

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Effektivität von Biofeedback bei Patienten mit chronischem  
Rückenschmerz im Vergleich zu gesunden Probanden**

**Einfluss auf Schmerz, psychologische Faktoren, Sensibilitätsprofil  
und Stressmarker**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Julia Eichler  
aus Borna  
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Shahnaz Christina Azad

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Zausinger

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Prof. Dr. med. Christof Birkenmaier

Dr. med. Banafscheh Rachinger-Adam

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen  
Prüfung: 23.01.2020

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Eichler, Julia**

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Effektivität von Biofeedback bei Patienten mit chronischem  
Rückenschmerz im Vergleich zu gesunden Probanden**

**Einfluss auf Schmerz, psychologische Faktoren,  
Sensibilitätsprofil und Stressmarker**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 23.01.2020

Julia Eichler

Unterschrift Doktorandin

*Für meine Großeltern*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Rückenschmerz .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	2
1.1.3 Volkswirtschaftliche Auswirkungen .....	3
1.2 Biopsychosoziales Krankheitsmodell .....	3
1.3 Prädiktoren der Schmerzchronifizierung .....	4
1.4 Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie .....	6
1.5 Entspannungsverfahren bei Rückenschmerzen .....	7
1.6 Biofeedback .....	7
1.7 Schmerzmessung .....	11
1.8 Quantitative Sensorische Testung (QST) .....	12
1.9 Stressmarker im Blut .....	15
1.9.1 Noradrenalin .....	15
1.9.2 Cortisol .....	16
1.9.3 Matrix-Metalloproteinase 2 .....	17
<b>2. Zielsetzung</b> .....	18
<b>3. Methodik</b> .....	19
3.1 Patienten- und Probandenkollektiv .....	19
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
3.3 Studienablauf .....	20
3.4 Gestaltung der Biofeedback-Sitzung .....	21
3.5 Messparameter und Erhebungsinstrumente .....	24
3.5.1 Biofeedback-Messparameter .....	24
3.5.1.1 Hautleitwert .....	25
3.5.1.2 Hauttemperatur .....	26
3.5.1.3 Pulsfrequenz .....	26
3.5.1.4 Atemfrequenz .....	27
3.5.1.5 Elektrische Muskelaktivität .....	29
3.5.1.6 Auswertungskonzept .....	31
3.5.2 Schmerzintensität .....	31

3.5.3 Psychometrische Tests.....	31
3.5.3.1 Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB) .....	31
3.5.3.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS).....	32
3.5.3.3 Pain Disability Index (PDI).....	33
3.5.4. Quantitative Sensorische Testung (QST) .....	34
3.5.4.1 Thermische Schwellen .....	34
3.5.4.2 Mechanische Schwellen .....	35
3.5.5 Stressmarker im Blut .....	38
3.5.5.1 Noradrenalin.....	38
3.5.5.2 Cortisol.....	38
3.5.5.3 Matrix-Metalloproteinase 2.....	38
3.6 Statistik .....	39
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
4.1 Patienten- und Probandenkollektiv .....	40
4.2 Biofeedback-Messparameter .....	41
4.2.1 Hautleitwert.....	41
4.2.2 Hauttemperatur .....	42
4.2.3 Pulsfrequenz .....	43
4.2.4 Atemfrequenz .....	44
4.2.5 Elektrische Muskelaktivität.....	45
4.3 Schmerzintensität.....	47
4.4 Psychometrische Tests.....	48
4.4.1 Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB) .....	48
4.4.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS) .....	49
4.4.3 Pain Disability Index (PDI) .....	50
4.5 Quantitative Sensorische Testung (QST) .....	51
4.5.1 Kältedetektionsschwelle (CDT) .....	51
4.5.2 Wärmedetektionsschwelle (WDT) .....	52
4.5.3 Temperaturunterschiedsschwelle (TSL).....	53
4.5.4 Kälteschmerzschwelle (CPT) .....	54
4.5.5 Hitzeschmerzschwelle (HPT) .....	55
4.5.6 Mechanische Detektionsschwelle (MDT) .....	56
4.5.7 Mechanische Schmerzschwelle (MPT) .....	57
4.5.8 Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) .....	58
4.5.9 Vibrationsschwelle (VDT) .....	59
4.5.10 Druckschmerzschwelle (PPT) .....	60

4.5.11 Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS), Dynamisch mechanische Allodynie (DMA) und Wind-up Ratio (WUR) .....	61
4.6 Stressmarker im Blut .....	62
4.6.1 Noradrenalin .....	62
4.6.2 Cortisol .....	63
4.6.3 Matrix-Metalloproteinase 2 .....	64
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
5.1 Vergleich von Patienten mit chronischem Rückenschmerz und gesunden Probanden hinsichtlich Schmerzintensität und psychologischen Parametern sowie deren Veränderungen durch Biofeedback-Entspannung .....	67
5.2 Biofeedback-Messparameter bei Patienten und Probanden: Ein Vergleich der Ausgangswerte und deren Veränderung im Zuge der Therapie .....	71
5.3 Wirkung von Biofeedback-Entspannung auf objektive Messparameter wie Detektions- und Schmerzschwellen sowie Stressmarker im Blut .....	75
5.3.1 Detektions- und Schmerzschwellen .....	75
5.3.2 Stressmarker im Blut .....	78
5.3.2.1 Noradrenalin.....	79
5.3.2.2 Cortisol.....	81
5.3.2.3 Matrix-Metalloproteinase 2.....	85
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>87</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>101</b>
8.1 Textanlage zum 4. Abschnitt der Biofeedback-Sitzung .....	101
8.2 KAB .....	102
8.3 ADS .....	103
8.4 PDI .....	104
8.5 QST Protokoll .....	105
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>106</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala, Langform
AF	Atemfrequenz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Blutentnahme
BF	Biofeedback
CDT	Kaltschwelle, <i>cold detection threshold</i>
CPT	Kälteschmerzschwelle, <i>cold pain threshold</i>
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz e.V.
DGSS	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (ehemals Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes)
DMA	Allodynie, <i>dynamic mechanical allodynia</i>
EMG	Elektrische Muskelaktivität, Elektromyogramm, Elektromyographie
HPT	Hitzeschmerzschwelle, <i>heat pain threshold</i>
IMST	Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie
KAB	Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MDT	Taktile Detektionsschwelle, <i>mechanical detection threshold</i>
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MMST	Multimodale Schmerztherapie
mN	Millinewton
MPS	Schmerzsensitivität für Nadelstiche, <i>mechanical pain sensitivity</i>
MPT	Mechanische Schmerzschwelle, <i>mechanical pain threshold</i>
MW	Mittelwert
µS	Mikrosiemens
NRS	Numerische Ratingskala
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PF	Pulsfrequenz
PDI	Fragebogen zur Erfassung der schmerzbedingten Behinderung, <i>Pain Disability Index</i>
PHS	Paradoxe Hitzeempfindung, <i>paradoxical heat sensation</i>
PMR	Progressive Muskelrelaxation

PPT	Druckschmerzschwelle über Muskel, <i>pressure pain threshold</i>
QST	Quantitative Sensorische Testung
RKI	Robert Koch-Institut
rpm	rounds per minute
SCL	Hautleitwertniveau
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
T	Hauttemperatur
TIMP	<i>tissue inhibitor of metalloproteinase</i>
TSL	Thermische Unterschiedsschwelle, <i>thermal sensory limen</i>
VDT	Vibrationsschwelle, <i>vibration detection threshold</i>
WDT	Warmschwelle, <i>warm detection threshold</i>
WUR	Wind-up Ratio



# **1. Einleitung**

## **1.1 Rückenschmerz**

### **1.1.1 Definition**

Rückenschmerz ist primär ein Symptom und keine Diagnose. Eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung sind Voraussetzungen für die von der Nationalen VersorgungsLeitlinie *Nicht-spezifischer Kreuzschmerz* (BÄK, KBV, AWMF, 2017) empfohlene Differenzierung zwischen spezifischem und nicht-spezifischem Rückenschmerz. Während beim nicht-spezifischen Rückenschmerz kein kausaler Zusammenhang zwischen den geschilderten Beschwerden und dem klinischen Untersuchungsbefund bzw. der bildgebenden Diagnostik geschlossen werden kann, muss für den spezifischen Rückenschmerz eine eindeutige klinische oder diagnostische Ursache vorliegen. Letzteres geschieht in maximal 15% der Fälle (Casser, Seddigh & Rauschmann, 2016). Zu den am häufigsten gestellten Diagnosen zählen der Bandscheibenprolaps (4%), die Spinalkanalstenose (3%) sowie die Spondylolisthesis (2%). Doch auch Wirbelkörperfrakturen (1-4%) und Tumore bzw. Metastasen (0,7%) stellen klinisch relevante Ursachen dar (Deyo & Weinstein, 2001). Bei rund 90% der lumbalen Rückenschmerzen kann kein eindeutiges pathoanatomisches Korrelat gefunden werden (Koes, van Tulder & Thomas, 2006). Ein Großteil der Ursachen ist hierbei vor allem auf Funktionsstörungen wie das Facettensyndrom, das Iliosakralgelenks-Syndrom, das myofasziale Schmerzsyndrom oder funktionelle Instabilitäten mit Störungen der Tiefensensibilität zurückzuführen (Casser et al., 2016).

Rückenschmerz kann neben dem Bezug zur Kausalität auch anhand der Schmerzdauer klassifiziert werden. So werden akute Rückenschmerzen mit einer Dauer von weniger als 6 Wochen angegeben. Überschreitet die Symptomatik die subakute Phase von bis zu 12 Wochen, wird der Rückenschmerz als chronisch definiert (BÄK, KBV, AWMF. NVL Kreuzschmerz, 2017). Vielfach wird jedoch in der Literatur angemerkt, dass der Verlauf von akuten zu chronischen Rückenschmerzen nur unzureichend anhand eines zeitlichen Markers darstellt werden kann (Raspe, Hüppe & Matthis, 2003). Hinzu kommen vielmehr charakteristische Merkmale auf multidimensionaler Ebene (Diener & Maier, 2011). Dazu zählen sowohl der Verlust von Mobilität und Funktion als auch die Störung der Stimmung und Entwicklung ungünstiger Denkmuster. Ebenso spielen die Annahme eines schmerzbezogenen Verhaltens sowie der soziale Rückzug und die Beeinträchtigung der Arbeit eine wichtige Rolle. Risikofaktoren für eine Chronifizierung des Akutschmerzes

