

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Herr Universitätsprofessor Dr. med. P. Eysel

*In vivo*-Untersuchungen zu strukturellen Gehirnveränderungen bei  
chronischem lumbalem Rückenschmerz mittels Voxel-basierter  
Morphometrie (VBM)

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Anne Nicklas  
aus Grevenbroich

promoviert am 25. September 2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2013.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. K.-S. Delank

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und.

Köln 04. April 2013

(Anne Nicklas)

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten und körperlichen Untersuchungsbefunde sind durch mich an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universität zu Köln nach Anleitung durch Herrn Dr. med. R. Ivo selbstständig erhoben worden.

Die zentralnervösen bildgebenden Untersuchungen wurden im Life&Brain Forschungszentrum, Bonn von Frau Jennifer Faber unter Anleitung von Prof. Dr. med. B. Weber durchgeführt. Die nachfolgende statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. B. Weber.

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. Karl-Stefan Delank** für die freundliche Überlassung des Themas.

Diese Arbeit wurde an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universität zu Köln unter Leitung von **Herrn Prof. Dr. Peer Eysel** durchgeführt, dem ich hiermit für die Mitfinanzierung dieser Studie danke.

Ganz besonders möchte ich mich bei **Herrn Dr. Roland Ivo** für die geduldige Betreuung meiner Arbeit während der ganzen Projektphase bedanken. Sein kompetenter Rat und fortwährende Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei **Herrn Prof Dr. Bernd. Weber** für die Finanzierung der MRT-Untersuchungen, deren Durchführung und die Hilfe bei der Auswertung bedanken. Vielen Dank auch für die stete Beantwortung aller neurowissenschaftlichen Fragen.

**Frau Jennifer Faber** danke ich für die zahlreichen Wochenenden, die sie damit verbracht hat die MRT-Untersuchungen für diese Arbeit zu betreuen.

Abschließend gilt mein ganz persönlicher Dank meiner Familie; Meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und die mich immer und in Allem uneingeschränkt unterstützt haben; meiner Schwester Sarah, die mir als Wissenschaftlerin bei allen aufkommenden Fragen hilfsbereit zur Seite stand; meinem Bruder Christoph dessen gute Laune und Frohsinn eine stete Inspiration sind und Herrn Marinus Grna für die unermüdliche Unterstützung und Motivation.

## **Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1 Chronische lumbale Rückenschmerzen (Chronic low back pain, CLBP) .....	11
1.1.1 Definition, Klinik und Pathophysiologie .....	11
1.1.2 Komorbiditäten und Chronifizierung .....	12
1.1.3 Epidemiologie .....	14
1.2 Zentralnervöse Veränderungen bei chronischen Rückenschmerzpatienten .....	15
1.2.1 Neurochemische Veränderungen .....	16
1.2.2 Strukturelle Veränderungen .....	16
1.2.3 Funktionelle Veränderungen .....	17
1.3 Ziel dieser Arbeit .....	18
<b>2 Material .....</b>	<b>19</b>
2.1 Untersuchungskollektive .....	19
2.1.1 Patientenkollektiv .....	19
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
2.1.3 Statistische Daten der Patientengruppe .....	21
2.1.4 Kontrollkollektiv .....	22
2.2 Fragebögen .....	23
2.3 Geräte .....	25
<b>3 Methoden .....</b>	<b>26</b>
3.1 Untersuchungskollektiv .....	26
3.2 Fragebögen .....	26
3.2.1 Numerische Ratingskala – NRS .....	26
3.2.2 Oswestry Disability Questionnaire – ODQ .....	27
3.2.3 Schmerzempfindungsskala (SES) .....	27
3.2.4 Beck Depressions-Inventar (Revision) – BDI-II .....	28
3.2.5 Beck Angst-Inventar – BAI .....	29
3.2.6 NEO Fünf-Faktoren-Inventar - NEO-FFI .....	30
3.3 Statistik .....	30
3.4 MRT-Bildgebung .....	31
3.4.1 Grundlagen .....	31
3.4.2 VBM- Datenanalyse .....	32

---

<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1 Klinische und psychometrische Daten .....	34
4.2 Ergebnisse der Morphometrie .....	36
4.3 Ergebnisse der Korrelationsanalysen .....	38
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>40</b>
5.1 Interpretation der klinischen und psychometrischen Daten .....	40
5.2 Interpretation der VBM-Ergebnisse .....	43
5.3 Interpretation der Korrelationsanalysen.....	47
5.4 Ausblick in die Zukunft .....	48
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>49</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen.....</b>	<b>64</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAL	Anatomical automated labeling
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
BAI	Beck Angst-Inventar
BOLD	blood oxygenation level dependent
BDI-II	Beck Depressions-Inventar (Revision)
CLBP	chronic low back pain
CSF	cerebrospinal fluid; Liquor
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	default mode network
DMPFC	dorsomedialer präfrontaler Kortex
DTI	diffusion-tensor imaging; Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
FBS	failed back syndrome
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	full width at half maximum
GLM	general linear model
GM	gray matter; graue Substanz
GMV	gray matter volume; Volumen der grauen Substanz
gGMV	gesamtes Volumen der grauen Substanz
<sup>1</sup> H-MRS	Magnetresonanzspektroskopie
IASP	International Association for the study of pain
IC	Inselkortex
KI	Konfidenzintervall
L	links
LBP	low back pain
M	männlich
MAP	Maximum-A-Posterior
MCC	mittlerer cingulärer Kortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization-prepared rapid gradient echo
Mrd.	Milliarden
MRT	Magnetresonanztomographie

---

MW	Mittelwert
NAA	N-acetyl-aspartat
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NLM	non local mean filter
NRS	numerische Ratingskala
ODQ	Oswestry Disability Questionnaire
OFC	orbitofrontaler Kortex
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PVE	Partial Volume Estimation
rGMV	regionales Volumen der grauen Substanz
R	rechts
R <sup>2</sup>	Quadrat des Korrelationskoeffizienten
ROI	region of Interest
S1	primärer sensomotorischer Kortex
S2	sekundärer sensomotorischer Kortex
SES	Schmerzempfindungsskala
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
SPM	Statistical Parametric Mapping Package
TE	echo time; Echozeit
TI	Inversionszeit
TPM	Tissue Probability Map
TR	repetition time; Repetitionszeit
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
W	weiblich
WM	white matter; weiße Substanz
WFU	Wake Forest University

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronische lumbale Rückenschmerzen (Chronic low back pain, CLBP)

### 1.1.1 Definition, Klinik und Pathophysiologie

Schmerz ist eine komplexe subjektive Sinnesempfindung, die von Nozizpetoren des peripheren Nervensystems wahrgenommen und an das Gehirn weitergeleitet wird. Die dort eingehenden Signale werden von jedem Individuum anders interpretiert und moduliert, sodass schließlich ein im höchsten Maße persönliches Erleben resultiert. Im medizinischen Kontext ist Schmerz ein Symptom, das unterschiedlichsten Ätiologien unterliegt. Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder zu erwartender Gewebszerstörung assoziiert wird oder aber in Folge dieser beschrieben wird“ (IASP, 1986). Es ist das häufigste medizinische Symptom bei Erwachsenen (von Korff et al., 1988) und einer der Hauptgründe für die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (Andersson et al., 1999). Als akutes Geschehen sind Schmerzen zumeist ein Warnsignal des Körpers. Persistieren Schmerzen über eine gewisse Dauer hinaus oder sind sie rezidivierend, werden sie als chronische Schmerzen bezeichnet (IASP, Merskey and Bogduk, 1994).

In Deutschland sind muskuloskeletale Schmerzen die am häufigsten genannte Schmerzstörung in der erwachsenen Bevölkerung (Schmidt und Kohlmann, 2008; Bellach et al., 2000). Rückenschmerzen im Bereich des unteren Rückens (*low back pain*, LBP) stellen dabei bei Männern und Frauen aller Altersgruppen die häufigste muskuloskeletale Schmerzentität dar (vor Schmerzen in Schultern, Beinen, Nacken, Armen und Hüfte; Schmidt und Kohlmann, 2008).

LBP ist definiert als Schmerz zwischen der 12. Rippe und den inferioren Glutealfalten mit oder ohne Beinschmerzen (Krismer und van Tulder, 2007). Bei nur etwa 10% der Patienten ist ein spezifischer Grund für die Rückenschmerzen wie z.B. ein Bandscheibenvorfall, Wirbelgleiten, Instabilität einzelner Wirbelkörpersegmente, Wirbelkörperbrüche, Tumoren, Infektionen oder eine entzündliche Erkrankung zu identifizieren (Wadell, 1996; Krismer und van Tulder, 2007). In den meisten Fällen kann allerdings keine zugrunde liegende Pathologie gefunden werden; diese Rückenschmerzen bezeichnet man als „unspezifisch“ (Wadell, 1996). Nach Raspe und Kohlmann erfüllen unspezifische Rückenschmerzen drei Kriterien: (1) eine nosologische Diagnose ist nicht zu stellen, (2) der Pathomechanismus der Nozizeption ist nicht zu klären und (3) die irritierte Struktur ist nicht identifizierbar (Raspe und

Kohlmann, 1998). Die Therapie gestaltet sich bei unspezifischen Rückenschmerzen aufgrund der unbekanntes Ätiologie oft außerordentlich unbefriedigend und langwierig (Fordyce, 1996).

*Akute* Rückenschmerzen treten episodenhaft auf, haben in der Regel eine Dauer von weniger als sechs Wochen und sind in 90% der Fälle innerhalb dieses Zeitraums selbstlimitierend (Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz, 2010; Krismer und van Tulder, 2007; Fordyce, 1996). Übersteigen die Symptome die Dauer von sechs Wochen werden diese *subakut* genannt. Sind Rückenschmerzen trotz Therapie nicht regredient, zeigen eine hohe Rezidivrate und Persistenz von mehr als zwölf Wochen, spricht man von *chronischen* bzw. *chronisch rezidivierenden* Rückenschmerzen (*chronic low back pain*, CLBP) (Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz, 2010; Apkarian et al., 2009; Frank, 1993)

### 1.1.2 Komorbiditäten und Chronifizierung

Chronische Rückenschmerzen sind häufig mit anderen Schmerzentitäten (z.B. Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen), körperlichen Beschwerden, und seelischen Störungen vergesellschaftet (Raspe et al., 2003). Vor Allem psychische Erkrankungen, wie Angstzustände und Depressionen, stellen häufige Komorbiditäten dar (Härter et al., 2007). CLBP-Patienten mit solchen psychischen Erkrankungen fühlen sich besonders negativ in ihrer Lebensqualität beeinflusst (Baumeister et al., 2005) und haben ein schwächer ausgeprägtes eigenständiges Schmerz-Management (Damush et al., 2008). Des Weiteren scheinen psychosoziale Faktoren (wie z.B. Lebensstil und Bildung) eine wichtige Rolle im Chronifizierungsprozess zu spielen (Pincus et al., 2002).

Obwohl Chronizität ein zentrales Element bei der Beschreibung von Schmerzstörungen ist, ist die Pathogenese chronischer Rückenschmerzen nach wie vor nicht hinreichend geklärt. Einig ist man sich darüber, dass chronische Rückenschmerzen ein multidimensionales Phänomen sind, das sensorische, affektive, motivationale und kognitive Aspekte beinhaltet (Pfungsten et al., 2000) und nicht alleine von den neuronalen Signalen der afferenten Schmerzfasern an das Gehirn bestimmt wird. Van Tulder veröffentlichte 2002 eine Liste von prognostischen Faktoren, sogenannten „yellow flags“, die ein weites Spektrum an psychosozialen, soziodemographischen und sozioökonomischen Variablen umfasst, die mit einem ungünstigen Genesungsverlauf und oftmals einem Übergang in ein chronisches Leiden assoziiert sind (Tabelle 1).

	Auftreten	Chronifizierung
Individuelle Faktoren	Alter	Übergewicht
	Physische Fitness	Geringes Bildungsniveau
	Stärke der Rücken- und Bauchmuskulatur	Hohe Level an Schmerz und Einschränkung
	Rauchen	
Psychosoziale Faktoren	Stress	Not
	Angst	Depressionen
	Gemüt/Emotionen	Somatisierung
	Kognitive Funktionen	
	Schmerzverhalten	
Berufliche Faktoren	Handwerksberufe	Unzufriedenheit im Beruf
	Häufiges Beugen und Verdrehen im Beruf	Ausübung derselben rückenschädlichen Aufgaben nach Rückkehr in den Beruf
	Ganzkörpervibrationen	Schweres Heben
	Unzufriedenheit im Beruf	
	Monotone Aufgaben/Körperhaltung	
	Kontrolle	
	Geringe Qualifikation	berufliche

Van Tulder 2002

Tabelle 1: „Yellow flags“: Risikofaktoren für das Auftreten und die Chronifizierung von nichtspezifischen Rückenschmerzen (LBP)

### 1.1.3 Epidemiologie

Lumbale Rückenschmerzen sind eines der größten Gesundheitsprobleme Deutschlands. Die Lebenszeitprävalenz für den lumbalen Rückenschmerz wird in der Literatur mit 60-85% angegeben (Deyo und Weinstein, 2001). Beide Geschlechter sind ähnlich häufig betroffen, mit einem ersten Auftreten der Symptome meist zwischen dem 30. – 50. Lebensjahr (Deyo und Weinstein, 2001). Etwa 20% aller Erwachsenen sind mit sehr intensiven Rückenschmerzen belastet, die mit moderaten bis starken Funktionsbeeinträchtigungen einhergehen (Schmidt und Kohlmann, 2008). Rund 5% aller Erwachsenen leiden an schweren chronischen Rückenschmerzen, die sie privat sowie beruflich erheblich beeinträchtigen (Schmidt und Kohlmann, 2008). Nach Erkrankungen der oberen Atemwege stellt der lumbale Rückenschmerz die zweithäufigste Ursache für einen Arztbesuch in der Gesamtbevölkerung dar (Deyo und Weinstein, 2001).

Rückenschmerzen haben eine große sozio-ökonomische Bedeutung. Die durch Rückenschmerzen verursachten volkswirtschaftlichen Gesamtkosten in Deutschland beliefen sich 1998 bereits auf fast 17 Mrd. € jährlich (Bolten et al., 1998), wobei ein Großteil der Kosten durch Arbeitsunfähigkeit verursachte Produktivitätsausfälle bedingt sind und nur ein Drittel auf direkte Kosten, wie z. B. medizinische Beratung, entfällt (Schmidt und Kohlmann, 2008). Die entstehenden Kosten können auf einen kleinen Prozentsatz von betroffenen Patienten zurückgeführt werden (Maetzel und Li, 2002; Kohlmann, 2003).

