. (1996) postulierte generelle Hypervigilanz vorgenommen werden kann. Klossika (2007) ermittelte an einer Teilstichprobe der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede im Hinblick auf die thermische Detektionsschwelle, so dass eher von einer selektiven Hypervigilanz bzw. selektiven Hypersensitivität gesprochen werden muss. Die niedrigeren Schwellenwerte der Patientenstichproben im Vergleich zu schmerzfreien Kontrollpersonen ließen sich für Patienten mit URS lediglich in der männlichen Stichprobe für die tonische ( $PT_{\text{ton}}$ ) und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) finden. Hinsichtlich der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) ergaben sich keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit URS.

Insgesamt lagen die tonische ( $PT_{\text{ton}}$ ) und selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) der Patienten wie in der zweiten Hypothese angenommen zwischen den Werten der Patienten mit FMS und gesunden Kontrollpersonen. Allerdings war der Unterschied eher graduell und vor allem für weibliche Patienten mit URS nicht statistisch signifikant von den Werten der gesunden Kontrollpersonen verschieden (vergleiche Klossika 2007).

Effekte der Geschlechtszugehörigkeit auf die Ausprägung der tonischen und phasischen Schmerzschwelle wurden u.a. von Fillingim et al. (1998) berichtet; allerdings war die Richtung des Effekts im Vergleich zu den Daten der vorliegenden Untersuchung umgekehrt: Fillingim et al. (1998) beschrieben geschlechtsspezifische Einflüsse von Schmerzschwellen und Schmerztoleranz, wobei Frauen niedrigere Toleranz- und Schwellenwerte im Vergleich zu Männern erreichten. In der vorliegenden Arbeit lagen die Schwellenwerte der Männer unter denen der weiblichen Teilnehmer. Auf Basis der vorliegenden Daten kann keine Erklärung bezüglich der geschlechtsspezifischen Beeinflussung der Schwellenwerte durch neurophysiologische Parameter gegeben werden. Fillingim et al. (1998) vermuten als

Erklärung der Geschlechtseffekte Unterschiede in der über C-Fasern medierte nozizeptive Reizverarbeitung.

Neben Geschlechtsunterschieden nach experimenteller Schmerzreizung bei gesunden Probanden wurden in der Literatur Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit chronischen Schmerzen wie dem Irritable Bowel Syndrome (IBS) berichtet, wobei Frauen auch in dieser Schmerzstichprobe eine höhere Sensibilität auf nicht-schmerzhafte viszerale Reize sowie eine höhere Vielfalt darmbezogener Schmerzsymptome im Vergleich zu Männern mit IBS angaben (Lee et al. 2001). Die erhöhte Schmerzsensibilität bei Frauen im Vergleich zu Männern wird auf eine Interaktion von soziokulturellen (zum Beispiel: Alter, Geschlechterrollen, Familiengeschichte), psychologischen (Ängstlichkeit, Depressivität, kognitive und behaviorale Faktoren) und biologische Faktoren (genetische Ausstattung, Wirkungsweise endogener Schmerzhemmsysteme, Keimdrüsen) zurückgeführt (Wiesenfeld-Hallin 2005). Diese komplexe Interaktion könnte auch in der vorliegenden Arbeit als Erklärung für die erhöhte Sensibilität der Männer mit URS herangezogen werden, wobei insbesondere psychologische Faktoren wie erhöhte Depressivität zu der Steigerung der Sensibilitätskennwerte von Männern beigetragen haben könnten. Die Beeinflussung der Schmerzsensibilität durch Veränderung biologischer Faktoren wie der endogenen Schmerzhemmung als Folge der chronischen Schmerzerkrankung wird ebenfalls in verstärktem Ausmaß bei männlichen Patienten mit URS im Vergleich zu Frauen mit URS angenommen, wobei diese Vermutung anhand der vorliegenden Daten nicht geprüft werden kann.

Im Hinblick auf den Vergleich der drei Schmerzschwellenmaße der vorliegenden Arbeit ( $PT_{\text{ton}}$ ,  $PT_{\text{lim}}$  und  $PT_{\text{adj}}$ ) lässt sich die dritte Hypothese der höheren phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) im Vergleich zu den beiden anderen Schwellenmaßen bis auf die Stichprobe der Frauen mit FMS bestätigen. Der höchste absolute Unterschied zwischen den drei Schmerzschwellen wurde in der männlichen Stichprobe mit URS gemessen; deren tonische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ) bzw. selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) lag  $2.4^{\circ}\text{C}$  bzw.  $2.97^{\circ}\text{C}$  unter der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ). Dieser Befund stützt die Vermutung, dass die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) als reaktionszeit-abhängiges Maß bei Patienten mit höherer depressiver Symptomatik erhöht ist (vergleiche Kleinböhl 1996). Auch wenn im Folgenden die Ausprägung der depressiven Symptomatik in den Stichproben noch eingehend diskutiert wird (siehe Kapitel 10.4.1), kann an dieser Stelle bereits angemerkt werden, dass der Wert der depressiven Symptomatik in der männlichen Stichprobe mit URS am höchsten war. Nicht geklärt werden kann, warum in der Patientenstichprobe mit FMS mit der zweithöchsten depressiven Symptomatik die Beeinflussung der phasischen Schmerzschwelle

( $PT_{lim}$ ) durch die Höhe der Depressivität scheinbar nicht beeinflusst wurde. Möglicherweise könnte bei Patienten mit FMS in der vorliegenden Arbeit die Hypervigilanz auf die Schmerzsymptomatik und auch auf die experimentelle Schmerzreizung den Effekt einer Reaktionszeitverminderung durch eine gesteigerte depressive Symptomatik überlagert haben.

### **Zusammenhang der thermo-nozizeptiven Schmerzschwellen**

Entsprechend der im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Unterschiede zwischen der tonischen ( $PT_{ton}$ ) bzw. selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) und der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ), ergaben sich auch bei der Zusammenhangsanalyse der drei Schwellenwerte insbesondere in der männlichen Stichprobe mit URS geringere Korrelationen zwischen „ $PT_{adj}$  und  $PT_{lim}$ “ bzw. „ $PT_{ton}$  und  $PT_{lim}$ “. Dieser Unterschied wird auf den Effekt der Reaktionszeitverminderung in Folge einer höheren depressiven Symptomatik zurückgeführt (vergleiche Kleinböhl et al. 1996). Allerdings kann nicht geklärt werden, warum auch bei Frauen der gesunden Kontrollstichprobe die Korrelation zwischen der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) und der phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{lim}$ ) nicht signifikant wurde, obwohl diese Personengruppe völlig unauffällig hinsichtlich ihrer depressiven Symptomatik war.

### **b) Sensibilisierungsparameter: $\Delta T$ und $\Delta S$**

Auf Basis der Analyseergebnisse von Klossika (2007) wurde für die vorliegende Stichprobe dieser Arbeit eine Unabhängigkeit der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  und  $\Delta S$  von der absoluten Reiztemperatur zugrunde gelegt.

### **Behavioraler Sensibilisierungsparameter $\Delta T$**

Die Untersuchung des Einfluss der Stichprobenzugehörigkeit und der Wechselwirkung zwischen Reizstufe und Stichprobenzugehörigkeit zeigte keine signifikanten Effekte, was auf eine vergleichbare Lage der Sensibilisierungsgeraden in den Stichproben schließen lässt. Gleichzeitig lassen sich die Studienergebnisse von Klossika (2007) bestätigen, nach denen in keiner der Stichproben bereits bei niedrigster Reiztemperatur eine Sensibilisierung zu beobachten war.

Wie auch bei Kleinböhl et al. (1999) ließ sich der Sensibilisierungsgradient  $\Delta T$  als lineare Funktion der relativen Reiztemperatur darstellen. Anhand der geschlechtsspezifischen Vergleiche der linearen Trends über den Faktor Reizstufe sowie der Vorhersage des Faktors Reizstufe durch  $\Delta T$  zeigte sich ein im Vergleich zu Klossika (2007) differenzierteres Bild: Weibliche Kontrollpersonen unterschieden sich hinsichtlich des linearen Trends über den

Faktor „Reizstufe“ signifikant von allen drei Patientenstichproben als auch von männlichen gesunden Kontrollpersonen. Die Steilheit der Regressionsgeraden war für Frauen der Kontrollstichprobe deutlich geringer als in den anderen Stichproben, so dass sowohl in den Patientenstichproben als auch im Trend bei gesunden männlichen Kontrollpersonen eine stärkere perzeptive Sensibilisierung bei nozizeptiver Reizung zu beobachten war. Die Lage des Sensibilisierungsgradienten der weiblichen Kontrollpersonen in dieser Arbeit lag unter dem Sensibilisierungsgradienten für  $\Delta T$  der gesunden Kontrollpersonen in der Studie von Kleinböhl und Kollegen (1999). Bei sechs der neun Festreizstufen der vorliegenden Arbeit wurden Werte im negativen Bereich ermittelt, d.h. es fand eine leichte Sensibilisierung statt. Bereits bei Klossika (2007) wurde als mögliche Ursache der Ergebnisunterschiede zur Studie von Kleinböhl und Kollegen (1999) der Altersunterschied zwischen beiden Kontrollstichproben angegeben, da die Studienteilnehmer in der Untersuchung von Kleinböhl et al. (1999) im Durchschnitt mit 30.8 Jahren deutlich jünger als die Kontrollpersonen der vorliegenden Arbeit waren (MW= 50.95, SD= 10.93). Durch die geschlechtsspezifische Datenanalyse in dieser Arbeit wird mit dem Faktor Geschlecht die Relevanz eines potentiellen weiteren konfundierenden Faktors unterstrichen, durch den die Ausprägung der Sensibilisierungsgeraden maßgeblich beeinflusst worden sein könnte. Männer der Kontrollstichprobe unterschieden sich hinsichtlich der Sensibilisierungsgradienten nicht von den beiden Patientenstichproben. Die Ergebnisinterpretation der vorliegenden Arbeit muss allerdings aufgrund der geringen Stichprobengröße unter Vorbehalt vorgenommen werden.

Zusätzlich könnten die Ergebnisunterschiede der vorliegenden Studie im Vergleich zu früheren Untersuchungen von Kleinböhl et al. (1999) durch einen Unterschied in der Reizprozedur erklärt werden: In der vorliegenden Arbeit wurde eine Kenntnis des subjektiven Mittelpunkts der Empfindungsskala durch Vorgabe des objektiven Mittelpunkts der Stimuluskala erzeugt (weiterführende Diskussion siehe Klossika 2007, S. 153).

Insgesamt sind aufgrund der Resultate dieser Arbeit bei zukünftigen Analysen neben den bei Klossika (2007) diskutierten speziellen Variationen der Messprozedur sowie den Alterseinflüssen, Geschlechtseffekte bei den Vergleichen von Lage- und Steilheitsparametern der Sensibilisierungsgradienten mit zu berücksichtigen.

### **Subjektiver Sensibilisierungsparameter $\Delta S$**

Ebenso wie für den Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  zeigte sich auch für  $\Delta S$  keine signifikanten Ergebnisse des Einfluss der Stichprobenzugehörigkeit und der Wechselwirkung zwischen Reizstufe und Stichprobenzugehörigkeit auf  $\Delta S$ , wodurch auch hier vergleichbare Lagekennwerte der Sensibilisierungsgeraden angenommen werden. Im Gegensatz zu  $\Delta T$  war die

Steigung der Regressionsgeraden bei Frauen der Kontrollstichprobe steiler. Dadurch unterschieden sich Frauen ohne Schmerzen in Abhängigkeit von der Reizstufe lediglich signifikant von Frauen mit FMS und Männern mit URS.

Diese Differenzen zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in der gesunden weiblichen Kontrollstichprobe bestätigen Studien, die auf die Unterschiede zwischen bewusstem sprachgebundenen Wahrnehmungsurteilen (vergleiche  $\Delta S$ ) und nonverbalen behavioralen Wahrnehmungsurteilen (vergleiche  $\Delta T$ ) hinweisen (Hölzl et al. 2005; Schacter et al. 2004). Allerdings war dieser Unterschied in den anderen untersuchten Stichproben der vorliegenden Arbeit nicht erkennbar.

Vielmehr zeigten sich zwischen den Patientenstichproben in etwa vergleichbare Sensibilisierungsgradienten für  $\Delta S$  und  $\Delta T$ , die eher auf Veränderungen der endogenen absteigenden Schmerzhemmung bei chronischen Schmerzpatienten schließen lassen (Lautenbacher & Rollman 1997).

Die von Julien et al. (2005) vorgenommene Unterscheidung, nach der bei Patienten mit FMS eher eine Störung der endogenen Schmerzhemmung angenommen werden muss, und Patienten mit URS eher eine Störung im Bereich der peripheren nozizeptiven Aktivität beziehungsweise eine Störung der zentralen Sensibilisierung aufweisen (siehe Kapitel 2.2.4), kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

Auch auf Grundlage der Ergebnisse der Sensibilisierungsparameter kann keine generelle Hypervigilanz auf aversive Reize bei Patienten mit FMS (vergleiche McDermid et al. 1996) abgeleitet werden. Diese hätte eine stärkere Sensibilisierung im Rahmen des bewussten sprachgebundenen Wahrnehmungsurteils  $\Delta S$  im Vergleich zum behavioralen Urteil  $\Delta T$  vorausgesetzt, da angenommen wird, dass die mit der Hypervigilanz verbundenen Aufmerksamkeitsprozesse auf aversive Reize wesentlich stärker im Rahmen von bewussten Wahrnehmungsurteilen zum Tragen kommen.

### 10.3.6 Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße

#### a) Bewertung korrelativer Zusammenhänge

*Die folgenden Hypothesen wurden untersucht:*

- *Schmerzpatienten mit hohem Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken erreichen niedrigere Schmerzschwellen und sensibilisieren stärker im Vergleich zu Schmerzpatienten mit geringeren katastrophisierenden Gedanken.*
- *Höhere Fear-Avoidance Beliefs in den beiden Schmerzstichproben gehen mit niedrigeren Schmerzschwellen und höheren Sensibilisierungskennwerten einher.*
- *Bei weiblichen Schmerzpatienten gehen stärkere soziale Unterstützung mit höheren Sensibilisierungskennwerten des expliziten Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  einher.*

In der Stichprobe der Frauen mit FMS fallen die statistisch signifikant positiven Korrelationen zwischen den Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>, Pfingsten et al. 1997) und der tonischen (PT<sub>ton</sub>) sowie selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle (PT<sub>adj</sub>) auf, die die aufgestellte gerichtete Hypothese, nach der höhere Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) mit niedrigeren Schmerzschwellen einhergehen, widerlegen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen Befunde von Rhudy und Meagher (2000, 2001), nach denen der emotionale Zustand für die Schmerzwahrnehmung von Bedeutung ist. Allerdings wäre im Sinne der Argumentation des Fear-Avoidance Modells nach Lethem et al. (1983) eher eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit und damit verbunden eine verringerte Schmerzschwelle zu erwarten gewesen (vergleiche Kapitel 2.1.3). Es könnte sich bei den weiblichen Patienten mit FMS in der vorliegenden Arbeit um eine besondere Unterstichprobe von Schmerzpatienten handeln, deren Schmerzverhalten hauptsächlich von einem gesteigerten „Durchhalteverhalten“ gekennzeichnet ist, das mit einer Überbelastung einhergeht und eine wichtige Erklärungsgrundlage der Schmerzchronifizierung darstellt (Hasenbring et al. 2001). Auffällig ist, dass 17 Patienten mit FMS (58.8%) dem Cluster der „Adaptive Copers“ zugeordnet werden, das sich durch geringere Schmerzlevel und geringere Maße emotionaler Beeinträchtigung auszeichnet (Turk et al. 1996). Ob dieses erhöhte „Durchhalteverhalten“ ein Merkmal der Patienten mit FMS ist, die diesem Cluster zugeordnet werden, muss in nachfolgenden Untersuchungen gesondert überprüft werden. Wenn diese Vermutung zum „Durchhalteverhalten“ bei Patienten des Clusters „Adaptive Copers“ zutrifft, müsste es sich um ein eher fibromyalgie-spezifisches Verhaltensmerkmal handeln, da der beschriebene positive Zusammenhang der Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) mit der tonischen (PT<sub>ton</sub>) und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle (PT<sub>adj</sub>) sich nicht bei Frauen mit URS findet, die ebenfalls mehrheitlich dem Cluster der „Adaptive Copers“ zugeordnet werden.

Möglicherweise müssen aufgrund der Heterogenität der Patienten mit FMS (vergleiche Thieme et al. 2004, 2005), auch im Hinblick auf die Zusammenhangsanalyse klinischer und experimenteller Schmerzmaße unterschiedliche Mechanismen dieser Patientengruppe im Vergleich zu Patienten mit URS angenommen werden.

Aufgrund der vergleichbaren Ausprägungen der Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) zwischen den Schmerzstichproben, können die Studienergebnisse von Rhudy und Meagher (2001) nicht als Erklärungsgrundlage für eine veränderte experimentelle Schmerzwahrnehmung und Unterschiede in den Zusammenhängen zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern zwischen den Stichproben in der vorliegenden Arbeit herangezogen werden. Rhudy und Meagher (2001) vermuten, dass ein moderates Furcht-

beziehungsweise Ängstlichkeitserleben mit einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung einhergeht, während eine hohe Ausprägung von Furcht und Ängstlichkeit die Aufmerksamkeitslenkung auf saliente Reize wie Schmerzreize abschwächt. Erst über eine stichprobenübergreifende Analyse von Extremgruppen hinsichtlich Fear-Avoidance Beliefs oder Angaben zur Ängstlichkeit könnten die Annahmen von Rhudy und Meagher (2001) überprüft werden. Im Zusammenhang mit der Analyse psychischer Komorbidität werden die Thesen dieser Autoren erneut aufgegriffen.

In der Stichprobe der Frauen mit FMS zeigten Patienten mit hohen Ausprägungen „katastrophisierender Gedanken“ ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ , Flor et al. 1993) eine schwächere Sensibilisierung im Vergleich zu Patienten mit niedrigen „katastrophisierenden Gedanken“ ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ). Dieser Zusammenhang wurde auch für die männlichen Patienten mit URS ermittelt. Bei diesem expliziten Empfindungsmaß  $\Delta S$  könnte sich die mit katastrophisierenden Gedanken einhergehende ausgeprägtere Hilf- und Hoffnungslosigkeit (vergleiche Edwards et al. 2006) in einer geringeren und eher passiveren Reaktion bei der Einstellung des Parameters  $\Delta S$  äußern. Männliche Patienten mit URS als auch Frauen mit FMS wiesen in der vorliegenden Untersuchung höhere Depressivitätskennwerte als Frauen mit URS auf, was sich bei inferenzstatistischer Prüfung in einem Trend für den Vergleich der Depressivitätswerte zwischen Frauen mit FMS und Frauen mit URS äußerte (mittlere Effektstärke, siehe Kapitel 10.4.1).

Dieser negative Zusammenhang steht im Widerspruch zu Befunden von Geisser et al. (2003), die bei Patienten mit FMS mit höheren katastrophisierenden Gedanken verringerte Schmerzschwellen und niedrigere Schmerztoleranzwerte (Grenzmethode) fanden. Allerdings unterschieden sich die in der vorliegenden Arbeit erfassten experimentellen Schmerzmaße der Schmerzsensibilisierung von denen bei Geisser et al. (2003) herangezogenen experimentellen Reizparadigmen, so dass Vergleiche nur unter Vorbehalt möglich sind (Lautenbacher et al. 2005).

Geisser und Kollegen (2003) diskutierten die Rolle der wahrgenommenen Bedrohlichkeit von Schmerzreizen und vermuteten, dass der positive Zusammenhang zwischen katastrophisierenden Gedanken und Schmerzschwellen bzw. Schmerztoleranzwerten nur bei solchen experimentellen Schmerzreizen auftritt, die von den Probanden als bedrohlich eingeschätzt werden (siehe auch George et al. 2006; Gracely et al. 2004). Aussagen zur wahrgenommenen Bedrohlichkeit der Schmerzreize können auf Basis der Daten der vorliegenden Untersuchung nicht getroffen werden.

Bei Männern und Frauen mit URS zeigte sich in der vorliegenden Studie ein etwas anderes Korrelationsmuster als in der weiblichen Stichprobe mit FMS: Bei Frauen mit URS fanden sich keine Hinweise auf eine Bestätigung der ersten beiden Hypothesen: Weder die Angaben zu Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>, Pflingsten et al. 1997) noch Selbstberichte der katastrophisierenden Gedanken (FSS<sub>Katastroph.</sub>, Flor et al. 1993) korrelierten auf statistisch signifikantem Niveau mit Maßen des experimentellen Schmerzgeschehens. Lediglich für den Zusammenhang zwischen Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) und der physischen Schmerzschwelle (PT<sub>lim</sub>) ergaben sich Hinweise auf einen Trend in hypothesenkonformer Richtung: Weibliche Patienten mit URS zeigten eine niedrigere physische Schmerzschwelle (PT<sub>lim</sub>) bei höheren Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>).

In der Stichprobe der Frauen mit URS kann die Hypothese bestätigt werden, nach der stärkere soziale Unterstützung (MPI<sub>Unterstütz.</sub>, Flor et al. 1990) mit höheren Sensibilisierungskennwerte des expliziten Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  einhergehen. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung zu Befunden von Fillingim et al. (2003) zu sehen (vergleiche Kapitel 3.3.3). Der erwartungsgemäß umgekehrte und damit negative Zusammenhang zwischen dem impliziten behavioralen Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  und der Variablen „soziale Unterstützung“ (MPI<sub>Unterstütz.</sub>) deutete sich lediglich im Trend an. Vermutet wird, dass durch die Anwesenheit des Partners die beschriebenen Zusammenhänge der „sozialen Unterstützung“ (MPI<sub>Unterstütz.</sub>) mit den Sensibilisierungsmaßen und dabei insbesondere dem expliziten Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  sogar noch verstärkt werden könnten. Bei Männern mit URS konnte diese Korrelation nicht gefunden werden. Fillingim et al. (2003) vermuteten, dass weibliche Schmerzpatienten ein stärkeres Schmerzverhalten zeigen müssen, um von ihren männlichen Partnern eine unterstützende Reaktion zu erhalten, während besorgtere weibliche Partner bereits auf subtilere Signale des Schmerzausdrucks ihres Partners mit unterstützendem Verhalten reagieren. Studien von Flor et al. (1995) belegen die Einflüsse einer anwesenden Bezugsperson auf Schmerztoleranzwerte bei weiblichen Schmerzpatienten, deren Bezugspersonen hohe Besorgtheitswerte zugesprochen werden.

In der Stichprobe der Männer mit URS kann die aufgestellte Hypothese der niedrigeren Schmerzschwellen bei hohen Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) aufgrund des negativen Zusammenhangs zwischen der physischen Schmerzschwelle (PT<sub>lim</sub>) und der Ausprägung der Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) teilweise bestätigt werden. Bei Männern mit URS zeigte sich eine weniger starke Sensibilisierung ( $\Delta S_{slope}$ ) bei höherer relativer Reiztemperatur bei höheren Fear-Avoidance Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>).

## b) Vorhersage experimenteller durch klinische Schmerzmaße

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Fear-Avoidance Beliefs und Angaben zu katastrophisierenden Gedanken tragen in beiden Schmerzstichproben wesentlich zur Vorhersage experimenteller Schmerzmaße bei.*

Die Varianzaufklärung experimenteller Schmerzparameter durch klinische Schmerzmaße ergab stichproben- und geschlechtsabhängige Besonderheiten.