werden zu einem späteren Zeitpunkt näher erläutert (siehe Kapitel 1.3 „Prädiktoren der Schmerzchronifizierung“).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Rückenschmerzen werden in Deutschland sehr häufig diagnostiziert. Daten aus der Deutschen Rückenschmerzstudie 2003 – 2006 zeigen eine Punktprävalenz bei Erwachsenen (18-75 Jahre) von 37,1%. Die Lebenszeitprävalenz, mindestens einmal im Leben Rückenschmerz zu erleiden, liegt bei 85,5% (Schmidt et al., 2007). Obwohl der Unterschied nicht signifikant ist, sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Aus den Ergebnissen einer bundesweiten, telefonischen Gesundheitsumfrage des Robert Koch-Institutes von 2009/2010 mit insgesamt 22.050 Teilnehmern über 18 Jahren geht hervor, dass in etwa jede vierte Frau (25%) und jeder sechste Mann (16,9%) an chronischen Rückenschmerzen leiden, wobei diese mit einer Dauer von mindestens drei Monaten definiert wurden (Robert Koch-Institut, Gesundheit in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und Destatis, 2015). Darüber hinaus wird anhand dieser Untersuchung auch deutlich, dass sich Rückenschmerz über alle Altersklassen erstreckt und mit steigendem Lebensalter zunimmt. So berichteten 30,4% der über 65-Jährigen an chronischen Rückenschmerzen zu leiden, wohingegen bei den unter 30-Jährigen nur 11,3% betroffen waren. Neben Geschlecht und Lebensalter scheinen aber auch sozioökonomische Faktoren eine Rolle zu spielen. Ein niedriges Bildungsniveau (neun Jahre Schulbildung oder weniger) gilt beispielsweise als Risikofaktor für das Auftreten von Rückenschmerzen (Schmidt et al., 2007). Zudem zeigen viele Patienten weitere Begleiterkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen (Currie & Wang, 2004; Polatin, Kinney, Gatchel, Lillo & Mayer, 1993; Ritzwoller, Crounse, Shetterly & Rublee, 2006; Schur et al., 2007). Doch auch degenerative Gelenkerkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen treten neben Rückenschmerzen häufig auf (Schneider, Mohnen, Schiltenwolf & Rau, 2006). Etwa 90% der akuten Rückenschmerzen bilden sich innerhalb von 6 Wochen wieder zurück, während 2-7% chronifizieren (Andersson, 1997, zit. n. BÄK, KBV, AWMF, NVL Kreuzschmerz, 2017). Rund 62% der Patienten sind nach einem Jahr immer noch nicht schmerzfrei und durchschnittlich 16% können selbst nach 6 Monaten nicht zur Arbeit zurückkehren (Hestbaek, Leboeuf-Yde & Manniche, 2003). Die Rückfallrate in Bezug auf Schmerzen liegt bei 60%, und 33% der Patienten werden erneut arbeitsunfähig (Hestbaek et al., 2003).

### **1.1.3 Volkswirtschaftliche Auswirkungen**

Die Kosten für die Behandlung von Rückenschmerzen haben in Deutschland große volkswirtschaftliche Auswirkungen. Das Statistische Bundesamt liefert anhand der ICD10-Klassifikation detaillierte Daten. So betragen die direkten Krankheitskosten in Bezug auf die M54-Diagnose des nicht-spezifischen Rückenschmerzes im Jahr 2015 rund 4,5 Mrd. € und sind damit im Vergleich zu 2008 mit 3,6 Mrd. € um 25% gestiegen. Sie setzen sich aus allen Leistungen im Rahmen der medizinischen Heilbehandlung sowie von Präventions-, Rehabilitations- und Pflegemaßnahmen zusammen. Die daraus resultierenden Verwaltungskosten sind ebenfalls Teil dieser Berechnung.

Indirekte Krankheitskosten hingegen beziehen sich auf den gesamtwirtschaftlichen Produktionsverlust infolge von Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigem Tod. Das Robert Koch-Institut zitiert eine Statistik der AOK von 2010, in welcher der Rückenschmerz mit 14,5 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen (AU-Tagen) als die Erkrankung mit den längsten Arbeitsunfähigkeitszeiten angegeben wird (entsprechend 7% aller AU-Tage insgesamt). Im Durchschnitt kommen hierbei 11,7 AU-Tage auf einen Patientenfall (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2011, zit. n. Robert Koch-Institut, Rückenschmerzen, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 53, 2012). Auch bei Frühberentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit liegen Krankheiten des musculoskelettalen Systems nach den psychischen Störungen und Neubildungen an dritter Stelle. So wurden 2017 ca. 21.400 Rentenzugänge für jene Diagnosegruppe verzeichnet, dies entspricht 5% aller Neuzugänge in der gesetzlichen Rentenversicherung (Deutsche Rentenversicherung Bund, 2018).

### **1.2 Biopsychosoziales Krankheitsmodell**

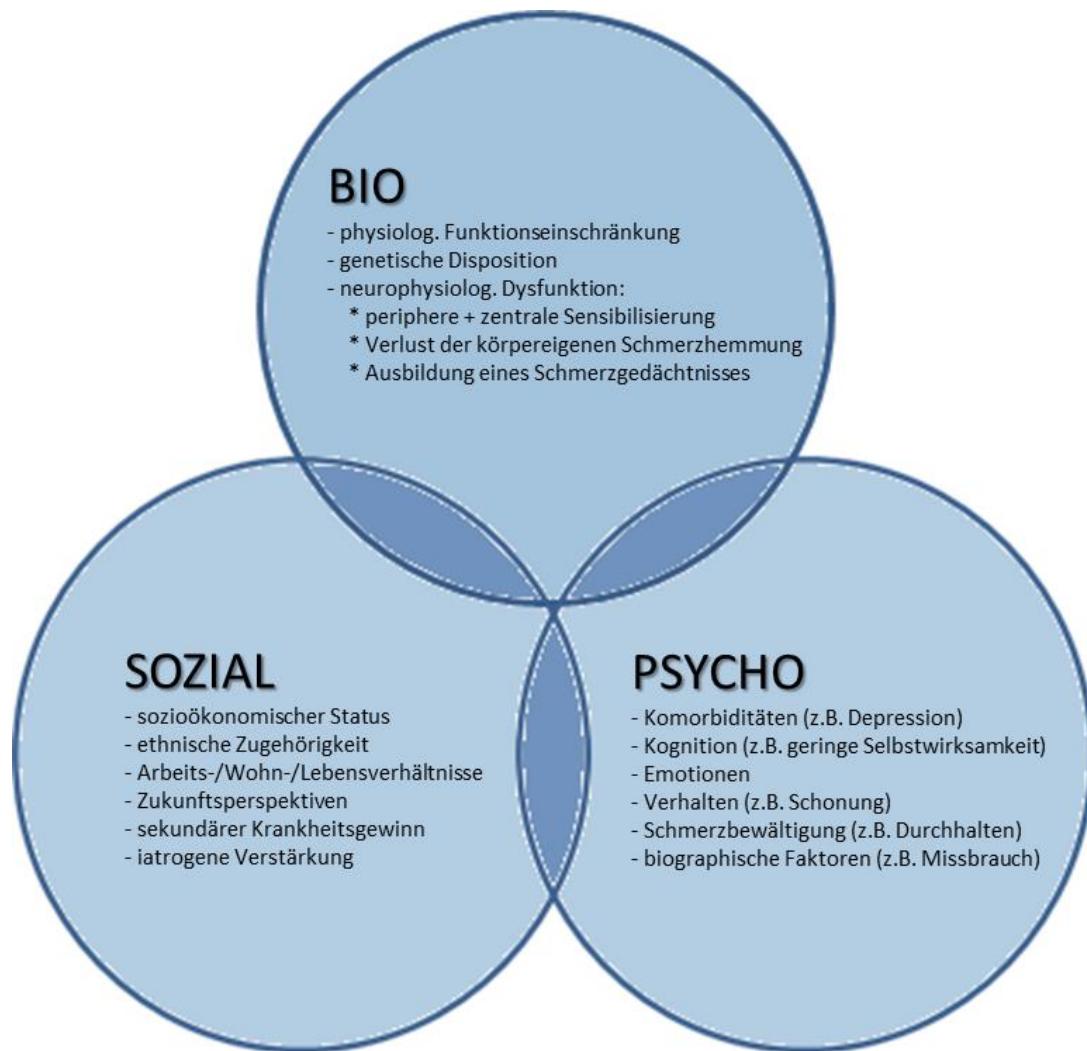
Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert „Gesundheit“ als einen Zustand des körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens, wobei „Krankheit“ als Abwesenheit der so verstandenen Gesundheit beschrieben wird.

Die theoretische Grundlage zu diesem ganzheitlichen Verständnis von Gesundheit und Krankheit propagierte George L. Engel 1977 in der Fachzeitschrift *Science*. Er postulierte den Menschen als Leib-Seele-Einheit, bei der körperliche, psychische und soziale Faktoren untrennbar miteinander in Verbindung stehen und sich gegenseitig beeinflussen.

Gesundheit liegt demnach vor, wenn der Mensch in der Lage ist die belastenden biopsychosozialen Faktoren eigenständig zu verarbeiten. Krankheit hingegen tritt auf, wenn diese Kompetenz verloren geht oder schlichtweg unzureichend vorliegt. Dies verdeutlicht, dass Gesundheit kein Zustand, sondern ein dynamisches Geschehen ist. Grafik 1 zeigt,

welche Aspekte bei den einzelnen Dimensionen dieses Krankheitsmodells betrachtet werden müssen.

Die körperlichen Faktoren umfassen dabei rein objektive pathologische Befunde und Funktionsstörungen. Wohingegen das subjektive und individuelle Krankheitserleben auf psychischer Ebene erfasst wird. Krankheitsbezogene Gedanken und Gefühle sowie Bewältigungsstrategien und resultierendes schmerzbezogenes Verhalten spielen dabei eine wichtige Rolle. Doch auch soziale Umstände, die den Menschen in seiner Beziehung zur Umwelt betrachten, dürfen nicht außer Acht gelassen werden.



Grafik 1: Das biopsychosoziale Krankheitsmodell

## 1.2 Prädiktoren der Schmerzchronifizierung

Schmerz gilt somit nicht mehr als direkter Ausdruck einer Gewebsschädigung, dessen Intensität allein vom Ausmaß der Schädigung abhängt, sondern im Zuge der modernen Medizin als biopsychosoziales Gesamtereignis.