Während die Mehrheit der Patienten mit lumbalem Rückenschmerz binnen weniger Tage und Wochen gesunden und an den Arbeitsplatz zurückkehren, verschlechtert sich die Prognose mit steigender Krankheitsdauer. Nach einer Phase der krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit von 6 Monaten erreichen weniger als die Hälfte der Patienten wieder die volle Arbeitsfähigkeit; die Rezidivrate nimmt mit steigender Krankheitsdauer rapide zu (Krismer und van Tulder 2007). In der gesetzlichen Krankenversicherung weisen die pflichtversicherten Mitglieder pro Jahr durchschnittlich drei Krankheitstage aufgrund von Rückenschmerzen auf; das sind insgesamt fast 16-18% aller Arbeitsunfähigkeitstage (Schmidt und Kohlmann, 2008; Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2006; Schneider et al., 2006). Im Jahr 2005 waren Rückenschmerzen mit einem Anteil von ca. 24% die häufigste Ursache für eine Inanspruchnahme von Leistungen der gesetzlichen Rentenversicherung zur medizinischen Rehabilitation; bösartige Neubildungen, psychische Störungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen lagen mit einem Anteil von jeweils weniger als 20% deutlich darunter (Schmidt und Kohlmann, 2008). Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens nehmen auch unter den Frühberentungen einen vorderen Platz ein (Schmidt und Kohlmann, 2008).

---

Ähnliche sozio-ökonomische Belastungen der Versorgungssysteme durch die krankheitsbedingten Kosten finden sich ebenfalls in anderen Industrienationen (Schmidt und Kohlmann, 2008; Krismer und van Tulder, 2007).

## 1.2 Zentralnervöse Veränderungen bei chronischen Rückenschmerzpatienten

Chronische Rückenschmerzen sind für den individuellen Patienten ein großes Problem, das nicht nur in der Diagnostik Schwierigkeiten birgt, sondern auch in der Behandlung eine große Herausforderung darstellt (Wand et al., 2011). Die Krankheitsgeschichten dieser Patienten ähneln sich meist in Dingen wie langwieriger Diagnosefindung und multiplen Therapieversagen. In den letzten Jahren zeichneten wissenschaftliche Untersuchungen ein neues, differenziertes Bild chronischer Schmerzen, welches nicht nur die körperlichen Aspekte und Symptome der Erkrankung berücksichtigt, sondern chronische Schmerzen als dynamische, multidimensionale Erkrankung darstellt, die mit Ko-Morbiditäten wie Depression und Angst assoziiert ist (Borsook et al., 2007). Das Gehirn rückt als Schnittstelle dieser verschiedenen Faktoren immer mehr in den Fokus der wissenschaftlichen Studien. Der rasche Fortschritt im Bereich der hirnmorphologischen Bildgebung macht es möglich, einen Einblick in verschiedenste Dimensionen des Gehirns zu bekommen. Mit Untersuchungsmethoden wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der *in vivo*-Magnetresonanztomographie (<sup>1</sup>H-MRS), der Voxel-basierten Morphometrie (VBM), der diffusionsgewichteten Bildgebung (DTI) und mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten Alterationen des Hirnmetabolismus sowie strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen werden, die eine wichtige Rolle in der Entstehung und bei der Aufrechterhaltung chronischer Schmerzzustände zu spielen scheinen (Apkarian et al., 2009; Tracey and Bushnell, 2009).

Trotz der zunehmenden Erkenntnisse bleiben die exakten Mechanismen, die zu den spezifischen Veränderungen der grauen Hirnsubstanz bei CLBP-Patienten führen, weiter unklar (May, 2008). Welche spezifischen Hirnareale bei chronischem Rückenschmerz alteriert sind und ob diese Veränderungen Auslöser oder Konsequenz des Chronifizierungsprozesses sind, ist weiterhin ungeklärt und Gegenstand der aktuellen Forschungsbemühungen.

### 1.2.1 Neurochemische Veränderungen

Mit Hilfe der *in vivo* Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H-MRS}$ ) wurde das neurochemische Profil gesunder Probanden im Vergleich zu CLBP-Patienten untersucht (Grachev et al., 2000). Signifikante Veränderungen des neurochemischen Metaboliten N-Acetyl-Aspartat (NAA) konnten in diversen Hirnregionen, wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), dem Thalamus und dem orbitofrontalen Kortex (OFC), nachgewiesen werden (Grachev et al., 2000). Das Ausmaß der Veränderungen des Hirnmetabolismus war sogar noch größer in Studien, die Komorbiditäten wie Angst und Depression mit einbezogen (Grachev et al., 2001; 2002; 2003). Studien, in denen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als Untersuchungsmethode angewendet wurde, ergaben weitere Hinweise, dass der Hirnstoffwechsel bei chronischen Schmerzpatienten alteriert ist. So konnten ein verändertes Bindungsverhalten verschiedener Liganden und verringerte Rezeptor-Verfügbarkeiten in diversen Hirnregionen bei chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen werden (Harris et al., 2007; Wood et al., 2007a; 2007b).

### 1.2.2 Strukturelle Veränderungen

Es gibt verschiedene bildgebende Methoden, mit denen strukturelle Veränderungen des Gehirns untersucht werden können. Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) ist ein automatisiertes und objektives Verfahren, dem die voxelweise Analyse der grauen (oder weißen) Substanz (GM/WM) in  $T_1$ -gewichteten MRT-Datensätzen zugrunde liegt. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte in den letzten Jahren eindrücklich bewiesen werden, dass sowohl das Gesamtvolumen der grauen Substanz (gGMV), als auch das Volumen spezifischer Hirnregionen bei CLBP-Patienten signifikant verringert ist (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006). Die exakten zentralnervösen Mechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen lumbalen Rückenschmerzes sind nicht vollständig geklärt, da im Rahmen verschiedener Studien teilweise unterschiedliche Hirnregionen mit teils widersprüchlichen Veränderungen identifiziert wurden (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006; Buckalew et al., 2008). Alle Regionen, bei denen Veränderungen nachgewiesen werden konnten, wie z.B. der DLPFC, der Thalamus, die dorsolaterale Pons und der somatosensorischer Kortex gehören zum schmerzverarbeitenden System (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006; Buckalew et al., 2008). Als einzige Übereinstimmung der diversen Studien wurde eine Verringerung der Dichte der grauen Substanz im DLPFC nachgewiesen (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006). Korrelationen dieser Ergebnisse mit Schmerzcharakteristik, -dauer und -intensität am Tag

der Untersuchung sind ebenfalls teils widersprüchlich und zeigen noch keinen Konsens. Die Studien von Schmidt-Wilcke et al., Apkarian et al. und Buckalew et al. sind wegweisend auf dem Gebiet der Erforschung der hirmorphologischen Veränderungen bei CLBP-Patienten. Die Studien ergaben zwar teils differente Ergebnisse, unterscheiden sich aber auch in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs und bezüglich des Studiendesigns. Bei Studien zu anderen chronischen Schmerzzuständen (z.B. Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom, chronischen Kopfschmerzen oder dem chronischen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS)) zeigte sich ebenfalls, dass, im Vergleich zu gesunden Probanden, strukturelle Unterschiede im Bereich der grauen Substanz vorliegen (May, 2008).

Eine weitere Untersuchungsmethode die strukturelle Veränderungen des Gehirns nachweisen kann, ist die diffusions-gewichtete Bildgebung (DTI). Mit Hilfe dieser Untersuchung, die sich die Richtungsabhängigkeit der Diffusion von Wassermolekülen in Geweben zunutze macht, können Rückschlüsse auf den Verlauf von Nervenfasern im Gehirn gezogen werden und Verbindungen der einzelnen Hirnregionen untereinander dargestellt werden. So konnten erstmals anatomische Regelkreise erkannt werden, die unter den verschiedenen Hirnregionen herrschen und die sich bei Patienten mit chronischen Schmerzen spezifisch verändern (Hadjipavlou et al., 2006).

### **1.2.3 Funktionelle Veränderungen**

Aus den bisher vorgestellten Ergebnissen ist ersichtlich, dass es im zentralen Nervensystem chronischer Schmerzpatienten zu einer Re-Organisation einiger spezifischer Hirnareale kommt. Ob eine solche Re-Organisation auch mit einer veränderten Funktion dieser Areale einhergeht, kann mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), die Aktivitätsmuster spezifischer Hirngebiete nachweisen kann, untersucht werden. Mit dem BOLD-Kontrast (blood oxygenation level dependent), der sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zunutze macht, können Durchblutungsveränderungen von Hirnarealen nachgewiesen werden, die wiederum mit neuronaler Aktivität im Zusammenhang stehen. CLBP-Patienten zeigen dabei signifikant veränderte Aktivitätsmuster spezifischer Hirnregionen (Foss et al., 2006; Apkarian, 2010) und Alterationen des sogenannten „default mode network“ (DMN), einem Netzwerk aus Hirnarealen, welches im Ruhezustand des Individuums aktiviert und bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben supprimiert ist (Tracey und Bushnell, 2009; Baliki et al., 2008). Die neuronalen Aktivitätsmuster chronischer Schmerzpatienten sind derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

### 1.3 Ziel dieser Arbeit

Der chronische lumbale Rückenschmerz ist eine der häufigsten Schmerzstörungen und ein Krankheitsbild von enormer sozialer und ökonomischer Bedeutung. Da die Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen lumbalen Rückenschmerzes ein multidimensionaler Prozess ist, der häufig mit Komorbiditäten wie Angst und Depression assoziiert ist, stellt die Behandlung des individuellen Patienten eine große Herausforderung dar. Das Gehirn ist als Schnittstelle des Chronifizierungsprozesses immer mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Mittels MRT-gestützter Voxel-basierter Morphometrie konnten spezifische strukturelle Veränderungen der grauen Hirnsubstanz bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, im Vergleich zu schmerzfreien Kontrollpersonen, nachgewiesen werden. Die exakten Mechanismen, die zu spezifischen Veränderungen der grauen Hirnsubstanz bei CLBP-Patienten führen, sind jedoch unklar. Eine Verminderung der Dichte der grauen Substanz des DLPFC wurde in mehreren unabhängigen Studien detektiert, sodass diesem Areal eine zentrale Rolle zuzukommen scheint.

Im Rahmen dieser Studie haben wir ein hervorragend charakterisiertes Patientenkollektiv rekrutiert und im Vergleich zu einem Kollektiv gesunder Probanden untersucht. Alle Patienten leiden seit mehr als einem Jahr unter chronischem lumbalem Rückenschmerz gemäß IASP-Kriterien. Weitere Schmerzstörungen sowie neurologische oder vorbekannte psychiatrische Grunderkrankungen wurden ausgeschlossen. Neben der Erfassung der Schmerzcharakteristik wurden sowohl die Patienten als auch die Kontrollpersonen einer Fragebogen-gestützten psychometrischen Evaluation, insbesondere bezüglich der Komorbiditäten Angst und Depressivität, unterzogen. Beide Untersuchungskollektive wurden einer MRT-basierten VBM-Untersuchung unterzogen, um Veränderungen der Hirnarchitektur beim chronischen lumbalen Rückenschmerz zu detektieren. Durch die sorgfältige Auswahl und die aufwendige Charakterisierung des Patientenkollektivs hoffen wir, einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung von Hirnarealen, die bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung des chronischen Rückenschmerzes eine Rolle spielen, zu leisten. Ferner soll mit Hilfe von Korrelationsanalysen untersucht werden, welche Rolle die Komorbiditäten bei den Veränderungen der Hirnarchitektur spielen. Das Ziel der neurowissenschaftlichen Forschung beim chronischen Rückenschmerz ist es, aus dem Erkenntnisgewinn bezüglich der Pathogenese des chronischen Schmerzes Ableitungen für eine erfolgreiche Therapie des individuellen Patienten zu finden.

## **2 Material**

### **2.1 Untersuchungskollektive**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte von Januar bis Dezember 2010 in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universität zu Köln unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie (siehe unten). Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über Art, Durchführung und Ziel der Studie aufgeklärt und es erfolgte eine schriftliche Dokumentation der Zustimmung der Patienten. Es erfolgte jeweils eine ausführliche Anamneseerhebung mit Erfassung patientenspezifischer Daten wie orthopädischer Diagnosen, Alter, Geschlecht, Händigkeit, Körpergröße und – gewicht, Schmerzdauer, Vorerkrankungen, Voroperationen, Medikation und Beruf. Zudem erfolgte eine standardisierte körperliche Untersuchung und neurologische Statuserhebung. Die Patienten wurden anschließend in die im Rahmen dieser Studie verwendeten Fragebögen eingewiesen und diese den Patienten ausgehändigt. Die zentralnervös-bildgebende MRT-Untersuchung erfolgte im Life and Brain Center der Universität Bonn. Den Patienten wurde jeweils eine Aufwands- und Fahrtkostenentschädigung in Höhe von 50 Euro gewährt. Für die teilnehmenden Patienten sowie Probanden wurde eine Wege-Unfallversicherung abgeschlossen (SV Sparkassen Versicherung Wiesbaden, Vers.-Schein Nr. 50025745/475). Zudem wurde eine Probandenversicherung für die nicht der Versicherungspflicht unterliegende klinische Prüfung abgeschlossen (HDI-Gerling Industrieversicherung AG, Vers.-Schein Nr. 3935408903019390). Die Finanzierung der Aufwandsentschädigung sowie des Versicherungsschutzes erfolgte aus klinikeigenen Mitteln der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universität zu Köln; die Finanzierung der MRT-Untersuchungen erfolgte aus Mitteln des Life & Brain Center Bonn (AG Prof. Dr. Weber). Die Studie wurde in diesem Umfang den Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultäten der Universität zu Köln sowie der Universität Bonn vorgelegt und genehmigt.

### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Alter der Patienten  $\geq 40$  Jahre und Schmerzen im Bereich des unteren Rückens (*low back pain*, LBP), die seit mindestens einem Jahr bestanden, sodass sie nach IASP-Kriterien als chronische Rückenschmerzen (*chronic low back pain*, CLPB) eingestuft werden konnten. Patienten mit akuten Bandscheibenvorfällen, frischen Frakturen im Bereich der Wirbelsäule und Rückenschmerzen aufgrund von Malignomen wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch Patienten mit neuropathischen Schmerzen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium war, dass die Patienten ausschließlich unter Schmerzen im Bereich des unteren Rückens litten und somit keine chronischen Schmerzen in anderen Körperregionen bestanden. Patienten, die in der Anamnese Erkrankungen aufwiesen, für die ein Einfluss auf die zentralnervöse Architektur und Konnektivität nachgewiesen wurde, wie arterieller Bluthochdruck, neurologische und psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, rheumatologische Erkrankungen oder traumatische Hirnschädigung, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die allgemeine Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung aufwiesen (nicht entfernbare Metall-Implantate am oder im Körper, Klaustrophobie, Tragen ferromagnetischer nicht entfernbarer Schmuckstücke) wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen, wie Patienten mit Tätowierungen. Diejenigen Patienten, bei denen keine vollständige MRT-Untersuchung durchzuführen war, wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

Hier die vollständige Liste der Ausschlusskriterien:

- Chronische Schmerzen in anderen Körperregionen als dem unteren Rücken
- Neuropathischer Schmerz mit ischialgiformer Schmerzausstrahlung
- Frische Frakturen im Bereich der Wirbelsäule
- Akute Bandscheibenvorfälle
- Rheumatische Erkrankungen
- Signifikante neurologische Ausfallerscheinungen im Bereich der unteren Extremitäten
- Schwere Schädigung des reizleitenden und –verarbeitenden Systems (z.B. nach neurochirurgischen Eingriffen, Traumata, bei neurologischen Erkrankungen)
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente
- Reduzierter Allgemeinzustand oder akut lebensbedrohliche Erkrankungen
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus

- 
- Einwilligungsunfähigkeit
  - Metall-Implantate im Körper (Herzschrittmacher, Medikamenten-Pumpen, Gelenkprothesen)
  - Tragen ferromagnetischer und nicht entfernbarer Schmuckstücke
  - Tätowierungen oder Kosmetika
  - Klaustrophobie
  - Abgebrochene oder Unvollständige MRT-Untersuchung
  - Alter unter 18 Jahre
  - Schwangerschaft
  - Fehlende Zustimmung zur Information über im Rahmen der Untersuchung erhobene Zufallsbefunde.