Bei Frauen mit FMS ließ sich für die Vorhersage der tonischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ) und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle ( $PT_{\text{adj}}$ ) ein einheitliches Muster erkennen: Der Prädiktor „Fear-Avoidance Beliefs“ ( $FABQ_{\text{VAK}}$ , Pfingsten et al. 1997) leistete einen signifikant positiven und der Prädiktor „wahrgenommene Unterstützung“ ( $MPI_{\text{Unterstütz.}}$ , Flor et al. 1990) einen signifikant negativen Vorhersagebeitrag. Mögliche Erklärungsansätze für den Zusammenhang höherer Fear-Avoidance-Beliefs ( $FABQ_{\text{VAK}}$ ) mit höheren Schmerzschwellen wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt (Kapitel 10.3.6a) diskutiert. Über multiple hierarchische Regressionsanalysen konnte die Bedeutung des negativ gewichteten inkrementellen Vorhersagebeitrags des Prädiktors „soziale Unterstützung“ ( $MPI_{\text{Unterstütz.}}$ ), wie er bereits in Kapitel 10.3.6a bei weiblichen Patienten mit URS diskutiert wurde, auch in der weiblichen Stichprobe mit FMS nachgewiesen werden. Dadurch werden die von Fillingim et al. (2003) dargestellten geschlechtsspezifischen Einflüsse sozialer Unterstützung auf die Schmerzwahrnehmung nochmals bestätigt. Entsprechend der Resultate von Fillingim et al. (2003) fand sich der für weibliche Schmerzpatienten beschriebene Zusammenhang nicht in den hierarchischen Regressionsmodellen der männlichen Patienten mit URS. Weiterhin bestätigte sich in der Patientenstichprobe mit FMS über multiple hierarchische Regressionsmodelle die Bedeutung des negativ gewichteten Prädiktorswerts „Katastrophisieren“ ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ) bei der Vorhersage der Sensibilisierungsparameter  $\Delta S$ . Auf die besondere Rolle dieses Parameters wurde bereits bei korrelativen Analysen hingewiesen (Kapitel 10.3.6a).

Die Hypothese, nach der Fear-Avoidance Beliefs und Angaben zu katastrophisierenden Gedanken maßgeblich die Varianzaufklärung der experimentellen Schmerzparameter bestimmen, kann für Patienten mit FMS weitestgehend bestätigt werden. Allerdings muss als weiterer Prädiktor die soziale Unterstützung bei folgenden Studien berücksichtigt werden.

Da für die Gesamtstichprobe der Patienten mit URS lediglich für die phasische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{lim}}$ ) eine stabile Vorhersage durch das ausgewählte Set an klinischen Schmerzmaßen mit  $R_{\text{adj}}^2 = 0.56$  ermittelt wurde, empfiehlt sich in dieser Schmerzstichprobe die Interpretation der geschlechtsspezifischen Analyseergebnisse.

Auch bei männlichen Patienten mit URS konnte entsprechend der Hypothese die Bedeutung der „Fear-Avoidance Beliefs“ (FABQ<sub>VAK</sub>) und der „katastrophisierenden Gedanken“ (FSS<sub>Katastroph.</sub>, Flor et al. 1993) in Abhängigkeit von dem vorhergesagten Kriterium teilweise bestätigt werden. Die jeweilige Gewichtung dieser beiden Prädiktoren entsprach erwartungsgemäß der in Kapitel 10.3.6a dargestellten Korrelationsrichtungen.

Im Hinblick auf die Beurteilung der Aussagekraft experimenteller Schmerzmaße bei chronischen Schmerzpatienten für das klinische Schmerzgeschehen ist in diesem Zusammenhang der hohe Anteil aufgeklärter Varianz bei der Vorhersage der phasischen Schmerzschwelle (PT<sub>lim</sub>) ( $R_{adj}^2 = 0.93$ ) und des Steigungsgradienten der Sensibilisierungsgeraden  $\Delta S$  ( $R_{adj}^2 = 0.88$ ) bei männlichen Patienten mit URS zu nennen. Die Einschätzung der „gerade als schmerzhaft empfundenen Temperatur“ (PT<sub>lim</sub>) ließ sich optimal über die Funktion der ausgewählten klinischen Schmerzmaße beschreiben, wobei höhere Fear-Avoidance-Beliefs (FABQ<sub>VAK</sub>) und niedrige konstruktive Coping-Gedanken (FSS<sub>Konstr.C.</sub>, Flor et al. 1993) mit niedriger Ausprägung einer phasischen Schmerzschwelle (PT<sub>lim</sub>) einhergingen. Für den hohen Anteil aufgeklärter Varianz am Steigungsgradienten der Sensibilisierungsgeraden  $\Delta S$  ( $\Delta S_{slope}$ ) war maßgeblich die Beeinträchtigung durch Schmerzen (PDI, Dillmann et al. 1997) zu nennen, wobei eine höhere Beeinträchtigung mit einer stärkeren Sensibilisierung auch bei niedrigeren Reiztemperaturen einherging. Die Relevanz der subjektiv erlebten Beeinträchtigung bei männlichen Schmerzpatienten wurde von Fillingim et al. (2003) in einem etwas anderen Zusammenhang berichtet: In dieser Untersuchung gingen hohe Besorgtheit des Partners mit stärkerer subjektiv erlebter Beeinträchtigung einher (Fillingim et al. 2003).

Die Frage, die sich nach möglichen geschlechtsspezifischen Kausalzusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen den Variablen „Schmerzsensibilisierung“, „soziale Unterstützung“, „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ stellt, kann auf Basis der Daten der vorliegenden Studie nicht geklärt werden. Hierzu müssten entsprechende Längsschnitterhebungen an größeren Stichproben durchgeführt und mit pfadanalytischen Modellen überprüft werden. Im Rahmen der zusammenfassenden Diskussion (Kapitel 11) wird die Relevanz solcher neuen Untersuchungen und auch der Aussagemöglichkeiten, die sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergeben näher erörtert.

Die Hypothese, nach der Fear-Avoidance Beliefs und katastrophisierende Gedanken maßgeblich zur Varianzaufklärung experimenteller Schmerzmaße beitragen, ließ sich für Frauen mit URS nicht bestätigen. Weiterhin konnten die Kriterien der experimentellen Schmerzmessung bis auf den Steigungsparameter der Sensibilisierungsgeraden ( $\Delta S_{slope}$ ) nicht mit einem  $R_{adj}^2$  von  $\geq 0.3$  vorhergesagt werden. Für weibliche Patienten mit URS müssen

andere Prädiktoren angenommen werden, durch die die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung determiniert werden.

In der Literatur werden im Hinblick auf Geschlechtsdifferenzen biologische und hormonelle Faktoren sowie soziale Lernprozesse mit unterschiedlichen Geschlechtsrollen-Stereotypen als relevant für die Ausprägung experimenteller Schmerzmaße erachtet (Robinson et al. 2004). Aufgrund des Studiendesigns und der Datenlage der vorliegenden Studie kann zwar nicht geklärt werden, welche biologischen oder psychologischen Faktoren bei Frauen mit URS eine Verbesserung der Vorhersageleistung experimenteller Schmerzmaße bewirkt hätten; bei Männern mit URS scheint die in dieser Studie ausgewählte Variablenkombination sehr gut für die Vorhersage ausgewählter experimenteller Schmerzparameter geeignet zu sein. In zukünftigen Studien sollten entsprechend der Befunde von Robinson et al. (2004, 2005) Informationen zu geschlechtsrollenspezifischen Variablen aufgenommen werden.

### **c) Vorhersage klinischer durch experimentelle Schmerzmaße**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Die alleinige Einbeziehung experimenteller Schmerzparameter reicht nicht aus, um einen hohen Anteil aufgeklärter Varianz am Kriterium „Mehrdimensionale klinische Schmerzmaße“ zu erhalten.*
- *Vor allem tonische Sensibilisierungsmaße haben einen hohen prädiktiven Wert bei der Vorhersage multidimensionaler klinischer Schmerzmaße.*

Bei der Vorhersage der mehrdimensionalen klinischen Schmerzmaße durch experimentelle Schmerzparameter zeigte sich bei der Prädiktion des Chronic Pain Grades (CPG, von Korff et al. 1992), dass experimentelle Schmerzprädiktoren nicht ausreichen, um die Information, die im Chronifizierungsgrad aus unterschiedlichen schmerzspezifischen Variablen komprimiert wird (vergleiche Kapitel 4.4.2), vorherzusagen. Dagegen wurden in Form der experimentellen Schmerzmaße gezielt Einzelaspekte des klinischen Schmerzgeschehens erhoben und konnten über diese auch zum Teil sehr gut vorhergesagt werden. Es wird vermutet, dass die Zusammensetzung des CPG aus Aspekten der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente und der Beeinträchtigung durch Schmerzen sowie der Arbeitsunfähigkeit (vergleiche Kapitel 4.4.2, von Korff et al. 1992) aufgrund fehlender motivational-affektiver Schmerzdimensionen weniger gut durch die Maße der Schmerzsensibilisierung vorhergesagt werden konnten, da diese überwiegend aus der Verarbeitung tonischer experimenteller Schmerzreize bestehen. Die die Verarbeitung tonischer Schmerzreize beeinflussende motivational-affektive Schmerzkomponente (vergleiche Abbott et al. 1982) geht bei der Zuordnung der Chronifizierungsgrade (CPG) nicht explizit ein.

Im Gegensatz dazu ergaben sich für die Prädiktion der Clusterzuordnung des Multidimensional Pain Inventory (MPI-Cluster, Turk et al. 1996) für weibliche und männliche Patienten mit URS relativ gute Vorhersagemodelle, wobei entsprechend der Hypothese vor allem die negativ gewichtete tonische Schmerzschwelle ( $PT_{\text{ton}}$ ) sowie das ebenfalls negativ gewichtete Sensibilisierungsmaß ( $\Delta S_{\text{level}}$ ) bei männlichen Patienten mit URS die Zuordnung zu den Clustern des MPI determinierten. Im Vergleich zur Zusammensetzung des Chronifizierungsgrads (CPG) gingen bei der Bildung der MPI-Cluster u.a. Informationen zur affektiven Verstimmung als Bestandteil der motivational-affektiven Schmerzkomponente ein (vergleiche 4.4.2, Flor et al. 1990), worauf der gute Vorhersagewert für die Cluster-Zuordnung begründet wird. Allerdings kann nicht geklärt werden, warum sich in der Patientenstichprobe mit FMS nicht ähnlich gute Vorhersagemodell wie in den Patientenstichproben mit URS ergaben. Möglicherweise deutet dieses Ergebnis auf die unterschiedlichen oder komplexeren zerebralen Schmerzverarbeitungsmechanismen der Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit URS hin, wodurch sich die Zuordnung der MPI-Cluster nicht gut über experimentelle Schmerzmaße abbilden lässt.

## **10.4 Beeinflussung der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter**

Bevor die Mediatoreinflüsse der Komorbiditätsmaße auf Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen diskutiert werden, werden die Vergleiche der Komorbiditätsparameter zwischen den Stichproben sowie die Zusammenhänge der Variablen somatischer und psychischer Komorbidität mit den jeweiligen Schmerzmaßen interpretiert.

### **10.4.1 Somatische und psychische Komorbidität**

#### **a) Somatische Komorbidität**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Patienten mit FMS haben häufiger als Patienten mit URS und gesunde Kontrollpersonen komorbid einen Reizmagen oder die Diagnose IBS. Das Ausmaß an Patienten mit IBS liegt bei Teilnehmern mit URS zwischen den Angaben der Patienten mit FMS und der gesunden Kontrollstichprobe.*

#### **Körperlicher Gesamtbeschwerdedruck**

Frauen mit FMS erreichten im Hinblick auf den körperlichen Gesamtbeschwerdedruck des GBB (GBBB, Brähler & Scheer 1995) den höchsten Prozentrang, der in einen deutlich

pathologischen Bereich fiel. Statistisch signifikant niedriger und in einem nicht pathologischen Bereich lagen die Beschwerdeangaben der Männer mit URS und die der Frauen mit URS. Männer und Frauen der Kontrollstichprobe unterschieden sich deutlich von den Schmerzstichproben im Hinblick auf ihre körperlichen Beschwerdeangaben. Da in den Angaben zum „Gesamtbeschwerdedruck“ auch Ausprägungen zu Teilen der Indexstörung über die Skala „Gliederschmerzen“ enthalten sind, erreichten die Prozenträge der Patienten mit FMS erwartungsgemäß ein hohes Niveau. Jedoch war das Beschwerdemuster der Einzelskalen des GBB (Brähler & Scheer 1995) in den jeweiligen Stichproben vergleichbar mit den Beschwerdeangaben der Gesamtbeschwerdeskala, wobei die Patientengruppen neben den Angaben zu Gliederschmerzen vor allem hinsichtlich der Angaben zur Erschöpfungsneigung und der Magenbeschwerden erhöhte Werte erreichten.

### **Reizmagen und Irritable Bowel Syndrome**

Anhand des Fragebogens funktioneller Magen-Darmbeschwerden (Herschbach 1993) wurde bei 72.2% der weiblichen Patienten mit FMS die Diagnose des Irritable Bowel Syndromes (IBS) oder des Reizmagens (RM) gestellt. Etwas mehr als die Hälfte davon (44.4%) erhielten die Diagnose IBS. Die Punktprävalenz der beiden Diagnosegruppen Reizmagen und IBS entspricht in etwa den Prävalenzangaben von Veale et al. (1991, siehe Kapitel 2.8.2), der in einer sehr kleinen Stichprobe mit FMS bei 70% der Patienten die Diagnose IBS stellte.

Der Prozentsatz an Frauen mit URS, die das Kriterium IBS oder Reizmagen erfüllten, lag mit 43.75% zwischen den Prävalenzangaben der Patienten mit FMS (vergleiche Veale et al. 1991) und den Prävalenzraten der Allgemeinbevölkerung, die Mearin et al. (2001) für IBS mit 2.1% bis 12.1% angaben.

Der Geschlechtsunterschied zwischen weiblichen Patienten mit URS und männlichen Patienten mit URS, in deren Stichprobe lediglich bei einer Person (9.1%) die Diagnose Reizmagen gestellt wurde, spiegelt den bei Lee et al. (2001) beschriebenen Geschlechtsunterschied wider, nach dem Frauen häufiger Symptome des IBS im Vergleich zu Männern berichten.

Aufgrund des Rekrutierungsvorgehens bei gesunden Kontrollpersonen, wurde erwartungsgemäß weder bei Männern noch bei Frauen der Kontrollgruppe die Diagnosen Reizmagen oder IBS gestellt.

Insgesamt lässt sich die Hypothese bestätigen, nach der Patienten beziehungsweise Frauen mit FMS häufiger als Patienten mit URS und häufiger als gesunde Kontrollpersonen die Diagnosen Reizmagen oder IBS erhalten. Die Prävalenzangaben der Patienten mit URS lagen für die Diagnosen Reizmagen / IBS zwischen denen der Patienten mit FMS und den gesunden

Kontrollpersonen, wobei der beschriebene Geschlechtsunterschied den in der Literatur beschriebenen Trend widerspiegelt (Lee et al. 2001).

Einschränkend muss bei der Interpretation der Punktprävalenzangaben von IBS und Reizmagen in dieser Arbeit angemerkt werden, dass die Diagnosevergabe lediglich auf der Basis von Fragebogendaten erfolgte, und die relevanten Kriterien bei nachfolgenden Studien zur Steigerung der Validität der Diagnosevergabe im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung erhoben werden sollten.

### **Allgemeiner körperlicher Gesundheitszustand**

Hinsichtlich des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustandes (SF-36, Bullinger & Kirchberger 1998) erreichten Frauen mit FMS (MD= 30.67, IQA= 7.64) und Männer mit URS (MD= 33.07, IQA= 12.81) in etwa vergleichbare Werte, die jeweils einer niedrigeren körperlichen Gesundheit zuzuordnen sind. Frauen mit URS erreichten Skalenwerte, die sich signifikant von dem körperlichen Gesundheitszustand der Frauen mit FMS unterschieden. Diese Ergebnisse bestätigen zum Teil die bei Baraniuk et al. (2004) berichteten vergleichbaren Werte hinsichtlich der körperlichen Gesundheit, wobei wie auch für die Angaben zur klinischen Schmerzsymptomatik die besseren Gesundheitsparameter der weiblichen Patienten mit URS auffallen.

### **b) Psychische Komorbidität**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Patienten mit FMS erreichen im Vergleich zu Patienten mit URS höhere Ausprägungen bei Depressivität und Ängstlichkeit. Die Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte in beiden Schmerzstichproben liegen deutlich über den Depressivitäts- und Ängstlichkeitsscores der gesunden Kontrollstichprobe.*

### **Ängstlichkeit**

Auffällig ist die hohe Trait-Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981) in der Stichprobe der Männer mit URS (MD= 82, IQA= 56). Aufgrund der in nahezu allen Stichproben ermittelten hohen Streuungskennwerten unterschieden sich die Symptomwerte der Männer mit URS nicht von denen der Frauen mit FMS (MD= 70, IQA= 32) und der Frauen mit URS (MD= 66, IQA= 46). Nachfolgende Studien müssen klären, ob vergleichbare Ängstlichkeitssymptomwerte in größeren Patientenstichproben mit URS und FMS nach getrennter Betrachtung von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern bestätigt werden. Die von Hallberg und Carlsson (1998) berichteten signifikant höheren Trait-Ängstlichkeitswerten bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen zeigten sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Bestätigt wurden allerdings Untersuchungsergebnisse von Pagano

et al. (2004), die höhere Trait-Ängstlichkeitswerte bei Patienten mit FMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen fanden.

Ob mit den Unterschieden der Symptome von Ängstlichkeit zwischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen auch Unterschiede im Auftreten einer Angststörung (nach DSM-IV oder ICD-10) einhergehen, kann auf Basis der Daten der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden. Eine Untersuchung der Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit IBS zeigte, dass sich Unterschiede u.a. von Ängstlichkeit auf Symptomebene nicht in entsprechenden Unterschieden auf Störungsebene äußerten (Blanchard & Keefer 2001). In der Untersuchung von Blanchard und Keefer (2001) erreichten Frauen höhere Ängstlichkeits-Symptomwerte.

In Bezug auf die Symptomatik der Ängstlichkeit lassen sich die eingangs aufgestellten Hypothesen nur teilweise bestätigen: Die Trait-Ängstlichkeitswerte (STAI) der Patienten mit FMS und URS lagen statistisch signifikant über denen der gesunden Kontrollpersonen (mittlere bis sehr große Effekte, Cohen 1988). Allerdings bildete der Vergleich der Frauen mit URS und der Männer ohne Schmerzen eine Ausnahme, da die Symptomangaben dieser beiden Stichproben sich nicht voneinander unterschieden. Die Annahme, dass Patienten mit FMS deutlich höhere Ängstlichkeitswerte als Patienten mit URS aufweisen muss verworfen werden.

### **Depressivität**

Bei der Verteilung der Depressivitätssymptome (ADS, Hautzinger & Bailer 1993) in den jeweiligen Stichproben zeigte sich ein vergleichbares Bild wie bei Symptomen der Ängstlichkeit. Die Symptomwerte zwischen den Stichproben waren bei Signifikanzprüfung nicht verschieden, wobei absolut gesehen Männer mit URS den höchsten Wert erreichten. Für die Annahme, dass Patienten mit FMS mehr Depressivitätssymptome als Patienten mit URS berichten, ergaben sich beim Vergleich zwischen Frauen mit URS und Frauen mit FMS lediglich Hinweise auf einen Trend (Effekt mit mittlerer Größe, Cohen 1988). Die Depressivitätssymptomwerte der Frauen mit FMS und der Männer mit URS waren dagegen vergleichbar.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse kann die aufgestellte Hypothese nur teilweise bestätigt werden, da die geschlechtsspezifische Analyse der Stichprobenunterschiede eine differenziertere Betrachtung der Resultate nahe legt: Alle Schmerzstichproben lagen in ihrer depressiven Symptomatik über den Angaben der Frauen der Kontrollstichprobe. Männer der Kontrollstichprobe unterschieden sich dagegen lediglich im Trend von Männern mit URS ( $d = 0.6$ ). Trotz der Effektstärke, die immer noch als mittelmäßig einzustufen ist, sollte die Stabilität dieser Unterschiede allerdings an einer größeren Stichprobe überprüft werden, da die Stich-

probe der Männer ohne Schmerzen für diesen Vergleich aus lediglich sieben Personen bestand.

Bei 26.67% der Studienteilnehmer ergaben sich Hinweise auf eine potentielle depressive Störung, gemessen anhand der Überschreitung des kritischen Cut-off Werts von 23 der Allgemeinen Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer 1993). Auch wenn das Überschreiten des kritischen Werts in der ADS nicht mit der Diagnose einer depressiven Störung gleich zu setzen ist, so weist dieser Wert eine hohe Spezifität für die Gruppe der akut depressiven Patienten auf (94%, Resultate nach DSM-III-R, Hautzinger & Bailer 1993). In einer Untersuchung von Pandya et al. (2005) bei Patienten mit Multipler Sklerose erfüllten 75%, die den kritischen Wert der CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977) überschritten hatten, die Kriterien einer depressiven Störung nach DSM-IV (Pandya et al. 2005). Hanringsma et al. (2004) berichteten für eine Gruppe älterer holländischer Studienteilnehmer beim Überschreiten des Cut-off Werts von 25 der CES-D von einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 64% für das Eintreten einer Major Depression (DSM-IV).

In der vorliegenden Arbeit überschritten Frauen mit FMS am häufigsten den kritischen Wert der ADS (38.9% der Frauen mit FMS). Dieser Wert liegt etwas unterhalb der Prävalenzrate von 43% für Major Depression, die Turk et al. (2004) in einer Stichprobe von weiblichen Patienten mit FMS ermittelten und etwas oberhalb der von Thieme et al. (2004) berichteten Prävalenzrate für affektive Störungen bei Patienten mit FMS (vergleiche Kapitel 2.8.2).

Interessant ist die mit 36.4% (gemessen an der Gesamtzahl der Männer mit URS) nahezu vergleichbare beziehungsweise nur geringfügig niedrigere prozentuale Häufigkeit der Männer mit URS, die den kritischen Wert der ADS überschritten. Demgegenüber lag der entsprechende Prozentsatz in der weiblichen Stichprobe mit URS mit 20% deutlich unter diesem Wert. Selbst der Prozentsatz in der männlichen gesunden Kontrollstichprobe lag mit 28.6% gemessen an der Gesamtzahl der Männer ohne Schmerzen noch über dem Wert der Frauen mit URS. Die Punktprävalenz der männlichen Patienten mit URS in der vorliegenden Arbeit, bei denen der kritische Wert der ADS überschritten wurde, lag deutlich über den von Magni et al. (1990, 1993) ermittelten Werten. Dieser wurde für Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Beschwerden mit 16.4% beziehungsweise für gesunde Kontrollpersonen mit 5.7% angegeben (Magni et al. 1990, 1993). Allerdings handelt es sich bei den von Magni et al. (1990, 1993) zitierten Punktprävalenzen um Angaben ohne Berücksichtigung der Geschlechtszugehörigkeit.

Ähnlich wie bei der Interpretation der Angaben zu Symptomen der Ängstlichkeit kann auch für die Depressivitätssymptomatik nicht abschließend geklärt werden, welche Faktoren zu einer höheren depressiven Symptomatik in der männlichen Stichprobe mit URS im Vergleich zu weiblichen Teilnehmern mit URS beigetragen haben. In der Literatur werden bei Berichten zu Geschlechtsunterschieden in zahlreichen Untersuchungen höhere Depressivitätswerte beziehungsweise höhere Inzidenz- und Prävalenzraten depressiver Störungen bei Frauen im Vergleich zu Männern berichtet (beispielsweise Mattisson et al. 2005; Nolen-Hoeksema 1987).

Für das in der vorliegenden Arbeit beschriebene umgekehrte Bild, werden Besonderheiten der klinischen Schmerzsymptomatik verantwortlich gemacht, deren Wechselwirkungen zu Komorbiditätsmaßen im Folgenden diskutiert werden (siehe Kapitel 10.4.2).

