

*“Im Herbst 1892 forderte ein befreundeter Kollege mich auf, eine junge Dame zu untersuchen, die seit länger als zwei Jahren an Schmerzen in den Beinen leide und schlecht gehe...Ich gelangte nicht viel weiter im Verständnis des Falles, nachdem ich das vierundzwanzig-jährige Fräulein zum ersten Mal gesehen hatte. ... Es lag eben nur vor, daß sie über große Schmerzen beim Gehen, über rasch auftretende Ermüdung dabei und im Stehen klagte und nach kurzer Zeit die Ruhe aufsuchte, in der die Schmerzen geringer waren, aber keineswegs fehlten... Ich glaubte annehmen zu dürfen, daß die erste Entstehung der Schmerzen in den Beinen wirklich ohne psychischen Anlaß als leichte rheumatische Erkrankungen gekommen seien,... Ich setzte meine Analyse des Fräuleins Elisabeth v. R. aber fort, weil ich der sicheren Erwartung war, es werde sich aus tieferen Schichten des Bewußtseins das Verständnis für die Verursachung... des hysterischen Symtoms gewinnen lassen ... Eine andere Szene,...,spielte eine Rolle in der Verknüpfung der Schmerzen mit dem Sitzen, ..., sie befand sich in erregter, sehnsüchtiger Stimmung, stand des Morgens auf, ging einen kleinen Hügel hinauf... und setzte sich dort... auf eine steinerne Bank. Ihre Gedanken betrafen wieder ihre Vereinsamung... und den heißen Wunsch, ebenso glücklich zu werden wie ihre Schwester... Sie kehrte mit heftigen Schmerzen von dieser Morgenmeditation zurück, nach dem Abend desselben Tages traten die Schmerzen endgültig und dauernd auf... ” Sigmund Freud (1892, Gesammelte Werke, Band I, S.196-248)*

## **I. Einleitung**

In der heutigen Terminologie leidet die Patientin Elisabeth v. R., die sich 1892 einer psychotherapeutischen Behandlung durch Sigmund Freud unterzog, an einer chronischen radikulären Schmerzsymptomatik infolge einer Nervenwurzelirritation im Lumbalbereich. Das Leitsymptom dieses chronischen Schmerzsyndroms stellt der Rückenschmerz, der meist mit einem bis in die Füße oder Zehen ausstrahlenden Schmerz kombiniert ist, dar. Dabei manifestiert sich diese radikuläre Schmerzsymptomatik nicht nur in einer quantitativ, sondern auch in einer qualitativ veränderten Schmerzempfindlichkeit. In diesem Zusammenhang wird unter einer quantitativ veränderten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) verstanden, daß die Applikation schmerzhafter Reize (z.B. Druck) auf das Innervationsgebiet der irritierten Nervenwurzel als schier unerträglich schmerzhaft empfunden wird. Komplementär dazu beschreibt der Terminus der qualitativ veränderten Schmerzwahrnehmung (Allodynie), daß die Applikation von Reizen, die unter physiologischen Bedingungen als nicht schmerzhaft eingeschätzt werden (z.B. die Berührung der Haut), als schmerzhaft erlebt werden.

Seit Mixter & Barr im Jahre 1934 im *New England Journal of Medicine* die Operationsergebnisse von 19 Patienten mit einer Nervenwurzelirritation präsentierten, hat sich als Behandlungsmethode dieses Krankheitsbildes die Bandscheibenoperation bzw. Nukleotomie durchgesetzt. Ungeachtet der Er-

folge der Wirbelsäulenchirurgie kann jedoch bei zwischen 14.3 % und 30% der Patienten die anhaltende radikuläre Schmerzsymptomatik zwei Jahre nach dem operativen Eingriff nicht auf klassische medizinische Ursachen zurückgeführt werden. Damit stellt dieses sogenannte Postdiskotomiesyndrom (PDS) ohne organisches Korrelat ein weit verbreitetes Problem der orthopädischen Praxis dar. Angesichts der damit verbundenen jahrelangen Schmerzkarrieren für die betroffenen Patienten und der volkswirtschaftlichen Kosten in Höhe von DM 34 Milliarden pro Jahr ergibt sich die Notwendigkeit, neben dem klassisch medizinischen auch alternative Erklärungskonzepte bei der Diagnostik und Therapie dieses chronischen Schmerzsyndroms zu berücksichtigen.

