

R. Dohrenbusch, F. Kaspers (Hrsg.)

Fortschritte der Klinischen Psychologie und Verhaltensmedizin

*Herrn Professor Dr. Oskar Berndt Scholz zum
60. Geburtstag gewidmet*

R. Dohrenbusch, F. Kaspers (Hrsg.)

Fortschritte der Klinischen Psychologie
und Verhaltensmedizin



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Riga, Rom,
Viernheim, Wien, Zagreb

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Fortschritte der Klinischen Psychologie und
Verhaltensmedizin** / Ralf Dohrenbusch, Frank Kaspers
(Hrsg.). – Lengerich ; Berlin ; Riga ; Rom ; Viernheim ;
Wien ; Zagreb : Pabst Science Publishers, 2001
ISBN 3-935357-87-7

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 2001 Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich

Konvertierung: Claudia Döring
Druck: Digital Druck AG, D-96158 Frensdorf

ISBN 3-935357-87-7

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	
<i>Ralf Dohrenbusch & Frank Kaspers</i>	9

Biologische Grundlagen ausgewählter Störungsbilder

Verhaltensneurobiologie des Schmerzes	
<i>Wolfgang H. R. Miltner & Thomas Weiss</i>	15

Hypokortisolismus bei psychosomatischen Störungen	
<i>Dirk Hellhammer & Christine Heim</i>	33

Psychophysiologische Korrelate der selektiven Aufmerksamkeitsprozesse bei phobischen Angststörungen. Selektive Aufmerksamkeit bei Phobien	
<i>Gudrun Sartory, M. Büttner, Karin Elsesser & Axel Tackenberg</i>	42

Latente Inhibition: Grundlagen und klinische Aspekte	
<i>Dieter Vaitl</i>	63

Psychologische Erklärungsansätze für ausgewählte Störungsbilder

Kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse bei PTSD-Patienten und Gesunden	
<i>Jürgen Bredenkamp & Bianca Vaterrodt-Plünnecke</i>	89

Experimentelle Untersuchungen zur kognitiven Fixierung auf Nahrungsreize bei verschiedenen Eßstörungen	
<i>Reinhard Pietrowsky</i>	98

Aufmerksamkeitsprozesse von Schmerzpatienten im Spiegel der emotionalen Stroop-Aufgabe	
<i>Jochen Musch & Karl Christoph Klauer</i>	113

Psychosozialer Streß: Ein bedeutsamer ätiologischer Faktor bei
Tinnitus?
*Friedemann Gerhards, Friedrich-Peter Schwerdtfeger,
Maria Etzkorn & Annika Hasselmeyer*.....122

Psychological burdens of headache
Wolf-Dieter Gerber.....136

Neue Erklärungsansätze zur Behandlung von Verlangen nach
Alkohol
Johannes Lindenmeyer.....147

Die Angstreduktionshypothese der Zwangshandlungen unter
dem Gesichtspunkt ihres empirischen Nachweises
Justus Sieg.....163

Klinische Diagnostik

Nutzen und Risiken klassifikatorischer Diagnostik
Ralf Dohrenbusch.....183

Zur Erforschung kognitiver Auffälligkeiten in der klinischen
Psychologie
Ralf Ott.....206

Kindliches Erleben der Familienbeziehungen: Therapiekontrolle
durch quantitative Erfassung im Familien-Relations-Test
Margarete Meador & Immo Curio.....235

Intervention und Psychotherapie

Auf dem Weg zu einer Integration verhaltenstherapeutischer
und tiefenpsychologischer Psychotherapiemethoden in der
stationären psychosomatischen Rehabilitation
Barbara Glier & Klaus Rodewig.....241

Interventionen zur Streßbewältigung in der Verhaltensmedizin
Frank Kaspers.....264

Sekundärprävention von Komplikationen beim Typ 2 Diabetes als Herausforderung an eine moderne Verhaltensmedizin <i>Norbert Hermanns</i>	281
Die Förderung motivationaler und selbstregulativer Prozesse bei Alkoholabhängigen <i>Renate de Jong-Meyer & Beate Wilken</i>	295
Misserfolgsvorschung in der Verhaltenstherapie <i>Frank Jacobi</i>	323
Wandelt euch durch ein neues Denken ... Ein Vergleich von zwei Begriffen der Rational-Emotiven Therapie (RET) und einigen Aussagen des Jesus von Nazareth im Neuen Testament <i>Lilly Kemmler & Oliver Wältermann</i>	347
Psychotherapie - Dialog - Selbsterkenntnis. Eine spekulative Kletterübung <i>Hermann-Josef Fisseni</i>	365
Autorenverzeichnis	373

Vorwort

Am 13. Juli 2001 feiert Herr Professor Dr. Oskar Berndt Scholz seinen 60. Geburtstag. Er, seine Freunde, Kollegen und die ihn beruflich Begleitenden, können an diesem Tag auf ein im Wollen und Wirken volles berufliches Leben blicken, das zu wesentlichen Teilen der Psychologie, ihrer wissenschaftlichen Entwicklung ebenso wie ihrer gesellschaftlichen Etablierung gewidmet war.

Die Fülle der von O. Berndt Scholz angeregten und realisierten Aktivitäten läßt sich nicht leicht komprimiert vergegenwärtigen. Jedes der von ihm an der Bonner Universität vertretenen Fächer, die Klinische Psychologie mit ihren Übergängen zur Medizin, die Rechtspsychologie und nicht zuletzt die Biopsychologie, liefert bereits für sich genommen ein breites Spektrum an wissenschaftlichen Fragestellungen und Erkenntnissen. Alle diese Fächer befinden sich in wissenschaftlicher Entwicklung, sie sind durch unterschiedliche Themenschwerpunkte, Methoden und Untersuchungsergebnisse geprägt, und für jede dieser von O. Berndt Scholz vertretenen Disziplinen ließe sich ohne Schwierigkeiten ein eigener Band füllen. Dabei würde auch bei beachtlichem Umfang jeder einzelne Band immer nur ausgewählte Facetten beleuchten können.

Vor diesem Hintergrund strebt auch der vorliegende Band über Fortschritte der klinischen Psychologie und Verhaltensmedizin keine thematische Vollständigkeit an. Vielmehr liefert er eine Auseinandersetzung mit ausgewählten klinisch-psychologischen und verhaltensmedizinischen Fragen und Positionen, die den aktuellen Forschungsstand kennzeichnen. Dabei bedarf es kaum gesonderter Erwähnung, dass O. Berndt Scholz an vielen der hier dargestellten Diskussionen und Forschungsaktivitäten unmittelbar mitwirkte oder diese zumindest durch wissenschaftliche Beiträge mittelbar beeinflusste.

Dass die Schwerpunktsetzung der vorliegenden Geburtstags-Festschrift angesichts des breiten thematischen Spektrums auf klinisch-psychologische Fragestellungen fiel, ist nicht zufällig. Sie ist wesentlich darin begründet, dass O. Berndt Scholz schon seit langem klinischen Themen einen gewissen Schwerpunkt in seinen Interessen einräumte. Bereits Ende der siebziger Jahre kommt sein besonderes Interesse für klinische Fragestellungen in seinen Forschungsarbeiten zu Ehe- und Partnerschaftsstörungen zum Ausdruck, nachdem er zuvor als Leitender Psychologe in Berlin-Lichtenberg klinisch tätig war. Mit der Besetzung des Bonner Lehrstuhls für Klinische

und Angewandte Psychologie erweitert er sein Arbeitsspektrum auf verhaltensmedizinische Fragestellungen. Hervorzuheben sind aus dieser Zeit die Forschungsschwerpunkte „Schmerz“ und „Haut“. Bis zum heutigen Tage hat sich der Umfang der von ihm angeregten oder durchgeführten Untersuchungen zu körperlichen Erkrankungen wie auch zu psychischen Störungsbildern noch erheblich erweitert. Beispiele aus der jüngeren Zeit sind Studien zur ätiologischen Relevanz impliziter Verarbeitungsprozesse bei Patienten mit Angststörungen, somatoformen Störungen, chronischen Schmerzen und Depressionen. Insbesondere die Analyse unbewusster Prozesse sowie Untersuchungen zur Suggestibilität haben zugleich sein Interesse an der Hypnose belebt, auf die er sich in den letzten Jahren zunehmend konzentriert hat. Nicht zuletzt an dieser Wechselwirkung zwischen der Analyse unbewusster Prozesse und daraus abgeleiteten spezifischen Behandlungsmethoden wird die Ausrichtung von O. Berndt Scholz deutlich, Störungs- und Behandlungswissen konsequent aufeinander zu beziehen.