#### **10.4.2 Zusammenhänge von Schmerz- und Komorbiditätsmaßen**

##### **a) Klinische Schmerzmaße und Komorbidität**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *In den Schmerzstichproben gehen höhere somatische und psychische Komorbiditätswerte mit höheren Ausprägungen des klinischen Schmerzgeschehens bzw. geringerem konstruktivem Coping und geringerer sozialer Unterstützung einher.*

Bei weiblichen Patienten mit FMS bestätigt sich teilweise die Hypothese, dass höhere Komorbiditätswerte mit ausgeprägterem klinischen Schmerzgeschehen einhergehen: Erhöhte Häufigkeiten von IBS bzw. Reizmagen waren mit geringerer Ausprägung konstruktiver Coping-Gedanken ( $FSS_{Konstr.C.}$ , Flor et al. 1993) und im Trend mit geringerer sozialer Unterstützung ( $MPI_{Unterstütz.}$ , Flor et al. 1990) assoziiert. In einer Studie von Sperber et al. (1999) wurden diese Befunde indirekt bestätigt. Die Autoren fanden bei Patienten mit IBS einen geringeren Sense of Coherence (vergleiche Antonovsky 1979), der in enger Verbindung mit den Coping-Fähigkeiten eines Individuums gesehen werden kann (Sperber et al. 1999). Allerdings fand sich bei Sperber et al. (1999) kein zusätzlicher Einfluss auf den Sense of Coherence bzw. das Copingverhalten bei Patienten mit IBS, bei denen gleichzeitig die Diagnose FMS gestellt wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße keine getrennte Auswertung für Patienten mit FMS, bei denen gleichzeitig die Diagnose IBS gestellt wurde, im Vergleich zu Patienten mit FMS ohne IBS vorgenommen.

Weiterhin gingen hohe Ausprägungen der Trait-Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981) mit niedrigen Angaben der Schmerzintensität ( $SI_{momentan}$ ) und der Beeinträchtigung (PDI, Dillmann et al. 1994) einher. Die von Thieme et al. (2004) dargestellten Befunden (vergleiche

Kapitel 2.8.3) zu höheren Schmerzintensitäts- und Beeinträchtigungswerten bei weiblichen Patienten mit FMS, bei denen gleichzeitig eine Angststörung diagnostiziert wurde, kann nur unter Einschränkungen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden, da in dieser Arbeit Ängstlichkeit nicht auf Störungsebene untersucht wurde. Dieser Unterschied könnte auch als Erklärungsgrundlage für die entgegengesetzte Korrelationsrichtung zwischen Symptomen von Ängstlichkeit und Schmerzintensität bzw. Beeinträchtigung im Vergleich zu Untersuchungsergebnissen von Thieme et al. (2004) herangezogen werden. Allerdings fand sich in der Literatur keine Bestätigung für diese in der vorliegenden Arbeit ermittelten Zusammenhänge. Vielmehr beschrieben Celiker et al. (1997) ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen Trait-Ängstlichkeit (STAI-T, Laux et al. 1981) und der Schmerzintensität.

Keine der Korrelationen zwischen Depressivität und dem klinischen Schmerzgeschehen wurden statistisch signifikant. Diese Befunde werden durch Studienergebnisse von Sayar und Kollegen (2004) gestützt, die bei Patienten mit FMS für die Ausprägung der klinischen Schmerzsymptomatik den Symptomen von Ängstlichkeit im Vergleich zur Depressivität eine stärkere Bedeutung beimessen. Allerdings schließt dieses Ergebnis Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik und klinischem Schmerzgeschehen bei Patienten mit FMS nicht aus (vergleiche Hassett et al. 2000, Kapitel 2.8.3). Die von Dobkin et al. (2003) dargestellten Zusammenhänge zwischen Arztbesuchen und Symptomen psychischer Beeinträchtigung (Symptom Checklist 90, Derogatis 1994) bei Patienten mit FMS konnten in der vorliegenden Stichprobe nicht nachgewiesen werden.

Bei weiblichen Patienten mit URS fällt der positive Zusammenhang zwischen katastrophisierenden Copingstrategien (FSS<sub>Katastroph.</sub>, Flor et al. 1993) und den somatisch (Gesamtbeschwerdedruck, Brähler & Scheer 1995) und psychisch komorbiden Symptomen (Depressivität, Hautzinger & Bailer 1993 und Ängstlichkeit, Laux et al. 1981) auf. Die Korrelationen lagen alle in hypothesenkonformer Richtung. Diese Befunde bestätigen die in der Literatur berichteten positiven Zusammenhänge zwischen katastrophisierenden Gedanken und depressiver Symptomatik (Spinhoven et al. 2004; Sullivan & D'Eon 1990) bzw. katastrophisierenden Gedanken und Symptomen von Trait-Ängstlichkeit (Hallberg et al. 1998), wobei in den zitierten Studien keine Geschlechtseffekte berichtet wurden. Die von Hallberg et al. (1998) angegebenen Korrelationen zwischen Trait-Ängstlichkeit und katastrophisierenden Gedanken bezogen sich auf eine Stichprobe von Patienten mit FMS und muskuloskelettalen Schmerzen, wobei in dieser Stichprobe höhere Ängstlichkeitswerte bei Patienten mit FMS gefunden wurden. Es kann nicht geklärt werden, warum in der vorliegenden Arbeit der

Zusammenhang zwischen katastrophisierenden Gedanken und Ängstlichkeit bei Patienten mit FMS nicht bestätigt wurde.

Die bei weiblichen Patienten mit URS berichteten positiven Zusammenhänge zwischen körperlichem Gesamtbeschwerdedruck (GBBB), Depressivität (ADS) und Ängstlichkeit (STAI) jeweils mit katastrophisierenden Coping-Gedanken ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ) zeigte sich bei Männern mit URS nur für die Korrelation zwischen der Ängstlichkeit (STAI) und dem „Katastrophisieren“ ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ ). Die anderen beiden Korrelationspaare erreichten das  $\alpha$ -Niveau von 10%. Dieser Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit URS für diese Korrelationspaare lässt sich entweder auf die geringere Stichprobengröße der männlichen Patienten mit URS ( $N=10$ ) oder auf geschlechtsspezifische Besonderheiten zurückführen. Interessant ist, dass zusätzlich zu den bei Frauen mit URS berichteten signifikanten Korrelationen, bei Männern mit URS noch zahlreiche weitere Korrelationspaare das Signifikanzniveau von 5% erreichten, was Hinweise auf geschlechtsspezifische Besonderheiten der Schmerzwahrnehmung in Wechselwirkung mit Komorbiditätsfaktoren verstärkt (Robinson et al. 2005).

Parallelen zu weiblichen Patienten mit FMS ließen sich in der männlichen Stichprobe mit URS aufgrund der positiven Korrelation der Variablen körperlicher Gesamtbeschwerdedruck (GBBB, Brähler & Scheer 1995) mit dem temperaturbezogenen Schmerzempfinden ( $SES_{\text{Temp}}$ , Geissner 1996) ziehen. Weiterhin gingen bei Männern mit URS ein höherer körperlicher Gesamtbeschwerdedruck (GBBB) und höhere Depressivitätssymptome (ADS) mit einer stärkeren Ausprägung „konstruktiven Copings“ ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ , Flor et al. 1993) einher.

Diese Befunde können indirekt im Zusammenhang mit Studienergebnissen von Jensen et al. (1994) gesehen werden, die bei Frauen mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen eher ungünstigere Coping-Strategien im Vergleich zu Männern fanden. In der männlichen Stichprobe der vorliegenden Arbeit könnte eine höhere Beeinträchtigung durch körperlich oder psychisch komorbide Symptome höhere „funktionale Copingstrategien“ oder ein stärkeres „Durchhalteverhalten“ (vergleiche Hasenbring et al. 1993) provozieren, was sich in Form eines stärkeren konstruktiven Copings zeigen könnte. Umgekehrt legt dieses Ergebnis nahe, dass gerade bei weiblichen Schmerzpatienten über verhaltenstherapeutische Maßnahmen eine Steigerung aktiver funktionaler Copingstrategien angestrebt werden sollte.

Auswirkungen konstruktiver Copingstrategien auf Verhaltensebene in Form deutlicher Unterschiede im Gesamtaktivitätsniveau zwischen Frauen und Männern mit URS konnten in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden (siehe Kapitel 7.1.4).

Einen weiteren Ansatzpunkt für die Planung einer verhaltenstherapeutischen Intervention bietet die Interpretation der hohen bzw. moderaten positiven Korrelationen zwischen dem Chronifizierungsgrad (CPG, von Korff et al. 1992) und den Ausprägungen von Depressivität (ADS, Hautzinger & Bailer 1993) und Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981) bei Männern mit URS. Höhere Chronifizierungsgrade (CPG) gingen mit einer höheren Zahl an Arbeitsunfähigkeitstagen und einer starken Behinderungseinschätzung (PDI, Dillmann et al. 1994) einher. Aus therapeutischer Perspektive ist die Information sehr wichtig, dass diese Behinderungseinschätzung und die damit verbundene Arbeitsunfähigkeit maßgeblich durch Symptome von Ängstlichkeit und Depressivität mit beeinflusst werden. Gleiches gilt bei der Beurteilung der Beeinträchtigungswerte (PDI, Dillmann et al. 1994) bei männlichen Patienten mit URS. Diese korrelieren ebenfalls hoch positiv u.a. mit den Symptomen von Ängstlichkeit und Depressivität. Therapeutische Interventionen in diesen Patientengruppen, die einer Reduktion der Symptome von Ängstlichkeit und Depressivität besondere Beachtung schenken, könnten damit gleichzeitig eine deutliche Verbesserung der Beeinträchtigungswerte und Behinderungseinschätzungen im Alltag erreichen. Der Erfolg einer therapeutischen Intervention wird bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen maßgeblich an einer Reduktion des subjektiven Beeinträchtigungserlebens beurteilt (Hildebrandt et al. 1997).

### **b) Experimentelle Schmerzmaße und Komorbidität**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Eine höhere depressive Symptomatik geht mit höheren Schmerzschwellen und einer weniger starken Sensibilisierung auf experimentelle thermische Reizung in den Patientenstichproben einher.*

Für die Patientenstichproben lässt sich die aufgestellte Hypothese für weibliche Patienten mit URS teilweise bestätigen. Nur in dieser Gruppe gingen erhöhte Schmerzschwellenwerte ( $PT_{\text{ton}}$  und  $PT_{\text{adj}}$ ) mit erhöhter depressiver Symptomatik einher (vergleiche Bär et al. 2005, 2006, Kapitel 3.4.3). Zusätzlich zeigten Frauen mit URS erhöhte phasische ( $PT_{\text{lim}}$ ) und tonische Schwellenwerte ( $PT_{\text{ton}}$ ) bei steigenden Symptomen von Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981). George et al. (2006) konnten diesen Zusammenhang in ihrer Untersuchung nicht finden, wobei einschränkend angemerkt werden muss, dass sich die Befunde von George et al. (2006) auf Untersuchungen von Probanden ohne Schmerzen bezogen und zusätzlich eine im Vergleich zur vorliegenden Arbeit unterschiedliche experimentelle Reizmodalität verwendet wurde (Cold Pressor Procedure).

Nicht geklärt werden kann, warum sich die in der weiblichen Stichprobe mit URS gefundenen Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerzmaßen und psychischen Komorbiditätsparametern nicht auch in den beiden anderen untersuchten Schmerzgruppen nachweisen lassen.

Bei Frauen mit FMS zeigte sich stattdessen eine stärkere Habituation bei steigender relativer Reiztemperatur ( $\Delta T_{\text{slope}}$ ) bei höherem körperlichem Gesamtbeschwerdedruck (GBBB, Brähler & Scheer 1995). Bei Männern der Kontrollstichprobe fand sich dagegen ein umgekehrter Zusammenhang. Möglicherweise könnte bei Patienten mit einer Vielzahl an körperlichen Schmerz- oder Beschwerdepunkten ein experimenteller zusätzlicher Schmerzreiz, der als zeitlich begrenzt und wenig bedrohlich eingestuft wird, im Verhältnis zu der „Menge“ der bereits bestehenden Schmerzen als besser erträglich eingeschätzt werden. Die Rolle der Bedrohlichkeit bei experimentellen Schmerzreizen wurde bereits in Kapitel 10.3.6 (Geisser et al. 2003) diskutiert. Alternativ könnte auch eine „Konkurrenz“ unterschiedlicher Schmerzreize (experimenteller gegenüber klinischer) diskutiert werden, wodurch die experimentelle Schmerzwahrnehmung aufgrund der Aufmerksamkeitslenkung auf das erhöhte klinische Schmerzgeschehen bei Patienten mit FMS reduziert wurde.

Auf zerebraler Ebene könnten bei der Verarbeitung experimenteller Schmerzreize (insbesondere im Rahmen der Dualen Sensibilisierung) der vorliegenden Arbeit in den Patientienstichproben neuronale Netzwerke aktiviert worden sein, die teilweise unabhängig von affektiven Inhalten sind oder aber die teilweise unabhängig von nicht-schmerzspezifischen Aspekten wie allgemeiner Ängstlichkeit und Depressivität sind (vergleiche Giesecke et al. 2005). Möglicherweise trägt die Heterogenität der Patientienstichproben, die von Thieme et al. (2004) bei Patienten mit FMS als auch von Giesecke et al. (2004) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen beschrieben wurde, zu der heterogenen Befundlage bei.

Bei Männern und Frauen der Kontrollstichprobe unterschied sich das Zusammenhangsmuster zwischen experimentellen Schmerzmaßen und Komorbiditätsparametern deutlich von dem der Patientienstichproben (vergleiche Kapitel 8.3). Insbesondere bei Männern ohne Schmerzen zeigte sich ein nahezu einheitliches Bild für alle drei Komorbiditätsmaße (ADS, STAI und GBBB), nach dem höhere Komorbiditätswerte mit einer stärkeren Sensibilisierung ( $\Delta T$  und  $\Delta S$ ) einhergingen. Möglicherweise stellen für männliche gesunde Kontrollpersonen tonische Schmerzreize aufgrund ihres unbekanntes Charakters eine wesentlich höhere Bedrohung dar als für chronische Schmerzpatienten, so dass im Zusammenhang mit gleichzeitig bestehender hoher Ängstlichkeit Schmerzreize als wesentlich schmerzhafter erlebt wurden.

Eine eher explorative Vermutung zu der allerdings in der Literatur kein Beleg gefunden wurde besteht darin, dass es im Laufe der Chronifizierung zu einer stärkeren Entkopplung von Schmerzmaßen und psychischen Komorbiditätskennwerten kommen könnte: Während in den frühen Phasen des Schmerzgeschehens (akut, subakut) bzw. mit beginnender Chronifizierung eine starke wechselseitige Beeinflussung von Schmerzmaßen und psychischer Komorbidität stattfindet, könnte bei steigender Chronifizierung eine stärkere Entkopplung bzw. Verselbstständigung der beiden Dimensionen im Sinne der Entwicklung zweier mit einander assoziierter aber dennoch größtenteils unabhängiger Syndrombilder angenommen werden. Vor dem Hintergrund der Daten der vorliegenden Arbeit, müssten allerdings geschlechts- und schmerzspezifische Unterschiede bei dieser Entwicklung berücksichtigt werden.

#### **10.4.3 Mediation der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen durch Komorbiditätsparameter**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Unabhängig von der Art der Schmerzerkrankung wird vermutet, dass Depressions- und Ängstlichkeitssymptome sowie das Auftreten von IBS die Korrelation zwischen klinischen und experimentellen Schmerzparametern mediiieren.*

Die Beeinflussung der Zusammenhänge des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens durch Parameter somatischer und psychischer Komorbidität wurde anhand von Regressionsgleichungen (Baron und Kenny 1986; Urban & Mayerl 2007) untersucht.

Auf diesem Weg konnten keine Mediationseffekte der Komorbiditätsvariablen bei der Vorhersage experimenteller Schmerzmaße durch klinische Schmerzparameter gefunden werden. Demnach muss die dargestellte Hypothese für beide Schmerzstichproben verworfen werden.

Die Hinweise auf eine Mediation der Zusammenhänge zwischen Fear-Avoidance Beliefs und experimentellen Schmerzschwellen durch Depressivitätssymptome, die sich in den Studien von Geisser et al. (2003) und George et al. (2006) zeigten, können in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Möglicherweise erschweren die Unterschiede in der experimentellen Erfassung der Schmerzschwellen sowie die eingeschränkte Betrachtung der Fear-Avoidance Beliefs über die Skala „Furcht vor Schmerzverursachung durch Aktivität“ (Pfungsten et al. 1997) in der vorliegenden Arbeit die Replikation der zitierten Studienergebnisse.

## 10.5 HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen

### 10.5.1 HPA-Achsenaktivität und klinische Schmerzmaße

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *In Abhängigkeit von der untersuchten Schmerzstichprobe werden Unterschiede in den Zusammenhängen zwischen Cortisolparametern und klinischen Schmerzdimensionen angenommen. Es wird geprüft, ob erhöhte klinische Schmerzmaße bei Patienten mit FMS mit einer verringerten Ausprägung der Cortisolparameter einhergehen.*

In der Stichprobe der Frauen mit FMS zeigte sich ein sehr einheitliches Bild, nachdem alle vier Cortisolparameter in negativem Zusammenhang mit konstruktivem Coping ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ , Flor et al. 1993) standen. Demnach stieg der absolute Cortisol-Morgenanstieg (AMA) mit sinkendem konstruktivem Coping ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ ), gleichzeitig waren der mittlere Morgenanstieg (CMA) sowie die Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) über den Tag bei geringem konstruktivem Coping ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ ) höher. Insofern lässt sich die allgemein formulierte Hypothese, des negativen Zusammenhangs zwischen klinischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern nicht bestätigen. Das erhöhte klinische Schmerzmaß, das sich in diesem Fall über ein geringeres konstruktives Coping ( $FSS_{\text{Konstr.C.}}$ ) äußerte, ging mit einer höheren Cortisolausschüttung einher. Alle weiteren Korrelationspaare erreichten in dieser Stichprobe nicht das Signifikanzniveau von 5%.

Bei Frauen mit URS gingen höhere katastrophisierende Gedanken ( $FSS_{\text{Katastroph.}}$ , Flor et al. 1993) jeweils mit einer höheren Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) einher. Bei Männern mit URS zeigte sich der positive Zusammenhang jeweils zwischen der momentanen Schmerzintensität ( $SI_{\text{momentan}}$ ) und der Cortisol-Morgenausschüttung (CMA), der Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA, im Trend) und der Area Under the Curve der totalen Cortisolausschüttung am Tag (AUC).

An dieser Stelle werden sowohl die Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten zwischen der männlichen und weiblichen Stichprobe mit URS deutlich. In beiden Gruppen hing die mittlere Cortisol-Morgenausschüttung (CMA) statistisch signifikant positiv mit klinischen Schmerzmaßen zusammen. Allerdings unterschied sich die klinische Schmerzvariable, die in Wechselwirkung mit dem Cortisolparameter stand: Während bei Frauen mit URS ein kognitiv-evaluatives Maß („Katastrophisieren“) mit dem Cortisolparameter korrelierte, war bei Männern mit URS der Zusammenhang zwischen einem sensorisch-diskriminativen („Schmerzintensität“) Schmerzmaß und den angegebenen Cortisolparameter zu finden. Ob die Geschlechtsunterschiede bei den berichteten Zusammenhängen möglicherweise auf die bei Wüst et al. (2000a) beschriebenen Unterschiede in der Cortisolausschüttung am Morgen

zwischen Frauen und Männern zurück zu führen sind, kann in der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden.

Interessant ist die jeweilige klinische Schmerzvariable, die in Abhängigkeit von der Geschlechtszugehörigkeit im Zusammenhang zum Cortisolparameter steht. Die Bedeutung von katastrophisierenden Gedanken für Frauen im Vergleich zu Männern bei experimenteller Schmerzwahrnehmung wurde von Edwards et al. (2004) in einer Stichprobe gesunder Probanden beschrieben. Gleichzeitig liegen Befunde von chronischen Schmerzpatienten vor, nach denen Frauen ihr Schmerzgeschehen mit höheren Schmerzintensitätsangaben als Männer einschätzten (Robinson et al. 2005). Bei Männern stehen häufiger schmerzbezogene Ängstlichkeit im Zusammenhang mit experimentellen Schmerzreizen und Selbstberichten zum klinischen Schmerzgeschehen im Vordergrund (Robinson et al. 2005).

Die Bedeutung der Schmerzintensität in der männlichen Stichprobe für die Ausprägung der Cortisolparameter könnte damit zusammenhängen, dass erst die Steigerung der für Männer tendenziell eher niedrigeren Angaben zur Schmerzintensität mit Änderungen auf Ebene der Cortisol-Morgenausschüttung einhergeht.

Die Hinweise auf Stichprobenunterschiede bei den Ergebnissen zum Zusammenhang zwischen Maßen der HPA-Achsenaktivität und klinischen Schmerzmaßen spiegeln indirekt die von Griep et al. (1998) berichteten Befunde wider. Die Autoren beschreiben stärkere Veränderungen der Cortisolausschüttung bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. In der vorliegenden Arbeit fanden sich nur bei Patienten mit FMS statistisch signifikante Zusammenhänge ( $\alpha$ -Niveau= 5%) zwischen klinischen Schmerzmaßen und beiden Cortisol-Morgenwerten als auch eines Cortisol-Tagesparameters. Daraus kann die Hypothese abgeleitet werden, dass die Dysfunktionen der HPA-Achse bei Patienten mit FMS in ausgeprägterem Maß mit dem klinischen Schmerzgeschehen in Verbindung stehen bzw. stärkere Auswirkungen des Schmerzgeschehens auf die HPA-Achsenaktivität in dieser Stichprobe bestehen, wobei Aussagen zur Kausalität auf Basis des vorliegenden Studiendesigns nur vermutete werden können. Bei Patienten mit URS dagegen zeigte sich der statistisch signifikante Zusammenhang mit der Cortisol-Morgenausschüttung (CMA). Für die Korrelationen mit Cortisol-Tagesparametern ergaben sich lediglich Hinweise auf einen Trend.

Eine weitere Annahme bezieht sich auf den Cortisolparameter „Morgenausschüttung“ (CMA), der in allen drei Vergleichsgruppen mit dem chronischen Schmerzgeschehen in Zusammenhang steht. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit URS trat die statistisch signifikante Korrelation des klinischen Schmerzmaßes ausschließlich mit der Cortisol-

Morgenausschüttung (CMA) auf. Es wird vermutet, dass dieser Cortisolwert am sensibelsten auf Modifikationen des chronischen Schmerzerlebens reagiert bzw. allgemein dieser Parameter auf physiologischer Ebene ein Maß des Schmerzgeschehens darstellt.

### **10.5.2 HPA-Achsenaktivität und experimentelle Schmerzmaße**

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *Änderungen in den Cortisolparametern gehen mit veränderten experimentellen Schmerzmaßen einher.*

Bei keiner der untersuchten Stichproben ließen sich statistisch signifikante Zusammenhänge ( $\alpha=5\%$ ) zwischen Cortisolparametern und experimentellen Schmerzmaßen finden. Demnach muss die Hypothese, nach der Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und experimentellen Schmerzmaßen vermutet wurden, verworfen werden. Bis auf die Stichprobe der Frauen mit FMS ergaben sich in den anderen Stichproben lediglich Hinweise auf bedeutsame Trends ( $p \leq 0.1$ ). Eine Bestätigung dieser Trends muss im Rahmen von nachfolgenden Studien an größeren Stichproben untersucht werden. Die Höhe der Korrelationskoeffizienten lag bei allen in Tabelle 116 dargestellten Ergebnissen im moderaten Bereich.

Auffällig ist die Korrelationsrichtung, die bei Frauen mit URS auf positive Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerzmaßen und Cortisolparametern hindeutet, während der korrelative Trend bei Männern mit URS und bei Männern und Frauen der Kontrollstichprobe in die negative Richtung geht. Möglicherweise sind die Cortisolparameter, die über einen längeren Zeitraum (sieben Tage) unabhängig von der experimentellen Schmerzmessung im Sinne von Trait-Faktoren erhoben wurden, nicht spezifisch genug, um Aussagen über Ausprägungen eines potentielle stressauslösenden experimentellen Schmerzexperiments zu treffen. Daher sollte überprüft werden, ob Cortisolwerte, die parallel zu einer experimentellen Schmerzmessung erhoben werden, im Zusammenhang mit den erfassten experimentellen Schmerzmaßen stehen. Es wird vermutet, dass eine solche Schmerzreizung den Charakter eines Stressors hat und demnach mit gleichzeitig erhobenen Cortisolwerten assoziiert ist (vergleiche Kapitel 3.5.2, Zimmer et al. 2003).