Daraus leiten sich besondere Risikofaktoren für die Chronifizierung von Schmerzen ab, die im Folgenden aufgelistet sind:

<b>Psychische Risikofaktoren</b>	<b>Berufliche Risikofaktoren</b>	<b>Iatrogene Risikofaktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressivität, Distress</li> <li>- schmerzbezogene Kognition (z.B. Katastrophisieren, Hilf-/Hoffnungslosigkeit, Angst-Vermeidungs-Überzeugungen</li> <li>- passives Schmerzverhalten (z.B. Schon- und Angst-Vermeidungsverhalten)</li> <li>- schmerzbezogene Kognitionen wie Gedankenunterdrückung</li> <li>- überaktives Schmerzverhalten wie beharrliche Arbeitsamkeit</li> <li>- Neigung zur Somatisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- überwiegend körperliche Schwerarbeit (Tragen, Heben schwerer Lasten)</li> <li>- überwiegend monotone Körperhaltung</li> <li>- hohe Vibrationsexposition</li> <li>- geringe berufliche Qualifikation</li> <li>- geringer Einfluss auf Arbeitsgestaltung</li> <li>- geringe soziale Unterstützung</li> <li>- berufliche Unzufriedenheit</li> <li>- Verlust des Arbeitsplatzes</li> <li>- Kränkungsverhältnisse am Arbeitsplatz, chronischer Arbeitskonflikt (Mobbing)</li> <li>- eigene negative Erwartung bzgl. Rückkehr an Arbeitsplatz</li> <li>- Angst vor erneuter Schädigung am Arbeitsplatz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mangelhafte Respektierung der multikausalen Genese</li> <li>- Überbewertung somatischer/radiologischer Befunde bei nicht-spezifischen Schmerzen</li> <li>- lange, schwer begründbare Krankschreibung</li> <li>- Förderung passiver Therapiekonzepte</li> <li>- übertriebener Einsatz diagnostischer Maßnahmen</li> </ul>

**Tbl. 1: Risikofaktoren für die Chronifizierung von Schmerzen**

(modifiziert nach BÄK, KBV, AWMF. NVL Kreuzschmerz, Langform, 2. Auflage, Version 1, 2017)

Um der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen vorzubeugen, ist es daher unentbehrlich diese drei Ebenen parallel in die Diagnostik und Therapie einfließen zu lassen.

## **1.4 Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie**

Die Ad-hoc-Kommission *Interdisziplinäre Multimodale Schmerztherapie* der Deutschen Schmerzgesellschaft definierte bereits 2009 den Begriff der multimodalen Schmerztherapie (MMST). So wird sie als „eine inhaltlich eng abgestimmte multidisziplinäre und integrative Behandlung in Kleingruppen“ bezeichnet, in welcher „somatische, körperlich und psychologisch übende sowie psychotherapeutische Verfahren“ eingebunden sind (Arnold et al., 2009, S. 115). Im Jahr 2018 erfolgte eine Umbenennung von MMST in interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie (IMST).

Sie gilt heutzutage als der Goldstandard in der Behandlung von Patienten mit chronifizierten Schmerzsyndromen wie dem chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerz.

Um die Indikation für diese Therapie zu prüfen, erhalten die Patienten zunächst eine multimodale algesiologische Diagnostik, bei der sie von einem interdisziplinär tätigen Team aus Ärzten, Psychologen und Physiotherapeuten ausführlich anamnestiziert und untersucht werden. Im Rahmen einer Teambesprechung werden die Patienten ausführlich besprochen, anschließend wird gemeinsam mit den Patienten ein Therapieplan erstellt, welcher neben medikamentösen auch interventionelle und eine Vielzahl nicht-medikamentöser Therapiestrategien enthalten kann.

Wird die Indikation für eine multimodale Schmerztherapie gestellt, erfolgt diese bei entsprechender Motivation der Patienten in Deutschland in interdisziplinär arbeitenden Schmerzeinrichtungen. In einem Team aus Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen (meist aus den Bereichen der Anästhesiologie, Neurologie, Orthopädie und Physikalischen Medizin und Rehabilitation), Psychologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Pflegekräften und weiteren Berufsgruppen (z.B. Kunsttherapeuten, Sporttherapeuten) werden die Patienten im tagesstationären oder stationären Setting intensiv behandelt.

Die Therapie findet in Kleingruppen zu maximal acht Teilnehmern statt, die Dauer der Therapie muss mindestens 100 Behandlungsstunden umfassen (Arnold et al., 2009). Zentrales Ziel ist es, neben der Schmerzlinderung und Vermittlung eines biopsychosozialen Schmerzverständnisses, die objektive und subjektive Funktionsfähigkeit zu verbessern. Die genauen therapeutischen Inhalte der einzelnen Fachdisziplinen wurden von der Ad-hoc-Kommission *Interdisziplinäre Multimodale Schmerztherapie* der Deutschen Schmerzgesellschaft 2014 klar definiert (Arnold et al., 2014).

Multimodale Programme sollen laut Nationaler VersorgungsLeitlinie (2017) bei Patienten mit subakuten und chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen angewandt werden, wenn

weniger intensive, evidenzbasierte Therapieverfahren sich als unzureichend erwiesen haben. Auch die gesetzlichen Krankenkassen befürworten dieses ganzheitliche Therapiekonzept und tragen die Kosten für die Behandlung (*Deutsches Ärzteblatt*, „Krankenkasse empfiehlt multimodale Schmerztherapie bei Rückenschmerzen“, 2012).

In Deutschland existieren bereits mehrere erfolgreiche interdisziplinäre multimodale Schmerzprogramme (Hildebrandt, Pfingsten, Franz, Saur & Seeger, 1996; Kaiser, Sabatowski & Azad, 2015; Pöhlmann, Tonhauser, Joraschky & Arnold, 2009). Besonders hervorzuheben ist hierbei das vierwöchige tagesstationäre *Münchner Rücken Intensiv Programm (MRIP)* der interdisziplinären Schmerzambulanz und Tagesklinik des Klinikums der Universität München am Campus Großhadern, dessen Erfolg hinsichtlich der Reduktion von Schmerzen und Steigerung der Lebensqualität wissenschaftlich bewiesen werden konnte (Huge et al., 2006).

## **1.5 Entspannungsverfahren bei Rückenschmerzen**

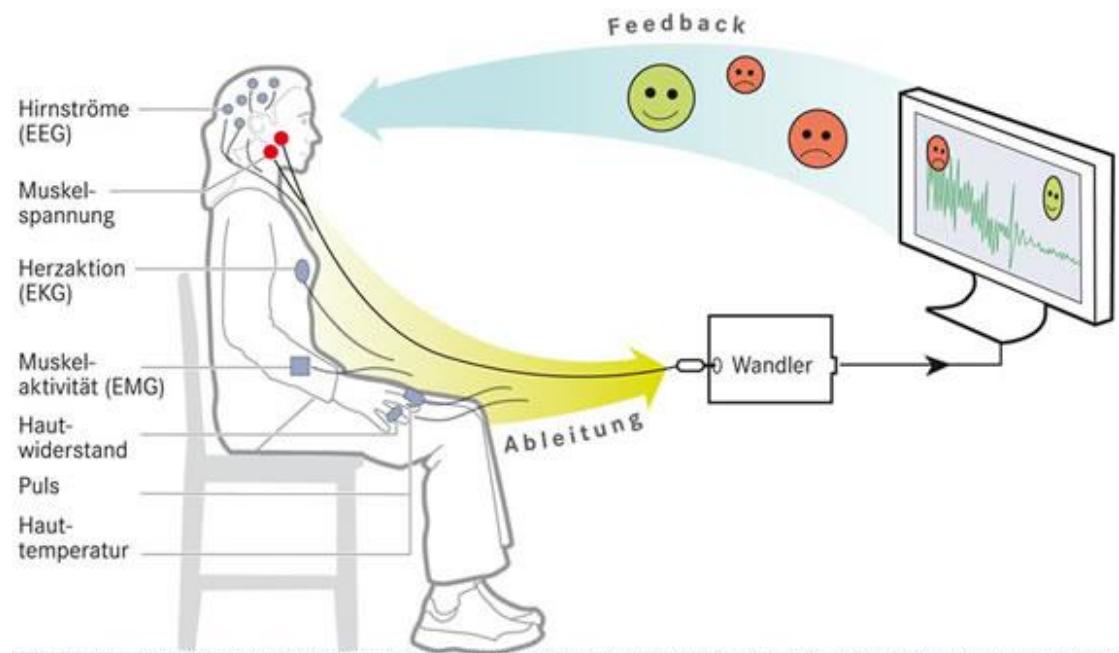
Entspannungsverfahren sind ein essentieller Bestandteil eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts, sie können aber auch unabhängig davon angewendet werden.

Bei der Behandlung chronischer Rückenschmerzen benennt die Nationale VersorgungsLeitlinie *Nicht-spezifischer Kreuzschmerz* (2017) konkret lediglich Progressive Muskelrelaxation als Entspannungsverfahren und empfiehlt deren Anwendung mit dem Evidenzgrad B. Zwar wurde die Wirkung von EMG-Biofeedback (Biofeedback mittels Elektromyographie, siehe Kapitel 1.6 „Biofeedback“) bei der Erarbeitung der vergangenen Leitlinie von 2011 untersucht, doch zeigte sich in Anbetracht der Evidenztabellen, dass nur wenige Studien zur Evidenz von Biofeedback-Entspannung bei chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz existieren. In der aktuellen Leitlinie von 2017 fehlt dieses Verfahren gänzlich. Nichtsdestotrotz gewinnt diese Methode in der klinischen Praxis immer mehr an Bedeutung und wird von Schmerzpsychotherapeuten gerne als Hilfsmittel zum Erlernen einer Entspannungstechnik eingesetzt (Derra, 1997; Diezemann, 2011).

## **1.6 Biofeedback**

Biofeedback ist eine verhaltenstherapeutische Interventionstechnik, bei der dem Patienten Körpersignale mit technischen Hilfsmitteln direkt zurückgemeldet werden. Die Methode basiert auf dem Lernprinzip der klassischen und operanten Konditionierung und geht auf verschiedene Tierexperimente in den 1960er Jahren zurück. Deren Ergebnisse öffneten schließlich den Zugang zur Therapie funktioneller Störungen beim Menschen, wie Bluthochdruck, Asthma oder Epilepsie mittels Biofeedback (Kröner-Herwig, Frettlöh, Klinger & Nilges, 2007).

Als positive Verstärker werden akustische oder visuelle Signale verwendet. Grafik 2 veranschaulicht den Aufbau einer Biofeedback-Sitzung. Die Patienten sitzen dazu beispielsweise vor einem Computerbildschirm. Mit Hilfe eines Sensors werden physiologische Parameter (z.B. Hautleitwert, Hauttemperatur, Puls-/Atemfrequenz, elektrische Muskelaktivität) aufgezeichnet. Anschließend erfolgt die Umwandlung des Messwertes in ein akustisches und/oder optisches Signal. Jegliche Veränderung des Körpersignals wird dem Patienten als Änderung der Tonhöhe und/oder Änderung des Farbspektrums/Balkenhöhe/Kurvenverlaufs rückgemeldet. So könnte beispielsweise das Ziel eines EMG-Feedbacktrainings bei Patienten mit Rückenschmerzen die maximale Erniedrigung der Tonhöhe sein, was wiederum als Indikator für eine Abnahme des Muskeltonus steht.