In seiner psychotherapeutischen Ausrichtung war und ist O. Berndt Scholz einem verhaltensorientierten und zugleich an Effektivitäts- und Effizienzkriterien orientierten Vorgehen verpflichtet. Dabei ist er nicht puristisch auf eine bestimmte Behandlungsmethode festgelegt, sondern vielmehr um eine integrative Sicht und die Einbettung der Psychotherapie in die psychologischen Grundlagendisziplinen bemüht. Aus dieser Haltung begründet sich auch seine Zurückhaltung gegenüber therapeutischen Moden sowie gegenüber Verfahrensweisen, für die ein spezifischer Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht werden konnte. Zugleich sah er als Inhaber eines Lehrstuhls für Klinische und Angewandte Psychologie die Psychotherapie nicht nur unter dem Aspekt ihrer Wirksamkeit, sondern auch unter dem Aspekt ihrer Integration in gesellschaftliche und gesundheitspolitische Zusammenhänge. Schon früh erkannte er die Notwendigkeit einer an die akademische Ausbildung angegliederten universitären Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten und etablierte folgerichtig bereits viele Jahre vor dem Inkrafttreten des Psychotherapeutengesetzes eine anerkannte Psychotherapieausbildung.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass O. Berndt Scholz es sich in seinem Bemühen um die Weiterentwicklung des Faches wie auch in der Repräsentation der von ihm vertretenen psychologischen Disziplinen nicht immer leicht gemacht hat. Er legte und legt hohe eigene Maßstäbe an sich wie auch an andere, wenn es darum geht, psychologische Sachverhalte zu erforschen und an Studierende zu vermitteln. Er engagiert sich mit Nachdruck für die Angewandte Psychologie, für ihre Anerkennung in der Gesellschaft und für ihre Erforschung und er streitet energisch für die Sache, wenn

er wissenschaftliche Ideale bedroht sieht. Dass er seine Vorstellungen nicht immer konfliktfrei realisieren konnte, sondern auch Rückschläge und Enttäuschungen hinnehmen musste, versteht sich angesichts seiner konsequent verfolgten Ideale nahezu von selbst. Doch scheint er bis heute seinen Idealen treu geblieben zu sein, motiviert und angetrieben von einem Gefühl der Verantwortung für die von ihm vertretenen Fächer.

Vor diesem Hintergrund haben wir, die Herausgeber und die ihm kollegial und freundschaftlich verbundenen Autorinnen und Autoren versucht, den verschiedenen Facetten seines Wirkens nachzuspüren. Nicht immer sind daraus Themen hervorgegangen, die unmittelbar an die Themen und Fragestellungen von O. Berndt Scholz anknüpfen. Dennoch enthält die Mehrzahl der hier zusammengestellten Beiträge einen Bezug zu seinem Denken, ein Umstand, der ihn freuen dürfte, auch wenn er als jemand, der sich nicht so gerne feiern lässt, diesen Bezug vermutlich nicht als notwendig erachten wird.

Zugleich sagen wir den Autorinnen und Autoren Dank, die mit viel Engagement ihren Beitrag zu dieser Festschrift zu Ehren von O. Berndt Scholz geleistet haben und ohne die die Vielgestaltigkeit und thematische Weite dieses Buches nicht möglich gewesen wäre. Herausgeber und Autoren gratulieren mit der Festschrift Herrn O. Berndt Scholz zu seinem 60. Geburtstag. Sie möchten ihren Beitrag zugleich als Dank für die Zusammenarbeit mit ihm verstehen.

Bonn, Juli 2001

Ralf Dohrenbusch und Frank Kaspers

Biologische Grundlagen ausgewählter Störungsbilder

Verhaltensneurobiologie des Schmerzes

Wolfgang H. R. Miltner & Thomas Weiss

Schmerz muss als das Resultat komplizierter, neuronaler Aktivitäten unseres Gehirns verstanden werden und ist nicht nur ein einfaches Ergebnis der Tätigkeit des peripheren nozizeptiven Systems. Schmerz resultiert aus dem Zusammenspiel verschiedener Module im Gehirn, die sich in verschiedenen Hirnarealen befinden, zu denen neben dem Rückenmark und verlängerten Rückenmark der somatosensorische Kortex (primäre und sekundäre Anteile), Teile der Insula, des anterioren zingulären Kortex und des Frontalhirns gehören. Schmerz wird durch Erwartungen, Lernprozesse, Erfahrungen und Coping, aber auch therapeutische Maßnahmen modifiziert. Man kennt heute die physiologische Begleiterscheinungen der zentralnervösen Schmerzverarbeitung recht gut und kann somit die ablaufenden Informationsverarbeitungsprozesse im Zusammenhang mit Schmerz charakterisieren. Verschiedene Methoden davon werden inzwischen auch zur Evaluation verschiedener Therapieansätze benutzt. Im Folgenden werden einige Befunde dargestellt, die mit Hilfe der Hirnelektrizität zeigen, dass kortikale Module des nozizeptiven Systems im Zusammenhang mit Schmerzverarbeitung funktionell reorganisiert werden können. Daneben werden Veränderungen des Schmerzerlebens und hirnelektrischer Phänomene bei hypnotischer Analgesie dargestellt und daraus Schlussfolgerungen für mögliche Wirkmechanismen abgeleitet.

Einleitendes zur Beziehung zwischen Nozizeption und Schmerz

Die Schmerzforschung konzentrierte sich lange Zeit vornehmlich auf die Charakterisierung des nozizeptiven Systems, d.h. auf neuronale Strukturen, die der primären Verarbeitung noxischer Reize dienen. Unter Nozizeption werden dabei die vielfältigen Vorgänge der Transduktion, Transformation, Sensitivierung und Musterbildung in den physiologischen Strukturen des

Nervensystems verstanden. Es handelt sich um ein gut strukturiertes, angeborenes und dynamisches Warnsystem, das über Gewebsschädigungen, Infektionen und andere Veränderungen in der Haut, in Bindegewebsstrukturen, in Muskeln und Knochen, in inneren Organen etc. informiert. Da die Darstellung der Prozesse der Nozizeption nicht Anliegen dieses Beitrags ist, sei auf eine umfangreiche Publikation verwiesen (Bonica, 1990). Lange Zeit standen Untersuchungen peripherer neuronaler Strukturen und nozizeptiver Mechanismen im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses, wobei die Auffassungen vorherrschte, dass die Schmerzempfindung dem Ausmaß der peripheren neuronalen Erregung direkt proportional sei. Danach sollten die Qualität und das Ausmaß der Schmerzerfahrung nach dem Muster einer Eins-zu-Eins-Relation ausschließlich durch die Art und das Ausmaß der Aktivierung von Nozizeptoren determiniert werden. Tatsächlich kann man heute davon ausgehen, dass diese Aktivierung der primären Erfahrung von Schmerz zugrunde liegen. Neuere Erkenntnisse ließen jedoch Zweifel an einer derart strengen Formulierung einer Eins-zu-Eins-Relation aufkommen. So konnte etwa gezeigt werden, dass mechano- oder thermosensible Rezeptoren, die normalerweise keine Aktivierung durch Noxen zeigen, bei starker Reizung teilweise auch nozizeptive Informationen übertragen. Insbesondere wurde jedoch deutlich, dass es psychologische Mediatoren von Schmerz gibt, die das Schmerzeschehen, insbesondere bei chronischen Schmerzpatienten, völlig bestimmen können.

Als Folge wurde von Melzack und Wall (1965) die sog. Gate Control Theory des Schmerzes vorgestellt. Wenngleich die Theorie aufgrund neuerer Erkenntnisse inzwischen mehrfach überarbeitet wurde (Melzack, 1991, 1993), so gilt ihre Kernaussage weiter. Diese betont, dass erst das Ergebnis der kortikalen Verarbeitung das Phänomen Schmerz determiniert und die Erfahrung von Schmerz somit nicht allein durch die Aktivität des nozizeptiven Systems, sondern durch eine Reihe psychologischer Funktionen, wie Gedächtnis, Erfahrung, Lernvorgänge, emotionale und affektive Prozesse und Aspekte der subjektiven Bewältigung, bestimmt wird. Alle genannten Aspekte können mindestens teilweise unabhängig vom Ausmaß der akuten Nozizeption sein (Linton & Göttestram, 1985; Miltner et al., 1992).

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen ergibt sich, dass Schmerz aus verhaltensneurobiologischer Sicht weit komplexer zu verstehen ist (siehe auch Miltner, 1998; Miltner & Weiss, 2000). Schmerz muss demnach als eine private Erfahrung definiert werden, die von unserer individuellen Lerngeschichte, von soziokulturellen Lernvorgängen, dem Grad momentaner Aufmerksamkeit oder Ablenkung, aber auch von Gedächtnisfunktionen und der individuellen Fähigkeit zur Kontrolle von Schmerz abhängt.

Im Folgenden sollen nun einige der eben genannten Aspekte ausführlicher beleuchtet werden. Dabei werden Ergebnisse von Studien reflektiert, bei denen Methoden angewandt wurden, mit deren Hilfe Prozesse der zentralnervösen Schmerzverarbeitung relativ gut charakterisiert werden können. Hierzu zählen insbesondere elektroenzephalographische Methoden, wie das Elektroenzephalogramm (EEG) und das Magnetoenzephalogramm (MEG), Verfahren der funktionellen Bildgebung von Hirndurchblutungsparametern, wie die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), und Transkranielle Magnetstimulation (TMS).