## 10.6 HPA-Achsenaktivität und Komorbiditätsfaktoren

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *In den Patientenstichproben gehen eine höhere depressive Symptomatik und eine höhere Angstsymptomatik mit höheren Ausprägungen der Cortisolparameter einher. Dieser Zusammenhang findet sich nicht bei gesunden Kontrollpersonen, da sowohl die Depressivitäts- als auch Angstsymptomatik wesentlich geringer ausgeprägt sind.*

Zwischen Komorbiditätsmaßen und Cortisolparametern zeigten sich in Abhängigkeit von Stichprobe und Geschlecht zum Teil deutliche Zusammenhänge.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse lässt sich die aufgestellte Hypothese teilweise bestätigen: Entsprechend der Befunde von Strittmater et al. (2005) wurden auch in der weiblichen Rückenschmerzstichprobe der vorliegenden Arbeit höhere Cortisolwerte über den gesamten Tag (AUC) bei gleichzeitiger höherer depressiver Symptomatik berichtet. Diese Befunde konnten auch bei Untersuchung der Depressivität als Moderatorvariable für Frauen mit URS bestätigt werden. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit wurden bei Strittmater et al. (2005) keine Geschlechtseffekte untersucht. Unklar ist, warum diese bei weiblichen Patienten mit Rückenschmerzen gefundenen Zusammenhänge und deutlichen Moderatoreffekte sich nicht auch bei männlichen Patienten mit URS und Frauen mit FMS bestätigen ließen.

Der positive Zusammenhang zwischen dem Auftreten von RM/IBS und dem absoluten Morgenanstieg (AMA) in der Patientenstichprobe mit FMS ist in etwa vergleichbar mit denen bei Patacchioli et al. (2001) berichteten erhöhten Salivacortisolwerten um acht Uhr bei Patienten mit IBS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Allerdings ist die Vergleichbarkeit zwischen beiden Arbeiten aufgrund der unterschiedlichen Cortisolparameter etwas eingeschränkt. Weiterhin unterscheiden sich die untersuchten Stichproben in beiden Studien. Der von Böhmelt et al. (2001) dargestellte niedrigere Cortisol-Morgenanstieg bei Patienten mit IBS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ließ sich in der Stichprobe der vorliegenden Arbeit nicht finden.

Die Validität und Reliabilität der negativen Zusammenhänge zwischen dem absoluten Morgenanstieg (AMA) und der Depressivität (ADS, Hautzinger & Bailer 1993) in der männlichen Stichprobe mit URS sowie zwischen dem absoluten Morgenanstieg und der Ängstlichkeit in der weiblichen Kontrollstichprobe müssen aufgrund des Signifikanzniveaus von  $0.5 > p \leq 0.1$  an einer größeren Stichprobe überprüft werden.

## 10.7 HPA-Achsenaktivität und Schmerzgeschehen: Mediation durch Komorbiditätsfaktoren

*Die folgende Hypothese wurde untersucht:*

- *In den Patientenstichproben findet sich ein deutlicher Mediatoreffekt der depressiven Symptomatik auf die Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und klinischen Schmerzmaßen.*

Entgegen der aufgestellten Hypothese mediieren in der vorliegenden Studie die Symptome der Depressivität nicht den Effekt zwischen Cortisolmaßen und klinischen Schmerzmaßen. Lediglich bei Frauen mit FMS zeigte sich ein Trend, nach dem eine Verringerung der Cortisol-Morgenreaktion (AMA) durch günstiges funktionale Coping (FSS<sub>Konstr.C.</sub>, Flor et al. 1993) bei Vorliegen eines hohen somatischen Beschwerdedrucks (GBBB, Brähler & Scheer 1995; RM/IBS Herschbach 1993) abgeschwächt wird. Es muss überprüft werden, ob sich dieser Trend in einer größeren Stichprobe deutlicher nachweisen lässt.

Da in den Studien, in denen die HPA-Achsenaktivität bei Patienten mit FMS untersucht wurde, nicht gleichzeitig die Ausprägungen des klinischen Schmerzgeschehens ausführlich dokumentiert wurden, ist ein Vergleich zwischen den Patientengruppen der vorliegenden Arbeit mit den Schmerzstichproben der Studien von Geenen et al. (2002) oder Griep et al. (1998) nur eingeschränkt möglich. Allerdings wurde auf Basis dieser Studien, die eine Hyporeaktivität der Cortisolreaktion beschreiben, eher erwartet, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem erwünschten konstruktiven Coping und dem absoluten Cortisol-Morgenanstieg besteht.

Der bei Truchon (2001) dargestellte Zusammenhang zwischen Dysregulationen der HPA-Achse und den Defiziten im Copingverhalten werden in der vorliegenden Arbeit um zusätzliche Hinweise auf Einflüsse von somatischen Komorbiditätsfaktoren, durch die bei Patienten mit FMS möglicherweise die Schwere der Erkrankung verstärkt werden kann, ergänzt.

Möglicherweise sind aufgrund der wie bei Griep et al. (1998) dargestellten weniger stark ausgeprägten Dysregulationen der HPA-Achse bei Patienten mit URS keine Beeinflussungen der Zusammenhänge zwischen klinischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern durch Komorbiditätsfaktoren zu finden.

Bei der Vorhersage von Cortisolparametern durch ausgewählte experimentelle Schmerzmaße ließen sich keine Mediatoreffekte durch die Einbeziehung von Komorbiditätsfaktoren ausmachen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden Mediatoreffekte für bivariate

Korrelationspaare zwischen Cortisolparametern und experimentellen Schmerzmaßen untersucht, bei denen das  $\alpha$ -Niveau bei 0.1 lag. Bereits auf dieser Ebene zeigte sich ein tendenziell eher geringer Zusammenhang zwischen beiden Faktoren (Tabelle 116). Es wird vermutet, dass Änderungen oder Dysfunktionen der basalen Cortisolparameter nicht spezifisch genug sind, um durch ausgewählte experimentelle Schmerzparameter vorhergesagt zu werden (vergleiche Kapitel 10.5.2).

## 10.8 HPA-Achsenaktivität, Schmerzmaße und Komorbidität

### 10.8.1 Multifaktorielle Determination von Cortisolparametern

Bei der Vorhersage des absoluten Morgenanstiegs in der Gesamtstichprobe der Schmerzpatienten wurde über das Kriterium der Maximierung des adjustierten  $R^2$  ein Prädiktorenset ausgewählt, mit dem 48.1% der Varianz am absoluten Cortisol-Morgenanstieg aufgeklärt wurden. Als bedeutsam für dieses Vorhersagemodell waren die momentane Schmerzintensität ( $SI_{\text{momentan}}$ ), die Zahl der Arztbesuche und der Steigungsparameter des Sensibilisierungsgradienten  $\Delta S$  ( $\Delta S_{\text{slope}}$ ). Die beiden zuletzt genannten Variablen gingen mit einer negativen Gewichtung in die Regressionsgleichung ein (Tabelle 123, Kapitel 9.4.1). Im hierarchischen Regressionsmodell zeigte die Variable „Arztbesuche“ einen hoch signifikanten inkrementellen Vorhersagebeitrag.

Wichtig bei der Interpretation dieser Regressionsmodelle ist die Tatsache, dass über das ausgewählte Prädiktorenset nahezu 50% der Gesamtvarianz am absoluten Cortisol-Morgenanstieg (AMA) vorhergesagt werden konnten. Die Bedeutung der Komorbiditätsfaktoren kann in diesem Modell vernachlässigt werden. Demnach wird die Reagibilität der HPA-Achse bei chronischen Schmerzpatienten zur Hälfte durch Maße des Schmerzgeschehens determiniert. Möglicherweise könnte dieser Prozentsatz aufgeklärter Varianz durch eine Auswahl von Schmerzpatienten mit besonderer Schwere der Erkrankung noch erhöht werden, da angenommen wird, dass schmerzbedingte Dysfunktionen der HPA-Achse mit zunehmender Schmerzschwere oder Beeinträchtigung durch Schmerzen zunehmen.

Erst über eine Untersuchung dieser Vorhersagemodelle an größeren Schmerzstichproben kann geklärt werden, ob die Zugehörigkeit zur Schmerzstichprobe (URS oder FMS), die im vorgestellten Regressionsmodell Hinweise auf einen bedeutsamen Trend zeigte, relevant für die Prädiktion des absoluten Morgenanstiegs ist.

Bei der Vorhersage der mittleren Cortisol-Gesamtausschüttung (CGA) gingen die momentane Schmerzintensität und die tonische Schmerzschwelle mit positiver Gewichtung in die Regressionsgleichung ein. Einen signifikanten negativ gewichteten Vorhersagebeitrag leisteten die Gedanken zum katastrophisierenden Coping, die wahrgenommenen soziale Unterstützung sowie die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle. Signifikante inkrementelle Beiträge im hierarchischen Regressionsmodell leisteten die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle und das Vorliegen von Reizmagen bzw. Irritable Bowel Syndrome (RM/IBS). Der Gesamtprozentsatz aufgeklärter Varianz lag in diesem Modell mit 43.5% etwas unterhalb des Prozentsatzes, der bei der Varianzaufklärung am absoluten Morgenangstiege (AMA) gefunden wurde. Möglicherweise stellt der AMA ein Maß dar, auf dessen Ebene als erstes Dysfunktionen der HPA-Achse wie sie bei chronischen Schmerzpatienten vermutet werden auftreten und dadurch mit Schmerzmaßen in Verbindung stehen. Auch wenn bei beiden Modellen eine unterschiedliche Prädiktorkombination zur optimalen Vorhersage herangezogen wurde, ist als Gemeinsamkeit bei den ausgewählten Gleichungen festzuhalten, dass für beide Parameter Prädiktoren aus mehreren Bereichen eine bestmögliche Vorhersage erlauben.

### 10.8.2 Multifaktorielle Determination klinischer Schmerzmaße

Durch die Aufnahme insbesondere von Parametern der somatischen und psychischen Komorbidität konnte die Zuordnung zu den Chronifizierungsgraden nach von Korff et al. (1992) mit einem Varianzanteil von 28% ( $R_{adj}^2$ ) vorhergesagt werden. Dieses Ergebnis stellt eine deutliche Verbesserung der Varianzaufklärung im Gegensatz zu den Vorhersagemodellen, bei denen als Prädiktoren ausschließlich Parameter des experimentellen Schmerzgeschehens herangezogen wurden (Kapitel 7.4.3, Kapitel 10.3.6). Bei der Modellinterpretation ist die Gewichtung der signifikanten Prädiktoren zu berücksichtigen: Während der Faktor „RM/IBS“ und die Ängstlichkeit (STAI, Laux et al. 1981) mit einem negativen Gewicht eingingen, d.h. geringere Ausprägungen eher mit einer stärkeren Chronifizierung assoziiert waren, fand sich für den körperlichen Gesamtbeschwerdedruck (GBBB) ein positiver Zusammenhang zum Kriterium. Dieses Ergebnis ist etwas verwunderlich, da mit dem Auftreten höherer Komorbiditätsmaße insgesamt eine stärkere Chronifizierung erwartet worden wäre.

Im Vergleich zum zweiten multidimensionalen Schmerzmaß, den Clustern des MPI (Flor et al. 1990; Turk et al. 1996), wurden bei der Bildung des CPG (von Korff et al. 1992) wesentlich weniger Schmerzdimensionen integriert (Kapitel 4.4.2). Mit diesem Unterschied

könnte erklärt werden, dass bei der Vorhersage der Cluster des MPI wesentlich mehr Prädiktoren aus unterschiedlichen Bereichen zur bestmöglichen Vorhersage herangezogen wurden. Dieser Prädiktorensatz setzte sich sowohl aus Cortisolparametern als auch aus experimentellen Schmerzmaßen und einer somatischen Komorbiditätsvariablen zusammen, wobei zur bestmöglichen Diskrimination zwischen den Clustern sowohl Cortisolparameter („AMA“, „CMA“, „CGA“) als auch experimentelle Schmerzmaße ( $\Delta T_{\text{slope}}$ ,  $\Delta T_{\text{level}}$ ,  $\Delta S_{\text{slope}}$ ,  $\Delta S_{\text{level}}$ ) relevant waren. Interessant ist, dass bei diesem Modell Komorbiditätsmaße im Gegensatz zur Vorhersage der CPG-Grade statistisch nicht bedeutsam waren.

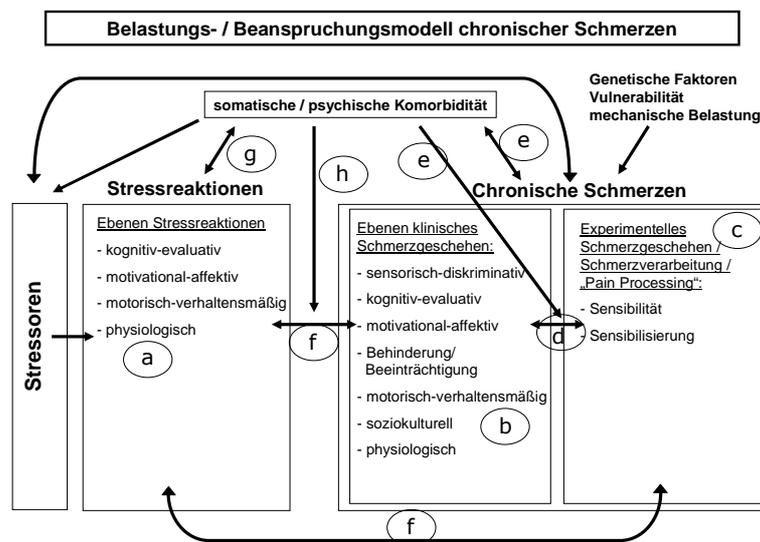
Möglicherweise können die Ergebnisse der Diskriminanzfunktionen dahingehend interpretiert werden, dass für die Chronifizierungsgrade (CPG), die sich aus Schmerzintensitäts- und Schmerzbeeinträchtigungsmaßen zusammen setzen, vor allem die komorbide Symptomatik die Gruppenzuordnung mit bestimmt.

Dahingegen ließ sich die Cluster-Zuordnung des MPI, die eine größere Zahl an Schmerzdimensionen integriert und auch als psychosoziales Schmerzmaß beschrieben wird (Flor et al. 1990), zumindest teilweise mit etwas mehr als 30% über Maße der Verarbeitung experimenteller tonischer Hitzereize aber auch Cortisolparametern vorhersagen. Die Komplexität des Schmerzgeschehens, die exemplarisch über die Clusterzuordnung des MPI dargestellt wurde, wurde anhand der Diskriminanzfunktionen bestätigt, da 70% der Gesamtvarianz nicht über die in der vorliegenden Arbeit herangezogenen Parameter aufgeklärt werden konnte. Möglicherweise könnten die in dieser Arbeit nicht berücksichtigten weiteren Dimensionen des Stressgeschehens (Fehm-Wolfsdorf 1994, siehe Kapitel 2.6) in stärkerem Maße zu einer Varianzaufklärung an klinischen Schmerzmaßen beitragen.

## 11 Zusammenfassende Diskussion

Die Zusammenstellung der in unterschiedlicher Weise mit dem chronischen Schmerzgeschehen assoziierten Komorbiditätsvariablen und Parametern der HPA-Achsenaktivität werfen zwei zentrale Fragestellungen auf, die die in Kapitel 3 dargestellten Hauptzielsetzungen dieser Arbeit aufgreifen:

- Welche neuen Erkenntnisse lassen sich aus den Ergebnissen der Analysen ausgewählter Wirk- und Wechselwirkungspfade des Belastungs- / Beanspruchungsmodells chronischer Schmerzen ableiten?
- Finden sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit Hinweise, auf deren Grundlage bestehende verhaltensmedizinische Interventionen für die Behandlung chronischer Schmerzpatienten optimiert werden könnten?



**Abbildung 98: Belastungs- und Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen (in Anlehnung an Hölzl et al. 2005).** Anhand des Modells werden die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst (a-h): a) Salivacortisol bei chronischen Schmerzpatienten, b) klinisches Schmerzgeschehen, c) experimentelles Schmerzgeschehen, d) Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße, e) Schmerzmaße und Komorbidität, f) HPA-Achsenaktivität und chronische Schmerzen, g) HPA-Achsenaktivität und Komorbidität (aus Übersichtsgründen „g“ an Pfeil zwischen Komorbidität und Stressreaktionen), h) HPA-Achsenaktivität, Schmerzmaße und Komorbidität.

Eine konzeptuelle Einbettung dieser Leitfragen wird über das dieser Arbeit zugrunde liegende Belastungs- und Beanspruchungsmodell chronischer Schmerzen vorgenommen. Die in Abbildung 98 von a) bis h) gekennzeichneten Bereiche und Wechselbeziehungen stellen die jeweiligen Gliederungsschritte dar, nach denen die eingangs skizzierten Leitfragen bearbeitet

werden. (Aus Übersichtsgründen sind die jeweiligen Abschnitte in Abbildung 98 nur einem Pfeil zugeordnet, auch wenn mehrere Wechselbeziehungen untersucht wurden).

#### **a) Salivacortisol bei chronischen Schmerzpatienten**

##### ***Salivacortisol im Feld und seine Einflussfaktoren***

Im Hinblick auf die Erfassung der Cortisolwerte bieten sich zur Verbesserung der Compliance der Studienteilnehmer Alarmsignale als Zeitgeber an, deren Wirksamkeit in nachfolgenden Feldstudien geprüft werden sollte (Kapitel 10.1.1). Trotz dieser Optimierungsmöglichkeit erwies sich das in der vorliegenden Arbeit angewendete Messprotokoll auch im Vergleich zu anderen Studien für eine Messung im Feld als geeignet (vergleiche Catley et al. 2000).

Wichtig für die Planung nachfolgender Untersuchungen sind neben der Integration von Alarmsignalen die Erfassung der Aufwachzeit, um die in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen Aufwachzeit und Ausprägung der Cortisolwerte besser prüfen zu können bzw. messzeitabhängige Fehlinterpretationen zu vermeiden (Clow et al. 2004; Wüst et al. 2000a). Insgesamt zeigten sich vor allem in Studien, in denen die Aufwachzeit systematisch variiert wurde, homogene Zusammenhänge zwischen der Aufwachzeit und der Ausprägung der Cortisolwerte (Federenko et al. 2004). In der vorliegenden Studie, in der die Aufwachzeit als konfundierende Variable mit erhoben wurde, ergaben sich keine systematischen Zusammenhänge zwischen Aufwachzeit und Ausprägung der Cortisolwerte. Ein weiterer wichtiger Punkt für zukünftige Untersuchungen ist die Überprüfung von Ausreißerwerten. Auch wenn in dieser Arbeit keine konkreten Zusammenhänge zum Auftreten von Erkrankungssymptomen nachgewiesen wurden, waren in den Patientenstichproben im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine größere Zahl an Ausreißerwerten zu verzeichnen.

Hinsichtlich der Beeinflussung der Cortisolwerte durch den soziodemographischen Faktor Geschlecht konnte in der vorliegenden Arbeit ein ebenso heterogenes Ergebnis ausgemacht werden, das den Befunden aus der Literatur entspricht (Kirschbaum et al. 1999; Kudielka & Kirschbaum 2003, 2005; Wüst et al. 2000a). Eine Schwäche der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Untersuchung der Beeinflussung der Salivacortisolwerte durch die Geschlechtszugehörigkeit besteht im ungleichen Geschlechtsverhältnis der Studienteilnehmer sowie in der mangelnden Erfassung des Menstruationszyklus bei einem Teil der weiblichen Probanden vor der Menopause. Ähnlich wie bei der Untersuchung der Geschlechtseffekte sollte auch die Stabilität der in Kapitel 10.1.3 dargestellten messzeitpunktabhängigen Alterseffekte systematisch in nachfolgenden Studien untersucht werden. Dabei muss zusätzlich

geprüft werden, ob das Alter als Moderatorvariable für die Ausprägung der Cortisolwerte in den Schmerzstichproben herangezogen werden sollte.

Die ebenfalls heterogenen Resultate zum Einfluss der Arbeitsschicht und des Tags der Messung bestätigt die Notwendigkeit in zukünftigen Studien entweder den Faktor „Tag“ und „Arbeitsschicht“ konstant zu halten oder diese systematisch zu untersuchen, um mögliche Störeinflüsse ausschließen zu können. Bei den fehlenden Zusammenhängen zwischen Alltagsbeanspruchung und der Ausprägung der Cortisolwerte stellt sich die Frage, ob mit der Variation des Beanspruchungsniveaus eine Veränderung der basalen Cortisolwerte erreicht werden kann. Hierzu wäre eine differenzierte Erfassung von akuten Belastungs- bzw. Beanspruchungssituationen z.B. über experimentelle Stressprovokationstests mit paralleler Erfassung von Cortisolprofilen möglich.

### ***Stabilität der Cortisolwerte – Implikationen für nachfolgende Studien***

Die zufriedenstellende Stabilität der Cortisol-Einzelwerte, die trotz der Wirksamkeit unterschiedlicher Einflussfaktoren auf die Cortisolausprägung vor allem in den Patientenchproben nachgewiesen werden konnte, gibt Hinweise darauf, dass die innerhalb jeder Schmerzstichprobe angenommenen Dysfunktionen der HPA-Achse sich nicht in Form einer Instabilität der basalen Cortisolwerte über einen Zeitraum von mehreren Tagen äußern. Gleiches gilt für die hauptsächlich moderaten bis hohen Stabilitätskennwerte der Cortisolparameter „mittlere Cortisol-Morgenausschüttung“ (CMA), „mittlere Cortisol-Gesamtausschüttung“ (CGA) und totale Cortisolausschüttung über den Tag gemessen über die AUC in allen Stichproben. Angesichts der zufrieden stellenden Stabilitätskennwerte könnte bei zukünftigen Studien auch eine geringere Zahl an Messtagen in Betracht gezogen werden, um den zeitlichen Aufwand für Studienteilnehmer und den ökonomischen und zeitlichen Aufwand der Studiendurchführung zu verringern.

Die moderate Stabilität des Cortisolparameters „absoluter Morgenanstieg“ in der Patientenchprobe mit FMS gibt Hinweise auf eine relativ stabile Reagibilität der HPA-Achse, die sich in den anderen Stichproben nicht finden lässt. Möglicherweise liegt dieser Stabilität ein für weibliche Patienten mit FMS durch die Schmerzerkrankung mitbedingter einheitlicher Anstieg des Cortisols am Morgen zugrunde. D.h. die Schmerzerkrankung FMS könnte hinsichtlich des Morgenanstiegs im Sinne eines gleichbleibend starken „Taktgebers“ interpretiert werden, während in den anderen Stichproben wechselnde alltagsspezifische Stressoren maßgeblich an der Morgenreaktion beteiligt sind. Ähnlich wie bei Griep et al. (1998) äußerte sich bei Patienten mit URS die Schmerzsymptomatik weniger stark in Modifikationen der

HPA-Achsenaktivität, so dass der angenommene „Taktgeber“ „Schmerzerkrankung“ in dieser Stichprobe als weniger wirksam erachtet wird.

Die Reagibilität der HPA-Achse sollte über Stressprovokationstests neben der Erfassung basaler Cortisolwerte untersucht werden, wobei bei basalem Cortisol als auch bei der Messung von Cortisolwerten nach experimenteller Stressinduktion aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser Studie Geschlechtseffekte berücksichtigt werden sollten.

### ***Cortisolprofile und Cortisolparameter im Vergleich zwischen den Stichproben***

Hinsichtlich der Vergleiche der Cortisolprofile und Cortisolparameter zeigten sich teilweise messzeitpunkt-, tages- und geschlechtsabhängige Unterschiede zwischen den Stichproben. Sehr eindeutig waren die niedrigeren Cortisol-Einzelwerte der Schmerzpatienten zum vierten und im Trend zum zweiten Messzeitpunkt.

Bei der Gegenüberstellung der Cortisolparameter zwischen den Stichproben war das Bild aufgrund der unterschiedlichen Wechselwirkungen von Tages- und Geschlechtszugehörigkeit wesentlich komplexer, wobei sich auch hier im Trend Hinweise auf niedrigere Cortisol-Morgenwerte (AMA und CMA) in Abhängigkeit von Tag und Geschlecht in einigen Untergruppen der Patientenstichprobe zeigten.