### 2.1.3 Statistische Daten der Patientengruppe

Insgesamt wurden 21 Patienten im Rahmen des Studienprotokolls rekrutiert (weiblich n=12, männlich n=9). Davon mussten allerdings 6 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden (n=4 wegen unvollständiger MRT-Untersuchungen, n=1 wegen Tätowierungen und n=1 wegen Schmerzfreiheit nach Behandlung); für einen weiteren Patienten konnte keine passende Kontrollperson rekrutiert werden. Es wurden schließlich 14 Patienten untersucht, die allen Kriterien entsprachen und bei denen vollständige Untersuchungen durchgeführt werden konnten (weiblich n=8, männlich n=6). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Spanne: 41 bis 73 Jahre) und die durchschnittliche Schmerzdauer betrug 10 Jahre (Spanne: 1 bis 30 Jahre). 5 von 14 Patienten waren frustriert am unteren Rücken operiert worden und litten weiterhin unter chronischen Rückenschmerzen (*failed back surgery syndrome*, FBSS). Bis auf einen Patienten sind alle untersuchten Patienten Rechtshänder.

### 2.1.4 Kontrollkollektiv

Als Kontrollgruppe wurden 14, in Bezug auf Alter und Geschlecht den Patienten zugeordnete, Kontrollpersonen rekrutiert. Die Rekrutierung des Kontrollpersonenkollektivs erfolgte sowohl aus dem Probandenkollektiv des Life and Brain Center Bonn als auch durch öffentliche Aushänge. Die Aufklärung der Kontrollpersonen erfolgte analog zur Patientengruppe. Insgesamt wurden bei 14 Probanden (weiblich n=8, männlich n=6) die Untersuchungen vollständig durchgeführt. Alle Kontrollpersonen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung schmerzfrei. Alle Kontrollpersonen bis auf eine Ausnahme sind Rechtshänder.

ID	Gruppe	Geschlecht	Alter	Körpergewicht (kg)	Schmerzdauer (Jahre)
1-001	CLBP	W	65	85	1
1-002	CLBP	M	49	120	6
1-003	CLBP	M	49	79	25
1-005	CLBP	W	47	94	7
1-007	CLBP+FBSS	W	56	63	5
1-008	CLBP+FBSS	W	50	73	10
1-009	Proband	M	70	63	0
1-011	CLBP	W	41	73	1
1-014	CLBP+FBSS	M	62	85	3
1-015	CLBP+FBSS	W	41	80	1,5
1-016	CLBP	W	69	87	25
1-017	CLBP+FBSS	M	42	70	8
1-019	Proband	M	42	80	0
1-020	CLBP	M	60	79	20
1-024	Proband	W	49	77	0
1-025	CLBP	W	49	70	3
1-027	Proband	W	48	55	0
1-028	Proband	W	51	80	0

<b>1-029</b>	Proband	W	64	106	0
<b>1-030</b>	Proband	W	56	70	0
<b>1-031</b>	Proband	W	40	83	0
<b>1-032</b>	Proband	M	58	101	0
<b>1-033</b>	Proband	M	49	64	0
<b>1-034</b>	Proband	M	58	75	0
<b>1-035</b>	Proband	M	43	82	0
<b>1-036</b>	Proband	W	45	54	0
<b>1-037</b>	Proband	W	64	57	0
<b>1-038</b>	CLBP	M	73	88	30

M=männlich

CLBP=chronic low back pain nach IASP-Kriterien

W=weiblich

FBSS= failed back surgery syndrome

Tabelle 2: Zusammensetzung des Patienten- und Kontrollpersonenkollektivs

## 2.2 Fragebögen

### Numerische Ratingskala – NRS

Quelle: de Conno F., Caraceni A., Gamba A., Mariani L., Abbattista A., Brunelli C (1994). Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. Pain, 1994; 57: 161-166

**Oswestry Disability Questionnaire – ODQ**

Deutsche Version Oswestry Disability Questionnaire 2.1: A. Mannion, A. Junge, J.C.T. Fairbank, J. Dvorak, D. Grob

Quelle: Mannion A.F., Junge A., Fairbank J.C., Dvorak J., Grob D. (2006). Development of a German version of the Oswestry Disability Index. Part 1: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. Eur Spine J, 2006; 15:55-65.

**Schmerzempfindungsskala - SES**

Edgar Geissner: Die Schmerzempfindungsskala (SES)

Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1996

**Beck Depressions-Inventar - BDI-II**

Deutschen Version: M. Hautzinger, F. Keller, Ch. Kühner: Beck Depressions-Inventar Revision (BDI-II)

2. Auflage Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt am Main, 2009

**Beck Angst-Inventar – BAI**

Deutsche Version: J. Margraf, A. Ehlers

Harcourt Test Service GmbH, Frankfurt am Main, 2007

**NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und McCrae (NEO-FFI)**

Deutsche Version: P. Borkenau, F. Ostendorf:

Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, MA, Amsterdam, Kopenhagen, 2008

### **2.3 Geräte**

Alle Messungen wurden mit einem 3 Tesla MRT Scanner (Magnetom Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer Standard 8-Kanal-Spule durchgeführt. Für die  $T_1$ -gewichteten Bilder wurde eine 3D MP-RAGE Spinecho-Sequenz mit 160 Bildern verwendet (TR=1300 ms, TI=650 ms, TE=3.97 ms, Auflösung 1.0x1.0x1.0 mm, flip angle 10°).

## **3 Methoden**

### **3.1 Untersuchungskollektiv**

Die Patienten wurden nach einer standardisierten Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung (s. o.) in die im Rahmen dieser Studie verwendeten Fragebögen eingewiesen und diese den Patienten ausgehändigt. Es fanden folgende Fragebögen Verwendung: Numerische Ratingskala (NRS), Oswestry Disability Questionnaire (ODQ Version 2.1), Schmerzempfindungsskala (SES), Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), Beck-Angst-Inventar (BAI) und NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI).

### **3.2 Fragebögen**

#### **3.2.1 Numerische Ratingskala – NRS**

Die numerische Ratingskala (NRS) ist ein häufig eingesetztes Instrument, um die Schmerzintensität zu erfassen (Hilfiker, 2008). Sie besteht aus einer Bewertungsskala, in der elf Zahlen (0 bis 10) angegeben sind. Die Zahl 0 entspricht der Aussage „kein Schmerz“ und die Zahl 10 der Aussage „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Der Patient wird aufgefordert die entsprechende Zahl, die seinen Schmerzzustand am besten wiedergibt, anzukreuzen. In der vorliegenden Studie sollten die CLBP-Patienten sowohl die momentane Schmerzstärke als auch die durchschnittliche Schmerzstärke der letzten vier Wochen angeben.

Die NRS ist in der Wissenschaft als Instrument zur Beurteilung der Schmerzintensität anerkannt und liefert zuverlässige und aussagekräftige Ergebnisse (Schumacher und Brähler, 2000). Da die NRS nur die Schmerzintensität misst, sollten bei chronischen Schmerzpatienten weitere Instrumente eingesetzt werden, die auch die anderen Dimensionen des Schmerzes erfassen (Hilfiker, 2008).

### 3.2.2 Oswestry Disability Questionnaire – ODQ

Der Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) ist ein etabliertes Instrument, um den Schmerz- und Funktionsstatus von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu erfassen (Tal, 2009). Er dient dazu, die Behinderungen, die ein Patient aufgrund von Rückenschmerzen erlebt, zu dokumentieren und das alltagsrelevante Beschwerdeausmaß zu messen (Mannion et al., 2006). Der 1980 publizierte Fragebogen (Fairbank et al., 1980) liegt seit 2006 in der deutschen Übersetzung vor (Mannion et al., 2006). Er besteht aus zehn Fragen zu unterschiedlichen Funktionsgebieten: Schmerzintensität, Körperpflege, Heben, Laufen, Sitzen, Stehen, Schlafen, sexuelle Aktivität, Gesellschaftsleben und Reisen. Für jede der zehn Fragen gibt es sechs Antwortmöglichkeiten für den Patienten, die bei der Auswertung mit 0 bis 5 Punkten (0=keine Einschränkung; 5=maximale Einschränkung) bewertet werden (Mannion et al., 2006). Anschließend wird der prozentuale Wert der erreichten Punkte in Abhängigkeit von der maximal möglichen Punktzahl errechnet

Die 2006 veröffentlichte Version wurde in Deutschland validiert und zeigte eine zufriedenstellende Validität und Reliabilität (Osthus et al., 2006).

### 3.2.3 Schmerzempfindungsskala (SES)

Mit Hilfe der Schmerzempfindungsskala (SES) kann der subjektiv erlebte Schmerz hinsichtlich Affektivität (Leidensaspekt) und verschiedener sensorischer Charakteristika erfasst werden (Geissner, 1995). Die SES bietet die Möglichkeit, Schmerzen in drei verschiedenen zeitlichen Bezugsrahmen zu erfassen (a: in der letzten Zeit (ca. 3 Monate); b: in den letzten Tagen; c: in diesem Moment). In dieser Studie wurde der zeitliche Rahmen „in der letzten Zeit“ verwendet. Die SES besteht aus einem Fragebogen mit 24 Aussagen (Items), die jede einen Schmerzdeskriptor (schmerzbeschreibendes Adjektiv) thematisiert. Die Patienten beantworten in vier verfügbaren Abstufungen („trifft genau zu“ bis „trifft nicht zu“), inwiefern die Schmerzcharakteristik auf sie zutrifft. Den Abstufungen sind Zahlenwerte von 1 bis 4 (4= trifft genau zu) zugeordnet.

Die Items der SES sind zwei Globaldimensionen des Schmerzes zugeordnet, für die zwei unterschiedliche Messwerte ermittelt werden: Teil A (14 Items) umfasst die „affektiven“ Anteile (SES-affektiv), Teil B (10 Items) umfasst die „sensorischen“ Anteile (SES-sensorisch). Die Auswertung geschieht in der Addition der angekreuzten Zahlenwerte, separat für Teil A und Teil B. Die erhaltenen Werte sind Rohwerte und stellen eine Quantifizierung des Schmerzempfindens dar. Sie können mithilfe des SES-Manuals

(Geissner, 1996) in „Standardwerte“ (T-Werte) übertragen werden. Dies ermöglicht eine Einordnung der konkreten Patientenuntersuchung im Vergleich zu einer großen Referenzstichprobe (N=1048), die im Zuge der Testentwicklung untersucht wurde und einer geographisch, sozioökonomisch und altersbezogen breit gestreuten sowie nach Geschlecht annähernd gleich verteilten Population mit unterschiedlichen Diagnosen und/oder Schmerzlokalisationen entspricht (Geissner, 1995). Die „Standardwerte“ sind bei einem Mittelwert von T=50 mit der Standardabweichung von 10 normalverteilt. Somit kann bei der Interpretation der Messwerte beurteilt werden, ob sie z. B. einer „hohen“ oder „geringen“ Ausprägung entsprechen (20-29: weit unterdurchschnittlich; 30-39: unterdurchschnittlich; 40-60: durchschnittlich; 61-70 überdurchschnittlich; 71-80: weit überdurchschnittlich).

Faktorielle, konvergente und diskriminative Validität gelten als gegeben. Die Skala erwies sich ferner in experimentellen Studien als hinreichend sensibel. Darüber hinaus erwies sich die SES als veränderungssensitiv bei der Analyse von Schmerzverläufen, z.B. beim postoperativen Schmerz (Geissner, 1995 und Geissner, 1996).

### **3.2.4 Beck Depressions-Inventar (Revision) – BDI-II**

Das Beck Depressions-Inventar (Beck et al., 1961) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 21 Fragen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen (Hautzinger et al., 2009). Die verbindliche deutsche Übersetzung des BDI besteht seit 1994 (Hautzinger et al., 1994). Nach sprachlicher Überarbeitung und Ergänzung durch den zeitlichen Bezugszeitraum auf die heute üblichen Diagnosemerkmale (2 Wochen-Kriterium nach DSM IV) für depressive Episoden, existiert seit 1996 eine revidierte Form, das BDI-II (Beck et al., 1996). Die 21 Items des BDI-II und die dazugehörigen Antworten beruhen auf klinischen Symptombeschreibungen der Depression (Beck et al., 1961; Hautzinger et al., 1994). Der Fragebogen wird durch die einfache Addition der angekreuzten Aussagen ausgewertet. Jedes Item wird mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Bei der Interpretation des BDI-II existieren folgende Schwellenwerte: 0-8: keine Depression; 9-13: minimale Depression; 14-19: milde Depression; 20-28: mittelschwere Depression; 29-63: schwere Depression (Beck et al., 1996; Hautzinger et al., 2009).

Die bislang durchgeführten nationalen und internationalen Studien bescheinigen dem BDI-II eine gute Reliabilität, sowie eine gute konvergente, diskriminative und faktorielle Validität (Hautzinger et al., 2009)

### 3.2.5 Beck Angst-Inventar – BAI

Angst ist eine Emotion mit einem komplexen Reaktionsmuster, das auf mindestens drei Ebenen (subjektiv, motorisch und physiologisch) erfasst werden kann (Margraf und Becker, 1996). Das Beck Angst-Inventar (BAI) (Beck et al., 1988) ist ein international gebräuchliches Messinstrument für klinische Ängste (Margraf und Ehlers, 2007). Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 21 deskriptiven Aussagen zu Angstsymptomen zur Beurteilung der Schwere von klinischer Angst bei Erwachsenen und Jugendlichen (Margraf und Ehlers, 2007).

Die 21 Items des BAI werden von den Patienten auf einer vier-stufigen Skala hinsichtlich der Schwere des Auftretens in den letzten sieben Tagen bewertet (0: „überhaupt nicht“; 1: „wenig; es stört mich nicht sehr“; 2: „mittel; es war unangenehm, aber ich konnte es aushalten“; 3: „stark; ich konnte es kaum aushalten“) (Margraf und Ehlers, 2007). 13 Items erfassen physiologische Symptome, 5 messen kognitive Aspekte der Angst und drei Items beziehen sich sowohl auf somatische als auch auf kognitive Symptome (Margraf und Ehlers, 2007). Für jedes Item werden in der Auswertung 0-3 Punkte vergeben. Der „BAI-Summenwert“ wird als Summe der 21 Items errechnet (zwischen 0-63) und ist ein Maß für die subjektiv empfundene Ängstlichkeit (Margraf und Ehlers, 2007). Die Interpretation des Summenwertes erfolgt in dieser Studie nach den Richtlinien der Originalfassung: 0-7: minimale Angst; 8-15: milde Angst; 16-25: moderate Angst; 26-63: klinische relevante Angst (Margraf und Ehlers, 2007).