Die Schmerzverarbeitung im Zentralnervensystem

Es besteht heute kein Zweifel, dass die Erfahrung von Schmerz durch die Tätigkeit verschiedener Hirnstrukturen vermittelt wird. Mit Hilfe PET und fMRI wurde wiederholt gezeigt, dass mehrere räumlich verteilte, kortikale und auch subkortikale Areale bei der Verarbeitung nozizeptiver Information beteiligt sind und die Erfahrung von Schmerz vermittelt (Casey et al., 1994, 1996; Jones et al., 1991; Rainville et al., 1997; Talbot et al., 1991). Neben einer Beteiligung primärer und sekundärer somatosensorischer kortikaler Areale sind der präfrontale Kortex, der vordere Teil des zingulären Kortex, Teile des Thalamus, der Nucleus lentiformis, der Hippocampus und die Amygdala, das periaquäduktale Grau und die Insula an der Schmerzverarbeitung beteiligt. Laterale Anteile des Thalamus und die genannten somatosensorischen Hirnrindenfelder bilden den sogenannten lateralen Weg der Schmerzverarbeitung und stellen dabei die Basis der Verarbeitung somatosensorischer Reizeigenschaften dar (Treede et al., 1999). Strukturen des medialen Thalamus, des oberen präfrontalen Kortex und des zingulären Kortex werden hingegen als Strukturen des medialen Verarbeitungswegs bezeichnet. Sie sind für die affektive Verarbeitung der Reizinformation maßgebend (Rainville et al., 1997; Treede et al., 1999). Nach den in den Neurowissenschaften allgemein anerkannten Vorstellungen einer modularen Organisation des Gehirns (Freeman & Coltheast, 1999) spielt dabei eine räumlich und zeitlich aufeinander abgestimmte Kommunikation zwischen den Modulen der genannten Hirnregionen für die Qualität und das Ausmaß der Schmerzempfindung eine besonders wichtige Rolle (Pöppel & Schmitt, 1995; Miltner & Weiss, 1998, 2000). Derartige Module bestehen aus unterschiedlich komplexen neuronalen Netzwerken, die sich in der Regel auf ein umschriebenes Hirngebiet beschränken. Allerdings existieren auch ver-

zweigte Netzwerke, die sich über große und z.T. weit entfernte Gebiete verteilen (Pöppel & Schmitt, 1995; Miltner, 1998; Miltner et al., 1999). Das Modularitätskonzept beinhaltet weiterhin, dass innerhalb eines Areals verschiedene Funktionen implementiert sein können und/oder mit einer spezifischen Funktion verbunden sind. Die somatosensorische Qualität, die Intensität und die emotionale Qualität der Schmerzerfahrung hängen mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer zeitlich geordneten Aktivierung solcher neuronalen Module des Gehirns ab. Im weiteren wird man sehen, dass dies für das Verständnis bestimmter Phänomene, etwa bei hypnotisch induzierter Analgesie, von Bedeutung ist. Pöppel und Mitarbeiter (Pöppel, 1994; Pöppel & Logothetis, 1986; Pöppel & Schmitt, 1995) haben für solche organisierten Systemzustände eine Aktivierung verschiedener Module in einem Zeitrahmen von ca. 25 ms vorgeschlagen. Dies entspricht einer Oszillationsfrequenz von ca. 40 Hz. Für solche Oszillationsfrequenzen, auch als Gamma-Aktivität bezeichnet, sprechen zahlreiche Untersuchungen zur Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnstrukturen in anderen Modalitäten (Engel et al., 1993; Singer, 1995; Singer & Gray, 1995). Bezugnehmend auf die Beobachtung synchroner Interaktion zwischen einzelnen Hirnmodulen unter normalen Bewusstseinszuständen wird inzwischen postuliert, dass ein Zerfall solcher Oszillationen mit einem Einbruch grundlegender Funktionen des Psychischen einhergeht (Pöppel, 1994; Pöppel & Schmidt, 1995). Wie einige Arbeiten zeigen (Madler et al., 1991; Schwender et al., 1991), kann die Wirkung verschiedener zentral wirkender Anästhetika, aber auch von hypnotisch induzierter Analgesie mit dem Zusammenbruch solcher oszillierender Bindungsoperationen plausibel erklärt werden. Äußerst interessant in diesem Zusammenhang sind auch neuere Befunde zu Veränderungen im Kohärenzspektrum zwischen verschiedenen Hirnregionen. In einem klassischen Konditionierungsexperiment konnte gezeigt werden, dass es bei der Konditionierung eines visuellen Vorreizes mit einem Schmerzreiz zu einer Kopplung der neuronalen Aktivitäten in visuellen und primär somatosensorischen Arealen kommt. Diese Kopplung kann durch eine Zunahme oszillierender Kohärenz im 40-Hz-Band charakterisiert werden (Arnold et al., 1996; Miltner et al., 1999).

Betrachtet man die zeitliche Dynamik der soeben postulierten Prozesse, so ergibt sich, dass die Verfahren der funktionellen Bildgebung nur sehr begrenzt zur Charakterisierung verschiedener Prozesse bei der Entstehung und dem Zerfall solcher oszillierender Systeme herangezogen werden können. Hier reicht die zeitliche Auflösung, die im Bereich von Minuten bis Sekunden liegt, nicht aus. Man greift daher auf EEG und MEG zurück, da diese Methoden eine Untersuchung von elektrophysiologischen Phänome-

nen im Millisekundenbereich erlauben. Prinzipiell können dabei entweder die spontane bioelektrische Aktivität des Gehirns oder zeitlich zu einem Ereignis korrelierte Veränderungen der Aktivität untersucht werden. Neuere Arbeiten haben daneben gezeigt, dass das Ausmaß des erlebten Schmerzes nicht nur davon abhängt, ob und wie verschiedene Module des Gehirns in geordneten Mustern zusammenarbeiten, sondern dass auch strukturelle und funktionelle Veränderungen einzelner Module dazu beitragen, dass noxische Ereignisse jeweils anders erlebt werden und in unterschiedlichem Ausmaß die Schmerzerfahrung beeinflussen. Im weiteren sollen einige aktuelle Beispiele aus unserer Forschungstätigkeit zu diesen beiden Themenkomplexen dargestellt werden.

Beeinflussung der aktuellen Schmerzverarbeitung durch hypnotisch induzierte Analgesie

Ausgehend von der in der Einleitung gegebenen Definition von Schmerz als persönliche Erfahrung, sollte man postulieren, dass die Verarbeitung akuter noxischer Reize durch verschiedene kognitive Faktoren beeinflusst werden kann. Aus der Vielzahl der in der Literatur bekannten Befunde soll hier mit Rücksicht auf eines der Forschungsinteressen des Jubilars eine Untersuchung zu hypnotisch induzierter Analgesie aus unserer Arbeitsgruppe dargestellt werden.

Wenngleich hypnotisch induzierte Analgesie schon lange als effizientes Verfahren zur Reduktion von Schmerzerfahrungen bekannt ist, weiß man bis heute noch recht wenig über kortikale Mechanismen die diesem Zustand zugrunde liegen (eine ausführliche Diskussion findet man bei Larbig und Miltner, 1993 oder Friederich et al., in press). Wir postulierten bereits weiter oben, dass dem Zusammenspiel verschiedener Hirnregionen bei der Wahrnehmung von Schmerz eine besondere Bedeutung zukommt. In der hier dargestellten Studie sollte überprüft werden, ob die bei allgemeiner Anästhesie gefundene Reduktion verschiedener Oszillationen zwischen unterschiedlichen am Schmerz beteiligten Hirnregionen in ihrem zeitlichen Verlauf während der Verarbeitung von Schmerzreizen unter Bedingungen hypnotisch induzierter Analgesie differentiell beeinflusst werden können.

Mit einem Hypnose-Screening-Verfahren zur Erfassung der Suggestibilität wurden je eine Gruppe hoch- und niedrigsuggestibler Versuchspersonen aus einem Pool von ca. 400 Versuchspersonen selektiert. Diese Gruppen wurden in einer Kontrollbedingung ohne jede Beeinflussung und unter hypnotisch induzierter Analgesie untersucht, während ihnen Laserhitzereize

auf die Hand appliziert wurden. Während der Stimulation wurde die hirnelektrische Aktivität kontinuierlich aufgezeichnet. Wichtigstes Verfahren zur Klärung des postulierten Zerfalls von Netzwerken in Hypnose ist die Kohärenz. Zur Ermittlung der Kohärenz wurde aufgrund der zu erwartenden dynamischen Änderungen der Beziehungen zwischen den untersuchten Hirnarealen ein aufwendiges zeitsensitives Verfahren genutzt. Diese von Arnold entwickelte Methode (Arnold et al., 1998), die ihre Sensitivität bereits unter Beweis gestellt hat (Miltner et al., 1999), trennt das Signal mit Hilfe von Kalmanfiltern in die verschiedenen Frequenzbänder auf und berechnet daraus die Kohärenz der Aktivität zwischen zwei Orten zu jedem Datenzeitpunkt. Insgesamt wurden 12 Frequenzbänder im Bereich 0,5 - 48 Hz ausgewählt. Um die Anzahl möglicher Kombinationen bei 62 erfassten Elektrodenpositionen zu begrenzen, wurde für die Kohärenzberechnung eine Auswahl sinnvoll erscheinender Elektrodenpaarungen, ausgehend von den Elektroden über dem somatosensorischen Kortex, vorgenommen.