Aus den Ergebnissen lassen sich Hinweise auf Dysfunktionen der HPA-Achse bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ableiten. Diese stützen die von Griep et al. (1998) aufgestellte These des Hypocortisolismus chronischer Schmerzpatienten (FMS und URS). Allerdings wird vermutet, dass die Ergebnisse aufgrund von Einflussfaktoren, die in dieser Studie nicht kontrolliert wurden (u.a. Arbeits-/Wochentag), weniger prägnant waren und in ihrer Gesamtheit als eher heterogen und sehr komplex zu werten sind (vergleiche Geenen et al. 2002).

Aufgrund der in Form von Wechselwirkungseffekten sichtbaren Unterschiede zwischen den Stichproben in beiden Cortisol-Morgenparametern (AMA und CMA) wird angenommen, dass sich insbesondere auf dieser Ebene Dysfunktionen der HPA-Achse bei chronischen Schmerzpatienten manifestieren. Da der absolute Cortisol-Morgenanstieg (AMA) nur einen kleinen Bereich der HPA-Achsen-Reagibilität erfasst, sollten zukünftige Studien eine Reagibilitätsprüfung der Cortisolausschüttung über experimentelle Stressinduktion sowie über Dexamethasone Suppression Test und CRH-Test (u.a. Geenen et al. 2002; Griep et al. 1998; Lentjes et al. 1997) bzw. deren kombinierten Version Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Hormone Test (DEX/CRH, Deuschle et al. 1998) vornehmen. Die Hypothese der besseren Nachweisbarkeit von HPA-Achsendysfunktionen bei chronischen Schmerzpatienten über (Stress-) Provokationstests wurde im Rahmen von allergischen Erkrankungen (atopische

Dermatitis, allergische Rhinitis) vielfach untersucht (u.a. Buske-Kirschbaum et al. 2002; Wamboldt et al. 2003). Die Ergebnisse dieser Studien zeigten eine im Vergleich zu gesunden Personen unveränderte basale Cortisolausschüttung bei einer gleichzeitig abgeschwächten Cortisolreaktion nach der Durchführung von Stressprovokationstests (Buske-Kirschbaum et al. 2002; Wamboldt et al. 2003).

Untersucht werden sollte, ob graduelle Dysfunktionen der HPA-Achse bei chronischen Schmerzpatienten (URS, FMS) in Abhängigkeit von Schmerzschwere, Chronizität, Copingstrategien oder Beeinträchtigung festgestellt werden können. Diese könnten sich z.B. bei geringerer Schmerzschwere in Form von beginnenden Dysfunktionen der HPA-Achse bei akuter Stressprovokation äußern und mit steigender Schwere des Schmerzgeschehens auch deutlich in basalen Cortisolwerten zum Tragen kommen. Eine solche Entwicklung müsste in Form von Längsschnittstudien bei chronischen Schmerzpatienten untersucht werden.

Aus therapeutischer Sicht könnte die Wirksamkeit von speziellen Stressbewältigungsmodulen, die in verhaltenstherapeutische Schmerzbewältigungstrainings integriert werden, im Hinblick auf Modifikationen der HPA-Achsen-Dysfunktion untersucht werden. Geprüft werden muss, ob sich durch ein solches Verhaltenstraining beobachtbare Dysfunktionen der HPA-Achse verändern lassen oder ob das chronische Schmerzgeschehen aufgrund der dauerhaften „Schmerzeinwirkung“ trotz Verbesserung von Coping-Strategien derartige Modifikationen verhindert.

Im Folgenden werden über die zusammenfassende Interpretation der Zusammenhänge der Cortisolparameter mit klinischen und experimentellen Schmerzmaßen weitere Überlegungen zu möglichen Grundlagen dysfunktionaler HPA-Achsenaktivität bei chronischen Schmerzpatienten vorgestellt. Zunächst folgt allerdings ein Überblick über die in dieser Arbeit ermittelten Besonderheiten der Ausprägungen des klinischen und experimentellen Schmerzgeschehens.

## **b) Klinisches Schmerzgeschehen**

Zentral für die Beschreibung klinischer Schmerzmaße bei Patienten mit URS und FMS ist die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede (Fillingim et al. 2003; Haley et al. 1985; Robinson et al. 2005), was sich auch auf die Analyse von Schmerzmechanismen und die Optimierung multimodaler verhaltensmedizinischer Interventionen auswirken sollte (Wijnhoven et al. 2006). Eine wichtige Bestätigung der Notwendigkeit einer geschlechtsspezifischen Analyse klinischer Schmerzdaten findet sich in den Korrelationsmuster klinischer Schmerzdimensionen, die z.T. deutlich zwischen den Stichproben bzw. deren

Untergruppen variierten. Neben den Resultaten der Korrelationsanalysen ergaben sich auch in den Vergleichen der einzelnen Schmerzmaße zwischen den Stichproben zum Teil deutliche Unterschiede.

So zeichneten sich Frauen mit URS beispielsweise durch ein wesentlich geringeres soziales Unterstützungserleben im Vergleich zu männlichen Rückenschmerzpatienten und Frauen mit FMS aus. Dieses Ergebnis ist hinsichtlich der Fragen nach der Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens bzw. einer zunehmenden Chronifizierung sehr wichtig. Bei den Schmerzpatienten dieser Studie sind operante Mechanismen der Schmerzverstärkung (Männer mit URS und Frauen mit FMS) bzw. möglicherweise Bestrafungsreize des Schmerzverhaltens (Frauen mit URS) durch die Bezugsperson wahrscheinlich (Fillingim et al. 2003; Flor et al. 1995; Thieme et al. 2003). Diese sollten im Rahmen von verhaltensmedizinischen Interventionen mit operantem Schwerpunkt gesondert bearbeitet werden (Flor & Herrmann 2006; Thieme et al. 2003). Zusätzlich ist auf Basis der Daten der vorliegenden Studie die Notwendigkeit des Aufbaus von gesundem Verhalten im Rahmen verhaltenstherapeutischer Interventionen zu betonen. In diesem Zusammenhang ist die Einbeziehung von Bezugspersonen zur Vermittlung der Unterschiede von gesundem Verhalten gegenüber Krankheitsverhalten und die Erarbeitung von Möglichkeiten zur Verstärkung gesunden Verhaltens unumgänglich (Flor & Herrmann 2006; Thieme et al. 2003).

Die wichtige Rolle der Bezugsperson wird zusätzlich anhand der negativen Korrelation zwischen ressourcenorientiertem funktionalem Coping und der wahrgenommenen Unterstützung in der Stichprobe der Männer mit URS deutlich. Unterstützendes Partnerverhalten, hohes Selbstmanagementerleben und ressourcenorientiertes konstruktives Coping sollten sich bei gelungener Umsetzung einer multimodalen verhaltensmedizinischen Intervention gegenseitig begünstigen.

Die Analyse des Schmerzerlebens der weiblichen Patienten mit URS in der vorliegenden Studie wirft teilweise die Vermutung auf, dass sich diese Personen entweder weniger durch Schmerzen beeinträchtigt fühlen oder dass sie aufgrund des weniger unterstützenden Partnerverhaltens gelernt haben, schmerzbezogene Inhalte weniger stark bzw. in besonderer Weise zu äußern. Möglicherweise spiegelt sich dieser Sachverhalt auch in der Beantwortung der Fragen des MPI (Flor et al. 1990) wider. Angesichts der hohen Zahl der Schmerzpatienten in dieser Arbeit, die dem Cluster der „Adaptive Copers“ (Turk et al. 1996) zugeordnet werden, ist eine Anpassung bestehender verhaltenstherapeutischer Programme an Bedürfnisse chronischer Schmerzpatienten, die sich weniger über starkes Rückzugs- oder passives Verhalten definieren (vergleiche MPI-Cluster „Dysfunctional“, Thieme et al. 2003; Turk et al.

1996), sondern eher über konstruktives Copingverhalten (vergleiche MPI-Cluster „Adaptive Copers“, Thieme et al. 2003; Turk et al. 1996) dringend erforderlich. Möglicherweise finden sich in solchen Untersuchungen auch Parallelen zu dem von Hasenbring et al. (1993) beschriebenen Konzept der „Durchhalter“, bei denen eine ungünstige Prognose hinsichtlich der Schmerzentwicklung im Langzeitverlauf ermittelt wurde. Die Anpassung verhaltenstherapeutischer Schmerzbehandlungskonzepte auf Untergruppen chronischer Schmerzpatienten wird u.a. von van Tulder und Kollegen (2001) empfohlen.

Aufgrund vergleichbarer Angaben des motivational-affektiven und kognitiv-evaluativen Schmerzgeschehens (Walter et al. 1998) sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit (Baraniuk et al. 2004) ist die Berücksichtigung stichprobenspezifischer Besonderheiten bei der Optimierung verhaltensmedizinischer Trainingskonzeptionen bezüglich des Umgangs mit katastrophisierenden Kognitionen und Fear-Avoidance Beliefs auf Basis der Daten der vorliegenden Untersuchung nicht erforderlich. Die Stabilität dieser Ergebnisse sollte im Rahmen von Längsschnittstudien untersucht werden.

Abschließend ist angesichts der hohen Zahl an Arbeitsunfähigkeitstagen darauf hinzuweisen, dass die Planung und Durchführung einer multimodalen therapeutischen Intervention immer auch die Einbeziehung des Arbeitgebers zum Beispiel über den Kontakt mit Arbeitsmedizinern anstreben sollte, um ein möglichst effektives Behandlungsteam im Sinne der sekundären und tertiären Prävention zu bilden und dem chronischen Schmerzpatienten einen (Wieder-) Einstieg in den beruflichen Alltag zu erleichtern.

### **c) Experimentelles Schmerzgeschehen**

Die Modellierung unterschiedlicher Prozesse des chronischen Schmerzgeschehens über experimentelle Schmerzreize ergab deutliche Hinweise auf geschlechts- und stichprobenspezifische Besonderheiten, wobei die Geschlechtsunterschiede in ihrer Zusammenhangsrichtung teilweise von der in der Literatur beschriebenen Richtung abwichen (Fillingim et al. 1998). Die komplexe Wechselwirkung soziokultureller, psychologischer, biologischer und genetischer Faktoren wird auch in dieser Arbeit im Rahmen des biopsychosozialen Verständnis chronischer Schmerzen als Erklärungsgrundlage der geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Schwellen und Sensibilisierungskennwerte herangezogen (vergleiche Wiesenfeld-Hallin 2005). Die Beantwortung der Frage nach geschlechtstypischen neurophysiologischen Prozessen kann angesichts der vorliegenden Datenbasis hingegen nicht vorgenommen werden.

Ähnlich wie bei den Veränderungen der HPA-Achsenaktivität der Patienten mit URS und FMS (Griep et al. 1998) zeigten sich auch bei der Ausprägung der tonischen und selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle graduelle Unterschiede zwischen Patienten mit FMS, URS und gesunden Kontrollpersonen, wobei Frauen mit FMS jeweils im sehr niedrigen Schwellenbereich eingeordnet wurden. Die Annahme der Hypersensibilität der Patienten mit FMS bzw. einer selektiven Hypervigilanz auf schmerzhaft Reize wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt, wobei die von McDermid et al. (1996) postulierte These der generellen Hypervigilanz bei Patienten mit FMS nicht gestützt wird.

Neben dem Faktor Alter (vergleiche Klossika 2007) könnten geschlechtsspezifische Besonderheiten die unterschiedliche Ausprägung der Sensibilisierungsparameter zwischen einzelnen Stichproben erklären: In beiden Patientenstichproben sowie bei männlichen gesunden Kontrollpersonen ist eine stärkere perzeptive Sensibilisierung bei nozizeptiver Reizung im Vergleich zu weiblichen Kontrollpersonen zu beobachten. Hinsichtlich der Frage nach den zugrunde liegenden pathologischen Schmerzverarbeitungsmechanismen wird aufgrund der vergleichbaren Sensibilisierungsgradienten ( $\Delta S$  und  $\Delta T$ ) zwischen den Patientenstichproben eher eine Veränderung der endogenen absteigenden Schmerzhemmung bei chronischen Schmerzpatienten angenommen (Lautenbacher & Rollman 1997).

Sofern die von Hölzl et al. (2005) bei gesunden Personen dargestellte Modifikationen von Sensibilisierungs- und Habituationsgradienten im Rahmen eines impliziten operanten Verstärkungsprogramms bei experimenteller tonischer thermo-nozizeptiver Hitzereizung auch bei Patientengruppen mit chronischen Schmerzen umgesetzt werden können, sollten solche Programme einen festen Bestandteil im Rahmen multimodaler verhaltenstherapeutischer Interventionskonzepte einnehmen.

#### **d) Zusammenhänge klinischer und experimenteller Schmerzmaße**

Die Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen deuten aufgrund ihrer Heterogenität beim Vergleich zwischen den Stichproben auf die Wirksamkeit unterschiedlicher Mechanismen der Schmerzwahrnehmung hin. Hinsichtlich variierender Zusammenhänge zwischen katastrophisierenden Gedanken und experimentellen Schmerzmaßen bzw. zwischen Fear-Avoidance Beliefs und experimentellen Schmerzparametern bei Patienten mit FMS wird die Bedeutung der mehrdimensionalen Erfassung des Schmerzgeschehens unterstrichen. So werden vergleichbar zu Untersuchungen von Edwards et al. (2006) negative Zusammenhänge des expliziten Empfindungsmaß  $\Delta S$  mit katastrophisierenden Gedanken unter dem Gesichtspunkt eines gesteigerten Hilf- und

Hoffnungslosigkeitserleben diskutiert; diese Zusammenhangsrichtung zeigten sich nicht für Fear-Avoidance Beliefs.

Aufgrund der variierenden Methodik der experimentellen Reizparadigmen und den damit zum Teil unterschiedlichen Befunden zur Schmerz Wahrnehmung sind Vergleiche zwischen den Studien immer nur mit Einschränkung möglich (Lautenbacher et al. 2005). Zusätzlich sollte in nachfolgenden Studien immer auch die subjektive Bedrohlichkeit der experimentellen Schmerzreizung systematisch mit erfasst werden (Geisser et al. 2003).

Wie auch in den vorangegangenen Abschnitten spiegeln die Ergebnisse sowohl die Relevanz einer Stichproben- als auch geschlechtsspezifischen Analyse der Schmerzdaten wider. Exemplarisch sind die geschlechtsspezifischen Einflüsse sozialer Unterstützung auf die Schmerz Wahrnehmung zu nennen (höherer Sensibilisierungskennwerte bei stärkerer sozialer Unterstützung bei Frauen; siehe auch Fillingim et al. 2003; Flor et al. 1995) oder die unterschiedliche Höhe der Vorhersage von experimentellen durch klinische Schmerzparameter in den jeweiligen Stichproben. Mit Hilfe des erfassten Sets klinischer Schmerzdimensionen bzw. Variablen konnte die Varianz ausgewählter experimenteller Schmerzmaße insbesondere bei Männern mit URS sehr gut aufgeklärt und vorher gesagt werden. Bei Frauen mit URS müssen in zukünftigen Studien allerdings noch weitere Aspekte des Schmerzgeschehens bzw. des allgemeinen Beanspruchungserlebens oder des Befindens einbezogen werden, um die Ausprägungen experimenteller Schmerzmaße besser erklären zu können.

Umgekehrt erfordert die Varianzaufklärung klinischer durch experimentelle Schmerzmaße eine Kriterienwahl, bei der auch kognitiv-evaluative und motivational-affektive Aspekte berücksichtigt werden.

#### **e) Schmerzmaße und Komorbidität**

##### ***Komorbidität***

Die Prävalenzangabe der Diagnosen Reizmagen und Irritable Bowel Syndrome der Patienten mit FMS in der vorliegenden Arbeit entspricht in etwa der in der Literatur berichteten Punktprävalenz des IBS (Veale et al. 1991). Der Geschlechtsunterschied zwischen Frauen und Männern mit URS entspricht ebenfalls dem in der Literatur beschriebenen Trend (Lee et al. 2001).

Hinsichtlich der Symptome von Ängstlichkeit zeigten sich vergleichbar hohe Werte in den Schmerzstichproben, die bis auf eine Ausnahme über den Werten der gesunden Kontrollpersonen lagen (Pagano et al. 2004). Dabei deutet der hohe Interquartilsabstand vor allem bei Patienten mit URS auf die Existenz von Untergruppen hin.

Geschlechtsspezifische Besonderheiten zeigten sich beim Vergleich der Depressivitätssymptome, da Männer der Kontrollstichprobe möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobengröße oder eines Selektionseffekts sich nicht von den Frauen mit URS unterschieden, die weiblichen Kontrollpersonen allerdings eine deutlich verminderte Symptomatik im Vergleich zu Schmerzpatienten berichteten. Auch Männer mit URS lagen mit ihren Depressivitätssymptomen auf vergleichbarem Niveau wie Frauen mit FMS. Diese hohe Ausprägung in der männlichen Stichprobe mit URS unterscheidet sich von Angaben von Magni et al. (1990, 1993), die bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen deutlich niedrigere Depressivitätskennwerten ermittelten. Angesichts der hohen psychisch komorbiden Symptomlast der männlichen Studienteilnehmer müssen möglicherweise Selbstselektionseffekte als Erklärungsansätze in Betracht gezogen werden (Herrschbach 1995, Whitehead et al. 1988).

### ***Schmerzmaße und Komorbidität***

Über die Interpretation der Korrelationen zwischen Schmerz- und Komorbiditätsmaßen werden wiederholt geschlechtsspezifische Besonderheiten deutlich, die sich u.a. in deutlichen Unterschieden der Korrelationsmuster zwischen Frauen und Männern mit URS äußerten.

Die Steigerung der Symptomlast durch RM/IBS zeigte sich erwartungsgemäß bei Frauen mit FMS in einer geringen Ausprägung konstruktiven Copings. Diesem Defizit kann sehr gut im Rahmen eines verhaltenstherapeutischen Programms Rechnung getragen werden, wobei sogar alleine auf Basis der Komorbiditätsdiagnostik gezielt Personen ausgewählt werden könnten, die von einem solchen Training profitieren könnten.

Während sich bei Patienten mit FMS für die Ausprägung der klinischen Schmerzsymptomatik eher komorbide Symptome von Ängstlichkeit im Vergleich zur depressiven Symptomatik relevant zeigten (Sayar et al. 2004), standen katastrophisierende Gedanken bei Frauen mit URS in positivem Zusammenhang mit Symptomen von Ängstlichkeit und Depressivität (vergleiche Hallberg et al. 1998; Spinhoven et al. 2004; Sullivan & D'Eon 1990). Aus verhaltenstherapeutischer Sicht bietet sich für diese Stichprobe als Schwerpunkt die Arbeit mit katastrophisierenden Kognitionen unter Berücksichtigung der Symptome psychischer Komorbidität an.

Bei Männern mit URS ging die höhere psychische und somatische Symptomlast mit stärkerem konstruktiven Coping einher, wobei geprüft werden muss, inwieweit sich hinter diesen Angaben ein erhöhtes Durchhalteverhalten verbirgt (Hasenbring 1993). Ein wichtiger Aspekt für männliche Patienten mit URS stellt die positive Korrelation zwischen der Chronifizierungseinteilung (CPG, von Korff et al. 1992) und den Symptomen psychischer

Komorbidität dar. Bei hohen Arbeitsunfähigkeits- und Beeinträchtigungsangaben legen diese Ergebnisse aus therapeutischer Sicht unbedingt eine Berücksichtigung psychisch komorbider Symptome nahe.

Höhere Schmerzschwellenwerte bei gleichzeitig erhöhter depressiver Symptomatik zeigten sich lediglich bei Frauen mit URS (vergleiche Bär et al. 2005, 2006). Überprüft werden muss, wodurch die Heterogenität der Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerz- und Komorbiditätsmaßen erklärt werden kann. Neben geschlechts- und stichprobenspezifischen Besonderheiten in der Verarbeitung experimenteller Schmerzreize wird die Heterogenität in den Schmerzstichproben (Giesecke et al. 2003, Thieme et al. 2004) und die möglicherweise mit der Zugehörigkeit zur Schmerzstichprobe in Verbindung stehende wahrgenommene Bedrohlichkeit der experimentellen Schmerzreize (Geisser et al. 2003) diskutiert.

Modifikationen der Schmerzverarbeitungsmechanismen in Kombination mit Wechselbeziehungen zu Komorbiditätsfaktoren zeigten sich bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in Form deutlich unterschiedlicher Korrelationsmuster zwischen experimentellen Schmerz- und Komorbiditätsmaßen. Insbesondere die positiven Zusammenhänge zwischen tonischen Schmerzreizen und Ängstlichkeit wurden im Zusammenhang mit Unterschieden in der wahrgenommenen Bedrohlichkeit der Schmerzreize diskutiert.

Der ausbleibende Nachweis der Wirksamkeit von Komorbiditätssymptomen als Mediatoren zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen, legen unter Berücksichtigung der zum Teil sehr guten Vorhersageergebnisse der Regressionsmodelle (siehe Abschnitt d) dieses Kapitels) die Vermutung nahe, dass Ausprägungen experimenteller Schmerzmaße im Wesentlichen durch klinische Schmerzparameter determiniert werden und damit ein gutes Abbild von Teilen des klinischen Schmerzgeschehen darstellen.

#### **f) HPA-Achsenaktivität und chronische Schmerzen**

Aufgrund der größeren Zahl an bedeutsamen Zusammenhängen zwischen klinischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern sowohl im Bereich der Morgenwerte als auch Tageswerten bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Patienten mit URS ist anzunehmen, dass bei diesem Schmerzbild das klinische Schmerzgeschehen mit wesentlich stärkeren Modifikationen auf physiologischer Ebene verbunden ist und stärker mit der psychoendokrinen Stressreaktion vernetzt ist (vergleiche Griep et al. 1998).

Modifikationen der HPA-Achsenaktivität bei chronischen Schmerzpatienten zeigten neben dieser Stichprobenabhängigkeit eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit: Während bei Frauen

mit URS eine höhere Cortisol-Morgenausschüttung mit einem kognitiv-evaluativen Schmerzmaß („Katastrophisieren“) assoziiert war, gingen bei Männern mit URS höhere Werte der Cortisol-Morgenausschüttung mit höheren sensorisch-diskriminativen Schmerzangaben einher („Schmerzintensität“). Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit spezifische klinische Schmerzparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht differenziell mit Cortisolparametern assoziiert waren, finden sich auch in der Literatur geschlechtsspezifische Besonderheiten bei der Untersuchung des Zusammenhangs klinischer Schmerzmaße mit experimentellen Schmerzreizen (Edwards et al. 2004). In nachfolgenden Studien sollte die Annahme überprüft werden, ob hohe Angaben zur Schmerzintensität, die bei Männern im Vergleich zu Frauen in der Regel weniger stark ausgeprägt sind (Robinson et al. 2005), als Indikator für Dysfunktionen in der HPA-Achsenaktivität (insbesondere der Morgenausschüttung) gewertet werden können. Bezüglich der fehlenden statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und experimentellen Schmerzmaßen sollte in nachfolgenden Studien geprüft werden, inwieweit experimentelle Schmerzparadigmen im Sinne von Stressprovokationstests gewertet werden können und sich in Veränderungen parallel dazu gemessener Cortisolwerte niederschlagen.

#### **g) HPA-Achsenaktivität und Komorbidität**

Wie auch in den vorangegangenen Abschnitten dieses Kapitels werden ebenfalls stichproben- und geschlechtsspezifische Unterschiede in den Korrelationsmustern ermittelt. Besonders auffällig ist die ausgeprägtere AUC bei Frauen mit URS mit hoher depressiver Symptomatik (vergleiche Strittmater et al. 2005). Weiterhin wird die Bedeutung der komorbiden Reizmagen bzw. Reizdarm-Diagnose für Patienten mit FMS anhand der damit assoziierten verstärkten Cortisol-Morgenanstiege unterstrichen. Es ist zu vermuten, dass sich verstärkt in den Gruppen mit komorbider IBS-Symptomatik Dysfunktionen der HPA-Achsenaktivität zeigen.