Aus der o.g. Krankengeschichte des Fräuleins Elisabeths v. R. wird auch deutlich, daß zwar nicht die Entstehung, aber die Aufrechterhaltung dieses Schmerzsyndroms in direkten Zusammenhang mit einem "psychischen Anlaß" gebracht werden kann. Auf der Basis dieser klinischen Beobachtungen forderte bereits Sigmund Freud, beim Studieren des Krankhaften die Wechselwirkung zwischen Leiblichem und Seelischem zu berücksichtigen (1904, Gesammelte Werke, Band V, S.291-293). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird der Versuch einer theoretischen Konzeptualisierung der Wechselwirkung zwischen dem Leiblichem und Seelischem exemplarisch für die Chronifizierung der radikulären Schmerzsymptomatik unternommen. Dabei stellen die theoretischen Kernaussagen dieser *psychoneuroimmunologischen* Perspektive eine Integration der *psychologischen, neuralen, psychoendokrinen und immunoneuroendokrinen* Erklärungskonzepte der Schmerzchronifizierung dar.

Zur theoretischen Herleitung des psychoneuroimmunologischen Arbeitsmodells wird im zweiten Kapitel nicht nur die Symptomatologie und Prävalenz, sondern auch die Ätiologie der akuten radikulären Schmerzsymptomatik, die auch als das lumbale Wurzelsyndrom bezeichnet wird, beschrieben. In diesem Zusammenhang wird die besondere Bedeutung der proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und Interleukin-6 (IL-6) für die Entstehung des lumbalen Wurzelsyndroms hervorgehoben. Diese resultiert daraus, daß diese Immunbotenstoffe nicht nur an der Auslösung der Leitsymptome einer Entzündungsreaktion beteiligt sind, sondern auch sowohl direkt als auch indirekt die Sensibilisierung der nozizeptiven Neurone und damit die radikuläre Schmerzsymptomatik potenzieren können.

Im Mittelpunkt des dritten Kapitels steht neben der Zusammenfassung epidemiologischer Untersuchungen auch die Darstellung ätiologischer Ansätze der postoperativ anhaltenden radikulären Schmerzsymptomatik aus *mediz-*

*inischer Perspektive.*

Im Unterschied dazu wird im *vierten Kapitel* die psychologische Perspektive postoperativ anhaltender Rückenschmerzen dargestellt. Dementsprechend kann dieses chronische Schmerzsyndrom unter anderem durch die Koexistenz zwischen chronischen Belastungen, einer erhöhten Beeinträchtigung durch eine ausgeprägte Erschöpfungssymptomatik und durch die Präferenz maladaptiver Schmerzbewältigungsstrategien charakterisiert werden.

Im Anschluß daran wird im *fünften Kapitel* die *neurale Perspektive*, im *sechsten Kapitel* die *psychoendokrinologische Perspektive* und im *siebten Kapitel* die *immunoneuroendokrine Perspektive* der Schmerzchronifizierung skizziert. Innerhalb der *neuralen Perspektive* kann die anhaltende Nervenwurzelirritation auf sich selbst aufrechterhaltende entzündliche Reaktionen zurückgeführt werden. Aus *psychoendokriner Perspektive* können die o.g. psychologischen Veränderungen als *Modulator* der Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde (HHNA) konzeptualisiert werden. Die damit einhergehenden neuroendokrinen Veränderungen manifestieren sich in einer unterdrückten adrenocorticalen Reaktivität gegenüber dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) und in einer Glukokortikoidhyposensitivität von relevanten Zielzellen. In Ergänzung dazu kann die anhaltende radikuläre Schmerzsymptomatik aus *immunoneuroendokriner Perspektive* als Manifestation eines anhaltenden Krankheitsverhaltens beschrieben werden. Symptome dieses Krankheitsverhaltens stellen neben der ausgeprägten Erschöpfungssymptomatik auch die anhaltende Hyperalgesie und Allodynie dar. An der Aufrechterhaltung dieses Krankheitsverhaltens sind die proinflammatorischen Zytokine insofern beteiligt, weil sie als immunoneuroendokrine Mediatoren die bidirektionale Kommunikation zwischen dem Immunsystem und dem zentralen Nervensystem ermöglichen.