Die Entwickler des BAI legten besonderen Wert auf eine möglichst gute Differenzierung von Angst und Depression, da beides häufig koexistent ist. (Margraf und Ehlers, 2007). Somit erfasst das BAI Angstsymptome, die möglichst wenig mit den Symptomen einer Depression gemeinsam haben (Margraf und Ehlers, 2007). Eine gute Differenzierung zwischen Angst und Depression gelingt mit der Kombination der Fragebögen BAI und BDI-II (Hautzinger et al., 2009; Margraf und Ehlers, 2007).

Die deutschsprachige Version des BAI wurde in diversen Studien auf ihre Reliabilität und Validität zur Messung klinischer Angst sowie auf Differenzierungsfähigkeit gegenüber Depressivität geprüft und zeigte eine gute konvergente und divergente Validität. Insgesamt kann die Validität des deutschsprachigen BAI als gesichert gelten (Margraf und Ehlers, 2007).

### 3.2.6 NEO Fünf-Faktoren-Inventar - NEO-FFI

Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI, Costa und McCrae, 1989) ist ein faktorenanalytisch konstruiertes Fragebogenverfahren, welches der Erfassung individueller Merkmalsausprägungen in den Bereichen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit dient (Borkenau und Ostendorf, 2008). Der Fragebogen gründet auf dem Fünf-Faktoren Modell oder auch „Big Five“ - Modell der Persönlichkeitspsychologie, wonach diese fünf Persönlichkeitsdimensionen als die Säulen der individuellen Persönlichkeit eines Individuums angesehen werden. Im Fragebogen werden diese fünf Dimensionen anhand von 60 Aussagen erfasst, die von den Patienten fünfstufig - je nach Grad der Zustimmung - bewertet werden („starke Ablehnung“, „Ablehnung“, „Neutral“, „Zustimmung“, „Starke Zustimmung“) (Borkenau und Ostendorf, 2008). Der Fragebogen wird mit Hilfe von Schablonen ausgewertet. Jede Aussage wird einer der fünf Persönlichkeitsdimensionen zugeordnet und die Antwortoptionen mit Ziffern von 0-4 (4= „stark ausgeprägt“) bewertet. Für die Analyse sind zunächst alle Ziffern der Schablone derselben Skala zusammenzuzählen, dies ergibt den „Summenwert“. Dieser wird durch die Anzahl der beantworteten Items pro Skala dividiert, um den Mittelwert zu erhalten. Den „Testwert“ erhält man durch Multiplikation des Mittelwertes mit 4. Auf diese Testwerte beziehen sich alle Angaben in den Normtabellen im Manual, mit denen die Ausprägung der Dimension bewertet werden kann (Borkenau und Ostendorf, 2008).

Die Autoren des Manuals geben gute Retest-Reliabilitäten an; die Konstruktvalidität wurde mehrfach überprüft und stellte sich als zufriedenstellend heraus (Borkenau und Ostendorf, 2008).

### 3.3 Statistik

Die Daten der Anamneseerhebung sowie die Ergebnisse der Fragebogenanalyse wurden zunächst in Excel-Tabellen (Microsoft Office Excel, 2007) zusammengefasst. Aus den Werten wurde der arithmetische Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) und das 95%-Konfidenzintervall (95% KI) berechnet. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package of the Social Sciences). Zum Vergleich der Mittelwerte untereinander wurde ein zweiseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p=0.05$  durchgeführt.

## 3.4 MRT-Bildgebung

### 3.4.1 Grundlagen

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) ist ein automatisiertes und objektives Verfahren, dem die voxelweise Analyse der grauen (oder weißen) Substanz (GM/WM) in  $T_1$ -gewichteten MRT-Datensätzen zugrunde liegt. Sie beruht auf der Normalisierung der Individualgehirne auf ein Template-Gehirn in einem normalisierten Standardraum, was schließlich die Auswertung von bestehenden residuellen Unterschieden in der Gewebzusammensetzung ermöglicht. Als ein solcher Standardraum wird unter Anderem das Koordinatensystem des „Montreal Neurological Institute“ (MNI) genutzt, welches durch die arithmetische Mittelung mehrerer hundert Individualgehirne definiert wurde (Brett et al., 2002). Es handelt sich um eine hocheffiziente Untersuchung, um Unterschiede der lokalen Architektur der Hirnstruktur zwischen zwei Gruppen zu detektieren.

Mit diesem Verfahren kann sowohl die graue (GM) und weiße Substanz (WM) des Gehirns als auch die zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) untersucht werden. Die Voraussetzung für eine VBM-Analyse ist ein Strukturdatensatz des Gehirns mit hohem Kontrast zwischen den verschiedenen Gewebstypen (z. B. ein  $T_1$ -MPRage Datensatz). Dieser wird im ersten Schritt der Analyse auf einen Referenzdatensatz „normalisiert“, was einer affinen und nichtlinearen Registrierung entspricht. Im nächsten Schritt wird der Datensatz in die drei oben genannten Gewebklassen segmentiert, bevor dann eine Glättung (smoothing) unter Verwendung eines Gauß'schen Kerns erfolgt, so dass der Wert eines Voxels dem gewichteten Mittelwert seiner umgebenden Voxel entspricht. Nachdem diese Schritte für jeden zu untersuchenden Probanden wiederholt wurden kann aus den Segmentierungsmasken eine statistische Karte erstellt werden. So können innerhalb von Gruppenstudien die gefilterten Datensätze als Eingangsdaten für voxelweise statistische Verfahren genutzt werden (Ashburner and Friston, 2000).

Zusätzlich kann man die gewonnen Karten der Gewebsverteilung jedes Patienten mit Hilfe der Jacobi-Determinante modulieren. So kann man, durch den Vergleich der Volumenverhältnisse der Umgebung eines Voxels im Referenzgehirn zu der korrespondierenden Umgebung im nicht-deformierten individuellen Gehirn, eine lokale Volumenveränderung detektieren und somit können in der Auswertung lokale Architekturunterschiede der einzelnen Gehirne berücksichtigt werden. Die auf diese Weise modulierten Voxelwerte werden als Volumenwerte interpretiert, die unmodulierten hingegen als Konzentrationen (Ashburner and Friston, 2000; Good et al., 2001).

Vorteil der voxelbasierten Morphometrie ist, dass a priori keine Festlegung auf eine bestimmte Hirnregion als „region of interest“ (ROI) erfolgen muss. So kann unvoreingenommen das

komplette Gehirn untersucht werden und Unterschiede in der grauen Substanz können detektiert werden (nach Pieperhoff et al., 2007; Ashburner und Friston, 2000).

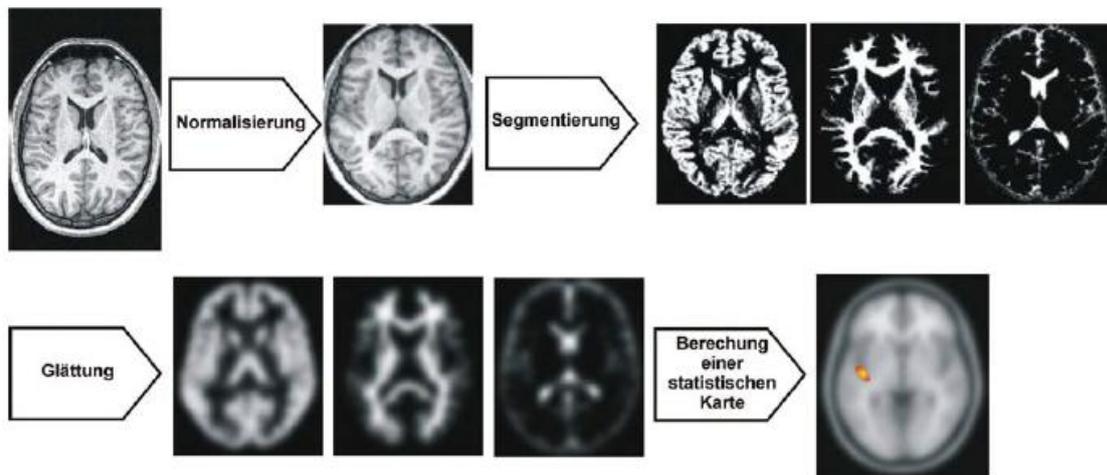


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung eines Schemas für die voxelbasierte Morphometrie. (aus Pieperhoff et al., 2007)

### 3.4.2 VBM- Datenanalyse

Alle Bilder wurden zur Bearbeitung auf eine Linux-Arbeitsstation transferiert. Die strukturellen Aufnahmen aller Patienten und Probanden wurden von einem neuroradiologisch erfahrenen Facharzt für Neurologie auf pathologische Befunde untersucht.

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM8 Toolbox, download von: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/>) wurde mit Hilfe des SPM8 Packets (Statistical Parametric Mapping Package; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; erhältlich online unter: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) durchgeführt und auf Matlab 7.9 (Mathworks, Sherborn, MA, USA) ausgeführt. Einige Bildvorverarbeitungsschritte unter Berücksichtigung von default-Parametern (bias-Regulierung 0.0001 und bias cutoff FWHM 30 mm) wurden mit VBM8 durchgeführt. Bei jedem T<sub>1</sub>-gewichteten strukturellen Bild wurde das Rauschen mit Hilfe eines räumlich adaptiven non-local mean filter (NLM) reduziert, die Intensität mit einem adaptiven Maximum-A-Posterior Verfahren (MAP) korrigiert, räumlich normalisiert mit einer Gewebe-Wahrscheinlichkeitskarte (TPM) und segmentiert in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) mit Hilfe einer gemischten MAP-Segmentierung und einer partiellen Volumen Schätzung (PVE). Des Weiteren wurden die Bilder mit einem Markow Random Field model bearbeitet, um nicht korrekt zugeordnete Voxel zu eliminieren. Da mit einem maßgeschneiderten DARTEL-Template (Diffeomorphic

Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra), einem Algorithmus zur schnellen diffeomorphischen Registrierung (Ashburner, 2007), bei VBM-Untersuchungen eine bessere Übereinstimmung zwischen Template und Studienkollektiv erreicht werden kann, wurde ein individuelles studienspezifisches DARTEL-Template für das gesamte Kollektiv mit Hilfe der affinen und DARTEL-verzogenen GM unter Verwendung einer 12-parametrischen affinen Transformation innerhalb der DARTEL-Toolbox generiert. Jedes GM-Segment wurde in ein maßgeschneidertes DARTEL-Template verwandelt, welches sich im stereotaktischen Standardraum des Montreal Neurological Institute (MNI) befand. Alle Segmente wurden nicht-linear moduliert, um die aktuellen GM-Werte der individuellen Gehirne zu bewahren (Ashburner, 2007). Letztendlich wurden die modulierten GM-Segmente in einer isotropischen Voxelgröße von  $1 \text{ mm}^3$  mit einem 3-dimensionalen Gauß'schen Filter von 8 mm FWHM geglättet um eine bessere Normalverteilung des Gesamtdatensatzes zu erreichen, da dies die Validität der nachfolgenden parametrischen Tests erhöht. Die geglätteten GM-Segmente wurden einer voxelweisen multiplen Regressions-Analyse (basierend auf dem generalisierten linearen Modell: GLM) zugeführt, um Unterschiede der regionalen grauen Substanz (rGMV) zu untersuchen. Ein Schwellenwert von  $p < 0.001$  mit einem Ausmaß von 100 Voxel wurde verwendet. Anatomische Regionen wurden mit Hilfe des Wake Forest University (WFU) Pick Atlas (Maldjian et al., 2003) identifiziert. Die neurosynth-Datenbank wurde zur Diskussion der gefundenen Ergebnisse genutzt ([www.neurosynth.org](http://www.neurosynth.org); Yarkoni et al., 2012). Die Volumen der gesamten Grauen Substanz (gGMV) wurden mit der VBM8 Option exportiert.

Folgende Korrelationsanalysen wurden mittels SPM8 durchgeführt: a) Summenwert des BDI-II; b) BAI; c) SES-affektiv; d) SES-sensorisch; e) Zahlenwert der Numerischen Ratingskala (NRS); f) Dimension „Neurotizismus“ der NEO-FFI Fragebogenanalyse. Diese Analysen wurden auf Ganzhirnebene und teilweise in einer Region-of-Interest Analyse in Regionen durchgeführt, welche einen Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe aufwiesen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische und psychometrische Daten

Die Auswertung der numerischen Ratingskala (NRS), bei der die Schmerzintensität während der 4 Wochen vor der Untersuchung abgefragt wurde, ergab Werte von 4-10 (MW: 7.6; SD: 2.07).

Das subjektive Schmerzerleben der Patienten wurde mit Hilfe der Schmerzempfindungsskala (SES, Geissner et al. 1995) untersucht. Es wurden Durchschnittswerte von 38 (affektiver Schmerz) und 22 (sensorischer Schmerz) ermittelt. Beide Werte entsprechen bei dem Vergleich mit der von Geissner (1996) ermittelten Referenzstichprobe von Schmerzpatienten (N=1048) einem T-Wert von 55, was einer durchschnittlichen Schmerzausprägung entspricht. In der individuellen Patientenanalyse zeigen bezogen auf den affektiven Schmerzcharakter (Teil A, SES-affektiv) 12 unserer Patienten durchschnittliche Schmerzen, 1 Patient unterdurchschnittlichen und 1 Patient überdurchschnittlichen Schmerz. In Hinblick auf den sensorischen Schmerzcharakter (Teil B, SES-sensorisch) zeigten 10 Patienten durchschnittlichen Schmerz und 4 Patienten überdurchschnittlichen Schmerz.

Der Oswestry Disability Questionnaire (ODQ), der die durch Rückenschmerzen empfundenen individuellen Einschränkungen der CLBP-Patienten erfasst, zeigte Werte in einer Spanne von 20 bis 84 (MW: 48; SD: 17).

Die Analyse des NEO-FFI Fragenbogens (Costa und McCrae, 1992) ergab einen signifikant höheren Wert für „Neurotizismus“ ( $p < 0.001$ ; Differenz der Mittelwerte: -11.786%, 95%KI: [-16.6; -7]) und einen signifikant erniedrigten Wert für „Offenheit für neue Erfahrungen“ ( $p = 0.029$ ; Differenz der Mittelwerte: 4.857, 95%KI: [0.55; 9.12]) bei dem CLBP-Patientenkollektiv im Vergleich zur schmerzfreien Kontrollgruppe. Für die Einheiten „Extraversion“, „Verträglichkeit“ und „Gewissenhaftigkeit“ konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Bei der Auswertung des Beck Depressions Inventar (BDI-II) zeigten die untersuchten CLBP-Patienten signifikant höhere Depressionswerte (MW: 19.86; SD: 15.25) als die gesunden Probanden (MW: 1.71; SD: 2.02) ( $p < 0,001$ ; Differenz der Mittelwerte: -18.14, 95%KI: [-26.6; -9.7]). Nach der Klassifikation von Hautzinger et al. (2009) (0-8: keine Depression; 9-13 minimale Depression; 14-19 milde Depression; 20-28: moderate Depression; und 29-63 schwere Depression) zeigten 5 CLBP-Patienten keine Depression, 1 Patient eine minimale Depression, 2 Patienten milde Depression, 3 Patienten moderate Depression und 3

Patienten litten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer schweren Depression. Im Gegensatz dazu zeigten alle 14 Probanden keine Depression.