#### **h) HPA-Achsenaktivität, Schmerzgeschehen und Komorbidität**

##### ***Mediation der Zusammenhänge zwischen Schmerzmaßen und Cortisolparametern***

Annahmen zu Zusammenhängen zwischen Dysregulationen der HPA-Achsenaktivität mit Defiziten im Copingverhalten (Truchon et al. 2001) werden auf Basis der Ergebnissen dieser Arbeit um den somatischen Beschwerdedruck als potentiellen weiteren Einfluss- bzw. Mediationsfaktor bei Patienten mit FMS ergänzt. Allerdings muss diese Annahme in weiteren Stichproben auf ihre Stabilität überprüft werden.

### ***Multifaktorielle Determination von Cortisolparametern***

Die Prädiktion von Parametern der HPA-Achsenaktivität durch Schmerz- und Komorbiditätsmaße bietet einen sehr viel versprechenden Ansatz für die Erklärung der Variabilität insbesondere der absoluten Morgenreaktion durch Schmerzmaße. Die Varianzaufklärung von nahezu 50% am Morgenanstieg bestätigt die Relevanz, die das Schmerzgeschehen für die Ausprägung der Cortisol-Reagibilität am Morgen hat. Nachfolgende Längsschnittstudien an größeren Patientenstichproben mit Gruppen unterschiedlicher Schmerzschwere müssen zeigen, ob Modifikationen der HPA-Achse mit ansteigender Schwere des Schmerzgeschehens graduell zunehmen und - wie auf Grundlage dieser Arbeit angenommen - verstärkt mit dem Schmerzgeschehen assoziiert sind. Zusätzlich wird bei Personen mit hoher Schmerzbelastung eine stärkere Assoziation der Schmerzmaße mit Cortisol-Tagesparametern erwartet.

Hinsichtlich der Implikationen für eine verhaltenstherapeutische Intervention muss geklärt werden, ob Veränderungen bzw. Verbesserungen der Schmerzsymptomatik im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes sich auch in Veränderungen der HPA-Achsenaktivität niederschlagen. Zusätzlich könnte mittels schmerzunspezifischer Stressbewältigungsmodule im Rahmen eines verhaltenstherapeutischen Ansatzes geklärt werden, ob diese sich auch stärker oder in unterschiedlicher Form in Veränderungen der HPA-Achsenaktivität niederschlagen, besonders im Vergleich zu Gruppen, in denen vor allem schmerzspezifische Inhalte thematisiert werden.

### ***Multifaktorielle Determination klinischer Schmerzmaße***

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des mehrdimensionalen klinischen Schmerzmaßes unterschied sich die Diskriminanzfunktion deutlich. Während die Zuordnung zu den Chronifizierungsgraden (von Korff et al. 1992) vor allem durch Komorbiditätsmaße vorhergesagt wurde, wurde die Clusterzuordnung des MPI (Turk et al. 1996) maßgeblich sowohl durch experimentelle Schmerzmaße als auch Cortisolparameter determiniert. Wie bereits ausgeführt (Kapitel 10.8.2) werden Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen beiden Schmerzmaßen für diesen Vorhersageunterschied verantwortlich gemacht, da vor allem auch motivational-affektive sowie kognitiv-evaluative Schmerzelemente beim MPI berücksichtigt werden. Eine wichtige Schlussfolgerung für nachfolgende Untersuchungen besteht darin, dass über Ausprägungen experimenteller Schmerzmaße, Komorbiditätsvariablen sowie Cortisolparameter Aussagen zu unterschiedlichen Aspekten des klinischen Schmerzgeschehens möglich sind. Dabei ist eine Prädiktion des klinischen Schmerzgeschehens über die ausgewählten Parameter noch nicht ausreichend, so dass sich die

Aufnahme weiterer physiologischer (siehe McEwen 1998b, Allostatic Load) oder psychologischer Maße (Fehm-Wolfsdorf 1994, Dimensionen des Stressgeschehens) empfiehlt.

### **Allgemeine Kritikpunkte und Implikationen für zukünftige Studien**

Folgende Punkte müssen bei der Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit aufgrund von methodischen und konzeptuellen Einschränkungen und Defiziten berücksichtigt werden: Aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung wurde auf die Adjustierung der Signifikanzergebnisse über eine Bonferroni-Korrektur verzichtet. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um bei den kleinen Stichproben der vorliegenden Studie auch schwache Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Bereichen aufdecken und Hinweisen auf kleine Effekte nachgehen zu können. Weiterhin wurden ebenfalls aus diesem Grund Ergebnisse berichtet, bei denen sich Hinweise auf einen Trend ergaben. Schwierigkeiten mit der geringen Stichprobengröße zeigten sich auch bei den in Kapitel 9.4 dargestellten Prädiktormodellen. Diese konnten nur mit einer eingeschränkten Zahl an Prädiktoren untersucht werden und müssen an größeren Stichproben auf ihre Stabilität überprüft werden. Ein weiteres Defizit besteht im Design dieser Arbeit. Da die vorliegenden Daten im Querschnitt und nicht im Längsschnitt erhoben wurden, sind keine gesicherten Aussagen über Kausalzusammenhängen zwischen den unterschiedlichen in Abbildung 98 dargestellten Bereichen möglich.

Wünschenswert für zukünftige Untersuchungen wäre die Durchführung von Längsschnittuntersuchungen, bei denen an einer gleichbleibend hohen Stichprobengröße stabilere Aussagen zu wirksamen Chronifizierungsmechanismen bei unterschiedlichen Untergruppen von chronischen Schmerzpatienten untersucht würden. Unter Einbeziehung einer größeren Zahl an Patienten sollten auch weitere Aspekte nicht schmerzspezifischer Stressreaktionen (Fehm-Wolfsdorf 1994) einbezogen werden. Gleichzeitig wäre eine ausführlichere Erfassung der für das Allostase-Konzept nach McEwen (1998a) erforderlichen physiologischen Dimensionen notwendig, um einen detaillierteren Einblick in die potentiellen dysfunktionalen physiologischen Mechanismen zu erhalten, die vor dem Hintergrund eines chronischen Stresserlebens in Form von chronischen Schmerzen wirksam sind. Dieses Wissen um dysfunktionale Mechanismen und damit Hinweise auf einen „Allostatic Overload“ des schmerz- und stressverarbeitenden Systems (vergleiche McEwen 1998a) sind notwendig, um Risikomodelle für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von (chronischen) Erkrankungen aufstellen zu können (McEwen 2005; McEwen & Wingfield 2003).

Bei der Untersuchung des chronischen Schmerzgeschehens sollten zukünftige Studien auch immer das Partnerverhalten mitberücksichtigen, auf dessen Relevanz im Rahmen der Diskussion operanter Chronifizierungsmechanismen hingewiesen wurde (Fordyce 1976, Kapitel 2.1.3) und dessen Bedeutung für das Schmerzerleben und die Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens in unterschiedlichen Studien nachgewiesen werden konnte (u.a. Block et al. 1980; Cano et al. 2000; Flor et al. 1995; Thieme et al. 2005). Zusätzlich sollte in zukünftigen Studien im Rahmen einer verbesserten psychologischen Komorbiditätsdiagnostik auch Diagnosen auf Störungsebene untersucht werden. Weitergehende Untersuchungen könnten über experimentelle Stressprovokationstests mit paralleler Cortisol- und experimenteller Schmerzmessung vertiefende Aussagen zur Ausprägung des Mechanismus der Stressanalgesie in den Stichproben ermöglichen (vergleiche Flor et al. 2002). Dabei sollten dabei ablaufende zerebrale Prozesse über fMRI Paradigmen mit untersucht werden (vergleiche Gracely et al. 2004).

Neben diesen schmerzspezifischen Wirkmechanismen konnten in der vorliegenden Arbeit neben dem Speichelcortisol und der Alltagsbeanspruchung keine weiteren Stressreaktionsmaße einbezogen werden. Weitere Aspekte der Stressreaktionen (Fehm-Wolfsdorf 1994) sollten in nachfolgenden Studien einbezogen werden, um einen Zusammenhang zwischen subjektiven Beanspruchungsmaßen und physiologischen Stressparametern zu prüfen (vergleiche Hjortskov et al. 2004).

## 12 Zusammenfassung und Fazit

Der zentrale Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit bestand darin, einen Aufklärungsbeitrag zum komplexen Wechselwirkungsgefüge zwischen chronischem Schmerz und Aspekten der physiologischen Ebene des Stressgeschehens unter Berücksichtigung von Komorbiditätssymptomen zu leisten. Die Ergebnisse dienen zur Verbesserung des Verständnisses der Chronifizierungsmechanismen des Schmerzgeschehens und sollen Ansätze zur Weiterentwicklung multidisziplinärer und multimethodaler verhaltensmedizinischer Therapieansätze geben.

Die Umsetzung dieser Zielsetzung erfolgte auf Basis einer umfassenden psychologischen, psychophysiologischen und physiologischen Diagnostik. Über diese wurden unterschiedliche Dimensionen des klinischen Schmerzgeschehens, der experimentellen Schmerzwahrnehmung, der psychischen und somatischen Komorbidität sowie der HPA-Achsenaktivität in Form des Salivacortisols erfasst. Eine konzeptuelle und theoretische Einbettung dieser Dimensionen und deren Wechselwirkungen wurden in Form eines Belastungs- / Beanspruchungsmodells chronischer Schmerzen vorgenommen, wobei aufgrund des Studiendesigns und der methodischen Besonderheiten der Studie lediglich ausgewählte Modellpfade überprüft werden konnte. Die Analysen gliederten sich in fünf aufeinander aufbauende Ergebniskapitel, die im Folgenden kurz skizziert und mit ihren Hauptresultaten vorgestellt werden. Untersuchungsgrundlage bildeten drei Stichproben: Patienten mit Fibromyalgie, Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen sowie gesunde Kontrollpersonen.

Aufgrund des Fehlens von Normwerten und der Heterogenität der Befunde in der Literatur zur Abhängigkeit der Cortisolwerte von unterschiedlichen technischen und inhaltlichen Einflussfaktoren, wurde in einem *ersten Schritt* die Güte der Cortisolwerte der vorliegenden Arbeit überprüft. Darin wurde kein systematischer Einfluss der Aufwachzeit, des Tags der Probenentnahme, der Arbeitstätigkeit und des Beanspruchungserlebens auf die Ausprägung der Cortisolwerte nachgewiesen. In Abhängigkeit von der Stichprobe zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Zeitabstand der ersten und zweiten Cortisolmessung am Tag und dem absoluten Cortisol-Morgenanstieg. Weiterhin ergaben sich keine systematischen Zusammenhänge zwischen Erkrankungssymptomen und dem Auftreten von Cortisol-Ausreißerwerten, wobei Ausreißerwerte mehrheitlich in den Patientenstichproben auftraten. Hinsichtlich der Beeinflussung der Cortisol-Einzelwerte oder Cortisolparameter durch soziodemographische Faktoren wie Alter und Geschlecht wurden in der vorliegenden Arbeit

Einflüsse in Abhängigkeit von Messzeitpunkt- und Cortisolparameter ausgemacht, deren Stabilität in nachfolgenden Studien systematisch überprüft werden sollte.

Vor allem in den Patientenstichproben wurden moderate Stabilitätskennwerte (ICC) bei Cortisolwerten und Cortisolparametern ermittelt, so dass in zukünftigen Studien eventuell auch eine Reduktion der Zahl der Messtage in Erwägung gezogen werden kann.

Im *zweiten Ergebnisabschnitt* wurden die Ausprägungen der Cortisolwerte und Cortisolparameter zwischen den Stichproben verglichen. Dabei zeigten sich vor allem messzeitpunktabhängige Unterschiede in den Cortisolprofilen. Es wurden niedrigere Cortisolwerte der Schmerzpatienten zum vierten Messzeitpunkt im Vergleich zu Kontrollpersonen ermittelt. Hinsichtlich der Unterschiede der Cortisolparameter zwischen den Stichproben konnten keine eindeutigen Differenzen ausgemacht werden. Die Hinweise auf Trendunterschiede durch die Studienergebnisse von Griep et al. (1998) gestützt werden bedürfen weiterer Überprüfung.

Bei der Untersuchung klinischer und experimenteller Schmerzmaße im *dritten Teil der Ergebnisse* wurden geschlechtsspezifische Unterschiede der Zusammenhänge klinischer Schmerzdimensionen bei Patienten mit URS deutlich. Weiterhin unterschieden sich die Stichproben hinsichtlich der Ausprägung auf einzelnen Schmerzdimensionen, wobei insbesondere die Unterschiede im sozialen Unterstützungserleben als relevant im Hinblick auf die Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens erachtet werden. Die heterogene Verteilung der Patienten auf die Cluster des MPI (Turk et al. 1996) eröffnet zusammen mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen wichtige Implikationen für die Gestaltung verhaltenstherapeutischer Interventionen. In den Patientenstichproben zeigten sich vergleichbare Angaben hinsichtlich des motivational-affektiven und kognitiv-evaluativen Schmerzgeschehens.

Teilweise deutliche Geschlechts- und Stichprobenunterschiede zeigten sich bei Vergleichen der experimentellen Schmerzparameter. Hinsichtlich der Ausprägung tonischer und selbst eingestellter phasischer Schmerzschwelle ergaben sich graduelle Unterschiede zwischen Patienten mit FMS, URS und Kontrollpersonen, wobei die niedrigsten Schwellenwerte bei Patienten mit FMS erhoben wurden. Die Ausprägung der Sensibilisierungsgradienten in den Schmerzstichproben war vergleichbar.

Die Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Schmerzmaßen wiesen geschlechts- und stichprobenabhängige Besonderheiten in den Zusammenhangsmustern auf, wobei exemplarisch der geschlechtsspezifische Einfluss sozialer Unterstützung auf die

Schmerzwahrnehmung zu nennen ist. Die Ausprägungen experimenteller Schmerzmaße lassen sich sehr gut über ein Prädiktorset klinischer Schmerzmaße vorhersagen.

Im *vierten Ergebnisteil* wurden Punktprävalenzen von RM/IBS bei Patienten mit FMS ermittelt, die vergleichbar zu Werten in der Literatur waren (Veale et al. 1991). Bei Symptomen von Ängstlichkeit zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Schmerzpatienten. Geschlechts- und stichprobenspezifische Besonderheiten wurden hingegen beim Vergleich der Depressivitätssymptome ermittelt.

Trotz des fehlenden Belegs der Wirksamkeit von Komorbiditätsfaktoren als Mediatoren zwischen den Zusammenhängen klinischer und experimenteller Schmerzmaßen zeigten sich im korrelativen Zusammenhang stichproben- und geschlechtsabhängige Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Komorbiditätsmaßen und klinischen bzw. experimentellen Schmerzparametern. Exemplarisch ist der Abfall konstruktiven Copings bei Frauen mit FMS mit steigender Symptomlast durch RM/IBS zu nennen, dem der Anstieg konstruktiven Copings mit höherer komorbider Symptomatik bei Männern mit URS gegenüber steht. Die Hypothese höherer Schmerzschwellenwerte mit steigender depressiver Symptomatik konnte lediglich bei Frauen mit URS bestätigt werden.

Im *fünften Ergebnisteil* zeigten sich bei Patienten mit FMS höhere Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und Maßen des klinischen Schmerzgeschehens im Vergleich zu Patienten mit URS, was auf eine stärkere Wechselwirkung beider Maße in dieser Stichprobe auch auf zerebraler Ebene schließen lässt. Wie auch in den vorangegangenen Ergebnisteilen ergaben sich deutliche stichproben- und geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Analyse des Zusammenhangs der klinischen Schmerzmaße mit Cortisolparametern. Signifikante Zusammenhänge zwischen experimentellen Schmerzvariablen und Cortisolparametern konnten allerdings nicht ausgemacht werden.

Als besonders wichtig werden zwei Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und Komorbiditätsmaßen erachtet: Die totale Cortisolausschüttung über den Tag hinweg (AUC) korreliert positiv mit der Depressivität bei Frauen mit URS; der absolute Morgenanstieg (AMA) ist bei Frauen mit FMS und der Diagnose RM/IBS erhöht. Besonders in der Patientenstichprobe mit FMS mit komorbidem RM/IBS werden Dysfunktionen der HPA-Achsenaktivität vermutet.

Signifikante medierende Effekte zwischen Cortisolparametern und Schmerzmaßen durch Komorbiditätsfaktoren konnten nicht ausgemacht werden; es deutete sich lediglich in einem Fall ein Trend an.

Bei der multifaktoriellen Determination von Cortisolparametern durch Schmerz- und Komorbiditätsmaße konnten nahezu 50% der Varianz des absoluten Cortisol-Morgenanstiegs vor allem durch Schmerzmaße vorhergesagt werden. Bei der multifaktoriellen Determination klinischer Schmerzmaße konnte für die Vorhersage der Clusterzuordnung des MPI ein gutes Prädiktionsergebnis erzielt werden.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der fehlenden männlichen Vergleichsgruppe mit FMS konnten Geschlechtsunterschiede in der vorliegenden Arbeit nur selektiv geprüft werden. Insgesamt ergaben sich jedoch deutliche Hinweise auf stichproben- und geschlechtsspezifische Wechselwirkungsbeziehungen in ausgewählten Bereichen des Belastungs- / Beanspruchungsmodells. Diese können als Grundlage für die Optimierung verhaltensmedizinischer Interventionen sowie für die Planung geeigneter Längsschnittdesigns zur Klärung der Kausalzusammenhänge herangezogen werden. Die in diesem Modell zusätzlich spezifizierten jedoch nicht untersuchten Pfade (Abbildung 98) bedürfen weiterer Analysen.

### 13 Literatur

- Aaron LA, Bradley LA, Alarcón GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, Alberts KR. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3): 436-445.
- Abbott FV, Melzack R, Samuel C. Morphine analgesia in tail-flick and formalin pain tests is mediated by different neural systems. *Exp Neurol* 1982; *Exp Neurol* 75(3): 644-651.
- Al-Obaidi SM, Nelson RM, Al-Awadhi S, Al-Shuwaie N. The role of anticipation and fear of pain in the persistence of avoidance behavior in patients with chronic low back pain. *Spine* 2000; 25(9): 1126-1131.
- Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983; 32(3): 307-317.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). 3<sup>rd</sup> ed. revised. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington: Author, 1994.
- Angst F, Brioschi R, Main CJ, Lehmann S, Aeschlimann A. Interdisciplinary rehabilitation in fibromyalgia and chronic back pain: a prospective outcome study. *J Pain* 2006; 7(11): 807-815.
- Angst J. Das Komorbiditätskonzept in der psychiatrischen Diagnostik. In: Dilling H, Schulte-Markwort E, Freyberger HJ, Hrsg. Von der ICD-9 zur ICD-10. Bern, Göttingen, Toronto: Huber Verlag, 1994: pp. 41-48.
- Antonovsky A. Health, stress and coping. San Francisco (CA): Jossey-Bass, 1979.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; 160(1): 1-12.
- Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, Boettger S, Wagner G, Sauer H. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 2005; 117(1-2): 97-103.
- Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, Wagner G, Boettger S, Sauer H. Decreased sensitivity to experimental pain in adjustment disorder. *Eur J Pain* 2006; 10(5): 467-471.
- Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskel Dis* 2004; 5(1): 48.
- Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of personality and social psychology* 1986; 51(6): 1173-1182.

- Barth AR. Maslach burnout inventory – Deutsche Fassung. MBI-G. In: Lukesch H, Hrsg. PSYTKOM. Datenbank psychologischer und pädagogischer Testverfahren. Köln: DIMDI, 1991.
- Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychological Reports* 1966; 19: 3-11.
- Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004.
- Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Seemann H, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996.
- Basler HD, Quint S, Wolf U. Fear Avoidance Beliefs und Funktion bei älteren Personen mit chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz* 2006; 20: 189-197.
- Baus D, Möltner A, Hölzl R, Schaller S. Erste Ergebnisse zur Evaluation eines betrieblichen Rückenprogramms. In: Giesa HG, Timpe KP, Winterfeld U, editors. *Psychologie der Arbeitssicherheit und Gesundheit*. 12. Workshop 2003. Heidelberg: Asanger, 2003. pp. 147-150.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 1961; 4: 561-571.
- Bennett RM. Fibromyalgia review. *J Musculoskelet Pain* 2001; 9: 91–110.
- Bennett RM. Fibromyalgia: present to future. *Current Pain and Headache Reports* 2004; 8(5): 379-384.
- Bernhardt A (2007). *Salivary cortisol profiles in field research: internal structure, confounding factors, quantification, and stability*. Dissertation. Universität Mannheim.
- Bernhardt A, Baus D, Hölzl R. Psychobiologische Beanspruchungsdiagnostik im Feld: Das Mannheimer Stress-Kit. In: R Grieshaber, M Stadeler, HC Scholle, Hrsg. *Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen – 11. Erfurter Tage*. Jena: Verlag Dr. Bussert & Stadeler, 2005: pp. 107-124.
- Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie* (6. Aufl.). Heidelberg: Springer, 2006.
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence. *J Neuroendocrinol* 2001; 13(12): 1009-1023.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986; 8476: 307-310.
- Block AR, Kremer EF, Gaylor M. Behavioral treatment of chronic pain: the spouse as a discriminative cue for pain behavior. *Pain* 1980; 9(2): 243-252.
- Blyth FM, March LM, Nicholas MK, Cousins MJ. Self-management of chronic pain: a population-based study. *Pain* 2005; 113(3): 285-292.

- Bodnar RJ, Kelly DD, Brutus M, Glusman M. Stress-induced analgesia: neural and hormonal determinants. *Neurosci Biobehav Rev* 1980; 4(1): 87-100.
- Boersma K, Linton SJ. How does persistent pain develop? An analysis of the relationship between psychological variables, pain and function across stages of chronicity. *Behav Res Ther* 2005; 43(11): 1495-1507.
- Boersma K, Linton SJ. Expectancy, fear and pain in the prediction of chronic pain and disability: a prospective analysis. *Eur J Pain* 2006; 10(6): 551-557.
- Böhmelt AH, Nater UM, Franke S, Hellhammer DH, Ehlert U. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med* 2005; 67(2): 288-294.
- Bolten W, Kempel-Waibel A, Pforringer W. Analyse der Krankheitskosten bei Rückenschmerzen. *Med Klin* 1998; 93(6): 388-393.
- Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953.
- Bonifazi M, Suman AL, Cambiaggi C, Felici A, Grasso G, Lodi L, Mencarelli M, Muscettola M, Carli G. Changes in salivary cortisol and corticosteroid receptor-alpha mRNA expression following a 3-week multidisciplinary treatment program in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(9): 1076-1086.
- Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf G, Schiebe M, Fehm HL. Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol Psychiat* 1986; 21(14): 1415-1424.
- Bortz J. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag, 2005.
- Bortz WM. The disuse syndrome. *West J Med* 1984; 141(5): 691-694.
- Boston A, Sharpe L. The role of threat-expectancy in acute pain: effects on attentional bias, coping strategy effectiveness and response to pain. *Pain* 2005; 119(1-3): 168-175.
- Boureau F, Luu M, Doubre JF. Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. *Pain* 1991; 44(2): 131-138.
- Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom Med* 2005; 67(2): 277-280.
- Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alarcón GS, Cianfrini LR. Is fibromyalgia a neurologic disease? *Current Pain Headache Report* 2002; 6(2): 106-114.
- Brähler E, Scheer JW. Der Gießener Beschwerdebogen. Bern, Göttingen, Toronto: Huber Verlag, 1995.
- Brieger P, Marneros A. Komorbidität bei psychiatrischen Krankheiten. Einige theoretische Überlegungen. *Nervenarzt* 2000; 71(7): 525-534.