Das daraus abgeleitete psychoneuroimmunologische Arbeitsmodell der Aufrechterhaltung postoperativ anhaltender radikulärer Schmerzen wird in *Kapitel acht* vorgestellt. Innerhalb dieser *integrativen Perspektive* werden die o.g. psychologischen Veränderungen sowohl als *Modulator* als auch als *Manifestation* eines anhaltenden Krankheitsverhaltens konzipiert. Dabei modulieren die psychologischen Veränderungen das Krankheitsverhalten insofern, daß sie die Entwicklung der o.g. neuroendokrinen Veränderungen beschleunigen. Die dadurch bedingte Glukokortikoidhyposensitivität von relevanten Zielzellen fördert über eine defizitäre Hemmung der Synthese der proinflammatorischen Zytokine die Aufrechterhaltung entzündlicher Reaktionen und damit eine anhaltende Nervenwurzelirritation. Neben einer anhaltenden Hyperalgesie und Allodynie manifestieren sich die chronisch entzündlichen Reaktionen in

weiteren Begleitsymptomen eines anhaltenden Krankheitsverhaltens wie einer ausgeprägten Erschöpfungssymptomatik. Eine Funktion dieses anhaltenden Krankheitsverhaltens besteht darin, über die Ablösung einer primär ACTH-vermittelten durch eine IL-6 vermittelte Regulation der adrenocorticalen Cortisolsynthese die adrenocorticale Hyporeaktivität zu kompensieren und auf diese Weise die Wiederherstellung einer adaptiven Anpassungsreaktion der HHNA zu beschleunigen.

Vervollständigt wird die Darstellung der *psychoneuroimmunologischen Perspektive* anhaltender radikulärer Beschwerden durch die Beschreibung eines erweiterten Drei-Phasen-Modells der Entstehung des Hypocortisolismus von chronischem Streß. Im Rahmen dieses Modells werden Hypothesen zu den potentiellen Mechanismen, die der Entstehung der psychoneuroimmunologischen Veränderungen bei anhaltenden radikulären Beschwerden zugrunde liegen, aufgestellt.

Neben der theoretischen Herleitung des psychoneuroimmunologischen Arbeitsmodells der Schmerzchronifizierung intendiert die vorliegende Arbeit auch, die Überlegenheit dieser interdisziplinären Perspektive gegenüber den o.g. monokausalen Erklärungskonzepten eines anhaltenden Schmerzerlebens zu demonstrieren. Dazu wurde sich der epidemiologische Befund zunutze gemacht, daß bei Patienten nach einer operativen Behandlung des lumbalen Wurzelsyndroms ein unterschiedlicher Genesungsverlauf beobachtet werden kann.

Dabei diene die erste psychoneuroimmunologische Untersuchung (Kapitel 9), der die Patienten nach ihrer Bandscheibenoperation unterzogen wurden, der Überprüfung der Hypothese, daß eine unterdrückte adrenocorticale Reaktivität unmittelbar nach dem Aufwachen und ein erhöhter IL-6 Spiegel unter Basalbedingungen Korrelate einer postoperativ anhaltenden radikulären Schmerzsymptomatik darstellen.

Im Unterschied dazu wurden die Patienten während der zweiten psychoneuroimmunologischen Untersuchung (Kapitel 10) sowohl vor als auch nach ihrer Bandscheibenoperation einer Untersuchung unterzogen. Den Ausgangspunkt für diese klinische Untersuchungen stellte die Überlegung dar, daß der Nachweis des positiven Zusammenhangs zwischen einem erhöhten IL-6 Spiegel unter Basalbedingungen und dem Ausmaß der postoperativ anhaltenden radikulären Schmerzsymptomatik methodisch nicht ausreicht, um die Überlegenheit der *psychoneuroimmunologischen Perspektive* bei der Erforschung der Mechanismen, die der Chronifizierung postoperativ anhaltender radikulärer Schmerzen zugrunde liegen, zu demonstrieren. Dazu bedarf es der Überprüfung der Auswirkungen einer systematisch induzierten Verschlimme-

rung des Krankheitsverhaltens bei den Patientengruppen auf die Reaktivität der immunologischen und endokrinen Parameter. Vervollständigt wurde diese immunoneuroendokrine Untersuchung, die postoperativ stattfand, durch die präoperative psychoendokrinologische Charakterisierung der untersuchten Patientenkollektive.

Im Kapitel 11 wird nicht nur eine zusammenfassende Diskussion der Befunde aus den vorliegenden klinischen Untersuchungen, sondern auch eine Präzisierung der theoretischen Kernaussagen des psychoneuroimmunologischen Arbeitsmodells postoperativ anhaltender radikulärer Schmerzen vorgenommen. Auf der Basis dieser revidierten Kernaussagen der *psychoneuroimmunologischen Perspektive* werden Fragestellungen für zukünftige Forschungsvorhaben entwickelt.