**Grafik 2: Aufbau einer Biofeedback-Sitzung**

(Quelle: <http://www.apotheken-umschau.de/multimedia/59/53/287/16114114577.jpg>)

Biofeedback vermag vor allem die psychische Komponente unseres modernen Krankheitsmodells zu beeinflussen. Im Folgenden werden die grundlegenden Wirkmechanismen aufgelistet:

- Verbesserung der Wahrnehmung körpereigener Prozesse (Body Awareness)
- Erlernen von Kontrolle über Körperfunktionen
- Steigerung der Selbstwirksamkeitserwartung

- Demonstration psychophysiologischer Zusammenhänge
- Veränderung von kognitiven Überzeugungen
- Erlernen einer allgemeinen Entspannungsreaktion
- Einnahme einer optimistischen Grundeinstellung zu Behandlungsmethoden
- Aufbau einer positiven Therapeuten-Patienten-Beziehung
- Erhöhung von Compliance und Motivation (Bruns & Praun, 2002; Crevenna, 2017; Kröner-Herwig, Frettlöh, Klinger, Nilges; 2011)

Viele Patienten mit chronischen Schmerzen fühlen sich hilflos und ohnmächtig ihrem Schmerz gegenüber. Sie sind häufig der Überzeugung, nichts mehr für sich tun zu können und besuchen eine Vielzahl von Ärzten. Der psychophysiologische Zusammenhang ihrer Erkrankung wird von den meist somatisch orientierten Patienten oft nicht gesehen und akzeptiert. Patienten müssen erlernen, mit Kraft ihrer Gedanken und inneren Einstellung, den Schmerz willentlich zu beeinflussen. Die Basis dafür bietet ein gezieltes Aufmerksamkeitstraining, bei dem die Patienten zunächst wahrnehmen, wie ihr Körper auf Stress und Entspannung reagiert. Die sichtbaren Fortschritte erhöhen die Compliance der Patienten und werden durch einen engagierten und motivierten Therapeuten noch zusätzlich verstärkt (Rief & Birbaumer, 2011). Speziell beim Entspannungstraining bietet Biofeedback Vorteile. Obwohl bereits andere Entspannungsverfahren wie Autogenes Training oder Progressive Muskelrelaxation regelmäßig in der Schmerztherapie angewandt werden, gibt es immer wieder Patienten, die darüber klagen, dass sie die Entspannung „einfach nicht spüren“ können. Dies führt reflektorisch zu einer weiteren Anspannung und konsekutiv zu mehr Schmerzen. Mit Hilfe von Biofeedback kann diesen Patienten Entspannung visuell demonstriert werden. In der klinischen Praxis eignet sich dabei vor allem der Hautleitwert als Messparameter. Er spiegelt die Aktivität des sympathischen Nervensystems wider, indem er die Schweißsekretion misst. Das in Stresssituationen oder bei innerer Anspannung verstärkt gebildete Sekret führt zu einer Erhöhung des abgeleiteten Hautleitwertes.

Die Biofeedback-Sitzungen unterliegen keiner festgelegten Prozedur und können je nach Erkrankungsbild und Therapieziel unterschiedlich und individuell gestaltet werden. Bei chronischen Rückenschmerzen empfehlen Rief und Birbaumer (2011) Biofeedback einerseits gezielt einzusetzen, um Fehlhaltungen, muskuläre Dysbalancen und erhöhte Muskelanspannung in ausgewählten Muskelgruppen zu korrigieren, und es andererseits als generelles Entspannungstraining anzuwenden. Oftmals werden darin verschiedene Techniken vereint, beispielsweise Visualisierungsübungen, Aufmerksamkeitstraining und Progressive Muskelrelaxation (Rief & Birbaumer, 2011). Einzelbehandlungen scheinen nur für psychoedukative oder diagnostische Zwecke sinnvoll zu sein. Für therapeutische Interventionen bedarf es hingegen mehrerer Sitzungen. Einheitliche Aussagen zu Anzahl und

Dauer der Anwendungen gibt es derzeit allerdings noch nicht. Kröner-Herwig et al. (2007) empfehlen beispielsweise 10 Sitzungen à 45 min bei einem Frontalis-EMG-Feedbacktraining als Hauptintervention. Biofeedback kann auch in Gruppen angewendet werden, beispielsweise im Rahmen von interdisziplinären multimodalen Schmerzprogrammen (Arnold et al., 2014; Kröner-Herwig et al., 2007). Dies kann zusätzlich die Interaktion zwischen den Patienten und die soziale Kompetenz fördern.

Allerdings muss eine Klinik oder Praxis bestimmte Voraussetzungen erfüllen, um mit Biofeedback erfolgreich sein zu können. Neben der technischen Anschaffung und räumlichen Ausstattung bedarf es eines speziell geschulten Teams. Die Weiterbildung zum Biofeedbacktherapeuten für Ärzte und Psychologen bieten unter anderem die Deutsche Gesellschaft für Biofeedback e.V. oder auch die Europäische Biofeedback-Akademie an. Die Ausbildung besteht aus 112 Stunden Lerntheorie, 60 therapeutischen Praxisstunden, 10 Stunden der Supervision, Falldokumentationen sowie einem Abschlusskolloquium. Doch auch Krankengymnasten, Physiotherapeuten oder Pflegekräfte etc. haben die Möglichkeit an Biofeedbackschulungen teilzunehmen. Nach aktuellem Stand wird die Biofeedback-Therapie in der Regel nicht von den deutschen gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Sie zählt bisher zu den individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL), die Kosten müssen somit vom Patienten privat getragen werden. Die Preise orientieren sich an der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) und variieren je nach Aufwand und Dauer der Sitzung. Beispielsweise wird Atem-Biofeedback nach der GOÄ-Nr. 846 (übende Verfahren in Einzelbehandlung, Dauer mind. 20 Minuten) analog mit dem 2,3-fachen Satz (20,11 €) und Muskel-Biofeedback mit dem 3,5-fachen Faktor (30,60 €) berechnet (*Der niedergelassene Arzt, „Biofeedbackbehandlung: Eine nun „offizielle“ IGeL“, 2015*). Es wäre wünschenswert, dass die Forschung weitere Evidenz zur Wirksamkeit von Biofeedback bei chronischen Schmerzerkrankungen nachweisen kann, damit dieses Verfahren in Zukunft in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen wird. Als Vorreiter dient das Modellprojekt der BKK advita und der Deutschen Gesellschaft für Biofeedback e.V., welches im Juni 2013 gestartet wurde. Hierbei übernimmt die BKK advita einen Teil der Kosten für eine Biofeedback-Therapie bei Versicherten mit Migräne- oder auch Spannungskopfschmerz (BKK advita, 2015).

Die Studienlage zum Thema Biofeedback bei chronischen Rückenschmerzen ist derzeit noch unzureichend. Aufgrund der sehr zeitaufwändigen Methode sind die Stichprobenumfänge meist zu gering, um eine Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung zuzulassen und statistische Signifikanzen nachzuweisen. Es muss darüber hinaus definiert werden, was einen Therapieerfolg ausmacht und wie er gemessen werden kann. Wichtig ist dabei aber auch, zu beurteilen, ob der Patient die erlernten Strategien nach Therapieabschluss ebenso zu Hause anwenden kann. Im Zeitalter der mobilen Digitaltechnologie und des technischen Fortschritts

stehen als Übungshilfe dazu bereits einige Biofeedback-Apps zur Verfügung (z.B. *PIP: The Loom* von Galvanic, *Biofeedback* von Realbiomed GmbH, *Resility Personal Biofeedback* von Xen Health LLC). Die Firma *Insight Instruments* beispielsweise bietet ein kleines Gerät an, welches elektrodermale Aktivität misst und das Signal anschließend via Bluetooth auf das Smartphone überträgt. Dort kann im Folgenden anhand eines speziellen Programms bzw. einer App Entspannung auch zu Hause trainiert werden. Die Arbeitsgruppe von Dillon, Kelly, Robertson und Robertson (2016) untersuchte bereits die Wirksamkeit dieser innovativen Entspannungshilfen und konnte zeigen, dass das subjektive Stresslevel sowie die Herzfrequenz mithilfe biofeedbackgestützter Smartphone Anwendungen signifikant gesenkt werden können.

## 1.7 Schmerzmessung

Die Messung der Schmerzstärke erfolgt primär klinisch anhand speziell entwickelter Fragebögen oder diverser Schmerzskalen. Diese bilden jedoch nur die subjektive Komponente des Schmerzes ab. Es existieren bereits einige experimentelle Verfahren, die es ermöglichen, Schmerzen auch objektiv zu beurteilen. Dies kann vor allem Vorteile bieten bei Patienten, die nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen verbal zu kommunizieren (z.B. beatmete und sedierte Patienten auf Intensivstationen, Demenzkranke, Neugeborene).

Die klinische Messung von Schmerz sollte aufgrund der verschiedenen Dimensionen vor allem bei Patienten mit chronischen Schmerzen immer ausführlich erfolgen. Neben der reinen Erfassung der Schmerzintensität anhand von Ratingskalen oder Schmerztagebüchern müssen auch psychologische sowie soziale Faktoren erfragt werden (Kröner-Herwig et al., 2007).

Ein umfassendes Instrument zur systematischen und standardisierten Diagnostik stellt der Deutschen Schmerzfragebogen (DSF) der Deutschen Schmerzgesellschaft (ehemals Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, DGSS) dar. Folgende Bereiche werden dabei im Speziellen erfasst:

- Schmerzbeschreibung (Intensität, Dauer, zeitlicher Verlauf, Qualität)
- Schmerzort (Einzeichnung auf Körperlandkarte)
- schmerzbedingte Beeinträchtigung
- Kausal- und Kontrollattribution
- allgemeines Wohlbefinden (Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden, MFHW)
- Angst, Depressivität und Stressbelastung
- Komorbiditäten
- bisherige Therapien (medikamentös, nicht-medikamentös)

- Demographie, Versicherung, soziale Situation
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben den erfragten Parametern können auch physiologische Parameter wie starkes Schwitzen oder der Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck Hinweise auf ein aktives Schmerzerleben sein. Doch es stehen bereits einige apparative Methoden zur Objektivierung von Schmerzen zur Verfügung (Baron, Koppert, Strumpf & Willweber-Strumpf, 2013). Mit Hilfe der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) können Sensibilitätsveränderungen (Funktionsverluste und -steigerungen) festgestellt werden. Dies erlaubt Rückschlüsse auf zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen und die Lokalisation der Schädigung im somatosensorischen System. Neue Methoden der funktionellen Bildgebung, wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die funktionelle Kernspintomographie (fMRT), können Lokalisationen der Schmerzverarbeitung im Gehirn sichtbar machen und werden derzeit noch weiter erforscht. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl biochemischer Schmerzmarker (Glukokortikoide, Katecholamine, Glukagon, Wachstumshormon etc.), die allerdings bisher aufgrund des hohen Aufwands nicht routinemäßig bestimmt werden. Hinzu kommt, dass die Freisetzung dieser Parameter auch nach Operationen und Traumata erfolgt und einer physiologischen Schwankung unterliegt, weshalb sie eine differenzierte Schmerzbeurteilung nicht zulassen (Messerer, Meschik, Gutmann, Vittinghoff & Sandner-Kiesling, 2011).

## **1.8 Quantitative Sensorische Testung (QST)**

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist eine standardisierte klinisch-neurologische Sensibilitätsprüfung, bei der verschiedene Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen durch das Aufbringen von definierten thermischen und mechanischen Reizen auf die Körperoberfläche bestimmt werden.