- Broderick JE, Arnold D, Kudielka BM, Kirschbaum C. Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(5): 636-650.
- Bullinger M, Kirchberger I. *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1998.
- Burckhardt CS, Bjelle A. Perceived control: a comparison of women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus using a Swedish version of the Rheumatology Attitudes Index. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(5): 300-306.
- Burke JD, Wittchen HU, Regier DA, Sartorius N. Extracting information from diagnostic interviews on co-occurrence of symptoms of anxiety and depression. In: Maser JD, Cloninger CR, Eds. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1990: pp. 649-667.
- Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Höllig H, Morschhäuser E, Hellhammer D. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(9): 4245-4251.
- Cano A, Weisberg JN, Gallagher RM. Marital satisfaction and pain severity mediate the association between negative spouse response to pain and depressive symptoms in a chronic pain patient sample. *Pain Med* 2000; 1(1): 35-43.
- Carlson NR. *Physiologische Psychologie*. 8. Aufl. München: Pearson Studium, 2004.
- Caron C, Rutter M. Comorbidity in child psychopathology: concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psych* 1991; 32(7): 1063-1080.
- Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthrit Care Res* 2000; 13(1): 51-61.
- Cedraschi C, Robert J, Goerg D, Perrin E, Fischer W, Vischer TL. Is chronic non-specific low back pain chronic? Definitions of a problem and problems of a definition. *Brit J Gen Pract* 1999; 49: 358-362.
- Celiker R, Borman P, Öktem F, Gökce-Kutsal Y, Başgöze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. *Clin Rheumatol* 1997; 16(2): 179-184.
- Chang L, Berman S, Mayer EA, Suyenobu B, Derbyshire S, Naliboff B, Vogt B, FitzGerald L, Mandelkern MA. Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Am J of Gastroenterol* 2003; 98(6): 1354-1361.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioural homeostasis. *JAMA* 1992; 267(9): 1244-1252.

- Clark WC, Janal MN, Hoben EK, Carroll JD. How separate are the sensory, emotional, and motivational dimensions of pain? A multidimensional scaling analysis. *Somatosens Mot Res* 2001; 18(1): 31-39.
- Clarkin JF, Kendall PC. Comorbidity and treatment planning: summary and future directions. *J Consult Clin Psych* 1992; 60(6): 904-908.
- Clauw DJ, Williams D, Lauerman W, Dahlman M, Aslami A, Nachemson AL, Koberne AI, Wiesel SW. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. *Spine* 1999; 24(19): 2035-2041.
- Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 2004; 7(1): 29-37.
- Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 845-847.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum, 1988.
- Cohen J, Cohen P. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum, 1983.
- Cohen JI. Stress and mental health: a biobehavioral perspective. *Issues Ment Health Nurs* 2000; 21(2): 185-202.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24(4): 385-396.
- Conrad I. Fibromyalgie-Syndrom – Minimalkonsens des Arbeitskreises. *Schmerz* 2001; 13: 222.
- Conradi E, Riede D (1996). Leitlinie: Chronisch unspezifischer Rückenschmerz. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation. Präsentation auf 101. Kongress der DGPRM am 4.10.1996. AWMF online: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/036-001.htm> (Stand: 09.10.06).
- Crisson J, Keefe FJ, Wilkins RH, Cook WA, Muhlbaier LH. Self-report of depressive symptoms in low back pain patients. *J Clin Psychol* 1986; 42(3): 425-430.
- Crofford LJ, Clauw DJ. Fibromyalgia: Where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1136-1138.
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11): 1583-1592.

- Crombez G, Eccleston C, Baeyens F, Eelen P. When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. *Pain* 1998; 75(2-3): 187-198.
- Crombez G, Eccleston C, van den Broeck A, Goubert L, van Houdenhove B. Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain* 2004; 20(2): 98-102.
- Crombez G, Eccleston C, van den Broeck A, van Houdenhove B, Goubert L. The effects of catastrophic thinking about pain on attentional interference by pain: no mediation of negative affectivity in healthy volunteers and in patients with low back pain. *Pain Res Manag* 2002; 7(1): 31-39.
- Cronan TA, Serber ER, Walen HR. Psychosocial predictors of health status and health care costs among people with fibromyalgia. *Anxiety Stress Copin* 2002; 15(3): 261-274.
- Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004; 107(1-2): 54-60.
- Darlington RB. Multiple regression in psychological research and practice. *Psychol Bull* 1968; 69(3): 161-182.
- De Gier M, Peters ML, Vlaeyen JWS. Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia. *Pain* 2003; 104(1-2): 121-130.
- Dekkers JC, Geenen R, Godaert GLR, van Doornen LJP, Bijlsma JWJ. Diurnal courses of cortisol, pain, fatigue, negative mood, and stiffness in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Int J Behav Med* 2000; 7(4): 353-371.
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19(3): 269-301.
- Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, Chrousos GP, Gold PW. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(6): 1224-1234.
- Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002; 64(5): 773-786.
- Derogatis LR. SCL-90-R. Minneapolis, MN, USA: MD: Clinical Psychometrics Research, 1994.
- Descartes R (1969). *Über den Menschen (1632) sowie Beschreibung des menschlichen Körpers (1648) nach der ersten französischen Ausgabe von 1664 übersetzt und mit einer historischen Einleitung und Anmerkungen versehen von Karl E. Rothschild*. In: Handwerker O, Hrsg. Heidelberg: Lambert Schneider, 1998.
- Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, Weber B, Korner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sci* 1997; 61(22): 2239-2246.

- Deuschle M, Schweiger U, Gotthardt U, Weber B, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Krumm B, Heuser I. The combined Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 1998; 43(10): 762-766.
- Dilling H, Schulte-Markwort E, Freyberger HJ, Hrsg. Von der ICD-9 zur ICD-10. Bern, Göttingen, Toronto: Huber Verlag, 1994.
- Dillmann U, Nilges P, Saile H, Gerbershagen HU. Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz* 1994; 8(2): 100-110.
- Dinan TG, Lavelle E, Scott LV, Newell-Price J, Medbak S, Grossman AB. Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotropin response to corticotropin-releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84(6): 2238-2240.
- Dobkin PL, de Civita M, Bernatsky S, Kang H, Baron M. Does psychological vulnerability determine health-care utilization in fibromyalgia? *Rheumatology* 2003; 42: 1324-1331.
- DRK-Schmerzzentrum Mainz. Schmerzfragebogen der Arbeitsgruppe Dokumentation der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS). [[http://www.drk-schmerz-zentrum.de/content/07\\_infos/7-5\\_schmerzfragebogen.htm](http://www.drk-schmerz-zentrum.de/content/07_infos/7-5_schmerzfragebogen.htm)]. Stand 20.11.06.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and their diagnosis: a coming of age. In: Drossman DA, Ed. *The functional gastrointestinal disorders - diagnosis, pathophysiology, and treatment*. Boston: Little, Brown & Company, 1994: pp. 1-24.
- Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J Whitehead WE. Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology Int* 1990; 3(4): 159-172.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 1558-1572.
- Dworkin RH, Hetzel RD, Banks SM. Toward a model of the pathogenesis of chronic pain. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4(3): 176-185.
- Edwards RR, Bingham CO, Bingham III, Bathon J, Haythornthwaite JA. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006; 55(2): 325-332.
- Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci* 2001a; 68(18): 2093-2103.
- Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrino* 2001b; 26(6): 613-622.

- Edwards RR, Haythornthwaite JA, Sullivan MJ, Fillingim RB. Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain* 2004; 111(3): 335-341.
- Egle UT, Ecker-Egle ML, Nickel R, van Houdenhove B. Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung. Ein neues biopsychosoziales Krankheitsmodell. *Psychother Psych Med* 2004; 54(3-4): 137-147.
- Ehlert U, Hrsg. *Verhaltensmedizin*. Berlin, Heidelberg New York: Springer Verlag, 2003.
- Ehlert U. Die Anwendung der Verhaltensmedizin. In: Ehlert U, Hrsg. *Verhaltensmedizin*. Berlin, Heidelberg New York: Springer Verlag, 2003.
- Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal-axis. *Biol Psychol* 2001; 57(1-3): 141-152.
- Federenko I, Wüst S, Hellhammer DH, Dechoux R, Kumsta R, Kirschbaum C. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrino* 2004; 29(2): 174-184.
- Fehm-Wolfsdorf G. *Stress und Wahrnehmung. Psychobiologie der Glucocorticoide*. Bern: Huber, 1994.
- Fillingim RB, Doleys DM, Edwards RR, Lowery D. Spousal responses are differentially associated with clinical variables in women and men with chronic pain. *Clin J Pain* 2003; 19(4): 217-224.
- Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 1998; 75(1): 121-127.
- Fischer JE, Calame A, Dettling AC, Zeier H, Fanconi. Objectifying psychomental stress in the workplace – an example. *Int Arch Occ Env Hea* 2000; 73(suppl.): 46-52.
- Fisher S. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: John Wiley & Sons, 1988.
- Flor H. *Psychobiologie des Schmerzes. Empirische Untersuchungen zur Psychophysiologie, Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzsyndrome der Skelettmuskulatur, Psychobiology of Pain*. Bern: Huber Verlag, 1991.
- Flor H. Chronische Schmerzsyndrome. In: Ehlert U, Hrsg. *Verhaltensmedizin*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003a: pp. 183-223.
- Flor H. Cortical reorganistaion and chronic pain: implications for rehabilitation. *J. Rehabil Med* 2003b; 41(Suppl.): 66-72.
- Flor H, Behle DJ, Birbaumer N. Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behav Res Ther* 1993; 31(1): 63-73.
- Flor H, Birbaumer N, Schulz R, Grusser SM, Mucha RF. Pavlovian conditioning of opioid and nonopioid inhibitory mechanisms in humans. *Eur J Pain* 2002; 6(5): 395-402.

- Flor H, Birbaumer N, Turk DC. The psychobiology of chronic pain. *Adv Behav Res Ther* 1990; 12: 47-84.
- Flor H, Breitenstein C, Birbaumer N, Fürst M. A psychophysiological analysis of spouse solicitousness towards pain behaviors, spouse interaction, and pain perception. *Behav Ther* 1995; 26(2): 255-272.
- Flor H, Diers M, Birbaumer N. Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 2004; 361(1-3): 147-150.
- Flor H, Grusser SM. Conditioned stress-induced analgesia in humans. *Eur J Pain* 1999; 3(4): 317-324.
- Flor H, Hermann C. Neuropsychotherapie bei chronischen Schmerzen: Veränderung des Schmerzgedächtnisses durch Verhaltenstherapie. *Verhaltenstherapie* 2006; 16: 86-94.
- Flor H, Knost B, Birbaumer N. The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. *Pain* 2002; 95(1-2): 111-118.
- Flor H, Rudy TE, Birbaumer N, Streit B, Schugens MM. Zur Anwendbarkeit des West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory im deutschen Sprachraum. Daten zur Reliabilität und Validität des MPI-D. *Schmerz* 1990; 4: 82-87.
- Flor H, Turk DC. Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *J Behav Med* 1988; 11(3): 251-265.
- Flor H, Turk DC, Rudy TE. Relationship of pain impact and significant other reinforcement of pain behaviors: the mediating role of gender, marital status and marital satisfaction. *Pain* 1989; 38(1): 45-50.
- Fordyce WE. Behavioral methods for chronic pain and illness. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1976.
- Fordyce WE. Back Pain in the Workplace. Management of Disability in Nonspecific Conditions. A report of the Task Force on Pain in the Workplace of the International Association for the Study of Pain. Seattle: IASP Press, 1995.
- France RD, Krishnan KR, Houpt JL, Maltbie AA. Differentiation of depression from chronic pain with the dexamethasone suppression test and DSM-III. *Am J Psychiatry* 1984; 141(12): 1577-1579.
- Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med* 1988; 318(5): 291-300.
- Fujiwara S, Shinkai S, Kurokawa Y, Watanabe T. The acute effects of experimental short-term evening and night shifts on human circadian rhythm: the oral temperature, heart rate, serum cortisol and urinary catecholamines levels. *Int Arch Occ Env Hea* 1992; 63(6): 409-418.

- Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Heitz V, Schad T, Schurmeyer TH, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002; 64(6): 951-962.
- Gamsa A. The role of psychological factors in chronic pain. I. A half century of study. *Pain* 1994; 57(1): 5-15.
- Gatchel RJ, Polatin PB, Mayer TG. The dominant role of psychological risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine* 1995; 20(24): 2702-2709.
- Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28(2): 389-404.
- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003; 102(3): 243-250.
- Geissner E. Die Schmerzempfindungs-Skala. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1996.
- George SZ, Wittmer VT, Fillingim RB, Robinson ME. Fear-avoidance beliefs and temporal summation of evoked thermal pain influence self-report of disability in patients with chronic low back pain. *J Occup Rehabil* 2006; 16(1): 92-108.
- Gerbershagen HU, Nagel B, Korb J, Nilges P. Das Mainzer Stadienmodell. Stellungnahme zu den Originalarbeiten. *Schmerz* 2001; 14: 10-17.
- Gheldof ELM, Vinck J, Vlaeyen JWS, Hidding A, Crombez G. The differential role of pain, work characteristics and pain-related fear in explaining back pain and sick leave in occupational settings. *Pain* 2005; 113(1-2): 71-81.
- Giesecke T, Gracely RH, Clauw DJ, Nachemson A, Dück MH, Sabatowski R, Gerbershagen HJ, Williams DA, Petzke F. Zentrale Schmerzverarbeitung bei chronischem Rückenschmerz. Hinweise auf verminderte Schmerz-inhibition. *Schmerz* 2006; 20(5): 411-417.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 613-623.
- Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1577-1584.
- Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10): 2916-2922.
- Göbel H. Epidemiologie und Kosten chronischer Schmerzen. *Schmerz* 2001; 15(2): 92-98.

- Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002; 7(3): 254-275.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127(4): 835-843.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1333-1343.
- Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998; 25(7): 1374-1381.
- Grotle M, Vollestad NK, Brox JI. Clinical course and impact of fear-avoidance beliefs in low back pain: prospective cohort study of acute and chronic low back pain: II. *Spine* 2006; 31(9): 1038-1046.
- Grotle M, Vollestad NK, Veierod MB, Brox JI. Fear-avoidance beliefs and distress in relation to disability in acute and chronic low back pain. *Pain* 2004; 112(3): 343-352.
- Guilford JP. *Psychometric Methods*. New York: Mc Graw Hill, 1954.
- Haley WE, Turner JA, Romano JM. Depression in chronic pain patients: relation to pain, activity, and sex differences. *Pain* 1985; 23(4): 337-343.
- Hallberg, LR, Carlsson SG. Anxiety and coping in patients with chronic work-related muscular pain and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 1998; 2(4): 309-319.
- Handwerker O. *Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999.
- Hanson EKS, Maas CJM, Meijman TF, Godaert GLR. Cortisol secretion throughout the day, perceptions of the work environment, and negative affect. *Ann Behav Med* 2000a; 22(4): 316-324.
- Hanson EKS, Schaufeli WB, Vrijkotte T, Plomp NH, Godaert GLR. The validity and reliability of the Dutch Effort-Reward Imbalance Questionnaire. *J Occup Health Psych* 2000b; 5(1): 142-155.
- Haringsma R, Engels GI, Beekman ATF, Spinhoven P. The criterion validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of self-referred elders with depressive symptomatology. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(6): 558-563.
- Hasenbring M. Durchhaltestrategien – ein in Schmerzforschung und Therapie vernachlässigtes Phänomen? *Der Schmerz* 1993; 7(4): 304-313.

- Hasenbring M, Hallner D, Klasen B. Psychologische Mechanismen im Prozess der Schmerzchronifizierung: Unter- oder überbewertet? *Der Schmerz* 2001; 15(6): 442-447.
- Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11): 2493-2500.
- Hautzinger M, Bailer M. Allgemeine Depressionsskala. Weinheim: Beltz, 1993.
- Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrino* 2000; 25(1): 1-35.
- Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000; 284(5): 592-597.
- Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000; 61(2): 169-203.
- Herschbach P. Fragebogen zur Diagnostik funktioneller Magen-Darmbeschwerden. Dt. Übersetzung der „Gastroduodenal disorders“ und „Bowel Disorders“, 1993. In: Drossman DA, Hrsg. *The functional gastrointestinal disorders - diagnosis, pathophysiology, and treatment*. Boston: Little, Brown & Company, 1994.
- Herschbach P. Über den Unterschied zwischen Kranken und Patienten. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 1995; 45: 83-89.
- Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J* 2003; 12(2): 149-165.
- Heuts PH, Vlaeyen JW, Roelofs J, de Bie RA, Aretz K, van Weel C, van Schayck OC. Pain-related fear and daily functioning in patients with osteoarthritis. *Pain* 2004; 110(1-2): 228-235.
- Hibel LC, Granger DA, Kivlighan KT, Blair C. Individual differences in salivary cortisol: associations with common over-the-counter and prescription medication status in infants and their mothers. *Horm Behav* 2006; 50(2): 293-300.
- Hildebrandt J. Behandlung und Rehabilitation chronischer Schmerzpatienten. *Anästhesist* 1997; 46(6): 516-527.
- Hildebrandt J, Pflingsten M, Saur P, Jansen J. Prediction of success from a multidisciplinary treatment program for chronic low back pain. *Spine* 1997; 22(9): 990-1001.
- Hjortskov N, Garde AH, Orbaek P, Hansen AM. Evaluation of salivary cortisol as a biomarker of self-reported mental stress in field studies. *Stress and Health* 2004; 20(2): 91-98.

- Hocking RR. A biometrics invited paper. The analysis and selection of variables in linear regression. *Biometrics* 1976; 32(1): 1-49.
- Hoffmann SO, Egle UT. Psychodynamische Konzepte bei somatoformen Schmerzzuständen. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004: pp. 119-136.
- Holsboer F. Implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical (LHPA)-function for neurobiology of depression. *Acta Psychiat Scand Suppl* 1988; 341(77): 72-111.
- Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disorders* 2001; 62(1-2): 77-91.
- Hölzl R, Bernhardt A, Baus D, Kleinböhl D. Psychische Fehlbeanspruchung - Zur Validität von Papier-und-Bleistift-Methoden. In: Grieshaber R, Stadel M, Scholle HC, editors. *Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen – 11. Erfurter Tage*. Jena: Verlag Dr. Bussert & Stadel, 2005: pp. 125-140.
- Hölzl R, Kleinböhl D, Huse E (2005). Implicit operant learning of pain sensitization. *Pain* 2005; 115(1-2): 12-20.
- Hölzl R, Möltner A, Hornberger U, Steinmeier A. Forschungsbericht des Projekts „Komorbidität, Inanspruchnahme und Compliance bei allergischen und funktionellen Erkrankungen im Gaststätten-Backgewerbe“. Faktoren der Komorbidität. Studienphase 1, Teilstudie 1: Abschlussbericht 03/2000. (Meilenstein M4.2 – Version 2.2 / Rev. 30. Juli 2000). Otto-Selz Institut der Universität Mannheim und Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten Mannheim, 2000.
- Hornberger U. Somatopsychische Komorbidität von allergischen Atemwegsbeschwerden. Dissertation. Universität Mannheim, 2003.
- Hucklebridge F, Hussain T, Evans P, Clow A. The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrino* 2005; 30(1): 51-57.
- Jacobson L, Mariano AJ. General Considerations of Chronic Pain. In: Loeser JD, Ed. *Bonica's Management of Pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- James FO, Walker CD, Boivin DB. Controlled exposure to light and darkness realigns the salivary cortisol rhythm in night shift workers. *Chronobiol Int* 2004; 21(6): 961-972.
- Jensen I, Nygren A, Gamberale F, Goldie I, Westerholm P. Coping with long-term musculoskeletal pain and its consequences: is gender a factor? *Pain* 1994; 57(2): 167-172.
- Jerjes WK, Cleare AJ, Wessely S, Wood PJ, Taylor NF. Diurnal patterns of salivary cortisol and cortisone output in chronic fatigue syndrome. *J Affect Disorders* 2005; 87(2-3): 299-304.

- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001; 8(1): 1-10.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005; 114(1-2): 295-302.
- Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(2): 151-178.
- Kasper S, Möller HJ, Hrsg. *Angst- und Panikerkrankungen*. Gräfelfing: Socio Medico Verlag, 1993.
- Keogh E, Hatton K, Ellery D. Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. *Pain* 2000; 85(1-2): 225-30.
- Kerns RD, Haythornthwaite J, Rosenberg R, Southwick S, Giller EL, Jacob MC. The Pain Behavior Check List (PBCL): factor structure and psychometric properties. *J Behav Med* 1991; 14(2): 155-167.
- Kerns RD, Kassirer M, Otis J. Pain in multiple sclerosis: a biopsychosocial perspective. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39(2): 225-232.
- Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985; 23: 345-356.
- Kinney RK, Gatchel RJ, Polatin PB, Fogarty WT, Mayer TG (1993). Prevalence of psychopathology in acute and chronic low back pain patients. *J Occup Rehabil* 1993; 3(2): 95-103.
- Kirschbaum C. *Cortisolmessung im Speichel – Eine Methode der Biologischen Psychologie*. Bern, Göttingen: Huber Verlag, 1991.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 1989; 22(3): 150-169.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary Cortisol. In: Fink G, Ed. *Encyclopedia of Stress*, Vol. 3. San Diego: Academic Press, 2000: pp. 379-383.
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab M, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999; 61(2): 154-162.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' – a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993; 28(1-2): 76-81.
- Klapow JC, Slater MA, Patterson TL, Atkinson JH, Weickgenant AL, Grant I, Garfin SR. Psychosocial factors discriminate multidimensional clinical groups of chronic low back pain patients. *Pain* 1995; 62(3): 349-355.

- Kleinböhl D. Psychophysikalische Korrelate von Anpassungsprozessen bei lang andauernden Schmerzreizen bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten. Dissertation. Universität Mannheim. Aachen: Shaker Verlag, 1996.
- Kleinböhl D, Görtelmeyer R, Bender HJ, Hölzl R. Amantadine sulfate reduces experimental sensitization and pain in chronic back pain patients. *Anesth Analg* 2006; 102(3): 840-847.
- Kleinböhl D, Hölzl R, Möltner A, Rommel C, Weber C, Osswald PM. Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 1999; 81(1-2): 35-43.
- Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86(3): 1034-1039.
- Klossika I. Schmerzsensibilität und –sensibilisierung bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen. Psychophysikalische Paradigmen und zerebrale Korrelate. Dissertation. Universität Mannheim, 2007.
- Knott VJ, Lapierre YD. Temporal segmentation of response speed in depression: neuro-electrophysiological approaches. *Prog Neuro-Psychoph* 1991; 15(2): 249-255.
- Kohlmann T, Raspe H. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigungen durch Rückenschmerzen (FFbH-R). *Rehabilitation* 1996; 35: I-VIII.
- Kröner-Herwig B. Rückenschmerz. Fortschritte der Psychotherapie (Band 10). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag, 2000.
- Kröner-Herwig B. Schmerz – eine Gegenstandsbeschreibung. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004: pp. 3-15.
- Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc* 1952; 47: 583-621.
- Kudielka BM, Broderick JE, Kirschbaum C. Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med* 2003; 65(2): 313-319.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrin* 2003; 28(1): 35-47
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 2005; 69(1): 113-132.
- Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Marmot M, Steptoe A. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrin* 2004a; 29(4): 516-528.

- Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Steptoe A. Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Soc Sci Med* 2004b; 58(8): 1523-1530.
- Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci* 2006; 51(3): 454-460.
- Lac G, Chamoux A. Elevated salivary cortisol levels as a result of sleep deprivation in a shift worker. *Occup Med* 2003; 53(2): 143-145.
- Lariviere WR, Melzack R. The role of corticotrophin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain* 2000; 84(1): 1-12.
- Latza U, Kohlmann T, Deck R, Raspe H. Influence of occupational factors on the relation between socioeconomic status and self-reported back pain in a population-based sample of German adults with back pain. *Spine* 2000; 25(11): 1390-1397.
- Laurikkala J, Juhola M, Kentala E. Informal identification of outliers in medical data. 5. International Workshop of intelligent data analysis in medicine and pharmacology (IDAMAP – 2000). Berlin, August 2000.
- Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005; 115(3): 410-418.
- Lautenbacher S, Rollman GB. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain* 1993; 53(3): 255-264.
- Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997; 13(3): 189-196.
- Lautenbacher S, Roscher S, Kohl G, Vedder H, Krieg J-C. Corticotropin-releasing-hormone lacks analgesic properties: an experimental study in humans, using non-inflammatory pain. *Pain* 1999a; 83(1): 1-7.
- Lautenbacher S, Sernal J, Schreiber W, Krieg JC. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosom Med* 1999b; 61(6): 822-827.
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. *Das State-Trait-Angstinventar: Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1981.
- Lazarus RS. *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill, 1966.
- Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer, 1984.
- Lazarus RS, Launier R. Stress-related transactions between person and environment. In: Pervin LA, Lewis M, Eds. *Perspectives in interactional psychology*. New York: Plenum, 1978.