Bei der Auswertung des Beck Angst Inventar (BAI) konnte nachgewiesen werden, dass CLBP-Patienten signifikant höhere Angst-Werte zeigen (MW: 22.71; SD: 11.03) als die Probanden (MW: 1.57; SD: 1.67). Nach der Klassifikation von Margraf und Ehlers (2007; 0-7: minimale Angst; 8-15: milde Angst; 16-25: moderate Angst; 26-63: schwere Angst) zeigten 2 CLBP-Patienten minimale Angst, 7 moderate Angst und 5 schwere Angst. Die 14 Probanden zeigten ausschließlich minimale Angst.

		Gruppe	MW	SD	p-Wert
BDII-II		Patienten	19.86	15.25	<0.001
		Kontrollen	1.71	2.02	
BAI		Patienten	22.71	11.03	<0.001
		Kontrollen	1.57	1.67	
NEO- FFI	Neurotizismus	Patienten	24.14	7.36	<0.001
		Kontrollen	12.35	4.67	
	Offenheit für neue Erfahrungen	Patienten	28.07	6.04	0.029
		Kontrollen	32.93	5.00	
	Extraversion	Patienten	26.21	7.40	0.51
		Kontrollen	27.79	4.71	
	Verträglichkeit	Patienten	30.00	6.52	0.26
		Kontrollen	32.36	4.09	
	Gewissenhaftigkeit	Patienten	34.79	7.39	0.61
		Kontrollen	33.57	4.55	

Tabelle 3: Ergebnisse der psychometrischen Fragebogenanalyse der CLBP-Patienten und Kontrollpersonen

## 4.2 Ergebnisse der Morphometrie

Das Gesamtvolumen der grauen Substanz (gGMV) des Probandenkollektivs betrug  $600 \pm 55 \text{ cm}^3$  und war in der Patientengruppe deutlich geringer mit  $553 \pm 74 \text{ cm}^3$  ( $T=1.901$ ;  $p < 0.05$ , 1-sided). Derselbe Effekt konnte ebenfalls beim Gesamtvolumen der weißen Substanz (gWMV), mit  $629 \pm 98 \text{ cm}^3$  im Vergleich zu  $568 \pm 74 \text{ cm}^3$  ( $T=1.847$ ;  $p < 0.05$ , 1-sided), festgestellt werden. Sowohl für die graue (gGMV) als auch die weiße (gWMV) Substanz konnte eine negative Korrelation von Hirnvolumen und Alter sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe beobachtet werden ( $R^2=0.256$  (Kontrollen);  $R^2=0.235$  (Patienten)).

Bei der Untersuchung der regionalen Hirnarchitektur konnte bei den CLBP-Patienten in verschiedenen Hirnarealen eine verminderte Dichte der grauen Substanz (im Vergleich zu den schmerzfreien Kontrollpersonen) nachgewiesen werden, unter Anderem, im mittleren Gyrus cinguli (MCC), dem Thalamus und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Abbildung 2 zeigt die graphische Auswertung der morphometrischen Analyse; die vollständigen Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4 aufgeführt

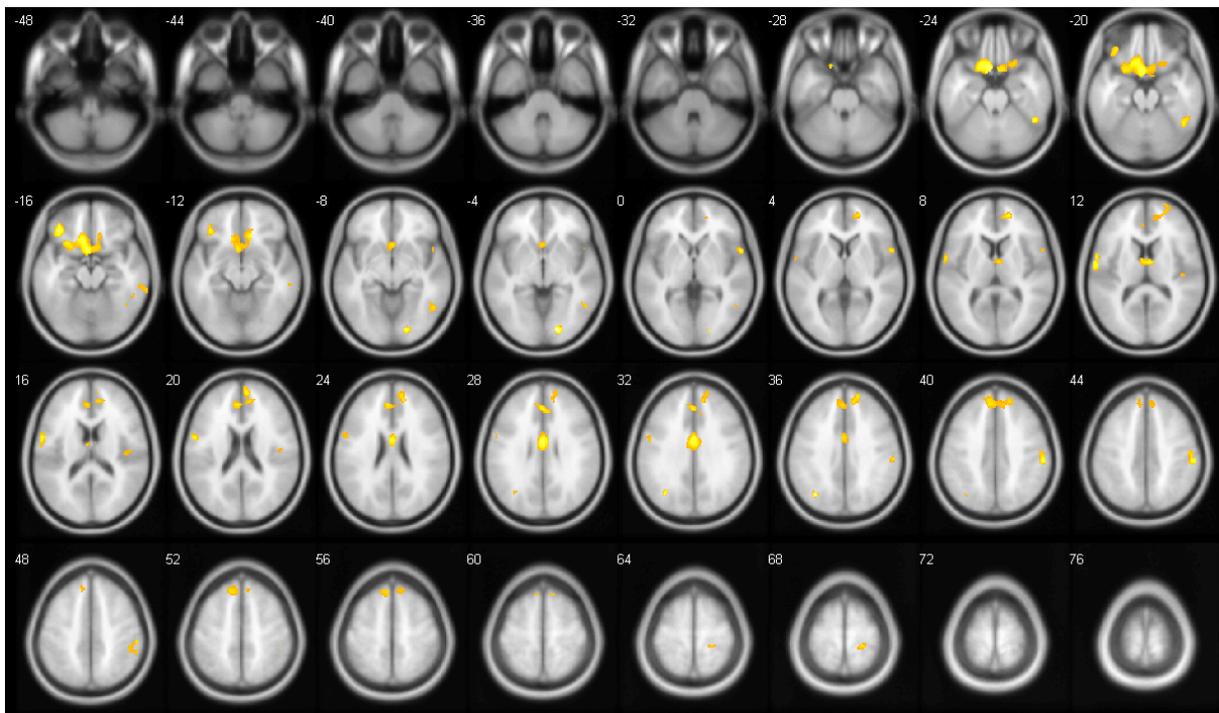


Abbildung 2: Unterschiede der Dichte der grauen Substanz zwischen CLBP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen projiziert auf transversal Bilder eines Standardgehirn-Templates (Schwellenwert:  $p < 0.001$ ; Ausmaß: 100 Voxel). Die Nummern korrespondieren zu MNI Koordinaten.

Kontrollen &gt; CLBP-Patienten

AAL	Brodmann Areal	Höchster T-Wert	Anzahl der Voxel	Peak Koordinaten (MNI)		
				X	Y	Z
Gyrus lingualis R	BA 17	6.66	182	16	-85	-4
Gyrus occipitalis L	BA 39	5.80	132	-34	-69	36
Gyrus orbitalis inferior L	BA 47	5.51	364	-37	33	-15
Gyrus rectus L	BA 25	5.50	2859	-7	13	-25
DLPFC R	BA 9	5.43	2373	18	52	9
Gyrus cinguli R	BA 24	5.37	775	0	-4	28
Gyrus supramarginalis R	BA 40	4.91	444	58	-27	40
Gyrus precentralis L	BA 6	4.87	542	-60	-7	13
Gyrus temporalis inferior R	BA 37	4.87	227	46	-51	-22
Thalamus R		4.67	259	4	-4	12
Rolandische Operculum R	BA 22	4.49	154	57	9	1
Gyrus postcentralis R	BA 3	4.16	111	21	-34	67
Gyrus temporalis inferior R	BA 19	4.06	120	51	-58	-6
Gyrus frontalis medialis superior R	BA 8	3.97	124	12	31	58
Gyrus temporalis inferior	BA 21	3.91	120	63	-36	-15
Rolandisches Operculum R	BA 13	3.90	125	46	-12	22

AAL: Anatomical automated labeling

R: rechts; L: links

DLPFC: Dorsolateraler präfrontaler Kortex

MNI: Montreal Neurological Institut

BA: Brodmann Area

Tabelle 4: Unterschiede der Dichte der grauen Substanz zwischen CLBP-Patienten und Kontrollen

---

### 4.3 Ergebnisse der Korrelationsanalysen

Diejenigen Hirnregionen, bei denen eine verminderte Dichte der grauen Substanz bei den Schmerzpatienten nachgewiesen wurde, wurden einer Korrelationsanalyse mit den Variablen Angst und Depressivität unterzogen, um die Möglichkeit, dass die Veränderungen der grauen Substanz durch diese Komorbiditäten beeinflusst werden, zu untersuchen. Die Variable Angst wurde mit Hilfe des BAI gemessen und die Variable Depression mit Hilfe des BDI-II. Innerhalb der Patientengruppe konnte keine signifikante Korrelation (für  $p < 0.001$ ) zwischen den Summenwerten des BAI und des BDI-II und den Veränderungen der grauen Substanz detektiert werden.

In einer Analyse des gesamten Gehirns konnte ebenfalls keine Korrelation von regionalen Dichteveränderungen der grauen Substanz und den Summenwerten des BDI-II gefunden werden. Bezüglich des BAI-Summenwertes wurde bei der Analyse des gesamten Gehirns in der Patientengruppe eine statistisch signifikante negative Korrelation in der Patientengruppe zur Dichte der grauen Substanz im Bereich des anterioren Gyrus cinguli sowie des linken Gyrus lingualis gefunden (siehe Tabelle 5). Bei Berücksichtigung der SES-affektiv wurde ebenfalls eine statistisch signifikante negative Korrelation mit der Dichte im Bereich des anterioren Gyrus cinguli gefunden (siehe Tabelle 6).

Keine Korrelation konnte in Bezug auf die SES-sensorisch, die Dimension „Neurotizismus“ der NEO-FFI Fragebogenanalyse sowie die Numerische Ratingskala (Schmerzintensität der letzten 4 Wochen) festgestellt werden.

Negative Korrelation mit dem BAI-Summenwert innerhalb des Patientenkollektivs

AAL	Brodmann Areal	Höchster T-Wert	Anzahl der Voxel	Peak Koordinaten (MNI)		
				X	Y	Z
Gyrus cinguli anterior	BA 32	5.97	267	1.5	24	-9
Gyrus lingualis L	BA 19	7.51	139	-21	-72	-4.5

Tabelle 5: Hirnareale mit negativer Korrelation mit dem BAI-Summenwert innerhalb des Patientenkollektivs

Negative Korrelation mit dem Summenwert des SES-affektiv innerhalb des Patientenkollektivs

AAL	Brodmann Areal	Höchster T-Wert	Anzahl der Voxel	Peak Koordinaten (MNI)		
				X	Y	Z
Gyrus temporalis inferior L	BA 20	6.54	274	-37.5	-6	-31.5
Gyrus fusiforme	BA 20	5.54	262	-43.5	-31.5	25.5
Gyrus cinguli anterior	BA 32	5.67	146	1.5	24	-12

Tabelle 6: Hirnareale mit negativer Korrelation mit dem Summenwert des SES-affektiv innerhalb des Patientenkollektivs

## 5 Diskussion

### 5.1 Interpretation der klinischen und psychometrischen Daten

Chronische Rückenschmerzen reduzieren die Lebensqualität und erhöhen das Risiko für Angst und Depressionen (Riley et al., 2001). Schon lange gibt es überzeugende Beweise dafür, dass Depressionen und chronische Schmerzen stark miteinander verknüpft sind und häufig als Komorbiditäten auftreten (Wesley et al., 1999; Wilson et al., 2001). Auf der einen Seite sind Depressionen als Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Rückenschmerzen bekannt (van Tulder, 2002; Sanders, 2000), auf der anderen Seite gehen chronische Schmerzsyndrome, wie CLBP, mit einer teils immensen Reduzierung der Lebensqualität einher, die ihrerseits das Auftreten einer Depression begünstigt (Magni et al., 1994). In beiden Fällen haben Depressionen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Intensität und die Persistenz chronischer Rückenschmerzen (Sanders, 2000).

Anhand des Oswestry Disability Index können die Behinderungen, die ein Patient aufgrund von Rückenschmerzen erlebt und das alltagsrelevante Beschwerdeausmaß nachvollzogen werden (Mannion et al., 2006). In unserem Patientenkollektiv zeigt sich hier eine weite Spanne von 20%igem bis maximal 84%igem Beschwerdeausmaß. Mit einem durchschnittlichen Wert von 48% kann von einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität ausgegangen werden. Legt man die von Fairbank 1980 vorgeschlagene Klassifikation zu Grunde, so liegt bei einem Mittelwert von 48% immerhin eine schwere Behinderung vor (Fairbank et al., 1980; Tal, 2009).

Die depressive Symptomatik der Patienten- und Kontrollgruppe wurde mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) erfasst. Dabei zeigten nur 5 von 14 CLBP-Patienten keine Anzeichen einer Depression, während mit 6 von 14 Patienten fast die Hälfte des Kollektivs eine moderate bis schwere depressive Symptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung aufwies. Keine der Kontrollpersonen zeigte eine depressive Symptomatik. Das signifikant gehäufte Auftreten von Depressivität im Patientenkollektiv ist insbesondere bemerkenswert, da vorbekannte psychiatrische Erkrankungen ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie waren; insofern befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung keiner der Patienten in einer qualifizierten psychologischen oder psychiatrischen Behandlung. So stimmen unsere Daten mit den bisherigen wissenschaftlichen Ergebnissen überein, dass depressive Symptome und Störungen häufiger bei Patienten mit chronischen Schmerzstörungen auftreten als in der Normalbevölkerung (von Korff et al., 1988).

Angst ist einer der ältesten Lebensschutzinstinkte, die grundsätzlich eine sinnvolle Reaktion mit hohem Überlebenswert darstellen (Margraf und Ehlers, 2007). Im Krankheitsfall gehen gesteigerte Ängste oder Ängstlichkeit allerdings oft mit einem hemmenden Effekt auf den Genesungsprozess einher (Sanders, 2000). Chronische Schmerzpatienten zeigen z.B. häufig eine inadäquate Reaktion auf Ängste (McCracken et al., 1992), die sich darin widerspiegelt, dass sie in übersteigter Erwartung des Schmerzes sind und sich auch deshalb in ihrer Bewegung und physischen Aktivität stark einschränken (McCracken et al., 1996). Chronische Rückenschmerzen haben eine starke Assoziation zu gesteigerter Ängstlichkeit (Chapman und Gavril, 1999). Wie bei Depressivität zeigt sich auch hier eine wechselseitige Beziehung zwischen den beiden Krankheitsbildern. Angst kann als Risikofaktor für das Auftreten chronischer Rückenschmerzen gesehen werden (Sanders et al., 2000; van Tulder, 2002) und andererseits tragen chronische Rückenschmerzen zur Entstehung übersteigter Ängste bei und beeinflussen die Intensität und Dauer der Schmerzen (Sanders, 2000). Von den in dieser Studie untersuchten 14 CLBP-Patienten zeigten 7 Patienten moderate Angst und weitere 5 Patienten schwere Angstsymptome, nur 2 der 14 CLBP-Patienten zeigten minimale Angst, wohingegen alle 14 Kontrollpersonen nur minimale Angst aufwiesen. Somit spiegelt unsere Studie die beschriebene Assoziation von Angst und chronischem Schmerz eindrucksvoll wider.