Einerseits wurden unter hypnotisch induzierter Analgesie signifikant verringerte Schmerzintensitäten für die hochsuggestiblen Versuchspersonen festgestellt, obwohl sich die Intensität der Stimulation während des Versuchs nicht änderte. Dies entspricht den erwarteten Befunden, wie sie in der Literatur auch wiederholt dargestellt wurden. Dabei änderten sich die durch die Laserstimulation evozierten Potentiale nicht signifikant (ausführliche Darstellung bei Friederich et al., in press). Im Gegensatz dazu waren die evozierten Potentiale unter Aufmerksamkeitsablenkung deutlich reduziert. Diese Reduktion ging mit einer signifikanten Abnahme der Schmerzratings einher. Man kann also schlussfolgern, dass der Effekt hypnotisch induzierter Analgesie nicht auf Aufmerksamkeitsablenkung zurückzuführen ist. Abbildung 1 zeigt ein typisches Beispiel der berechneten Kohärenzen im 40-Hz-Band für eine hochsuggestible Versuchsperson. Deutlich erkennbar sind erhöhte Kohärenzen im 40-Hz-Band unter Kontrollbedingungen verglichen mit hypnotisch induzierter Analgesie. Weiterhin fällt auf, dass auch die ereigniskorrelierte 40-Hz-Kohärenz die abnimmt (man beachte besonders das Elektrodenpaar C4-Cz). Diese vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein möglicher Mechanismus hypnotisch induzierter Analgesie in der Tat im Zerfall der kohärenten Aktivität zwischen verschiedenen Modulen des Schmerzverarbeitungssystems liegen könnte.

Die dargestellte Studie zeigt eindrucksvoll, dass die akute Schmerzwahrnehmung keinesfalls invariable ist und nur von der Reizintensität abhängt, sondern dass Schmerzen signifikant durch Prozesse beeinflusst werden können, die man mit Begriffen, wie veränderte Bewusstseinslage, Trance, Suggestion und Hypnose, zu charakterisieren versucht. Dabei spielt offen-

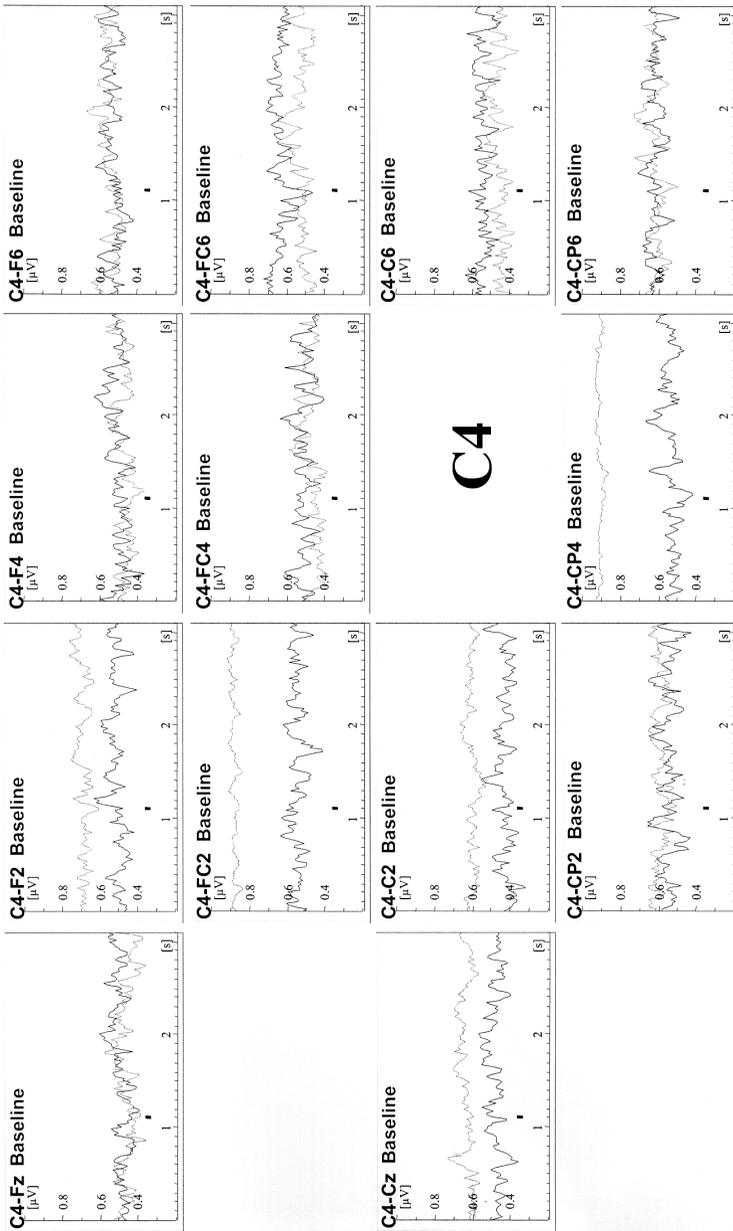


Abb. 1: Kohärenzverlauf nach Laserhitzeimpuls im Frequenzbereich 43-48 Hz unter Hypnose (schwarze Linie) und Ruhebedingung (rote Linie)

bar ein zeitlich geordnetes Zusammenspiel von Modulen der Schmerzverarbeitung eine entscheidende Rolle. Im Folgenden sollen nun einige Beispiele dargestellt werden, die belegen, dass chronische Schmerzsyndrome zu einer kortikalen Reorganisation führen bzw. von dieser evtl. sogar hervorgerufen werden können.

Neuronale Plastizität im Zusammenhang mit chronischem Schmerz

Es ist bekannt, dass unser Gehirn in erheblichen Maße plastische Eigenschaften aufweist. Während diese Beobachtung für die frühen Phasen der Entwicklung seit langem wissenschaftlich akzeptiert ist, wächst heute auch die Evidenz dafür, dass neuronale Strukturen nicht nur während kritischer Prägungsphasen in der frühen Kindheit geformt und verändert werden können, sondern die in den frühen Lebensabschnitten angelegte und durch erste Erfahrungen geprägte Leistung unserer sensorischen Systeme im Gehirn auch später durch Erfahrung signifikant modifiziert werden kann. Eine der uns interessierenden Fragen war u.a., ob chronische Schmerzpatienten möglicherweise deshalb so häufig über starke Schmerzen klagen, weil sich größerer Neuronenmodule in den somatosensorischen Repräsentationsarealen der schmerzenden Körperregionen im Gehirn plastisch verändern und im Vergleich zu den Repräsentationsarealen nicht schmerzender Regionen deutlich vergrößern.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben zunächst hierfür erste wichtige Hinweise geliefert. So konnte am Affen gezeigt werden, dass sich die rezeptiven Felder des Fingers nach häufiger Stimulation deutlich ausdehnen (Recanzone et al., 1992). Mit der Ausdehnung der rezeptiven Felder nimmt dabei die haptische Differenzierungsfähigkeit der Finger signifikant zu. Ähnliches wurde inzwischen auch bei professionellen Violinspielern beobachtet (Elbert et al., 1995). Auch hier fand man deutlich größere somatosensorischen Repräsentationsareale von jenen Fingern, die beim Spiel die Saiten manipulieren, im Vergleich zur Repräsentation der Finger, die lediglich den Bogen führen.

Beispiel 1 - Chronischer Rückenschmerz: In einer von uns durchgeführten Untersuchung wurde überprüft, ob sich die kortikalen hirnelektrischen Aktivitäten bei chronischen Rückenschmerzpatienten nach schmerzhafter elektrischer Stimulation ihres Rückens von den hirnelektrischen Aktivitäten unterscheiden, die an einer nicht schmerzenden Stelle, nämlich am Finger

appliziert wurden. Darüber hinaus wurde überprüft, ob sich dieses hirnelektrische Verhalten bei den Rückenschmerzpatienten von dem Gesunder unterscheidet, wenn die Gesunden mit denselben Reizintensitäten an vergleichbaren Rückenarealen wie die Patienten stimuliert werden.

In früheren Studien hatten wir zeigen können, dass bestimmte Signalanteile der ereigniskorrelierten EEG- und MEG-Aktivität (Amplituden und Latenzen der sog. evozierten oder ereigniskorrelierte Potentiale bzw. Felder) sehr stark mit verschiedenen Vorgängen der Reizverarbeitung korrelieren (Miltner et al., 1988). So beinhaltet z. B. das von Laserreizen ausgelöste ereigniskorrelierte hirnelektrische Potential ca. 180 bis 500 ms nach Reizapplikation große Amplituden, deren Stärke sehr hoch mit der subjektiven Reizeinschätzung korreliert, d. h., je größer diese Amplituden ausfielen, um so schmerzhafter hatten unsere Versuchspersonen den soeben applizierten Reiz verspürt. In unserer Studie wurden deshalb die durch elektrische Reize am Rücken und an einem Finger evozierten Magnetfelder bei einer Gruppe chronischer Rückenschmerzpatienten und einer Gruppe alters- und geschlechtsparalleler Kontrollpersonen untersucht.

Tatsächlich ließ sich nachweisen, dass sich die neuronale Aktivität während der Verarbeitung von Schmerzreizen insbesondere bei Stimulation des Rückens bei Gesunden und chronischen Rückenschmerzpatienten deutlich voneinander unterschied. Schmerzpatienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigten bei Stimulation ihres Rückens kurz nach Reizapplikation eine deutlich stärkere hirnelektrische Aktivität als gesunde Personen. Bei Reizen am Finger hingegen konnte ähnliches nicht festgestellt werden, hier zeigten die Gesunden und die Patienten im Gehirn weitgehend vergleichbare Reaktionen. Offensichtlich deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass die Neuronenverbände im Gehirn, die Informationen über schmerzhaften Reize verarbeiten, in ihren funktionellen Eigenschaften im Laufe wiederholter Schmerzerfahrungen eine deutliche Funktionsverbesserung entwickeln. Das Gehirn der Schmerzpatienten wird dabei offensichtlich in die Lage versetzt, Schmerzreize sensibler und rascher zu verarbeiten. Bei Betrachtung der Ausdehnung der kortikalen Aktivität zeigte sich ebenfalls eine Vergrößerung der aktiven Neuronenfelder in den primären und sekundären sensorischen Rindenfeldern (siehe auch Flor et al., 1997).