Anhand der QST kann eine krankheitsbedingt veränderte Sensibilität der Haut exakt charakterisiert werden. Dabei erfolgt eine Einteilung in sogenannte Plus- bzw. Minuszeichen. Pluszeichen gehen in der QST mit einem gesteigerten Empfinden gegenüber äußerlichen Reizen einher (definiert z.B. als Hyperästhesie, Hyperalgesie, Allodynie), während bei den Minuszeichen sensible Defizite auftreten, die von einer herabgesetzten Empfindlichkeit bis hin zur Taubheit reichen können (z.B. Hypästhesie, Hypalgesie). Plus- und Minussymptome können in beliebiger Kombination miteinander auftreten und bilden in der Zusammenschau ein individuelles Sensibilitätsprofil des geschädigten Hautareals, anhand dessen Rückschlüsse auf zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen gezogen werden können (Rolle et al., 2006 a). Die QST erfasst dabei die Funktion einzelner Nervenfasertypen und erlaubt eine

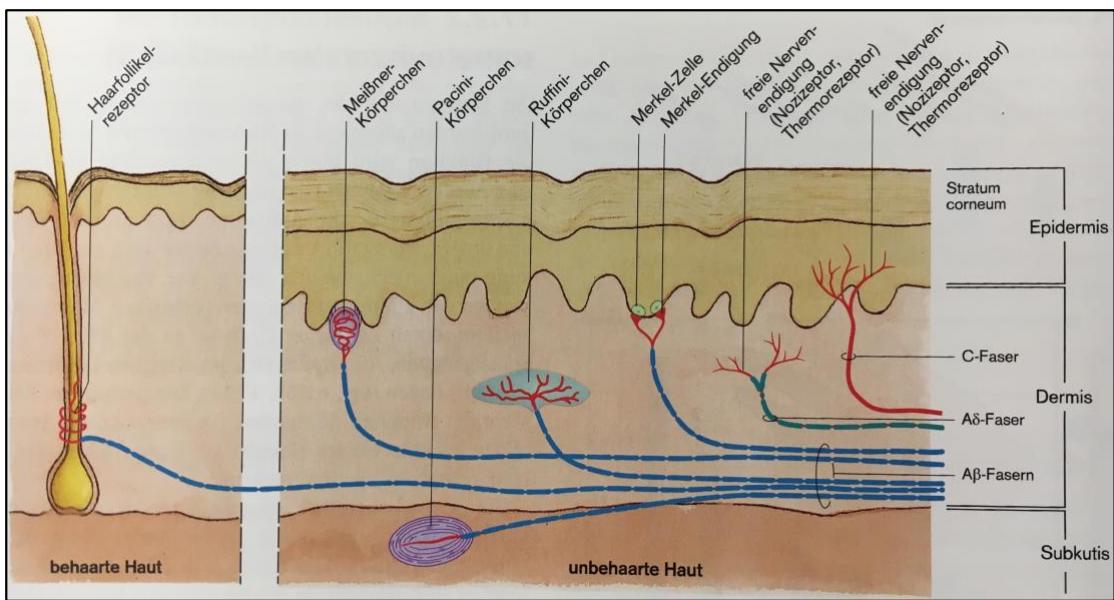
Eingrenzung der Schädigung auf das periphere oder zentrale Nervensystem. Eine genaue klinisch-körperliche Untersuchung ist dennoch zur Erfassung von Lage und Ausdehnung der Sensibilitätsveränderungen unerlässlich. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der einzelnen sensorischen Funktionen.

Empfindungsmodalität	Sinnesorgan	Afferenter Nervenfasertyp	Zentrale Weiterleitung
Kälte	Freie Nervenendigung	A $\delta$	Tractus spinothalamicus lateralis
Wärme	Freie Nervenendigung	C	Tractus spinothalamicus lateralis
Kälteschmerz	Freie Nervenendigung	C	Tractus spinothalamicus lateralis
Hitzeschmerz	Freie Nervenendigung	C	Tractus spinothalamicus lateralis
Berührungen	Meißner-Körperchen	A $\beta$	Tractus spinothalamicus anterior
Druck	Merkel-Tastscheibe, Ruffini-Körperchen	A $\beta$	Tractus spinothalamicus anterior
Vibration	Pacini-Körperchen	A $\beta$	Funiculus posterior

**Tbl. 2: Sensorische Funktionen**

(zusammengestellt aus: Baron & Wasner 1998; Baron et al., 2013; Locher, Casser, Strohmeier & Grifika, 2011; Pape, Kurtz & Silbernagl, 2014; Trepel, 2004)

Grafik 3 zeigt die Lokalisation der einzelnen Nervenfasertypen in der Haut mit den entsprechenden sensorischen Endigungen.



**Grafik 3: Hautschichten mit sensorischen Endigungen und Nervenfasertypen**

(entnommen aus: Pape H.-C., Kurtz A. & Silbernagl S. (2014). *Physiologie* (7.Auflage). Stuttgart, Deutschland: Thieme, S. 703)

In der Vergangenheit haben Forscher bereits Verknüpfungen zwischen einigen QST Parametern und den damit repräsentierten afferenten Nervenfasern herstellen können (Rolle et al., 2006 a). So wird die A $\beta$ -Funktion anhand der MDT und VDT untersucht. Hinweise auf eine Schädigung der A $\delta$ -Fasern liefern Erkenntnisse über die CDT sowie MPT. Beim Auftreten von PHS können eine Dysfunktion der A $\delta$ -Fasern vorliegen oder zentrale Leitungsbahnen, die für das Kälteempfinden kodieren, betroffen sein. Darüber hinaus werden C-Fasern über die WDT und HPT repräsentiert. Das Fehlen von Wind-up wird zudem als physiologisch definiert. Die folgende Tabelle 3 soll eine Übersicht ausgewählter Plus- und Minuszeichen mit den dabei zugrundeliegenden Pathomechanismen und dazugehörigen QST-Testparametern geben. Generell deutet das isolierte Auftreten von Negativsymptomen auf eine Deafferenzierung neuraler Strukturen hin, hier kann eine Schädigung der Nervenfaser selbst oder auch des Bahnsystems im Rückenmark vorliegen. Demgegenüber sind Positivsymptome infolge einer dauerhaften Aktivierung des nozizeptiven Systems (z.B. durch chronische Schmerzsyndrome) am ehesten Zeichen für eine periphere oder zentrale Sensibilisierung. Sie können aber auch bei generalisiertem Auftreten über mehrere Regionen Hinweis auf eine Störung der körpereigenen deszendierenden Schmerzhemmung sein (Baron et al., 2013).

Minuszeichen	Pathomechanismus	QST-Test
Taktile Hypästhesie	A $\beta$ -Faser	MDT
Thermhypästhesie	A $\delta$ (Kälte), C-Faser (Wärme)	CDT, WDT
Mechanische Hypalgesie für Nadelreize	A $\delta$ -Faser	MPT
Hitzehypalgesie	C-Faser	HPT
Pallhypästhesie	A $\beta$ -Faser	VDT
Pluszeichen	Pathomechanismus	QST-Test
Mechanische Hyperalgesie für Nadelreize	Zentrale Sensibilisierung für A $\delta$ -Fasern	MPT
Mechanische Hyperalgesie für Druck	Periphere Sensibilisierung für C-Fasern	PPT
Taktile Allodynie	Zentrale Sensibilisierung für A $\beta$ -Fasern	MPS/DMA
Hitzehyperalgesie	Periphere Sensibilisierung	HPT

**Tbl. 3: Beispiele für Minus- und Pluszeichen mit geschädigtem Nervenfasertyp bzw. zugrundeliegendem Pathomechanismus und entsprechendem QST-Testparameter** (zusammengestellt aus: Baron et al., 2013; Locher et al., 2011; Rolke et al., 2006 a; Treede, Rolke, Andrews & Magerl, 2002)

## 1.9 Stressmarker im Blut

Der Einfluss von Biofeedback-Entspannung wurde anhand folgender Stressmarker im Blut untersucht:

### 1.9.1 Noradrenalin

Noradrenalin gehört chemisch zur Gruppe der Katecholamine. Über die Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin wird durch Hydroxylierung sowie Decarboxylierung die Vorstufe Dopamin gebildet, welches in einem zweiten Hydroxylierungsschritt zu Noradrenalin umgewandelt wird. Als Neurotransmitter der sympathischen Ganglionzellen des vegetativen Nervensystems wird es unter anderem von kleinen Neuronen-Populationen im Locus coeruleus des Hirnstamms synthetisiert und freigesetzt, und darüber hinaus aus dem Nebennierenmark als Hormon in die Blutbahn abgegeben. Sowohl bei physischer als auch psychischer Belastung führt Noradrenalin hauptsächlich über die Bindung an  $\alpha$ 1-Adrenorezeptoren zu einer Konstriktion der arteriellen Widerstandsgefäße mit einem konsekutiven Blutdruckanstieg. Zudem bewirkt es über die  $\beta$ 1-Rezeptoren des Herzens eine

Steigerung der Kontraktionskraft (positive Inotropie), Zunahme der Herzfrequenz (positive Chronotropie) und beschleunigt die Überleitungszeit am AV-Knoten (positive Dromotropie). Ihm wird darüber hinaus als endogener Modulator eine Rolle im Rahmen der Gedächtnisbildung und eine Beteiligung an der Regulation der Schlafstadien (REM vs. Non-REM) zugeschrieben. Eine weitere wichtige Funktion übt Noradrenalin bei der körpereigenen, deszendierenden Schmerzhemmung aus. Neben aktivitätshemmenden serotonergen (Raphe-Kerne) und opioidergen (periaquäduktales Grau, PAG) Axonen projizieren auch noradrenerge (Locus coeruleus) Bahnen aus dem Gehirn auf Hinterhornneurone im Rückenmark und modulieren dort die Schmerzweiterleitung. Der Abbau erfolgt durch transportergesteuerte Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenzelle und enzymatische Inaktivierung im Blut. Dabei wird Noradrenalin über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sowie Monoaminoxidase (MAO) zu Vanillinmandelsäure abgebaut und anschließend über die Niere im Urin ausgeschieden. (Pape, Kurtz & Silbernagl, 2014)

### **1.9.2 Cortisol**

Cortisol ist ein Steroidhormon und zählt zur Gruppe der Glukokortikoide. Synthetisiert in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde unterliegt es einer Stimulation auf zentraler Ebene. Das vom Hypothalamus gebildete Cortison-Releasing-Hormon (CRH) fördert auf nachfolgender Hypophysenbene die Freisetzung des Adrenocortikotropen Hormons (ACTH), welches wiederum die periphere Cortisolproduktion in den Glandulae suprarenales anregt. Die Ausschüttung des Cortisols in den Blutkreislauf erfolgt pulsatil in circa 7 bis 10 Schüben pro Tag mit einem minimalen Serumspiegel gegen Mitternacht und einem Maximum in den frühen Morgenstunden.