- LeClaire R, Blier F, Fortin L, Proulx R. A cross-sectional study comparing the Oswestry and Roland-Morris Functional Disability scales in two populations with low back pain of different levels of severity. *Spine* 1997; 22(1): 68-71.
- Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 2184-2193.
- Lethem J, Slade PD, Troup JDG, Bentley G. Outline of a Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception – I. *Behav Res Ther* 1983; 21(4): 401-408.
- Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, Romijn FP, de Kloet ER. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrino* 1997; 22(8): 603-614.
- Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999; 131(11): 850-858.
- Li G, Cherrier MM, Tsuang DW, Petrie EC, Colasurdo EA, Craft S, Schellenberg GD, Peskind ER, Raskind MA, Wilkinson CW. Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiol Aging* 2006; 27(11): 1705-1714.
- Loeser JD, Ed. *Bonica's Management of Pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroen Clin Neuro* 1996; 100(2): 165-168.
- Lubrano E, Iovino P, Tremolaterra F, Parsons WJ, Ciacci C, Mazzacca G. Fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome: an association with the severity of the intestinal disorder. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(4): 211-215.
- Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Hauger RL, Meaney MJ, Nair NP. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging* 1996; 17(1): 95-105.
- Lundberg U, Hellström B. Workload and morning salivary cortisol in women. *Work Stress* 2002; 16(4): 356-363.
- Magni G, Caldieron C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination Survey data. *Pain* 1990; 43(3): 299-307.
- Magni G, Marchetti M, Moreschi C, Merskey H, Luchini SR. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I. Epidemiologic follow-up study. *Pain* 1993; 53(2): 163-168.
- Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskel Dis* 2002; 3(12): 1-8.
- Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat* 1947; 18: 50-60.

- Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, White I, Brunner E, Feeney A. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet* 1991; 337(8754): 1387-1393.
- Martin MY, Bradley LA, Alexander RW, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, Alberts KR. Coping strategies predict disability in patients with primary fibromyalgia. *Pain* 1996; 68(1): 45-53.
- Maser JD, Cloninger CR, Eds. Comorbidity of mood and anxiety disorders. Washington: American Psychiatric Press, 1990.
- Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P, Munk-Jorgensen P, Bhugra D. First incidence depression in the Lundby Study: a comparison of the two time periods 1947-1972 and 1972-1997. *J Affect Disord* 2005; 87(2-3): 151-60.
- Mayer EA, Saper CB, Eds. The Biological Basis of Mind Body Interactions. Amsterdam: Elsevier, 2000.
- McCracken LM. Attention to pain in persons with chronic pain: a behavioral approach. *Behav Ther* 1997; 28(2): 271-284.
- McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain* 1996; 66(2-3): 133-144.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New Engl J Med* 1998a; 338(3): 171-179.
- McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann NY Acad Sci* 1998b; 840: 33-44.
- McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933: 265-277.
- McEwen BS. Stressed or stressed out: What is the difference? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(5): 315-318.
- McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. In: Mayer EA, Saper CB, Eds. *The Biological Basis of Mind Body Interactions*, Vol. 122. Amsterdam: Elsevier, 2000: pp. 25-34.
- McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153(18): 2093-2101.
- McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003; 43(1): 2-15.
- Mearin F, Badia X, Balboa A, Baro E, Caldwell E, Cucala M, Diaz-Rubio M, Fueyo A, Ponce J, Roset M, Talley NJ. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: Comparison of Rome II versus

- previous criteria in a general population. *Scand J Gastroentero* 2001; 36(11): 1155-1161.
- Melzack RA. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; 6(suppl.): 121-126.
- Melzack RA, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 3699-3709. (Zitiert nach Flor, 2003)
- Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projections in the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16(3): 316-332.
- Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000; 113: 24-29.
- Merskey H, Bogduk N, Eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle: IASP Press, 1994.
- Michalski D, Hinz A. Schmerzchronifizierung bei ambulanten Rückenschmerzpatienten. *Schmerz* 2006; 20(3): 198-209.
- Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci* 2004; 7(8): 841-846.
- Müller B, Basler HD. Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung. Manual. Weinheim: Beltz Test Verlag, 1993.
- Müller W, Lautenschläger J. Die generalisierte Tendomyopathie. Teil I: Klinik, Verlauf und Differenzialdiagnose. *Z Rheumatol* 1990; 49(1): 11-21.
- Nater UM, Gaab J, Rief W, Ehlert U. Recent trends in behavioral medicine. *Curr Opin Psychiatr* 2006; 19(2): 180-183.
- Nelson HS, Stricker W, Casale TB, Raff H, Fourre JA, Aron DC, Newman KB. A comparison of methods for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(3): 319-326.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatr* 1988; 45(6): 577-579.
- Nolen-Hoeksema S. Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychol Bull* 1987; 101(2): 259-282.
- Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11): 2482-2488.
- Okifuji A, Turk DC. Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophys Biof* 2002; 27(2): 129-141.

- Okifuji A, Turk DC, Sinclair JD, Starz TW, Marcus DA. A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 377-383.
- O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain* (in press).
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006; 27(1): 73-100.
- Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, Marques AP, Pereira CAB. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 2004; 122(6): 252-258.
- Pandya R, Metz L, Patten SB. Predictive value of the CES-D in detecting depression among candidates for disease-modifying multiple sclerosis treatment. *Psychosomatics* 2005; 46(2): 131-134.
- Patacchioli FR, Angelucci L, Dellerba G, Monnazzi P, Leri O. Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *J Endocrinol Invest* 2001; 24(3): 173-177.
- Patten SB, Williams JVA, Wang JL. Mental disorders in a population sample with musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskel Dis* 2006; 7: 37-46.
- Pervin LA, Lewis M, Eds. *Perspectives in interactional psychology*. New York: Plenum, 1978.
- Peters ML, Vlaeyen JWS, van Drunen C. Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain* 2000; 86(3): 283-292.
- Peters ML, Vlaeyen JWS, Weber WEJ. The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic back pain disability. *Pain* 2005; 113(1-2): 45-50.
- Pfingsten M, Hildebrandt J, Hrsg. *Chronischer Rückenschmerz: Wege aus dem Dilemma*. Bern: Huber, 1998.
- Pfingsten M, Leibing E, Franz C, Bansemmer D, Busch O, Hildebrandt J. Erfassung der „fear-avoidance-beliefs“ bei Patienten mit Rückenschmerzen. Deutsche Version des „fear-avoidance-beliefs questionnaire“ (FABQ-D). *Schmerz* 1997; 11(6): 387-395.
- Pfingsten M, Leibing E, Harter W, Kröner-Herwig B, Hempel D, Kronshage U, Hildebrandt J. Fear-avoidance behavior and anticipation of pain in patients with chronic low back pain: a randomized controlled study. *Pain Med* 2001; 2(4): 259-266.
- Pfingsten M, Schöps P, Wille T, Terp L, Hildebrandt J. Chronifizierungsausmaß von Schmerzerkrankungen. Quantifizierung und Graduierung anhand des Mainzer Stadienmodells. *Schmerz* 2000; 14(1): 10-17.

- Philips HC. Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behav Res Ther* 1987; 25(4): 273-279.
- Philips HC, Grant L. The Evolution of chronic back pain problems: a longitudinal study. *Behav Res Ther* 1991; 29(5): 435-441.
- Pinerua-Shuhaibar L, Prieto-Rincon D, Ferrer A, Bonilla E, Maixner W, Suarez-Roca H. Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression. *J Affect Disorders* 1999; 56(2-3): 119-126.
- Pinto-Ribeiro F, Almeida A, Pego JM, Cerqueira J, Sousa N. Chronic unpredictable stress inhibits nociception in male rats. *Neurosci Lett* 2004; 359(1-2): 73-76.
- Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, Lillo E, Mayer TG. Psychiatric illness and chronic low-back pain. The mind and the spine – which goes first. *Spine* 1993; 18(1): 66-71.
- Polk DE, Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP, Kirschbaum C. State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrino* 2005; 30(3): 261-272.
- Pollard CA. Preliminary validity study of the Pain Disability Index. *Percept Motor Skill* 1984; 59: 974.
- Price DD, Staud R, Robinson ME, Mauderli AP, Cannon R, Vierck CJ. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain* 2002; 99(1-2): 49-59.
- Pruessner JC. Freie Cortisolspiegel am Morgen: Untersuchungen zu Anstieg, Stabilität, soziodemographischen und psychologischen Variablen. Dissertation: Universität Trier, 1997.
- Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 1999; 61(2): 197-204.
- Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997; 61(26): 2539-2549.
- Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: association with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med* 2003a; 65(1): 92-99.
- Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer D. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003b; 28: 916-931.
- Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, Zappulli D, Cavagnini F. Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur J Endocrinol* 2001; 145(2): 165-171.

- Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psych Meas* 1977; 1: 385-401.
- Rankin DB. The fibromyalgia syndrome: a consensus report. *New Zeal Med J* 1999; 112(1080): 18-19.
- Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain* 2006; 124(1-2): 117-125.
- Raspe H, Kohlmann T. Die aktuelle Rückenschmerz-Epidemie. In: Pflingsten M, Hildebrandt J, Hrsg. *Chronischer Rückenschmerz: Wege aus dem Dilemma*. Bern: Huber, 1998: pp. 20-33.
- Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ. 1-month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45(11): 977-986.
- Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 2000; 84(1): 65-75.
- Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry* 2001; 14(3): 241-245.
- Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, Cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57(Suppl. 2): 81-87.
- Riedel W, Schlapp U, Leck S, Netter P, Neeck G. Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotrophin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 483-490.
- Rivest RW, Schulz P, Lustenberger S, Sizonenko PC. Differences between circadian and ultradian organization of cortisol and melatonin rhythms during activity and rest. *J Clin Endocr Metab* 1989; 68(4): 721-729.
- Robinson ME, Dannecker EA, George SZ, Otis J, Atchison JW, Fillingim RB. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. *J Pain* 2005; 6(7): 463-470.
- Robinson ME, Wise EA, Gagnon C, Fillingim RB, Price DD. Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain. *The Journal of Pain* 2004; 5(2): 77-82.
- Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiat* 2004; 55(7): 745-751.

- Rohleder N, Otto B, Wolf JM, Klose J, Kirschbaum C, Enck P, Klosterhalfen S. Sex-specific adaptation of endocrine and inflammatory responses to repeated nauseogenic body rotation. *Psychoneuroendocrino* 2006; 31(2): 226-236.
- Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression. Does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985; 97(1): 18-34.
- Rousseeuw PJ, Ruts I, Tukey JW. The bagplot: a bivariate boxplot. *Am Stat* 1999; 53(4): 382-387.
- Ruß A. Arzneimittel pocket. 10. Aufl. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2005.
- Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88(2): 113-118.
- Sandkühler J, Bromm B, Gebhart GF, Eds. Nervous system plasticity and chronic pain. *Progress in brain research* 129. Amsterdam: Elsevier, 2000: pp. 331-341.
- Sandkühler J, Liu X. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 1998; 10(7): 2476-2480.
- Sawchenko PE, Ericsson A. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. In: Mayer EA, Saper CP, Eds. *Progress in brain research* 122. Amsterdam: Elsevier, 2000: pp. 61-78.
- Sayar K, Gulec H, Topbas M, Kalyoncu A. Affective distress and fibromyalgia. *Swiss Med Wkly* 2004; 134(17-18): 248-253.
- Schacter DL, Dobbins IG, Schnyer DM. Specificity of priming: a cognitive neuroscience perspective. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 853-862.
- Schlotz W, Hellhammer J, Schulz P, Stone AA. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med* 2004; 66(2): 207-214.
- Schmidt CO, Kohlmann T. Was wissen wir über das Symptom Rückenschmerz? Epidemiologische Ergebnisse zu Prävalenz, Inzidenz, Verlauf, Risikofaktoren. *Z Orthop* 2005; 143(3): 292-298.
- Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schurmeyer, TH, Kirschbaum C. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci* 1999; 64(18): 1653-1660.
- Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer, 2004.
- Schochat T, Beckmann C. Soziodemographie, Risikofaktoren und Reproduktionsanamnese bei Fibromyalgie. Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Studie. *Z Rheumatol* 2003; 62(1): 46-59.
- Schweizer K, Boller E, Braun G. Der Einfluß von Klassifikationsverfahren, Stichprobengröße und strukturellen Datenmerkmalen auf die Klassifizierbarkeit von Variablen. *Methods of Psychological Research Online* 1996; 1(4): 87-100.

- Schulz P, Schlotz W. Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica* 1999; 45(1): 8-19.
- Scott LV, Dinan TG. Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disorders* 1998; 47(1-3): 49-54.
- Selye H. The general adaption syndrome and the diseases of adaption. *J Clin Endocr* 1946; 6: 117.
- Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hall, 1956.
- Shrout PE, Fleiss JE. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86(2): 420-428.
- Smeets RJ, Vlaeyen JW, Kester AD, Knottnerus JA. Reduction of pain catastrophizing mediates the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *J Pain* 2006; 7(4): 261-271.
- Smyth JM, Ockenfels MC, Gorin AA, Catley D, Porter LS, Kirschbaum C, Hellhammer DH, Stone AA. Individual differences in the diurnal cycle of cortisol. *Psychoneuroendocrino* 1997; 22(2): 89-105.
- Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiat* 1991; 29(6): 575-584.
- Sperber AD, Carmel S, Atzmon Y, Weisberg I, Shalit Y, Neumann L, Fich A, Buskila D. The sense of coherence index and the irritable bowel syndrome. A cross-sectional comparison among irritable bowel syndrome patients with and without coexisting fibromyalgia, irritable bowel syndrome non-patients, and controls. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(3): 259-263.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y Self-Evaluation Questionnaire). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
- Spinhoven P, Ter Kuile M, Kole-Snijders AM, Hutten Mansfeld M, Den Ouden DJ, Vlaeyen JW. Catastrophizing and internal pain control as mediators of outcome in the multidisciplinary treatment of chronic low back pain. *Eur J Pain* 2004; 8(3): 211-219.
- Spitzer W, LeBlanc F. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. *Spine* 1987; 12 (7 suppl. 1): 1-59.
- Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): 208.

- Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003; 102(1-2): 87-95.
- Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ. Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2004; 110(3): 689-696.
- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001; 91(1-2): 165-175.
- Stein C, Mendl G. The German counterpart to McGill pain questionnaire. *Pain* 1988; 32(2): 251-255.
- Stephoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N, Feldman PJ, Willemsen G, Kirschbaum C, Marmot M. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosom Med* 2003; 65(3): 461-470.
- Stephoe A, Brydon L, Kunz-Ebrecht S. Changes in financial strain over three years, ambulatory blood pressure, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 2005; 67(2): 281-287.
- Stephoe A, Cropley M, Griffith J, Kirschbaum C. Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. *Psychosom Med* 2000; 62(2): 286-292.
- Stephoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002; 23(1): 13-25.
- Stephoe A, Siegrist J, Kirschbaum C, Marmot M. Effort-reward imbalance, overcommitment, and measures of cortisol and blood pressure over the working day. *Psychosom Med* 2004; 66: 323-329.
- Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, Eds. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: John Wiley & Sons, 1988: pp. 629-649.
- Stone AA, Schwartz JE, Smyth J, Kirschbaum C, Cohen S, Hellhammer D, Grossmann S. Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrino* 2001; 26(3): 295-306.
- Strand LI, Wisnes AR. The development of a Norwegian pain questionnaire. *Pain* 1991; 46(1): 61-66.
- Strittmatter M, Bianchi O, Ostertag D, Grauer M, Paulus C, Fischer C, Meyer S. Funktionsstörung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse bei Patienten mit akuten, chronischen und intervallartigen Schmerzsyndromen. *Schmerz* 2005; 19(2): 109-116.
- Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assessment* 1995; 7(4): 524-532.

- Sullivan MJL, D'Eon JL. Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J Abnorm Psychol* 1990; 99(3): 260-263.
- Swallow WH, Kianifard F. Using robust scale estimates in detecting multiple outliers in linear regression. *Biometrics* 1996; 52(2): 545-556.
- Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H. Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2003; 49(3): 314-320.
- Thieme K, Spies C, Sinha P, Turk DC, Flor H. Predictors of pain behaviors in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 53(3): 343-350.
- Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004; 66(6): 837-844.
- Thermo V2.0 der Firma Phywe 1988.
- The World Medical Association Ethics Unit. The international response to Helsinki VI – The WMA's declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, as adopted by the 52<sup>nd</sup> WMA General Assembly, Edinburgh, October 2000. The World Medical Association, [www.wma.net](http://www.wma.net) [On-line]. Available: [http://www.wma.net/e/ethicsunit/pdf/intl\\_response\\_helsinki.pdf](http://www.wma.net/e/ethicsunit/pdf/intl_response_helsinki.pdf).
- Tölle TR, Berthele A. Biologische Mechanismen der Chronifizierung – Konsequenzen für die Prävention. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004.
- Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43(4): 872-880.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79(2-3): 105-111.
- Treede RD, Magerl W. Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. In: Sandkühler J, Bromm B, Gebhart GF, Eds. *Nervous system plasticity and chronic pain*. Progress in brain research 129. Amsterdam: Elsevier, 2000: pp. 331-342.
- Truchon M. Determinants of chronic disability related to low back pain: towards an integrative biopsychosocial model. *Disabil Rehabil* 2001; 23(17): 758-767.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 865-871.
- Turk DC, Gatchel RJ, Eds. *Psychological approaches to pain management. A practitioner's handbook*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, London: Guilford Press, 2002.

- Turk DC, Monarch ES. Biopsychosocial perspective in chronic pain. In: Turk DC, Gatchel RJ, Eds. Psychological approaches to pain management. A practitioner's handbook. 2<sup>nd</sup> ed. New York, London: Guilford Press, 2002: pp. 3-29.
- Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996; 23(7): 1255-1262.
- Turk DC, Robinson JP, Burwinkle T. Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2004; 5(9): 483-90.
- Turk DC, Rudy TE. Towards a comprehensive assessment of chronic pain patients. *Behav Res Ther* 1987; 25(4): 237-249.
- Turner JA, Franklin G, Fulton-Kehoe D, Sheppard L, Wickizer TM, Wu R, Gluck JV, Egan K. Worker recovery expectations and fear-avoidance predict work disability in a population-based workers' compensation back pain sample. *Spine* 2006; 31(6): 682-689.
- Urban D, Mayerl J. Mediator-Effekte in der Regressionsanalyse (direkte, indirekte und totale Effekte). [http://www.uni-stuttgart.de/soz/soziologie/regression/Mediator-Effekte\\_v1-3.pdf](http://www.uni-stuttgart.de/soz/soziologie/regression/Mediator-Effekte_v1-3.pdf); Januar 2007.
- Van Cauter E. Pulsatile ACTH secretion. In: Wagner T, Filicori M, Eds. Episodic hormone secretion: from basic science to clinical application. Hameln: TM-Verlag, 1987: pp. 65-75.
- Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81(7): 2468-2473.
- Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. Disengagement from pain: the role of catastrophic thinking about pain. *Pain* 2004; 107: 70-76.
- Van den Hout JHC, Vlaeyen JWS, Heuts PHTG, Sillen WJT, Willen AJEHL. Functional disability in nonspecific low back pain: the role of pain-related fear and problem-solving skills. *Int J Behav Med* 2001a; 8(2): 134-148.
- Van den Hout JHC, Vlaeyen JWS, Houben RMA, Soeters APM, Peters ML. The effects of failure feedback and pain-related fear on pain report, pain tolerance, and pain avoidance in chronic low back pain patients. *Pain* 2001b; 92(1-2): 247-257.
- Van Eck M, Berkhof H, Nicolson N, Sulon J. The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosom Med* 1996; 58(5): 447-458.
- Van Tulder MW, Ostelo R, Vlaeyen JW, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJ. Behavioral treatment for chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group. *Spine* 2001; 26(3): 270-281.
- Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Brit J Rheumatol* 1991; 30(3): 220-222.

- Vlaeyen JWS, Kole-Snijders AMJ, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PHTG. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil* 1995; 5(4): 235-252.
- Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000; 85(3): 317-332.
- Vlaeyen JW, Linton SJ. Are we "fear-avoidant"? *Pain* 2006; 124(3): 240-241.
- Vlaeyen JWS, Seelen HA, Peters M, De Jong P, Aretz E, Beisiegel E, Weber WE. Fear of movement/(re)injury and muscular reactivity in chronic low back pain patients: an experimental investigation. *Pain* 1999; 82(3): 297-304.
- Von Korff M, Crane P, Lane M, Miglioretti DL, Simon G, Saunders K, Stang P, Brandenburg N, Kessler R. Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Pain* 2005; 113(3): 331-339.
- Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992; 50(2): 133-149.
- Vowles KE, Zvolensky MJ, Gross RT, Sperry JA. Pain-related anxiety in the prediction of chronic low-back pain distress. *J Behav Med* 2004; 27(1): 77-89.
- Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain* 1993; 52(2): 157-168.
- Wade JB, Price DD, Hamer RM, Schwartz SM, Hart RP. An emotional component analysis of chronic pain. *Pain* 1990; 40(3): 303-310.
- Wagner T, Filicori M, Eds. *Episodic hormone secretion: from basic science to clinical application*. Hameln: TM-Verlag, 1987.
- Walter B, Vaitl D, Frank R. Affective distress in fibromyalgia syndrome is associated with pain severity. *Z Rheumatol* 1998; 57(2): 101-104.
- Wamboldt MZ, Laudenslager M, Wamboldt FS, Kelsay K, Hewitt J. Adolescents with atopic disorders have an attenuated cortisol response to laboratory stress. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3): 509-14.
- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocr Metab* 1971; 33(1): 14-22.
- Wesley AL, Gatchel RJ, Polatin PB, Kinney RK, Mayer TG. Differentiation between somatic and cognitive/affective components in commonly used measurements of depression in patients with chronic low-back pain. Let's not mix apples and oranges. *Spine* 1991; 16(6 suppl.): 213-215.

- Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C, Flor H. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(2): 209-215.
- White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002; 29(3): 588-594.
- Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PT, Schuster MM. Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95(3): 709-714.
- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122(4): 1140-1156.
- Wijnhoven JAH, de Vet HCW, Picavet HSJ. Explaining sex differences in chronic musculoskeletal pain in a general population. *Pain* 2006; 124(1-2): 158-166.
- Winfield JB. Pain in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25(1): 55-79.
- Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med* 2005; 2(3): 137-45.
- Wittchen HU. Komorbidität bei Angststörungen – Häufigkeit, ätiologische und klinische Implikationen. In: Kasper S, Möller HJ, Hrsg. *Angst- und Panikerkrankungen*. Gräffelfing: Socio Medico Verlag, 1993.
- Woby ST, Watson PJ, Roach NK, Urmston M. Adjustment to chronic low back pain – the relative influence of fear-avoidance beliefs, catastrophizing, and appraisals of control. *Behav Res Ther* 2004; 42(7): 761-774.
- Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(1): 1-18.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 19-28.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-172.
- Wood B, Wessely S, Papadopoulos A, Poon L, Checkley S. Salivary cortisol profile in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998; 37(1): 1-4.
- Woolf CJ. Evidence of a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306(5944): 686-688.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353(9168): 1959-1964.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288(5472): 1765-1768.

- Woolf CJ, Wall PD. Endogenous opioid peptides and pain mechanisms: a complex relationship. *Nature* 1983; 306(5945): 739-740.
- World Health Organization. The composite international diagnostic interview (version 1.0). Geneva: World Health Organization, 1990.
- Wüst S, Federenko I, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2000b; 25(7): 707-720.
- Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response – normal values and confounds. *Noise Health* 2000a; 2(7): 79-88.
- Yehuda R, Teicher MH, Levengood RA, Trestman RL, Siever LJ. Circadian regulation of basal cortisol levels in posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746: 378-380.
- Zautra AJ, Fasman R, Reich JW, Harakas P, Johnson LM, Olmsted ME, Davis MC. Fibromyalgia: evidence for deficits in positive affect regulation. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 147-155.
- Zimmer C, Basler HD, Vedder H, Lautenbacher S (2003). Sex differences in cortisol response to noxious stress. *Clin J Pain* 2003; 19(4): 233-239.
- Zimmermann M. Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Seemann H, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996: pp. 59-104.

## **14 Anhang**

Siehe beiliegende CD.

## **EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe. Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall durch Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Mannheim, den 19.01.07

Dagmar Baus