Beispiel 2 – Phantomschmerz: Nicht allein eine wiederholte Schmerzreizung, etwa im Zusammenhang mit einem chronischem Rückenschmerz kann zu einer Umorganisation funktioneller somatosensorischer Module im Gehirn führen, sondern auch das Ausbleiben von Stimulation. Dies wurde wiederum zunächst von amerikanischen Wissenschaftlern in Untersuchun-

gen am Affen gezeigt. Der Verlust der Sensibilität einer Extremität, z.B. der Hand und des Armes, führte sehr rasch dazu, dass sich im Kortex die funktionellen Nervennetzwerke reorganisierten, die vormals die nun deafferentierte oder amputierte Hand im Gehirn repräsentiert hatten (z.B. Merzenich & Sameshima, 1993; Calford und Tweedale, 1988). Bei Amputierten wird dieser plastische Vorgang kortikaler Module inzwischen als wesentliche Grundlage der meist sehr starken Phantomschmerzen angesehen (Flor et al., 1995).

Eine große Anzahl von Patienten, die einer Amputation unterzogen wurden, klagten relativ rasch nach der Amputation über Phantomschmerzen, also über Schmerzen, die scheinbar aus dem amputierten Glied herrühren. Ca. 80 Prozent aller Amputierten spüren nach der Amputation einer Extremität starke Schmerzen in ihrer amputierten Gliedmaße (Sherman, 1997). Phantomschmerzen treten keineswegs nur nach Amputationen einer Extremität auf, sondern werden, wenngleich seltener, z.B. auch nach Fingerramputationen, Zahnextraktionen oder Mamaresektionen berichtet. Die meisten Patienten und ihre Angehörigen sind über diese Erfahrung ausgesprochen verwirrt. Tatsächlich erscheint es absurd, dass ein Körperteil schmerzt, der gar nicht mehr existiert. Diese Phantomschmerzen sind dabei klar von Schmerzen im Stumpf unterscheidbar. Phantomschmerzen sind scharfe, einschießende oder krampfartige Schmerzen, die oft mit merkwürdig phantasierten Stellungen der Glieder wie z. B. mit Verrenkungen oder ähnlichem einhergehen. Wie man inzwischen demonstrieren konnte, zeigt sich bei Patienten mit Oberarmamputationen eine relativ klare Beziehung zwischen der kortikalen Reorganisation und dem Ausmaß der Phantomschmerzen (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997): Je größer das Ausmaß an kortikaler Reorganisation, um so stärker klagten Amputierte über Phantomschmerzen. Daneben führen Stimulationen des Gesichtes oder anderer Körperteile, deren rezeptive Felder im somatosensorischen Kortex an die Felder des amputierten Gliedes anschließen, manchmal zu merkwürdigen Empfindungen im Phantomglied, die Phantomsensationen genannt werden. Auch solche Sensationen können manchmal schmerzhaft sein. So berichten Patienten gelegentlich nach einer leichten mechanischen Reizung des Gesichtes oder der Schulter sowohl über Schmerz wie auch über andere Empfindungen in ihrem Phantomglied.

Aus dem soeben dargestellten Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Phantomschmerz bei Oberarmamputierten ergibt sich die Frage, ob sich eine kortikale Reorganisation auch nachweisen lässt, wenn das Repräsentationsareal des amputierten Körperteils deutlich kleiner als bei Oberarmamputationen ist, etwa nach Fingerramputationen. Um dieser

Frage nachzugehen, untersuchten wir (z.B. Weiss et al., 1998) Patienten nach Fingeramputationen, die über heftige Phantomschmerzen berichteten. Während die Patienten an den Fingern der Hände stimuliert wurden, leiteten wir die ereigniskorrelierten somatosensorischen Magnetfelder ab und lokalisierten deren neuronalen Quellen im Kortex. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Kortex eines Patienten, dessen rechter Zeigefinger amputiert wurde und der seitdem erheblich unter Phantomschmerz leidet. Der linke Teil der Abbildung markiert die Orte der Verarbeitung für taktile Reize, die auf die verschiedenen Finger der gesunden Hand appliziert wurden, auf der rechten Seite findet man die Orte der Verarbeitung für taktile Reize der betroffenen Hand, auf der der Zeigefinger amputiert wurde. Auffällig ist ein Zusammenrücken dieser Orte für Daumen und Mittelfinger an der amputierten Hand. Offensichtlich wurde das ehemalige Areal des Zeigefingers von den Repräsentationsarealen der benachbarten, intakten Finger regelrecht verklavt. Dies scheint der wesentliche Grund für die Vergrößerung des Abstandes zwischen den Verarbeitungsorten für taktile Information aus dem Mittel- und Ringfinger. Diese Veränderungen lassen sich nur im Sinne

**Repräsentationsareale der
Finger der linken Hand
ohne Amputation**

**Repräsentationsareale der
Finger der rechten Hand mit
amputiertem Zeigefinger**

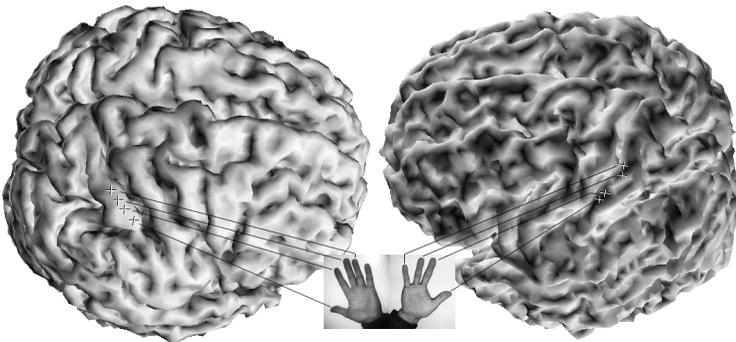


Abb. 2: Repräsentationsareale für die Finger der linken und rechten Hand auf den primären somatosensorischen Rindenfeldern der linken und rechten Gehirnhälfte eines Patienten mit Amputation des rechten Zeigefingers. Die Schwerpunkte der neuronalen Aktivität des jeweiligen Fingers wurde als Kreuz dargestellt.

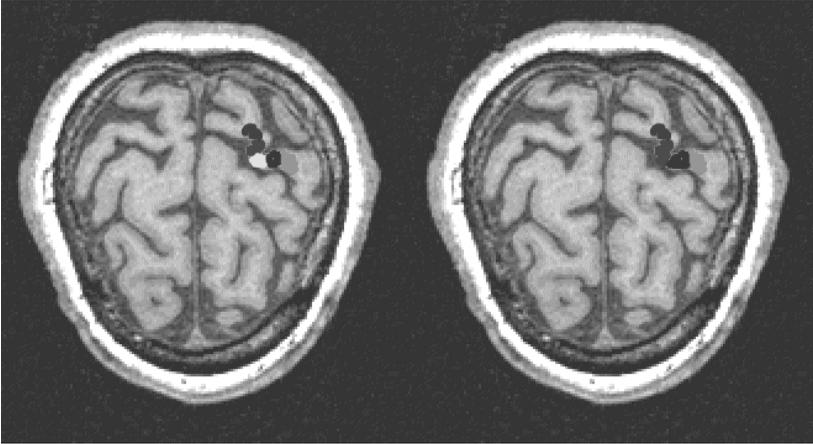


Abb. 3: Schema des reorganisierten primären somatosensorischen Kortex im Bereich der Fingerrepräsentation für die rechten Hand bei einem Patienten mit Amputation des rechten Zeigefingers.

einer funktionellen Reorganisation interpretieren, d.h., die vormalig vom Zeigefinger versorgten Areale des somatosensorischen Kortex reagieren nun auf Stimulation der benachbarten Finger (siehe Abbildung 3).