Verantwortlich für zahlreiche katabole Stoffwechselvorgänge im Körper erhöht es als Stresshormon unter anderem den Blutzuckerspiegel durch Induktion der Gluconeogenese in der Leber und fördert die lipolytische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin. Seine immunsuppressiven Eigenschaften entwickelt es hauptsächlich durch Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*), welcher wiederum eine wesentliche Rolle bei der Expression diverser Zytokine im Rahmen der Immunantwort spielt.

Die Aktivierung dieser immunologischen Prozesse erfolgt im Gegensatz zu den Katecholaminen nicht über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, sondern über eine Regulation der Genexpression. Aus diesem Grund tritt eine Wirkung nicht unmittelbar ein, sondern zeitlich etwas verzögert.

### **1.9.3 Matrix-Metalloproteinase 2**

MMP-2 gehört neben 22 anderen Mitgliedern zur Familie der Matrix-Metalloproteinasen. Diese zinkhaltigen Endopeptidasen sind in der Lage, Extrazellulärmatrix abzubauen. Sie spielen daher eine Rolle in vielfältigen physiologischen Prozessen wie Wundheilung, Embryogenese, Knochenumbau sowie der Entwicklung von Blutgefäßen. Schließlich kann eine veränderte Aktivität dieser Enzyme aber auch bestimmte Pathologien begünstigen. In der Literatur sind beispielsweise Einflüsse auf Tumorentwicklung, Atherosklerose und Bandscheibendegeneration beschrieben (Johnson, 2017; Shay, Lynch & Fingleton, 2015; Wang et al., 2015). Während die Neusynthese der MMPs auf dem Weg der Transkription gesteuert wird, kontrollieren Proenzyme und Gewebeinhibitoren der Metalloproteinasen (TIMPs, *tissue inhibitors of metalloproteinases*) deren proteolytische Aktivität. MMP-2 kommt ubiquitär vor und spaltet vornehmlich Gelatin sowie Kollagen IV, eine Hauptkomponente der zellulären Basalmembran (McCawley & Matrisian, 2001; Rodriguez, Morrison & Overall, 2010; Vo et al., 2013).

## 2. Zielsetzung

Die Behandlung des Patienten mit chronischen Schmerzen ist sehr komplex und sollte möglichst im Rahmen eines interdisziplinären multimodalen Schmerzprogramms erfolgen (Arnold et al., 2014). Entspannungsverfahren wie Progressive Muskelrelaxation oder Autogenes Training stellen dabei einen festen Bestandteil dar. Manchmal äußern Patienten, dass sie nicht in der Lage seien, sich zu entspannen. Dabei kann Biofeedback aufgrund seiner optischen und/oder visuellen Rückmeldung über körpereigene Signale von Nutzen sein.

Die Studienlage zu Biofeedback als Entspannungsverfahren bei chronischem Rückenschmerz ist derzeit noch unzureichend. Es gibt nur wenige gute Arbeiten, die die Effektivität dieser Behandlungsmethode untersucht haben. Häufig beschränken sich Studien auf die Erhebung nur eines Biofeedback-Messparameters und bilden somit nicht das vollständige physiologische Wirkungsspektrum ab. Die Nationale VersorgungsLeitlinie *Nicht-spezifischer Kreuzschmerz* konnte bisher keine Empfehlung für Biofeedback als Entspannungsverfahren geben, so dass auch die Krankenkassen die Kosten für eine Therapie bis dato nicht übernehmen.

Die geschilderten Tatsachen haben zur Durchführung vorliegender Arbeit mit folgenden Fragestellungen veranlasst:

- Wie wirkt Biofeedback bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz im Vergleich zu gesunden Kontrollen? Gibt es bereits primär unterschiedliche Messergebnisse, und können Patienten eine physiologische Entspannungsreaktion mit Hilfe von Biofeedback herbeiführen?
- Nimmt Biofeedback Einfluss auf psychologische Parameter wie Depressivität, Wohlbefinden oder schmerzbedingte Behinderung?
- Spiegelt sich der Effekt erfolgreicher Biofeedback-Therapie auch quantitativ in einer Veränderung der Detektions- und Schmerzschwellen im Rahmen der Quantitativen Sensorischen Testung wider?
- Zeigt sich erfolgreiche Biofeedback-Entspannung zudem auch anhand von veränderten Stressmarkern im Blut?

## **3. Methodik**

### **3.1 Patienten- und Probandenkollektiv**

In der Interdisziplinären Schmerzambulanz und Tagesklinik des Universitätsklinikums der LMU München, Campus Großhadern, wurde zwischen März 2013 und Februar 2015 eine klinische Interventionsstudie an 10 Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz sowie 10 hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbaren gesunden, schmerzfreien Kontrollen durchgeführt.

### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Rekrutierung erfolgte anhand folgender Kriterien:

Einschlusskriterien:

- Einwilligungserklärung
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- chronischer nicht-spezifischer Rückenschmerz seit mindestens 3 Monaten
- durchschnittlicher täglicher Schmerz mit einer Intensität  $\geq 3$  auf einer numerischen Ratingskala von 0-10 über die letzten 4 Wochen
- bislang fehlende Erfahrung mit Biofeedbackverfahren

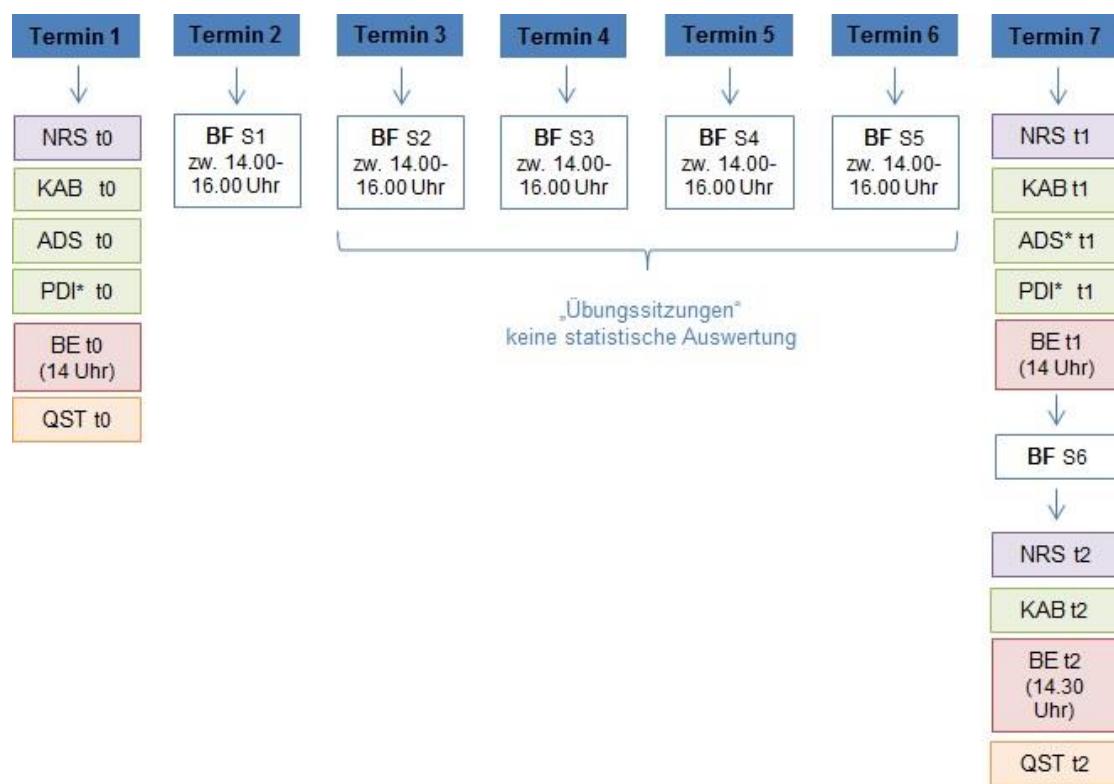
Ausschlusskriterien:

- kognitive Defizite
- mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache
- radikuläre Schmerzsymptomatik
- sensomotorische Defizite
- Tumorerkrankung
- Erkrankungen mit Affektion des muskuloskeletalen Systems (z.B. M. Bechterew)
- schwere Systemerkrankungen (z.B. M. Parkinson)
- akute und chronische Infektionen (Ausschluss erfolgte anamnestisch, inspektorisch, laborchemisch, apparativ mittels aurikulärer Temperaturmessung)
- dauerhafte Einnahme von Analgetika
- chronische Schmerzen anderer Art und Lokalisation (z.B. Migräne)
- simultane Anwendung alternativer schmerztherapeutischer Verfahren  
(z.B. Akupunktur, Krankengymnastik)

Alle Teilnehmer wurden durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Schmerzambulanz ausführlich anamnestiziert sowie körperlich untersucht und gaben nach eingehender Aufklärung über die Studie und deren Ablauf ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der LMU München geprüft und genehmigt (Projekt-Nr. 331-10).

### 3.3 Studienablauf

Der Messzeitraum erstreckte sich über insgesamt 14 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums nahm jeder Studienteilnehmer im Abstand von zwei Tagen 7 Termine wahr, deren genaue Abfolge Abbildung 1 zu entnehmen ist. Es sei hierbei erwähnt, dass allen Probanden bzw. Patienten am Ende des 1. Termins das Biofeedback-Gerät sowie der Ablauf der einzelnen Sitzungen vorgestellt wurden, um sie mit der Methode vertraut zu machen.



**Abb. 1: Studienablauf**

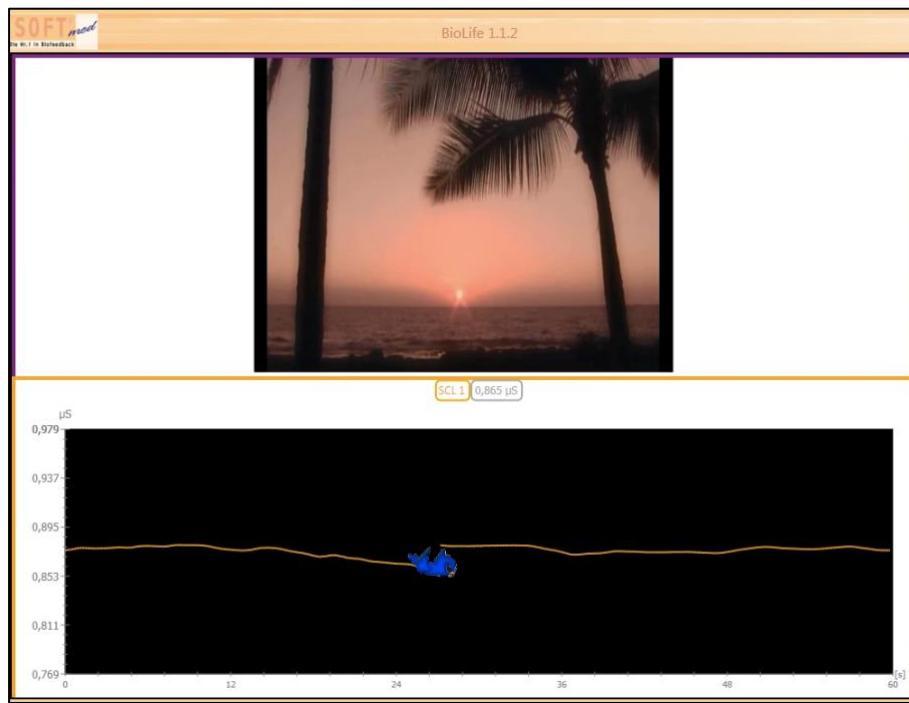
**NRS** Schmerzintensität anhand Numerischer Ratingskala, **KAB** Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung, **ADS** Allgemeine Depressionsskala, **PDI** Pain Disability Index, **BE** Blutentnahme, **QST** Quantitative Sensorische Testung, **BF** Biofeedback, **t0** Zeitpunkt vor der ersten Biofeedback-Sitzung, **t1** Zeitpunkt direkt vor der letzten Biofeedback-Sitzung, **t2** Zeitpunkt direkt nach der letzten Biofeedback-Sitzung, **SI-S6** Sitzung 1-6, \* keine Erhebung der Probanden