Als besonders ängstlich werden auch Persönlichkeiten beschrieben, die bei der NEO-FFI Fragebogenanalyse hohe Werte bei der Evaluation der Merkmalsausprägung „Neurotizismus“ erzielen. Der NEO-FFI ist ein Fragenbogen, der fünf Dimensionen der Persönlichkeit untersucht, die, nach Lehre der Persönlichkeitspsychologie, die Säulen der individuellen Persönlichkeit eines Individuums darstellen. Neurotizismus stellt einer dieser fünf Dimensionen dar, neben Offenheit für neue Erfahrungen, Verträglichkeit, Extraversion und Gewissenhaftigkeit. Nur die beiden Ersteren zeigen beim Vergleich unseres Patienten- und Kontrollpersonenkollektivs signifikante Unterschiede in ihrer Ausprägung. Das Patientenkollektiv zeigte dabei signifikant höhere Neurotizismuswerte und niedrigere Werte in der Dimension „Offenheit für neue Erfahrungen“ als die Kontrollpersonen.

Die Dimension „Offenheit für neue Erfahrungen“ zeichnet sich durch ein hohes Maß an Wissbegierigkeit und Kreativität aus. Individuen mit hohen Werten in diesem Bereich gelten als kulturell interessiert und zeigen eine hohe Wertschätzung für neue Erfahrungen (Borkenau und Ostendorf, 2008). Personen mit niedrigen Punktwerten neigen zu konventionellem Verhalten und konservativen Einstellungen ; sie ziehen Bekanntes und Bewährtes vor und ihre emotionalen Reaktionen sind eher gedämpft (Borkenau und Ostendorf, 2008).

Die Neurotizismusskala erfasst die individuellen Unterschiede in der emotionalen Stabilität und Labilität von Personen (Borkenau und Ostendorf, 2008). Der Kern der Dimension liegt in der Art und Weise, wie negative Emotionen erlebt werden. Patienten mit hohen Neurotizismuswerten neigen dazu nervös, traurig, unsicher, verlegen und wie bereits erwähnt, ängstlich zu sein (Borkenau und Ostendorf, 2008). Sie machen sich übersteigerte Sorgen um ihre Gesundheit, sind weniger in der Lage, ihre Bedürfnisse zu kontrollieren und auf Stresssituationen angemessen zu reagieren (Borkenau und Ostendorf, 2008). In Bezug auf Schmerzen kann Neurotizismus als Vulnerabilitätsfaktor verstanden werden, der mit einer verstärkten Hinwendung der Aufmerksamkeit auf den Schmerz und einer erhöhten subjektiven Einschätzung der Schmerzintensität assoziiert ist (Goubert et al., 2004). Ebenso neigen Patienten mit hohen Neurotizismuswerten zu einer verstärkten Katastrophisierungstendenz (Ashgari und Nicholas, 2006). Die affektiv-soziale Komponente der Schmerzwahrnehmung beschreibt Goubert als besonders beeinträchtigt bei Patienten mit hohen Neurotizismuswerten, sie scheinen Schmerz als besonders unangenehm wahrzunehmen (Goubert et al., 2004).

Depressivität, Angst und eine spezifische Persönlichkeitsstruktur begünstigen den Übergang akuter in chronische Schmerzzustände (Pincus et al., 2002); gleichzeitig weisen chronische Schmerzpatienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer dieser Komorbiditäten auf (Borsook et al., 2007). Welcher dieser beider Effekte bei unserem Patientenkollektiv zum Tragen kommt, kann letztendlich nicht abschliessend nachvollzogen werden. Unsere Ergebnisse bestätigen aber eindrucksvoll, dass die beschriebene Assoziation des chronischen lumbalen Rückenschmerzes mit den oben genannten Komorbiditäten einhergehen (Wilson et al., 2001; Wesley et al., 1999; Chapman und Gavrin, 1999). Die Ergebnisse unserer Analyse sind insbesondere vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass vorbekannte psychiatrische Erkrankungen Ausschlusskriterium für diese Studie waren; somit befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung keiner der Patienten in einer psychiatrischen oder psychologischen Behandlung. Dies unterstreicht die Bedeutung eines qualifizierten interdisziplinären diagnostischen und therapeutischen Ansatzes bei der Behandlung des chronischen Rückenschmerzes, der auch eine psychologische bzw. psychiatrische Mitbeurteilung einschließt, um dem individuellen Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

## 5.2 Interpretation der VBM-Ergebnisse

Die morphometrische Untersuchung im Rahmen dieser Studie ergab eine signifikante Volumenminderung der globalen grauen Hirnsubstanz (gGMV) bei der Patientengruppe im Vergleich zum schmerzfreien Kontrollpersonenkollektiv ( $553 \pm 74 \text{ cm}^3$  vs.  $600 \pm 55 \text{ cm}^3$ ). Unsere Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen vorangegangener morphometrischer Studien (Apkarian et al., 2004; Baliki et al., 2011;) während andere Untersucher keine Differenz der globalen Volumina der grauen Hirnsubstanz bei chronischem lumbalem Rückenschmerz nachweisen konnten (Schmidt-Wilcke et al., 2006). Interessanterweise konnte in einer Studie, die mittels VBM-Analyse, die Gehirne chronische Schmerzpatienten verschiedener Ätiologien (CLBP, CRPS, Kniegelenksarthrititis) untersuchte, nur bei CLBP-Patienten eine Verminderung der gGMV festgestellt werden (Baliki et al., 2011). Unsere Untersuchung zeigt eine durchschnittliche Volumenminderung der grauen Substanz um 7,8% bei den CLBP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, womit wir eine ähnliche Größenordnung einer Volumenminderung der grauen Substanz wie von Apkarian et al. (2004) berichtetet (5,4%) nachweisen. Die genaue Ursache diese Veränderung ist bisher nicht abschließend geklärt, da entsprechende histopathologische Untersuchungen nicht vorliegen. Während Apkarian et al. (2004) aufgrund von neurochemischen Untersuchungen (u. a. Grachev et al., 2000) von primär irreversiblen (s. h. neurodegenerativen) Prozessen der Atrophie ausgehen, findet aktuell die Hypothese, dass es sich um reversible Veränderungen der Hirnstruktur im Rahmen einer neuronalen Plastizität handelt, zunehmend Unterstützung; so konnte im Rahmen von longitudinalen Untersuchungen bei erfolgreicher Therapie von chronischen Schmerzsyndromen eine Reversibilität der strukturellen Veränderungen der Hirnarchitektur nachgewiesen werden (Rodriguez-Raecke et al., 2009; Rusheweyh et al., 2011; Seminowicz et al., 2011).

Bei der Untersuchung der regionalen Dichteunterschiede der grauen Substanz (rGMV) konnten wir in unserem Patientenkollektiv in mehreren spezifischen Hirnarealen, die potentiell eine Rolle bei der Schmerzmodulation und -kontrolle spielen, eine regional verminderte Dichte nachweisen, unter anderem im Bereich des Thalamus, des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und des mittleren Gyrus cinguli (MCC).

Lange Zeit galt der Thalamus als die zentrale Hirnregion in der Schmerzwahrnehmung (Head and Holmes, 1911). Mit der Beobachtung, dass Läsionen des Thalamus nicht mit kompletter Analgesie verbunden sind, kam man zu der Erkenntnis, dass der Thalamus zwar eine zentrale Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt, aber auch noch andere Hirnregionen bei dieser mitwirken (Kenshalo und Willis, 1991). Die unterschiedlichen Kerngebiete des Thalamus stellen bei der Verarbeitung sensorischer und affektiver Schmerzinhalte einen

wichtigen Mediator dar (Wiech et al., 2001). Während Afferenzen zur affektiven Schmerzwahrnehmung vor Allem über mediale Kerngebiete an den präfrontalen Kortex (PFC), den anterioren cingulären Kortex (ACC) und die Insel (IC) weitergeleitet werden, gelangen Signale zur sensorischen Schmerzwahrnehmung über laterale Kerngebiete in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1 und S2) sowie in die Insel (Wiech et al., 2001). Der Thalamus ist also ein wichtiger Filter in der Verarbeitung nozizeptiver Signale und deren Weiterleitung an den Kortex und thalamo-kortikale Prozesse scheinen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie chronischer Schmerzzustände zu spielen. Diese Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass es zu neurochemische Veränderungen im Thalamus von CLBP-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen kommt (Sidall et al., 2006). Basierend auf diesen Ergebnissen ist der Thalamus eine wichtige Zielregion für neurochirurgische Behandlungsalternativen, wie z.B. der tiefen Hirnstimulation, bei chronischen Schmerzzuständen (Levy et al., 2010). Die vorliegenden zentralnervös-bildgebenden Studien bei chronischem lumbalem Rückenschmerz unterstreichen die Rolle des Thalamus bei der Pathogenese des chronischen Rückenschmerzes. Apkarian et al. (2004) wiesen bei der Untersuchungen von CLBP-Patienten eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im rechten Thalamus nach, während Schmidt-Wilcke et al. (2006) eine signifikante Dichtezunahme im Bereich des Thalamus bei Patienten mit chronischen Rückenschmerz fand. In unserer Studie konnten wir das Ergebnis von Apkarian et al. (2004) reproduzieren; das von uns untersuchte CLBP-Kollektiv zeigt bei im Vergleich zum Kontrollkollektiv ebenfalls eine signifikante Dichteverminderung der grauen Substanz im Bereich des rechten Thalamus. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien sind nicht einfach zu interpretieren; womöglich spielen die differenten Ein- und Ausschlusskriterien eine Rolle, Schmidt-Wilcke et al. schlossen sämtliche Patienten mit Schmerzausstrahlung aus, während Apkarian et al. auch eine neuropathische Schmerzausstrahlung einschlossen. In unserer Studie haben wir Patienten mit pseudoradikulärer Schmerzausstrahlung in den Oberschenkel in die Studie ein-, und Patienten mit neuropathischer Schmerzausstrahlung ausgeschlossen. Zusammenfassend liefern die vorliegenden Studien überzeugende Hinweise auf die zentrale Rolle des Thalamus in der Pathophysiologie chronischer Schmerzzustände.

Bei der Untersuchung der zentralnervösen Pathophysiologie von chronischen Schmerzentitäten ist in jüngster Vergangenheit der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) zunehmend in den Focus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Der DLPFC ist Teil des präfrontalen Kortex (PFC), der wiederum den anterioren Teil des Frontallappens ausmacht. Der PFC wird in den dorsolateralen, dorsomedialen (DMPFC) und orbitofrontalen (OFC) Kortex unterteilt. Es bestehen enge Verbindungen mit den sensorischen Assoziationsarealen des Kortex, zudem werden vielfältige Verbindungen zum limbischen System und den

Basalganglien beschrieben. Der DLPFC spielt eine wichtige Rolle in der Schmerzwahrnehmung. Daten aus zentralnervös-bildgebenden Studien und Studien zur transkraniellen magnetischen Stimulation assoziieren den DLPFC mit Schmerzmodulation (Lorenz et al., 2003; Fierro et al., 2010), Placebo-Analgesie (Wager et al., 2004; Krummenacher et al., 2010) und Schmerz-Katastrophisierung (Seminowicz und Davis, 2006). In einer neurochemischen Studie von Grachev et al. (2000) konnte gezeigt werden, dass der neurochemische Metabolit N-Acetyl-Aspartat (NAA) im DLPFC bei chronischen Rückenschmerzpatienten signifikant vermindert ist. NAA ist ein neuronaler und axonaler Marker (Miller, 1991; Castillo et al., 1998), dessen Verminderung im Zusammenhang mit neuronalen Zellschädigungen oder Zelluntergang dokumentiert wurde (Salibi und Brown, 1998). Es lässt sich also vermuten, dass die Verminderung von NAA im DLPFC ein Zeichen für die kortikale Reorganisation bei chronischen Schmerzpatienten ist. Eine Verminderung der grauen Substanz des DLPFC konnte in mehreren bildgebenden VBM-Studien bei CLBP-Patienten nachgewiesen werden (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006; Ruscheweyh et al., 2011). Auch in unserer Studie konnten wir Dichteveränderungen im Bereich des DLPFC nachweisen; so war die Dichte der grauen Substanz des DLPFC bei chronischen Rückenschmerzpatienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant vermindert. Im Rahmen von longitudinalen Studien, die chronische Schmerzpatienten vor und nach erfolgreicher Therapie untersuchten, konnte eine Reversibilität der Veränderungen im DLPFC festgestellt werden (Seminowicz et al., 2011; Rodriguez-Raecke et al., 2009). Ruscheweyh et al. (2011) untersuchten ein Kollektiv chronischer Schmerzpatienten verschiedener Entitäten, die fortlaufend unter chronischen Schmerzen litten, sowie ein Kollektiv ehemaliger Schmerzpatienten, die seit mehr als 12 Monaten schmerzfrei waren. In Übereinstimmung mit den oben genannten Studien wiesen die Gehirne der chronischen Schmerzpatienten spezifische Dichteverminderungen im Bereich der grauen Substanz u. a. des DLPFC auf; bei den ehemaligen (nunmehr seit 12 Monaten schmerzfreien) Patienten konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden. (Ruscheweyh et al., 2011). Die vorliegenden Studien unterstreichen die wichtige Rolle des DLPFC in der Schmerzverarbeitung und -modulation und liefern zudem überzeugende Hinweise, dass bei erfolgreicher Behandlung der Schmerzentität die strukturellen und funktionellen Alterationen des zentralen Nervensystems reversibel sind.

Eine weitere Hirnregion, die bei unserem Patientenkollektiv eine signifikante Verminderung der grauen Substanz aufweist, ist der mittlere cinguläre Kortex (MCC). Der cinguläre Kortex gehört funktionell zum limbischen System und lässt sich in einen anterioren (ACC), mittleren (MCC) und posterioren (PCC) Bereich einteilen (Vogt, 2005). Der MCC hat reziproke Verbindungen zum präfrontalen Kortex sowie zu motorischen Arealen und wird mit Aufmerksamkeitsprozessen, kognitiven Funktionen und Schmerzverarbeitung in

Zusammenhang gebracht (Bush et al., 2000). In einer Studie, die ältere Patienten mit CLBP untersucht, wurde ebenfalls eine Verminderung der grauen Substanz des MCC beschrieben (Buckalew et al., 2008). Auch für andere chronische Schmerzentitäten, wie z.B. chronischen Kopfschmerz und Fibromyalgie, konnte ebenfalls eine Verminderung der grauen Substanz des MCC nachgewiesen werden (Schmidt-Wilcke et al., 2005; Kuchinad et al., 2007). Bei funktionellen Untersuchungen, in denen CLBP-Patienten bei Aufmerksamkeitsaufgaben deutlich schlechter als die Kontrollpersonen abschnitten, zeigte sich eine verminderte Funktion des MCC (Devinsky et al., 1995; Peyron et al., 1999). Des Weiteren geben hämodynamische Veränderungen im Rahmen von fMRT-Studien einen Hinweis darauf, dass der MCC auch bei akuten Schmerzen eine wichtige Rolle spielt (Peyron et al., 2000); seine verminderte Aktivität bei akuten Schmerzen wird als adaptiver kortikaler Mechanismus gewertet, der beim Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen eine Rolle spielt (Buckalew et al., 2008).