Diese Daten untermauern auch eine andere ungewöhnliche Beobachtung, dass nämlich Schmerz auch ohne einen peripheren nozizeptiven Input ins Gehirn möglich ist. Es steht heute unzweifelhaft fest, dass im wesentlichen die Verarbeitungsstrukturen des Gehirns darüber entscheiden, wann und wie stark wir Schmerzen empfinden. Wie wir inzwischen weiter zeigen konnten, lassen sich Phantomschmerzen u.U. dadurch verhindern, dass man die Wahrscheinlichkeit einer Reorganisation des somatosensorischen Kortex durch geeignete Maßnahmen verringert oder zumindest das Ausmaß der Reorganisation behindert. In einer Erhebung an Oberarmamputierten, die unterschiedliche Arten von Prothesen trugen, untersuchten wir, ob die Art der Prothese einen Einfluss auf das Vorliegen und die Intensität von Phantomschmerz hat (Weiss et al., 1999). Tatsächlich konnten wir zeigen (Abbildung 4), dass Patienten, die nach Amputation mit funktionellen Prothesen versorgt wurden, seltener unter Phantomschmerzen leiden als Patienten, die einfache kosmetische Prothesen tragen. Der Grund hierfür könnte sein, dass die funktionellen Prothesen die somatosensorischen Kortexareale auch nach einer Amputation mit verhaltensrelevanten Informationen

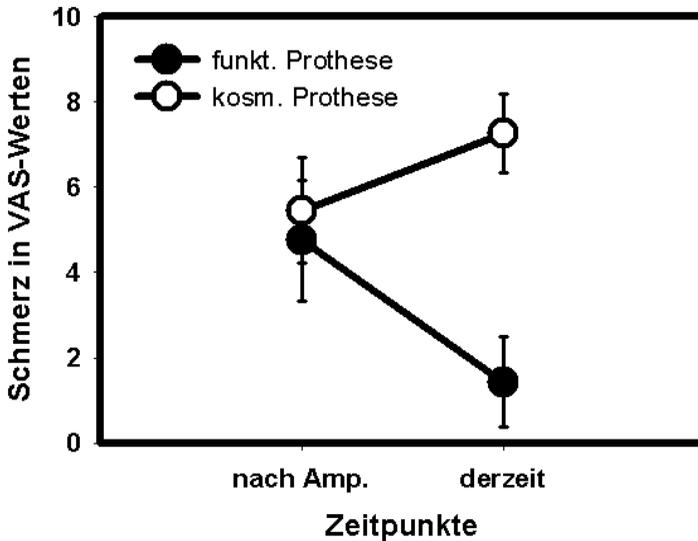


Abb. 4: Veränderungen der Phantomschmerzen (in Einheiten einer visuellen Analogskala VAS) bei Trägern von funktionellen und kosmetischen Prothesen über die Zeit (vom Beginn des Tragens der Prothese bis zum Zeitpunkt der Untersuchung).

aus Körperregionen versorgen, die sich direkt an das amputierte Körperteil anschließen, und somit die Reorganisation im somatosensorischen Kortex minimieren. Dies ist bei kosmetischen Prothesen nicht der Fall; sie dienen häufig nur optischen Zwecken. Inzwischen liegen auch erste Befunde aus bildgebenden Untersuchungen mit Hilfe fMRI vor, die zeigen, dass die sensorischen Rindenfelder von Patienten, die verhaltensnützliche Prothesen tragen, wesentlich geringer plastisch umgeformt sind als von Patienten, die kosmetische Prothesen tragen (Lotze et al., 1999). Aufbauend auf diesen Beobachtungen können in absehbarer Zukunft möglicherweise spezieller Trainingsprogramme, die den Patienten zu einem verstärkten verhaltensrelevanten Gebrauch ihrer betroffenen Extremitäten anleiten, zu einer Reduktion von Phantomschmerz beitragen.

Aus Tierbeobachtungen ist bekannt, dass sich die Reorganisation in somatosensorischen Rindenfeldern nach einer Amputation enorm schnell vollzieht. Wie schnell die Reorganisation beim Menschen abläuft, ist gegenwärtig weitgehend unklar. Unklar ist auch, welche funktionelle Bedeutung eine

schnelle Reorganisation besitzt. In letzter Zeit häufen sich Mitteilungen, dass die Reorganisation im Kortex sehr rasch ablaufen kann und solche Veränderungen enorm von individuellen Kontextbedingungen abhängig sein können. In einer gerade abgeschlossenen Studie gelang es uns zu zeigen, dass eine funktionelle Deafferenzierung durch eine kurzzeitiges pharmakologisches Blockieren von peripheren Nerven der Hand innerhalb von Minuten bereits zu massiven Veränderungen der funktionellen Organisation des sensorischen Handareals führt. Diese rasch eintretende plastische Veränderung entsprach weitgehend jener, die bei Phantomschmerzpatienten erst viele Jahre nach Amputation beschrieben wurde. Dennoch klagte keiner unserer Probanden über Phantomschmerzen oder Phantomsensationen. Eine weitere Beobachtung, dass einige Patienten 10 bis 14 Tage nach einer Amputation zwar eine funktionelle Umorganisation ihrer sensorischen Rindenfelder aufwiesen, jedoch nicht über Phantomschmerz berichteten (Weiss et al., 2000), führte zur Vermutung, dass die somatosensorischen Strukturen unseres Gehirns nach einer Amputation offenbar verschiedene Phasen der Reorganisation durchlaufen und dass diese Phasen offensichtlich unterschiedliche Bedeutung für die Entwicklung von Phantomschmerz haben. Für unser Verständnis von Phantomschmerz wird es in Zukunft wichtig sein, diese Phasen exakt zu erforschen und weitere Erkenntnisse zu gewinnen, wie sich die Fortentwicklung der neuronalen Plastizität von der ersten Reorganisation bereits Minuten nach einer Deafferenzierung bis hin zum Zustand einer chronischen Reorganisation während des Phantomschmerzes vollzieht. Für die Patienten werden sich daraus möglicherweise Ansätze für neue Therapieverfahren ergeben, wenn es gelingt, Methoden der Behandlung zu etablieren, mit deren Hilfe sich die sonst nützliche neuronale Plastizität unterbinden lässt.

Fazit

Schmerz ist ein kompliziertes Resultat verschiedener neuronaler Aktivitäten unseres Gehirns und resultiert aus dem komplexen Zusammenspiel verschiedener Module im Gehirn. Diese werden durch Erwartungen, Lernprozesse und Gedächtnisvorgängen modifiziert. Funktionell-bildgebende Verfahren und Methoden zur Registrierung der elektrophysiologischen Begleitphänomene der Hirnaktivität erlauben heute eine Charakterisierung der während der Schmerzverarbeitung ablaufenden Informationsprozesse. Neben der grundlagentheoretischen Bedeutung spielen hier die Evaluation

und Bewertung verschiedener Maßnahmen der Schmerztherapie eine herausragende Rolle.

Danksagung

Die Autoren danken den Mitarbeitern des Labors für experimentelle und klinische Schmerzforschung Marc Friederich, Holger Hecht und Ralph Tripppe für die tatkräftige Unterstützung bei der Realisierung der verschiedenen Forschungsthemen. Die Vorhaben wurden unterstützt durch das BMBF, den Verbund klinische Forschung, das TMWK und das Institut für Grenzgebiete der Psychologie e.V. Freiburg/Br..

Literatur

- Arnold, M., Miltner, W., Witte, H., & Bauer, R. (1996). Adaptive measurement of linear dependence between physiological signals by means of time-varying multivariate AR-modelling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *20*, 100-113.
- Arnold, M., Miltner, W.H.R., Witte, H., Bauer, R., & Braun, C. (1998). Adaptive AR modelling of non-stationary time series by means of Kalman filters. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, *45*, 553-562.
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Töpfner, S., Grodd, W., Taub, E., & Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *The Journal of Neuroscience*, *17*, 5503-5508.
- Bonica J.J. (1990). *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Calford, M. B., & Tweedale, R. (1988). Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature*, *332*, 446-448.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J., & Frey, K.A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology*, *71*, 802-7.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Morrow, T.J., & Koeppe, R.A. (1996). Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *Journal of Neurophysiology*, *76*, 571-81.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, *270*, 305-307.

- Engel, A.K., König, P., & Singer, W.: Bildung repräsentationaler Zustände im Gehirn. *Spektrum der Wissenschaft*, 1993, 9, 42-47.
- Friederich, M., Trippe, R.H., Özcan, M., Weiss, T., & Miltner, W.H.R. (in Druck) Laser evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic analgesia and distraction of attention suggest different brain mechanisms of pain control. *Psychophysiology*.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224, 5-8.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375 (6531), 482-484.
- Freeman, W.H. & Coltheast, M. (1999). Modularity and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 115-120.
- Larbig, W., & Miltner, W. (1993). Hirnelektrische Grundlagen der Hypnose. In D. Revenstorf (Hrsg.), *Klinische Hypnose* (S. 105-121). Berlin: Springer Verlag.
- Linton, S.J., & Göttestam, K.G. (1995). Controlling pain reports through operant conditioning: a laboratory demonstration. *Perceptual and Motor Skills*, 60, 427-437.
- Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E., & Flor, H. (1999). Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neuroscience*, 2(6), 501-502.
- Madler, C., Keller, I., Schwender, D., & Pöppel, E. (1991). Sensory information processing during general anaesthesia: Effect of isoflurane on auditory evoked neural oscillations. *British Journal of Anaesthesia*, 66, 81-87.
- Melzack, R. (1991). The John J. Bonica Distinguished Lecture: The gate control theory 25 years after: new perspectives in phantom limb pain. In M.R. Bond, J.E. Charlton & C.J. Woolf, C.J. (Eds.), *Pain research and clinical management. Volume 4. Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. Amsterdam: Elsevier.
- Melzack, R. (1993). Pain: Past, present and future. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 47, 615-629.
- Melzack, R., & Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*, 150, 971-979.
- Merzenich, M.M., & Sameshima, K. (1993). Cortical plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 187-196.
- Miltner, W.H.R. (1998). Psychophysiologie des Schmerzes. In F. Rösler (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie* (Vol. Themenbereich C, Serie I, Band 5). Göttingen: Hogrefe.