Zwei Tage vor Beginn der Biofeedback-Therapie wurde bei allen Studienteilnehmern die durchschnittliche Schmerzintensität der vergangenen Woche erhoben. Zudem beantworteten

alle Patienten den Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB), die Allgemeine Depressionsskala (ADS) sowie den Pain Disability Index (PDI). Bei den gesunden Probanden entfiel Letzterer. Es schloss sich um 14 Uhr für beide Gruppen eine Blutentnahme (BE) an, gefolgt von einer Quantitativen Sensorischen Testung (QST) der nicht-dominanten Handrückenseite. An den Terminen 2 bis 6 erhielten die Studienteilnehmer lediglich Biofeedback-Entspannung zur Erlernung des Verfahrens (wobei Sitzungen 3 bis 5 nicht in die statistische Auswertung eingeflossen sind). Zum Abschlusstermin (Termin 6) der Studie erfolgte erneut die Dokumentation der durchschnittlichen Schmerzstärke der vergangenen Woche sowie für alle Patienten die Erhebung der drei psychometrischen Tests (KAB, ADS, PDI). Gesunde Kontrollen bearbeiteten lediglich den KAB. Unmittelbar vor und nach Durchführung der letzten Biofeedback-Sitzung fanden um 14 Uhr sowie 14.30 Uhr bei allen Teilnehmern Blutentnahmen statt. Darüber hinaus beantworteten beide Gruppen einen abschließenden KAB und wurden zur aktuellen Schmerzintensität befragt. Das Ende des Studienablaufs bildete eine zweite QST der nicht-dominanten Handrückenseite aller Patienten und Probanden.

### **3.4 Gestaltung der Biofeedback-Sitzung**

Die Gestaltung der 22-minütigen Biofeedback-Sitzungen erfolgte mit der Software *SOFT®med BioLife©* der Firma *Insight Instruments*. Die Sitzungen gliederten sich in 4 Abschnitte. Jeder Abschnitt wurde von einer ruhigen Entspannungsmusik begleitet. Im 1. Teil sahen die Teilnehmer ein 5-minütiges Video eines Sonnenuntergangs und wurden dazu aufgefordert, sich in die Situation hineinzuversetzen. Die potentielle Wirkung der Entspannung konnten sie direkt am zusätzlich angezeigten Hautleitwert ablesen. Der 2. Teil beinhaltete eine 4-minütige Atemübung. Ziel war es, tiefe und langsame Atemzüge durchzuführen und sich dabei auf die eigene Bauchatmung zu konzentrieren. Die Atemzüge wurden anhand einer Atemkurve abgebildet. Im anschließenden 3-minütigen 3. Abschnitt war es die Aufgabe, eine abgebildete Seerosenblüte durch Anspannung der Schultermuskulatur (*Musculus trapezius*) zu schließen und durch Muskelentspannung wieder vollständig zu öffnen. Zum Abschluss der Biofeedback-Sitzung las der Therapeut im 4. Abschnitt einen 10-minütigen Text (siehe Anhang 9.1) vor, welcher den Teilnehmer zunächst aufforderte, auf seine Atmung zu achten und anschließend ausgewählte Körperregionen maximal anzuspannen und danach wieder zu entspannen. Der Effekt auf die Muskelaktivität wurde anhand eines EMGs verdeutlicht. Das Ende dieser letzten Übung bildete eine Gedankenreise, in welcher der Teilnehmer die Augen schließen und sich ganz auf seinen Körper konzentrieren sollte. Die grafische Ausarbeitung des Patientenbildschirms für die Sitzungsabschnitte 1 bis 4 ist in den Abbildungen 2-5 zu sehen.



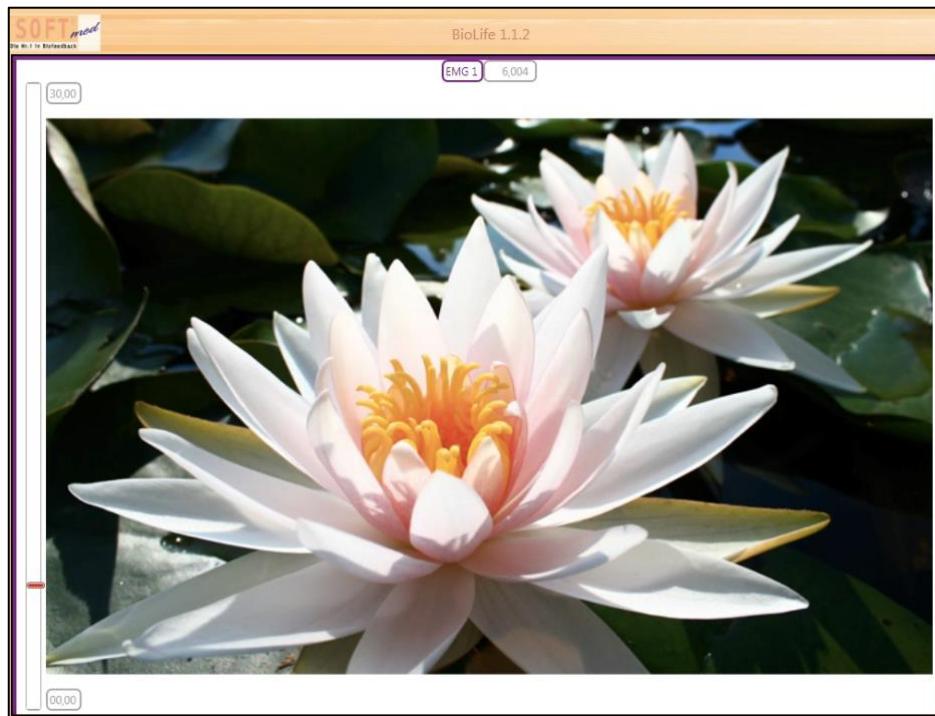
**Abb. 2: Bildschirmansicht des 1. Abschnitts der Biofeedback-Sitzung**

Gezeigt werden ein Sonnenuntergangsvideo sowie der abgeleitete Hautleitwert (SCL) des Studienteilnehmers.



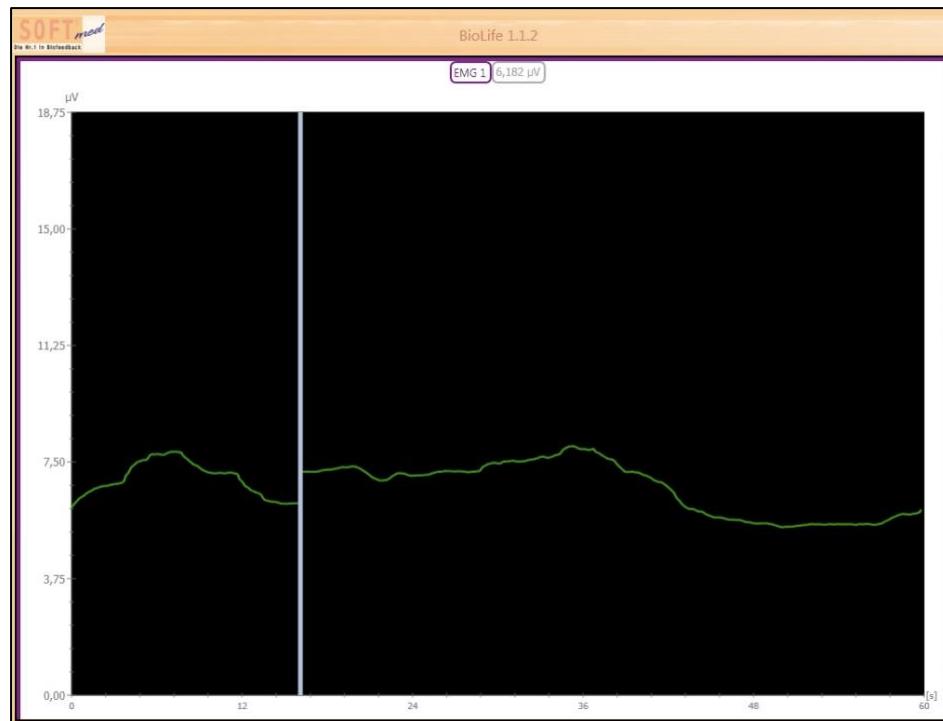
**Abb. 3: Bildschirmansicht des 2. Abschnitts der Biofeedback-Sitzung**

Abgebildet wird die Atemkurve des Studienteilnehmers.



**Abb. 4: Bildschirmsicht des 3. Abschnitts der Biofeedback-Sitzung**

Dargestellt ist eine Seerose, die durch Regulierung der Muskelspannung geschlossen bzw. geöffnet werden kann. Am linken Bildrand ist das Level der elektrischen Muskelaktivität angezeigt.



**Abb. 5: Bildschirmsicht des 4. Abschnitts der Biofeedback-Sitzung**

Die elektrische Muskelaktivität wird anhand eines EMGs abgebildet.

### **3.5 Messparameter und Erhebungsinstrumente**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen biofeedback-gestützter Entspannung auf chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerz sowohl qualitativ als auch quantitativ untersucht. Während die qualitativen Parameter “Wohlbefinden”, “Depressivität” und “schmerzbedingte Behinderung” anhand dreier psychometrischer Tests (KAB, ADS, PDI) erfasst wurden, spielten bei der quantitativen Auswertung die Erhebung der Schmerzintensität mittels NRS, die Analyse der Biofeedback-Messparameter (SCL, T, PF, AF, EMG) sowie die Ermittlung sensorischer und mechanischer Schwellen durch QST eine Rolle. Darüber hinaus wurde die potentielle Wirkung dieses Entspannungsverfahrens auf ausgewählte Stressmarker im Blut (Noradrenalin, Cortisol, MMP-2) untersucht.