Die zunehmenden Einblicke in die strukturellen und funktionellen zentralnervösen Veränderungen bei chronischem Schmerz anhand zentralnervös-bildgebender Studien der vergangenen Jahre haben Hinweise geliefert, dass es kein einzelnes neuronales Schmerzzentrum gibt, sondern vielmehr ein Netzwerk diverser Hirnregionen, eine Schmerzmatrix, bestehend aus dem somatosensorischen Kortex (S1, S2) der Insel, dem limbischen System und dem assoziativen präfrontalen Kortex (PFC), die eine entscheidende Rolle bei der Schmerzwahrnehmung und –modulation spielt (Apkarian et al., 2005). Alle diese Regionen erhalten Signale verschiedener afferenter Schmerzbahnen und beeinflussen die Intensität und Qualität des Schmerzes als das Resultat nozizeptiver Impulse und deren antinozizeptiver Kontrolle und Modulation (Apkarian et al., 2005). Die exakten Mechanismen, die zur Entwicklung chronischer Schmerzen führen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt (May, 2008); zentralnervös-bildgebende Studien liefern aber Hinweise, welche Hirnareale bei chronischen Schmerzentitäten eine wichtige Rolle spielen. Es lässt sich für verschiedene chronische Schmerzentitäten (chronische Kopfschmerzen incl. Migräne, Reizdarmsyndrom, Fibromyalgie, CRPS, CLBP und Phantomschmerzen) überlappend ein Muster veränderter Hirnareale aufzeigen. Auch die im Rahmen dieser Studie nachgewiesenen regionalen Dichtevermindierungen der grauen Hirnsubstanz bei chronischem lumbalem Rückenschmerz passen zu der Hypothese einer sogenannten „brain signature“ von Hirnarealen, die eine entscheidende Rolle bei der Schmerzkontrolle und –modulation spielen (May, 2008).

### 5.3 Interpretation der Korrelationsanalysen

Angesichts der Assoziation des chronischen Rückenschmerzes mit Komorbiditäten wie Angst und Depressivität besteht die Frage, inwiefern die beschriebenen regionalen Dichteverminderungen bei der Patientengruppe durch die genannten Komorbiditäten beeinflusst sind. So sind beispielsweise Veränderungen des präfrontalen Kortex auch mit dem Vorhandensein depressiver Symptome assoziiert (Schweinhardt et al., 2008); es konnten Veränderungen des Hirnmetabolismus im Bereich des DLPFC bei depressiven Patienten nachgewiesen werden (Grachev et al., 2003), und postmortem durchgeführte histopathologische Studien an Gehirnen depressiver Patienten zeigten eine Verminderung der Größe und Dichte der Neuronen und Gliazellen im DLPFC (Rajkowska et al., 1999; 2000; 2001). Um zu prüfen, ob die im Rahmen dieser Studie beschriebenen regionalen Dichteverminderungen der grauen Substanz bei chronischem Rückenschmerz durch Depressivität beeinflusst sind, führten wir eine Korrelationsanalyse durch. Es konnte im Patientenkollektiv keine Korrelation zwischen der regionalen Dichte der grauen Substanz in den Hirnarealen, für die eine verminderte Dichte bei den Rückenschmerzpatienten nachgewiesen wurde, und dem Summenwert des BDI-II nachgewiesen werden; Auch für den BAI konnte keine Korrelation zwischen der regionalen Dichte der grauen Substanz in den Hirnarealen, für die eine verminderte Dichte bei den Rückenschmerzpatienten nachgewiesen wurde, und dem Summenwert nachgewiesen werden; somit erscheint ein wesentlicher Einfluß der Komorbiditäten auf die nachgewiesenen regionalen Dichteveränderungen bei chronischem Rückenschmerz in unserer Untersuchung unwahrscheinlich.

Bei der auf das gesamte Gehirn ausgedehnten Korrelationsanalyse des BAI zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit der regionalen Dichte im Bereich des anterioren cingulären Gyri (ACC) und des linken Gyri lingualis bei der Patientengruppe. Der ACC ist Teil des medialen Schmerzsystems und spielt eine wesentliche Rolle bei der affektiv-emotionalen Schmerzverarbeitung (Treede et al., 1999). Er ist Bestandteil des limbischen Systems und hat Efferenzen zu anderen limbischen Hirnarealen, motorischen Hirnregionen und dem autonomen Nervensystem (Treede et al., 1999). Somit ist der ACC als eher heterogene Region an der Integration von Affekt, Kognition, Reaktionsselektion und sozialem Verhalten beteiligt (Devinsky et al., 1995). Der ACC spielt eine Rolle im Zusammenhang mit affektiven Störungen; passend dazu konnten wir ebenfalls eine negative Korrelation zwischen dem ACC und dem Summenwert des SES-affektiv nachweisen.

#### **5.4 Ausblick in die Zukunft**

Trotz des rasanten technischen Fortschritts, insbesondere bei der MRT-gestützten zentralnervösen strukturellen und funktionellen Bildgebung, sind die exakten Mechanismen der Schmerzchronifizierung bisher nicht vollständig aufgeklärt. Übereinstimmend für differente Schmerzentitäten existieren Hinweise auf eine sogenannte „Schmerzmatrix“ von Hirnarealen, die eine entscheidende Rolle bei der Schmerzwahrnehmung und –modulation spielen. Die Frage, welche zellulären Korrelate den regionalen Dichteverminderungen der grauen Substanz zugrunde liegen, ist für das Verständnis der Pathogenese von grosser Bedeutung. Während zunächst die Hypothese einer irreversiblen Zelldegeneration in den beschriebenen Hirnarealen im Rahmen der Schmerzchronifizierung favorisiert wurde, liefern aktuelle longitudinale Untersuchungen überzeugende Hinweise, dass die beobachteten Veränderungen bei erfolgreicher Therapie der zugrunde liegenden Pathologie zumindest teilweise reversibel sind. Eine Kernfrage, die es zu beantworten gilt, besteht darin, ob die zu beobachtenden Veränderungen der Hirnarchitektur Ursache oder Folge des chronischen Schmerzes sind. Hierzu ist die longitudinale Untersuchung der zentralnervösen Veränderungen infolge einer wiederholten Schmerzapplikation über einen längeren Zeitraum von besonderem Interesse, um zu differenzieren, welche Faktoren zu einer „gesunden“ Schmerzantwort (d. h. Schmerzhemmung, Gewöhnung) beitragen und welche Faktoren zu einer Schmerzchronifizierung führen. Hierfür ist auch die Berücksichtigung individueller endogener Faktoren (z. B. genetische Prädisposition) von Bedeutung. Somit sind weitere longitudinale Untersuchungen mit größeren und sorgfältig ausgewählten und charakterisierten Patientenkollektiven für das Verständnis der Pathogenese von chronischem lumbalem Rückenschmerz erforderlich. Das Ziel der wissenschaftlichen Bemühungen ist stets, über ein verbessertes Verständnis der zugrunde liegenden Pathogenese Rückschlüsse auf eine optimale, individuelle Therapie des Patienten zu ziehen.

## 6 Zusammenfassung

Schmerz ist „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder zu erwartender Gewebszerstörung assoziiert wird oder in Folge dieser beschrieben wird“ (IASP, 1986). Chronische Rückenschmerzen stellen eines der größten Gesundheitsprobleme in Deutschland dar und haben eine enorme soziale und ökonomische Bedeutung. Dank extensiver wissenschaftlicher Bemühungen ist in den vergangenen Jahren die Erkenntnis gereift, dass es sich beim chronischen Rückenschmerz um ein Krankheitsbild handelt, das über körperliche Symptome hinaus geht und vielmehr ein dynamischer multidimensionaler Prozess ist, der mit Komorbiditäten wie Angst und Depressivität assoziiert ist (Borsook et al., 2007). Die exakten Mechanismen der Schmerzchronifizierung sind bisher noch nicht abschließend verstanden; das Gehirn spielt hierbei als zentrale Schnittstelle eine entscheidende Rolle. Dank des rasanten technischen Fortschritts auf dem Gebiet der zentralnervösen Bildgebung stehen mittlerweile vielfältige Untersuchungsmethoden zur Verfügung, um *in vivo* verschiedene Dimensionen des Gehirns untersuchen zu können.

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der neurostrukturellen Veränderungen bei chronischem lumbalem Rückenschmerz mit Hilfe eines hervorragend charakterisierten Kollektivs von 14 CLBP-Patienten und einem Kollektiv von schmerzfreien Kontrollpersonen. Anhand differenzierter psychometrischer Analysen sollte ferner die Rolle der Komorbiditäten wie Angst und Depressivität bei den Veränderungen der Hirnarchitektur untersucht werden.

Die Auswertung der psychometrischen Fragebogenanalysen zeigte statistisch hochsignifikant höhere Summenwerte für Angst und Depressivität im Patientenkollektiv; zudem konnte ein signifikant erhöhter Summenwert für die Merkmalsausprägung „Neurotizismus“ nachgewiesen werden. Bei den morphometrischen Untersuchungen konnten wir eine Verminderung des Gesamtvolumens der grauen Substanz (gGMV) im Patientenkollektiv sowie regionale Verminderungen der grauen Substanz (rGMV) in spezifischen Hirnarealen, die eine Rolle bei der Schmerzwahrnehmung und -modulation spielen, wie dem Thalamus, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und dem mittleren cingulären Kortex (MCC), feststellen. Anhand von Korrelationsanalysen konnte ein wesentlicher Einfluß der Komorbiditäten Angst und Depressivität auf die nachgewiesenen regionalen Dichteveränderungen der grauen Substanz bei den CLBP-Patienten ausgeschlossen werden. Unsere Ergebnisse passen zu der Hypothese einer sogenannten „brain signature“ von Hirnarealen, die bei der Pathogenese verschiedener chronischer Schmerzentitäten von entscheidender Bedeutung sind. Zur weiteren Aufklärung der Pathogenese des chronischen Rückenschmerzes sind longitudinale Untersuchungen unter

Berücksichtigung endogener Faktoren notwendig. Das Ziel der wissenschaftlichen Bemühungen ist es, über ein verbessertes Verständnis der Pathogenese des chronischen Schmerzes Ableitungen für eine optimale individuelle Therapie des Patienten zu finden. Unsere Untersuchung unterstreicht die Bedeutung eines interdisziplinären Therapieansatzes bei chronischem lumbalem Rückenschmerz, der neben einer orthopädischen auch eine neurologische sowie eine psychologische bzw. psychiatrische Mitbehandlung impliziert.

---

## 7 Literaturverzeichnis

1. Andersson H.I., Ejlertson G., Leden I., Schersten B.(1999). Impact of Chronic Pain on Health. Care Seeking, self care, and medication. Results from a Population-based Swedish Study. *J Epidemiol Community Health*, 1999; 53(8): 503-509.
2. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S., Levy R.M., Harden R.N., Parrish T.B., Gitelman D.R. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*, 2004; 24: 10410-10415
3. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J of pain*, 2005; 9: 463-484
4. Apkarian A.V., Baliki M.N., Geha P.Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*, 2009; 87: 81 – 97
5. Apkarian A.V. (2010). Chapter 15. Human brain imaging studies of chronic pain. In: Kruger L., Light A.R. (Hrsg.). *Translational Pain Research: From mouse to man*. CRC Press, Boca Raton FL, 2010
6. Apkarian A.V., Hashemi J. A., Baliki M.N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 2008; 152: 49-64
7. Ashburner J., Friston K.J. (2000). Voxel-based Morphometry – The Methods. *NeuroImage*, 2000; 11: 805-821
8. Ashburner J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 2007; 38: 95-113

- 
9. Asghari A. and Nicholas M. K. (2006): Personality and pain-related beliefs/coping strategies: a prospective study. *Clin J Pain*, 2006; 22 (1): 10-18
  
  10. Baliki M.N., Geha P.Y., Jabakhanji R., Harden N., Schnitzer T.J., Apkarian A.V. (2008). A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. *Molecular Pain*, 2008; 4(47)
  
  11. Baliki M.N., Schnitzer T.J., Bauer W.R., Apkarian A.V. (2011). Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS ONE*, 2011; 6 :1-13
  
  12. Baumeister H., Balke K., Härter M. (2005). Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J Clin Epidemiol*, 2005; 58:1090-1100
  
  13. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 1961; 4: 561-571
  
  14. Beck A.T., Epstein N., Brown G., Steer R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1988; 56: 893-897
  
  15. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. (1996). *Beck Depression Inventory – Second Edition. Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1996
  
  16. Bellach BM., Ellert U., Radoschewski M. (2000). Epidemiologie des Schmerzes – Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998, *Bundesgesundheitsblatt*, 2000; 43: 424 – 431
  
  17. Bolten W., Kempel-Waibel A., Pforringer W. (1998). Analyse der Krankheitskosten bei Rückenschmerzen. *Med Klein*, 1998; 93: 388 – 393

- 
18. Borkenau P., Ostendorf F. (2008). NEO-FFI. NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und McCrae. 2., neu normierte und vollständig überarbeitete Auflage. Manual. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, MA, Amsterdam, Kopenhagen: Hogrefe Verlag, 2008
19. Borsook D., Moulton E.A., Schmidt K.F., Becerra L.R. (2007). Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain. *Molecular Pain*, 2007; 3: 25
20. Brett M., Johnsrude I.S., Owen A.M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2002; 3: 243-249
21. Buckalew N., Haut M.W., Morrow L., Weiner D. (2008). Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults: Preliminary Evidence. *Pain Medicine*, 2008; 9(2): 240-248
22. Bush G., Luu P., Posner M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 2000; 4: 215-222.
23. Chapman C.R., Gavrin J. (1999). Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet*, 1999; 353: 2233-2237
24. Castillo M., Kwock L., Scatliff J., Mukherji S. (1998). Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 1998; 6: 1-20.
25. Costa P.T. jr., McCrae R.R. (1989). NEO PI/FFI Manual supplement for use with the NEO Personality Inventory and the NEO Five-Factor Inventory. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1989
26. Damush T., Wu J., Bair M., Sutherland J., Kroenke K. (2008). Self-management practices among primary care patients with musculoskeletal pain and depression. *J Behav Med*, 2008; 31: 301-307