- Miltner, W., Braun, C., & Larbig, W. (1988). Effects of attention and stimulus probability on the P300 complex of pain stimulus-induced somatosensory evoked potentials. *Psychophysiology*, 2, 146.
- Miltner, W., Braun, C., & Revenstorf, D. (1992). Nociception ist nicht gleich Schmerz. Eine Studie über schmerzreizkorrelierte hirnelektrische Potentiale unter Hypnose. *Hypnose und Kognition*, 10, 22 - 34.
- Miltner, W.H.R., Braun, C., Arnold, M., Witte, H. & Taub, E. (1999). Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, 397, 434-436.
- Miltner, W. H. R., & Weiss, T. (1998). Brain electrical correlates of pain processing. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57 Suppl. 2, 14-18.
- Miltner, W. H. R., & Weiss, T. (2000). Korrelate der kortikalen Schmerzverarbeitung - eine Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 11(2), 97-106.
- Pöppel, E. (1994). Temporal mechanisms in perception. *International Review of Neurobiology*, 37, 185-202.
- Pöppel, E., & Logothetis, N. (1986). Neuronal oscillations in the human brain. *Naturwissenschaften*, 73, 267-268.
- Pöppel, E., & Schmitt, G. (1995). Schmerz: Eine neuronale These über Repräsentation eines subjektiven Phänomens. *Der Schmerz*, 9, 173-178.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., & Bushnell, M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-71.
- Recanzone, G.H., Merzenich, M.M., & Jenkins, W.M. (1992). Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *Journal of Neurophysiology*, 67, 1057-70.
- Schwender, D., Keller, I., Daschner, B., & Madler, C. (1991). Sensorische Informationsverarbeitung während Allgemeinanästhesie - akustisch evozierte 30-40 Hz-Oszillation und intraoperative Aufwachreaktion während Sectio caesarea. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 26, 17-24.
- Sherman, R.A. (1997). *Phantom pain*. New York: Plenum.
- Singer, W. (1995). Time as coding space in neocortical processing: a hypothesis. In M.S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences*. Cambridge, London: MIT Press.
- Singer, W., & Gray, C.M. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Reviews of Neuroscience*, 18, 555-86.
- Talbot, J.D., Marrett, S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C., & Duncan, G.H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251, 1355-8.

- Weiss, T., Miltner, W.H.R., Adler, T., Bruckner, L., & Taub, E. (1999). Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neuroscience Letters*, 272 (2), 131-134.
- Weiss, T., Miltner, W.H.R., Dillmann, J., Meissner, W., Huonker, R., & Nowak, H. (1998). Reorganization of somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport*, 9, 213-216.
- Weiss, T., Miltner, W. H. R., Huonker, R., Friedel, R., Schmidt, I., & Taub, E. (2000). Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Experimental Brain Research*, 134 (2), 199-203.

Hypokortisolismus bei psychosomatischen Störungen

Dirk Hellhammer & Christine Heim

Unter Hypokortisolismus versteht man ein Defizit bei der Synthese oder Freisetzung des Hormons Kortisol, beziehungsweise bei dessen Verfügbarkeit an Zielzellen des Organismus.. Patienten mit einer entsprechenden Disposition können einen Hypokortisolismus entwickeln, wenn sie einer chronischen oder traumatischen, physischen oder psychischen Belastung ausgesetzt sind. Üblicherweise treten dann in Folge drei Symptome auf, eine erhöhte Stresssensitivität, eine größere Schmerzempfindlichkeit sowie Müdigkeit und Erschöpfung. Aufgrund der hier postulierten ätiopathogenetischen Zusammenhänge kann geprüft werden, welche psychopharmakotherapeutischen und pharmakotherapeutischen Verfahren erfolgversprechend sind.

Der vorliegende Beitrag beschäftigt sich mit einem Forschungsgebiet, in welchem O.B. Scholz, F. Kaspers und wir seit einigen Jahren kooperieren. Dabei wird der Versuch unternommen, vorhandenes Wissen der Psychobiologie in die Diagnostik und Therapie psychosomatischer Störungen einzubeziehen. Unsere Kooperationsinteresse bezieht sich hierbei auf den Hypokortisolismus, der offensichtlich bei zahlreichen dieser Patienten eine wesentliche krankheitsdeterminierende Rolle spielt.

Der "typische" Patient

Befragt man niedergelassene Ärzte über Patienten mit psychosomatischen Störungen, so hört man nicht selten, dass zahlreiche Patienten, die keine diagnostizierbare organische Erkrankung aufweisen, beständig über Erschöpfung, verschiedene Schmerzen, Reizbarkeit und Nervosität klagen. In den letzten 10 Jahren wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die heute nahelegen, dass diese Symptome eine gemeinsame Ur-

che haben kann, den Hypokortisolismus. Hypokortisolismus bedeutet, dass das Hormon Kortisol keine ausreichende Wirkung im Organismus erzielen kann. Die Ursachen dafür können vielfältig sein: So können die Synthese oder Freisetzung der Hormone Kortikotropin-Releasing-Faktor (CRF), Vasopressin (AVP), Adrenokortikotrophem Hormon (ACTH) oder Kortisol beeinträchtigt sein. Alle diese Ursachen können einen erniedrigten Kortisolspiegel bewirken, wenn dieser nicht durch Feedback-Mechanismen wieder ausgeglichen wird. In der Regel reagiert das Zentrale Nervensystem auf einen Kortisolmangel mit einer erhöhten Feedback-Sensitivität. Voraussetzung dafür ist, dass die freien Kortisolspiegel erniedrigt sind, entweder infolge der hier beschriebenen Vorgänge oder aber durch eine erhöhte Menge an Kortisol-Bindungsprotein (CBG). Man findet aber auch Patienten, die die hier geschilderte Symptomatik aufweisen und dabei eine völlig intakte HNA zu besitzen scheinen. Das kann daran liegen, dass die Zielzellen das Hormon Kortisol nicht ausreichend verwerten. Gründe dafür können eine verringerte Rezeptoranzahl, Affinität oder veränderte Transkriptionsprozesse sein.

Die Hypokortisolismus-Triade

Niedrige Kortisolspiegel gehen üblicherweise mit einer erhöhten Feedback-Sensitivität einher und wurden u.a. bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD), Fibromyalgie und Erschöpfungssyndrom beobachtet (Übersicht bei Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000). PTSD, Fibromyalgie und Erschöpfungssyndrom stellen besonders ausgeprägte Phänotypen dieser Symptomtriade dar. Bei jeder dieser Störungen findet man interessanterweise auch die beiden anderen beiden Symptome. So wurden bei traumatisierten Kindern (Sturtz, 1991) und Frauen (Walker et al., 1997) (Walling, O'Hara et al., 1994; Walling, Reiter et al., 1994) deutlich mehr Schmerzsymptome beobachtet. Patienten mit einer positiven PTSD-Diagnose berichten ebenso über verschiedenste Schmerzsymptome (Amir et al., 1997); (Beckham et al., 1997), (Andreski, Chilcoat, & Breslau, 1998); (O'Toole, Marshall, Schureck, & Dobson, 1998). Umgekehrt wurde bei Patienten mit Fibromyalgie regelmäßig eine höhere Rate an sexuellem und/oder physischem Missbrauch festgestellt (Taylor, Trotter, & Csuka, 1995); (Boisset-Pioro, Esdaile, & Fitzcharles, 1995), (Walker et al., 1997); (Alexander et al., 1998). Vergleichbare Befunde wurden auch an Patienten mit anderen Schmerzstörungen berichtet (Goldberg, Pachas, & Keith, 1999).

In einer Reihe von eigenen Untersuchungen konnten wir dieses Phänomen ebenfalls nachweisen. So fanden Pruessner et al. (Pruessner, Hellhammer, & Kirschbaum, 1999) an einer Population von chronisch gestressten Lehrern, die einen Hypokortisolismus aufwiesen, deutlich mehr Schmerzbeschwerden. Heim et al. (Heim, Ehlert, Hanker, & Hellhammer, 1998) beobachteten einen Hypokortisolismus bei Frauen, die unter chronischen Unterbauchbeschwerden litten. Diese Patientinnen unterschieden sich von einer Kontrollgruppe durch erhöhte Werte auf Skalen, die körperliche Beschwerden, externe Kontrolle, Mißbrauchserfahrungen, kritische Lebensereignisse, wahrgenommenen Stress, soziale Konflikte, Vermeidungssymptome, Emotionalität und Depressivität massen. In einer weiteren gerade abgeschlossenen Untersuchung an Patienten mit Colon irritabile fanden Böhmelt et al. (Böhmelt, Hellhammer, & Ehlert, in Vorbereitung) vergleichbare Werte auf Skalen, die körperliche Beschwerden, Missbrauchserfahrungen, Intrusionen, wahrgenommenen Stress, Sorgen, Unzufriedenheit am Arbeitsplatz, Depressivität und Ängstlichkeit massen. Diese Patienten schildern zudem eine geringere soziale Anerkennung.