- 
27. Devinsky O., Morrell M.J., Vogt B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 1995; 118: 279–306.
28. Deyo R.A., Weinstein J.N. (2001). Low back pain. *Primary Care, N Engl J Med*, 2001; 344(5): 363 – 369
29. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B., O'Brien J.P. (1980). The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy*, 1980; 66: 271-273
30. Fierro B., De Tommaso M., Giglia F., Giglia G., Palermo A., Brighina F. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: modulatory effects on motor cortex excitability. *Exp Brain Res*, 2010; 203: 31–38.
31. Fordyce W.E. (Hrsg.) (1996). *Backpain in the workplace*. International Association for the Study of Pain, IASP Press Seattle. *Pain* 1996; 65(1): 112 – 4
32. Foss J.M., Apkarian A.V., Chialvo D.R. (2006). Dynamics of pain: fractal dimension of temporal variability of spontaneous pain differentiates between pain states. *J Neurophysiol*, 2006; 95: 730-736
33. Frank A. (1993). Low back pain. *BMJ*, 1993; 306: 901 – 909
34. Geissner E. (1995). Die Schmerzempfindungsskala SES – Ein differenziertes und veränderungssensitives Verfahren zur Erfassung chronischer und akuter Schmerzen. *Rehabilitation*, 1995; 34: XXXV-XLIV
35. Geissner E. (1996). *Die Schmerzempfindungs-Skala (SES) Handanweisung*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie, 1996

- 
36. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2006). Rückenschmerzen Kapitel 1.2.5.1. In: Gesundheit in Deutschland, 2006; 34 - 35
37. Good C.D., Johnsrude I., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. (2001). A Voxel-based morphometry study of aging in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 2001; 14:21-36
38. Goubert L., Crombez G., Van Damme S. (2004). The role of neuroticism, pain catastrophizing and pain-related fear in vigilance to pain: a structural equations approach. *Pain*, 2004; 107 (3): 234-241
39. Grachev I.D., Fredrickson B.E., Apkarian A.V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*, 2000; 89(1): 7-18
40. Grachev I.D., Fredrickson B.E., Apkarian A.V. (2001). Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. *Molecular Psychiatry*, 2001; 6: 256-258
41. Grachev I.D., Fredrickson B.E., Apkarian A.V. (2002). Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain. *J of Neural Transmission*, 2002; 109: 1309-1334
42. Grachev I.D., Ramachandran T.S., Thomas P.S., Szeverenyi N.M., Fredrickson B.E. (2003). Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *J of Neural Transmission*, 2003; 110: 287-312
43. Hadjipavlou G., Dunckley P., Behrens T.E., Tracey I. (2006). Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*, 2006; 123: 169-178

- 
44. Harris R.E., Clauw D.J., Scott D.J., McLean S.A., Gracely R.H., Zubieta J.K. (2007). Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*, 2007; 27: 10000-10006
45. Härter M., Baumeister H., Reuter K., Jacobi F., Hofler M., Bengel J. (2007). Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother psychosom*, 2007; 76: 354-360
46. Hautzinger M., Bailer M., Worall H., Keller F. (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern: Huber, 1994
47. Hautzinger M., Keller F., Kühner C. (2009). BDI-II Beck Depressions-Inventar Revision. Manual. 2. Auflage, Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH, 2009
48. Head H., Holmes G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, 1911; 34: 102-254
49. Hilfiker R. (2008). Schmerzintensität messen. *Physiopraxis*, 2008; 11-12: 46-47
50. International Association for the Study of Pain (IASP) (1986) Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. The International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1986; 3: 1 – 226
51. Kenshalo D.R., Willis W.D. (1991). The role of the cerebral cortex in pain sensation. In: Peters A.. (Hrsg). *Cerebral Cortex Vol.9*, Plenum Press, New York, 1991; S.153-212
52. Kohlmann T. (2003). Die Chronifizierung von Rückenschmerzen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 4, 2003; 46: 327 – 335

- 
53. Krismer M., van Tulder M., (2007). Low back pain (non-specific). *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2007; 21(1): 77 – 91
54. Krummenacher P., Candia V., Folkers G., Schedlowski M., Schönbacher G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 2010; 148: 368 –374.
55. Kuchinad A., Schweinhardt P., Seminowicz D.A., Wood P.B., Chizh B.A., Bushnell M.C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: Premature aging of the brain? *J Neurosci*, 2007; 27(15): 4004–7.
56. Lorenz J., Minoshima S., Casey K.L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 2003; 126: 1079 –1091.
57. Levy R., Deer T.R., Henderson J. (2010). Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician*, 2010; 13: 157-165.
58. Maetzel A., Li L. (2002). The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Practice and Research, Clinical Rheumatology*, 2002; 16: 23 – 30
59. Magni G., Moreschi C., Rigatti-Luchini S., Merskey H. (1994). Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 1994; 56: 289-297
60. Maldjian J.A., Laurienti P.J., Burdette J.B., Kraft R.A. (2003). An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-based Interrogation of fMRI Data Sets. *NeuroImage*, 2003; 19: 1233-1239
61. Mannion A.F., Junge A., Fairbank J.C., Dvorak J., Grob D. (2006). Development of a German version of the Oswestry Disability Index. Part 1: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Eur Spine J*, 2006; 15: 55-65

- 
62. Margraf J., Becker E. (1996). Angststörung. In: Hahlweg K., Ehlers A. (Hrsg.) Klinische Psychologie, Bd 2: Psychische Störungen und ihre Behandlung. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1996
63. Margraf J., Ehlers A. (2007). Beck Angst-Inventar (BAI) – Manual. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services GmbH, 2007
64. May A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 2008; 137: 7-15
65. McCracken L.M., Zayfert C., Gross R.T. (1992). The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. *Pain*, 1992; 50: 67-73.
66. McCracken L.M., Gross R.T., Aikens J., Carnrike Jr. C.L.M. (1996). The assessment of anxiety and fear in persons with chronic pain: a comparison of instruments. *Behav Res Ther*, 1996; 34: 927-933
67. Merskey H., Bogduk N., (1994). Classification auf chronic pain. In International Association for the Study of pain Press, Seattle 2<sup>nd</sup> ed. 1994
68. Miller B.L. (1991). A review of chemical issues in <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy: N-acetyl-aspartate, creatine, and choline. *NMR Biomed*, 1991; 4: 47-52.
69. Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz (2010). Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. Version 1.X. 2010 [cited: 11.02.2013]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>
70. Osthus H., Cziske R., Jacobi E. (2006). Cross-cultural adaption of a German version of the Oswestry Disability Index and evaluation of its measurement properties. *Spine*, 2006; 31: 448-453

- 
71. Peyron R., García-Larrea L., Grégoire M.C., Costes N., Convers P., Lavenne F., Mauguière F., Michel D., Laurent B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: Sensory and attentional networks. *Brain*, 1999; 122: 1765–80.
72. Peyron R., Laurent B., Garcia-Larrea L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*, 2000; 30: 263–288
73. Pieperhoff P., Mohlberg H., Amunts K. (2007). Kapitel 3 Grundlagen der Morphometrie und Integration anatomischer und funktioneller Bilder. In: Schneider F., Fink G. R. (Hrsg.) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer Verlag, 2007; S. 80-89
74. Pincus T., Burton A.K., Vogel S., Field A. P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Pain*, 2002; 56: 27(5): E109 – E120
75. Pfingsten M., Schops P., Wille T., Terp L., Hildebrandt J.. (2000). Chronifizierungsmaß von Schmerzerkrankungen. *Schmerz*, 2000; 4: 10 - 17.
76. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J., Dilley G., Pittman S.D., Meltzer H.Y., Overholser J.C., Roth B.L., Stockmeier C.A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 1999; 45(9): 1085–1098
77. Rajkowska G. (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*, 2000; 48: 766–777
78. Rajkowska G., Halaris A., Selemon L.D. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 741–752

- 
79. Raspe H., Kohlmann T. (1998). Die aktuelle Rückenschmerz-Epidemie. In: Pfingsten M., Hildebrandt M. (Hrsg.). Chronischer Rückenschmerz. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber, 1998; 20-36
80. Raspe A., Matthis C., Héon-Klin V., Raspe H. (2003). Chronische Rückenschmerzen: Mehr als Schmerzen im Rücken, Ergebnisse eines regionalen Surveys unter Versicherten einer Landesversicherungsanstalt. *Rehabilitation*, 2003; 42: 195 – 203
81. Riley J.L., Robinson M.E., Wade J.B., Myers C.D., Price D.D. (2001). Sex differences in negative emotional responses to chronic pain. *J Pain*, 2001; 2: 354 -359;
82. Rodriguez-Raecke R., Niemeier A., Ihle K., Ruether W., May A. (2009). Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*, 2010; 29: 13746-13750.
83. Ruscheweyh R., Deppe M., Lohmann H., Stehling C., Flöel A., Ringelstein E.B., Knecht S. (2011). Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population. *Pain*, 2011; 152: 904-911
84. Salibi N., Brown M.A.(1998). *Clinical MR spectroscopy: first principles*, New York: Wiley, 1998.
85. Sanders S.H. (2000). Risk factors for chronic, disabling low-back pain: an update for 2000. *APS Bull* March/April: 4-5
86. Schmidt C.O., Kohlmann T. (2008). Rückenschmerzen in Deutschland – ein epidemiologischer Überblick. In: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.). *Gesundheitsberichte Spezial. Band 5: Rückengesundheit fördern und verbessern. Dokumentation der Fachtagung zu einem der zehn Gesundheitsziele im Land Nordrhein-Westfalen*. 2008; 9 – 15

- 
87. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A., Kämpfe N., Draganski B., Diener H.C., Bogdahn U., May A. (2005). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*, 2005; 65(9): 1483–6.
88. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Gänßbauer S., Draganski B., Bogdahn U., Altmeyen J., May A. (2006). Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*, 2006; 125: 89-97
89. Schneider S., Lipinski S., Schiltenswolf M. (2006). Occupations associated with a high risk self-reported back pain: representative outcomes of a back pain prevalence study in the Federal Republic of Germany. *Eur Spine J*, 2006; 15: 821 – 833
90. Schumacher J., Brähler E. (2000). Psychologische Aspekte akuter und chronischer Schmerzen. In: Brähler E., Straus B. (Hrsg.). *Handlungsfehler der psychosozialen Medizin*. Hogrefe Verlag, 2000; S.187-207
91. Schweinhardt P., Kalk N., Wartolowska K., Chessell I., Wordsworth P., Tracey I. (2008). Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*, 2008; 40: 759-766
92. Seminowicz D.A., Davis K.D. (2006). Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*, 2006; 120: 297–306.
93. Seminowicz D.A., Wideman T.H., Naso L., Hatami-Khoroushahi Z., Fallatah S., Ware M.A., Bushnell M.C., Shir Y., Ouellet J.A., Stone L.S. (2011). Effective Treatment of chronic low back pain in humans reverse abnormal brain anatomy and function. *J of Neurosci*, 2011; 31: 7540-7550
94. Siddall P.J., Stanwell P., Woodhouse A., Somorjai R.L., Dolenko B., Nikulin A., Bourne R., Himmelreich U., Lean C., Cousins M.J., Mountford C.E. (2006). Magnetic resonance spectroscopy detects biochemical changes in the brain associated with chronic low back pain: a preliminary report. *Anesth Analg*, 2006; 102: 1164-1168

95. Tal A. (2009). Rückenschmerzen im Alltag bestimmen. *Physiopraxis*, 2009; 7-8: 46-47
96. Tracey I., Bushnell M.C. (2009). How Neuroimaging studies have challenged us to rethink: Is chronic pain a disease? *J of Pain*, 2009; 10(11): 1113-1120
97. Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R.H., Jones A.K.P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 1999; 79: 105-111
98. Van Tulder M., Koes B., Bombadier C. (2002). Low back pain. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2002; 16(5): 761 – 775
99. Vogt B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005; 6: 533-544.
100. von Korff M., Dworkin S., Le Resche L., Kruger A.(1988). An Epidemiological Comparison of Pain Complaints. *Pain*, 1988; 22: 173-183.
101. Waddell G. (1996). Low back pain: a twentieth century health care enigma. *Spine*, 1996; 21(24): 2820 – 2825
102. Wager T.D., Rilling J.K., Smith E.E., Sokolik A., Casey K.L., Davidson R.J., Kosslyn S.M., Rose R.M., Cohen J.D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 2004; 303: 1162–1167.
103. Wand B.M., Parkitny L., O’Connell N.E., Luomajoki H., McAuley J.H., Thacker M., Moseley G.L. (2011). Cortical changes in chronic low back pain: Current state of the art and implications for clinical practice. *Manual Therapy*, 2011; 16: 15-20

- 
104. Wesley A.L., Gatchel R.J., Garofalo J.P., Polatin P.B. (1999). Toward more accurate use of the Beck Depression Inventory with chronic back pain patients. *Clin J Pain*, 1999; 15: 117–121
105. Wiech K., Preißl H., Birbaumer N. (2001). Neuronale Netzwerke und Schmerzverarbeitung. *Anaesthesist*, 2001; 50: 2-12
106. Wilson K.G., Mikail S.F., D'Eon J.L., Minns J.E. (2001). Alternative diagnostic criteria for major depressive disorder in patients with chronic pain. *Pain*, 2001; 91: 227–234
107. Wood P.B., Patterson J.C. 2<sup>nd</sup>, Sunderland J.J., Tainter K.H., Glabus M.F., Lilien D.L. (2007a). Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: A pilot study. *J Pain*, 2007; 8: 51-58
108. Wood P.B., Schweinhardt P., Jaeger E., Dagher A., Hakyemez H., Rabiner E.A., Bushnell M.C., Chizh B.A. (2007b). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*, 2007; 25: 3576-3582
109. Yarkoni T., Poldrack R.A., Nichols T.E., Van Essen D.C., Wager T.D. (2012). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods*, 2012; 8(8): 665-670

## **8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen**

Ivo R., Nicklas A., Dargel J., Sobottke R., Delank K.S., Eysel P., Weber B. (2013). Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. *Eur Spine J*; 2013 Feb. 8.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Nicklas
Vorname	Anne
Geburtsdatum und –ort	30.04.1987 in Grevenbroich
Familienstand	Ledig

### Schulbildung

1993-1997	Grundschule Rommerskirchen
1997-2005	Erasmus-Gymnasium Grevenbroich
	Abschluss: bilinguales Abitur (1,8)

### Hochschulbildung

04/2006-03/2007	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig Universität Gießen
04/2007-06/2012	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
02/2011	United States Medical Licensing Examination Step 1
06/2012	Staatsexamen (2,0)

### Beruftätigkeit

01/2013	Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe des Heilig-Geist-Krankenhaus Köln-Longerich
---------	---

### Dissertation

2010-2013	„ <i>In vivo</i> -Untersuchungen zu strukturellen Gehirnveränderungen bei chronischem lumbalem Rückenschmerz mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM)“, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Uniklinik Köln
-----------	--

### Publikation

02/2013	Ivo R., Nicklas A., Dargel J., Sobottke R., Delank K.S., Eysel P., Weber B. (2013). Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. Eur Spine J; 2013 Feb. 8
---------	--