Auch die oben genannte Erschöpfungssymptomatik findet man bei Patienten mit Fibromyalgie ((Wallace, 1997); (Wolfe, 1990)). In eigenen Untersuchungen sahen wir bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und bei Lehrern, die einen Hypokortisolismus aufwiesen, ebenfalls eine erhöhte Erschöpfungssymptomatik (Pruessner et al., 1999); (Geiss, Varadi, K., Bauer, & Fernand, 1997). An Patienten, die nach einer Bandscheibenoperation unter persistierenden Rückenschmerzen leiden, fand Geiss (Geiss, in Vorbereitung) eine erhöhte Anzahl körperlicher Beschwerden, Externalität, Intrusionen, Burnout, Erschöpfung und Ängstlichkeit. Dieses Bild vervollständigt sich, wenn man Beziehungen zwischen Erschöpfungssymptomatik und Stresssymptomatik untersucht. So fanden (Schmaling & Jones, 1996) bei Patienten mit Erschöpfungssyndrom erhöhte Werte auf Skalen, die emotionalen Stress massen. Aaron et al. (1997) berichten, dass bei ihren Fibromyalgie-Patienten enge Beziehungen zwischen einer Erschöpfungssymptomatik und Traumatisierung bestehen. Vergleichbare Erschöpfungszustände („Combat fatigue“) wurde auch bei Kriegsveteranen berichtet (Takla, Koffman, & Bailey, 1994) sowie bei Personen, die einem Hurrikan ausgesetzt waren (Lutgendorf et al., 1995). Das von Prüssner untersuchte Burnout-Phänomen bei Lehrern tritt in Folge von Stressbelastung auf und ist nachweislich mit einem Hypokortisolismus assoziiert (Pruessner et al., 1999). Auch die ersten Beobachtungen in unserem Labor (Hellhammer, 1990) an Krankenschwestern, die Patienten mit Multipler Sklerose pflegten,

zeigten bereits, dass die Burnout-Symptomatik mit einem Hypokortisolismus und körperlichen Beschwerden einhergeht.

Endokrine Veränderungen

Im klinischen Alltag lassen sich keine umfangreichen und aufwendigen endokrinologischen Untersuchungen durchführen. Es muss daher zu Verfahren gegriffen werden, die einigermaßen zuverlässige Hinweise auf die Existenz eines Hypokortisolismus geben. Man versucht dabei auf die häufige Sammlung von Blutproben zu verzichten und stattdessen Kortisol im 24-Stunden-Urin zu messen. Als sinnvoll haben sich in unserem Labor die Kortisolanstiege in den ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen am frühen Morgen erwiesen. Innerhalb von einer halben Stunde nach dem Erwachen verdoppeln sich die Kortisolspiegel nahezu, wobei die Fläche unter der Kurve bei Hypokortisolismus meistens deutlich geringer ist (Pruessner et al., 1997). Pharmakologische Stimulationsverfahren (CRF; ACTH) können dazu dienen, die Hypophyse bzw. die Nebennierenrinde zu einer Freisetzung von Kortisol zu veranlassen. Wenn auf diesen Ebenen eine hypokortisöläme Störung anzusiedeln ist, so finden sich deutlich geringere Werte von ACTH und/oder Kortisol. Am einfachsten finden sich Hinweise auf einen Hypokortisolismus nach Gabe von 0,5 mg Dexamethason. Dieses erstmals von Rachel Yehuda (Yehuda et al., 1993) vorgeschlagene Provokationsverfahren ist außerordentlich einfach anzuwenden. Die Patienten erheben ein Kortisolspiegelprofil anhand von Speichelproben, nehmen abends um 23.00h die Dexamethasontablette ein und wiederholen die Kortisolmessung am darauffolgenden Tag. Bei Patienten mit einem Hypokortisolismus findet man aufgrund der unterstellten Feedback-Sensitivität eine deutlich stärkere Unterdrückung der Kortisolspiegel am nächsten Tag. In den verschiedenen oben genannten Studien haben wir dieses Verfahren erfolgreich zu einem ersten Screening von Patienten mit Hypokortisolismus eingesetzt.

Die Suppression von Kortisol auf 0,5 mg Dexamethason ist, wie schon gesagt, sinnvoll für ein erstes Screening, es liegen allerdings bisher noch keine zuverlässigen Standardwerte vor. Wir selbst fanden auch bei Patienten mit Chronic Fatigue-Syndrom eine Suppression, obwohl bei diesen Patienten die HNA-Achse weitgehend normal zu sein scheint (Gaab et al., in Vorbereitung). Da man beim Chronic Fatigue - Syndrom auch keine erhöhte Anzahl oder Affinität von Glukokortikoidrezeptoren festgestellt hat, bleibt fraglich, wieso auch diese Patienten eine erhöhte Sensitivität für Dexamethason aufweisen

Die Tagesprofile unterscheiden sich bei Patienten mit Rückenschmerzen und chronischen Unterbauchschmerzen beispielsweise nicht, nur bei Patienten mit Colon irritabile finden sich entsprechende Hinweise für den 8.00-Uhr-Wert. Nach dem Erwachen zeigen allerdings Patienten mit Colon irritabile, Unterbauchbeschwerden, Rückenschmerzen und Burnout deutlich niedrigere Flächenwerte der Kurven nach dem Erwachen. Nur bei Patienten mit Chronic Fatigue - Syndrom finden sich derartige Veränderungen nicht. Unter Dexamethason verdeutlichten sich diese Effekte markanter bei Patienten mit Unterbauchbeschwerden, Rückenschmerzen und Burnout, dann aber auch bei Chronic Fatigue - Patienten. Nach Stimulation mit Kortikotropin-Releasing-Faktor (CRF) fanden wir bei Patienten mit irritablem Colon niedrigere ACTH- und Kortisolwerte, wobei bei Patienten mit Unterbauchbeschwerden vor allem die Kortisolfreisetzung verringert war. Selbstverständlich kann man auch die HNA-Reaktivität unter physischer (Ergometrie), psychischer (psychologischer Stresstest) und pharmakologischer (Insulin-Toleranz-Test) Stimulation beobachten. Bisherige Ergebnisse in unserem Labor zeigen diesbezüglich noch keine weiterführenden Hinweise.

Potentielle Mechanismen

Die bisher vorliegenden klinischen Befunde zeigen recht deutlich, dass die Hypokortisolismus-Triade bei verschiedenen Störungen existiert. Unklar ist bisher noch, wie sich Störungen der verschiedenen Mechanismen phänotypisch und klinisch unterscheiden. Erste Ergebnisse aus den hier zitierten und laufenden Untersuchungen verweisen darauf, dass es bei einem Hypokortisolismus zu einer Desinhibierung von Zytokinen (Interleukin 1 und 6) und Prostaglandinen kommen kann, welche die erhöhte Schmerzsensitivität und Erschöpfungssymptomatik begünstigen. Für die beobachtete Stresssensitivität ergeben sich bisher nur Hinweise aus dem Tierexperiment. Lechner & Valentino (Lechner & Valentino, 1999) konnten zeigen, dass Glukokortikoide nicht nur eine negative Feedback-Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ausüben, sondern mittelbar auch den Locus coeruleus inhibieren. Der Locus coeruleus gilt als Ursprungsort des dorsalen noradrenergen Systems, welches bei Stress zahlreiche Hirnareale aktiviert. Aus dieser Sicht kann man Kortisol als „Stressbremse“ ansehen, so dass als Folge eines Mangels dieses Hormons eine erhöhte Stressempfindlichkeit angenommen werden kann.

Unklar ist bisher auch noch, ob der Hypokortisolismus à priori existiert, oder sich erst bei Stress ausbildet. Wir gehen davon aus (Hellhammer & Wade, 1993), dass etwa 20% der Bevölkerung eine Prädisposition für einen Hypokortisolismus haben. In Abhängigkeit von jeweils beteiligten Mechanismen kann sich dann bei einer physischen oder psychischen Belastung (Trauma, chronischer Stress, Infektion, Unfall etc.) nach einigen Wochen ein hypokortisolämer Zustand ausbilden. Erste Hinweise für die Richtigkeit dieser Annahme ergeben sich aus ersten tierexperimentellen Beobachtungen von Murison et al. (Murison & Milde, 1999). Wir würden erwarten, dass in diesem Zustand dann die o.g. funktionellen Veränderungen eintreten und die Symptom-Triade begünstigen.

Noch wissen wir nicht, bei welcher Form des Hypokortisolismus welche Therapie erfolgreich sein kann. Es gibt allerdings erste Hinweise, dass eine niedrig dosierte Gabe von Glukokortikoiden bei einigen Patienten mit Fibromyalgie und PTSD erfolgreich sein kann (Schelling et al., 1999). Wir gehen davon aus, dass in den nächsten Jahren eine differenzierte Diagnostik möglich sein wird, auf deren Basis dann auch gezielte pharmakologische und psychotherapeutische Strategien eingesetzt werden können.

Das hier dokumentierte Beispiel zeigt, dass eine psychobiologische Untersuchung von psychosomatischen Störungen völlig neue Konzepte zur Ätiologie und Pathogenese derartiger Störungen erschließen kann (Kaspers, Hellhammer, & Scholz, 2000).

Literatur

- Aaron, L. A., Bradley, L. A., Alarcon, G. S., Triana-Alexander, M., Alexander, R. W., Martin, M. Y., & Alberts, K. R. (1997). Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. Associations with health care seeking and disability status but not pain severity [see comments]. *Arthritis and Rheumatism*, 40(3), 453-460.
- Alexander, R. W., Bradley, L. A., Alarcon, G. S., Triana-Alexander, M., Aaron, L. A., Alberts, K. R., Martin, M. Y., & Stewart, K. E. (1998). Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Research*, 11(2), 102-115.
- Amir, M., Kaplan, Z., Neumann, L., Sharabani, R., Shani, N., & Buskila, D. (1997). Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(6), 607-613.