#### **3.5.1 Biofeedback-Messparameter**

Die Biofeedback-Messparameter wurden mit dem *SOFT®med PhysioSystem* der Firma *Insight Instruments* (Abb. 6) erfasst und mit der oben genannten Software ausgewertet. Im Hinblick auf diese Studie waren der Hautleitwert (SCL), die Hauttemperatur (T), die Puls- und Atemfrequenz (PF, AF) sowie die elektrische Muskelaktivität (EMG) von zentraler Bedeutung. Diese fünf Größen wurden über den gesamten Zeitraum der Sitzung aufgezeichnet. Nur einzelne Parameter wurden dem Teilnehmer als Rückmeldung zur Verfügung gestellt (Abschnitt 1: SCL, Abschnitt 2: Atemkurve, Abschnitt 3+4: EMG). Es hatte sich in den eigenen Voruntersuchungen gezeigt, dass die Darstellung aller Biofeedback-Messparameter zugleich zu einer Reizüberflutung führt und die Ergebnisse der Studie deshalb verzerrt werden könnten. Des Weiteren wurden alle Sitzungen von demselben Untersucher begleitet. In den Testversuchen konnte zudem festgestellt werden, dass eine Kommunikation mit dem Teilnehmer während der Abschnitte das Hautleitniveau steigerte, weshalb die entsprechenden Anweisungen im Vorhinein gegeben wurden. Um zu jedem Messzeitpunkt gleiche Untersuchungsbedingungen zu erzielen, wurden alle Messungen in einem dafür eingerichteten Raum erhoben. Dieser Raum enthielt keine Fenster, womit anderweitige Ablenkungsmöglichkeiten sowie eventuelle jahreszeitlich bedingte Einflüsse auf die Stimmung minimiert werden sollten. Indirektes Licht, eine konstante Raumtemperatur sowie ein individuell verstellbarer Komfortstuhl bildeten einen angenehmen Rahmen für die Entspannung. Aufgrund der Lage des Raums konnten Störgeräusche auf ein Minimum reduziert werden. Im Anschluss an jede Sitzung erhielt der Teilnehmer eine individuelle Auswertung seiner erzielten Messwerte.



**Abb. 6: SOFT®med PhysioSystem der Firma Insight Instruments**

### 3.5.1.1 Hautleitwert

Der Hautleitwert, auch SCL (skin conductance level) oder EDA (elektrodermale Aktivität) genannt, spiegelt die Aktivität des autonomen Nervensystems wider. Das bei Stressreaktionen oder innerer Anspannung vermehrt gebildete Sekret der Schweißdrüsen senkt den Widerstand der Haut und erhöht indirekt proportional dazu die Hautleitfähigkeit bzw. den Hautleitwert (SCL) (Bruns & Praun, 2002). Ein zur Messung eingesetzter Multisensor (Abb. 7) wurde mithilfe eines Klettbands am Ringfinger der nicht-dominanten Hand platziert. Die geringe Hornhautschicht in diesem Areal soll eine bestmögliche Signalübertragung gewährleisten (Bruns & Praun, 2002). Nur bei sehr fettiger Haut wird vor Anlage des Sensors eine Hautdesinfektion empfohlen (Bruns & Praun, 2002). Bei der Befestigung sollte ein stabiler Kontakt zur Hautoberfläche sichergestellt werden. Zwischen den zwei Silberelektroden des Multisensors wird dann eine elektrische Spannung angelegt und dabei ein Strom erzeugt. Mit Zunahme der Schweißsekretion steigt der Stromfluss, und in der Folge erhöht sich der in Mikrosiemens [ $\mu$ S] gemessene Hautleitwert (Haus et al., 2016). In der Literatur werden sehr individuelle Werte angegeben (Bruns & Praun, 2002; Haus et al., 2016). Laut Europäischer Biofeedback Akademie variieren die Werte zwischen 0,25 und 15  $\mu$ S. Aufgrund dieser hohen Schwankungsbreite ließ sich bisher kein Normbereich festlegen. Vielmehr richtet sich das Augenmerk auf intraindividuelle Veränderungen in den verschiedenen Therapiesitzungen.

(Bruns & Praun, 2002). Bei den Messungen sollten Handbewegungen und Sprechen vermieden werden, da diese Artefakte auslösen können (Crevenna, 2010). Sowohl die Außentemperaturen als auch störende akustische Umgebungsreize bieten Messfehlerpotential, weshalb auf eine kurze Akklimatisierungsphase sowie ein ruhiges Umfeld geachtet werden sollte (Bruns & Praun, 2002; Crevenna, 2010). Nichtsdestotrotz scheint der Hautleitwert der beste Biofeedback-Messparameter zu sein, um Patienten den Zusammenhang zwischen physischem bzw. psychischem Stress und den resultierenden Reaktionen des Körpers zu verdeutlichen (Bruns & Praun, 2002; Haus et al., 2016; Pirker-Binder, 2008).

### 3.5.1.2 Hauttemperatur

Der Blutfluss im Gewebe übt einen erheblichen Einfluss auf die Temperatur der Hautoberfläche aus. So innerviert das sympathische Nervensystem die glatten Muskelzellen in der Tunica Media der Arteriolen. Eine Erregung des Sympathikus führt folglich zu einer Vasokonstriktion. Die konsekutive periphere Minderdurchblutung zeigt sich in einem Absinken der Hauttemperatur (Bruns & Praun, 2002). Dementsprechend verhalten sich Hautleitwert und Hauttemperatur gegensinnig zueinander. Während bei Entspannung der Hautleitwert sinkt, kommt es zu einem Anstieg der Hauttemperatur. Dabei zeigt die Änderung der Hauttemperatur im Vergleich zum Hautleitwert ein leicht verzögertes bzw. trägeres Verhalten (Bruns & Praun, 2002). So wird die Latenzzeit für die Änderung der Hauttemperatur mit 1-2 Minuten angegeben (Haus et al., 2016), wohingegen diese für den Hautleitwert bei nur 1-4 Sekunden liegt (Pirker-Binder, 2008). Die Hauttemperatur [°C] wurde anhand eines Multisensors (Abb. 7) mit eingebautem Thermistor bestimmt. Bei den Messungen sollte der Einfluss von Umgebungstemperatur und Körperhaltung bedacht werden. Dabei spielen sowohl eine konstante Raumtemperatur als auch das Gewähren einer kurzen Akklimatisierungsphase eine große Rolle (Bruns & Praun, 2002). Die Hand, an welcher der Sensor befestigt ist, sollte angesichts der Wärmestrahlung nicht auf anderen Körperteilen (z.B. Oberschenkel) ruhen, sondern beispielsweise entspannt auf einer Armlehne abgelegt werden. Das Erreichen bzw. Halten einer Hauttemperatur von > 30 °C gilt laut Europäischer Biofeedback-Akademie als therapeutisches Ziel des Temperatur-Feedbacks.

### 3.5.1.3 Pulsfrequenz

Neben dem Hautleitwert sowie der Hauttemperatur kann mithilfe des Multisensors (Abb. 7) auch eine Pulskurve photoplethysmographisch abgeleitet werden, aus welcher sich anschließend die Pulsfrequenz und Pulsamplitude errechnen lassen (Bruns & Praun, 2002). Faktoren wie Schmerz, Angst oder auch psychische Belastung führen im Wesentlichen über

eine Aktivierung des Sympathikus mit der Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Nervenendigungen sowie über die im Blut zirkulierenden Hormone (Adrenalin, Noradrenalin) aus dem Nebennierenmark zu einer Beschleunigung der Herz- bzw. Pulsfrequenz, indem sie die  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens stimulieren. Ziel der Biofeedback-Entspannung ist es laut der Europäischen Biofeedback-Akademie, die Herzschläge in Ruhe auf eine Frequenz von 60 bis 80 Schlägen pro Minute zu stabilisieren. Einschränkungen des Pulsfrequenztrainings bilden beispielsweise medikamentöse Therapien mit Antiarrhythmika (z.B.  $\beta$ -Blockern), die Einfluss auf die Herztätigkeit nehmen.



**Abb. 7: Multisensor.** Ableitung des Hautleitwerts, der Hauttemperatur und Pulsfrequenz

#### 3.5.1.4 Atemfrequenz

Die respiratorische Aktivität spiegelt sich anhand einer aufgezeichneten Atemkurve wider, an deren biphasischem Verlauf Inspirations- und Exspirationszeit, Atemfrequenz sowie Atemamplitude abgelesen werden können. Ein Infrarotsensor (Abb. 8), der in einem Abstand von 15 bis 20 cm vor dem Bauch des Studienteilnehmers aufgestellt wurde, registrierte die Atemexkursionen, in dem er die Entfernungsänderung zwischen Körperoberfläche und Sensor detektierte. Diese Form der Ableitung kann durchaus von Bewegungsartefakten geprägt sein, weshalb die Messung über einen Atemgurt von Vorteil erscheint. Die Datenerfassung beruht

hierbei auf der Ausdehnung des Bauchraumes und könnte durch direkten Körperkontakt womöglich noch genauere Ergebnisse liefern. Physiologisch unterschieden werden Brust- und Bauchatmung, wobei Erstere als Ausdruck von Angst und Abwehr sowie körperlicher Belastung gilt. Die Bauchatmung hingegen symbolisiert psychische sowie muskuläre Entspannung, die mit Hilfe von Biofeedback trainiert werden sollen (Bruns & Praun, 2002). Ein physiologisches Phänomen, welches bei den Atemübungen häufig beobachtet werden kann, ist die sogenannte respiratorische Sinusarrhythmie. Aufgrund enger Verknüpfungen der zentralen kardialen und respiratorischen Neurone führt die Inspiration zum Überwiegen des Sympathikus und die Exspiration zu einer vermehrten Aktivität des Parasympathikus, weshalb die Herzfrequenz während der Einatmung steigt und bei der Ausatmung wieder fällt. Atmung geschieht in der Regel automatisch und unbewusst. Im Laufe der Zeit können sich daher falsche Atemmuster mit häufigen Pausen oder zu flachen und unregelmäßigen Atemhüben einprägen (Bruns & Praun, 2002). Das Biofeedback-gestützte Atemtraining ist eine einfach zu erlernende Methode, um Kontrolle über die eigene Atmung zu gewinnen. Angestrebt werden sollte eine regelmäßige, tiefe Bauchatmung mit verlängertem Exspirium und einer Atemfrequenz von nicht mehr als 10 Atemzügen pro Minute (Bruns & Praun, 2002). Jedoch kann auch eine zu starke Fokussierung auf die eigene Atmung der gewünschten Entspannungsreaktion im Wege stehen und einen Anstieg der Herzfrequenz sowie des Hautleitwerts bewirken. Atmung ist individuell. Der Patient sollte letztlich nicht in ein Standardmuster hineingepresst werden (Bruns & Praun, 2002). Hilfreich in der praktischen Umsetzung ist dabei folgender Atmungsablauf: eine spontane Einatmungsphase gefolgt von einer aktiv kontrollierten Ausatmung beispielsweise mit Lippenbremse. Um ein regelmäßiges Atemmuster zu generieren, bieten sich Vorstellungen von Wellen- oder Pendelbewegungen an.

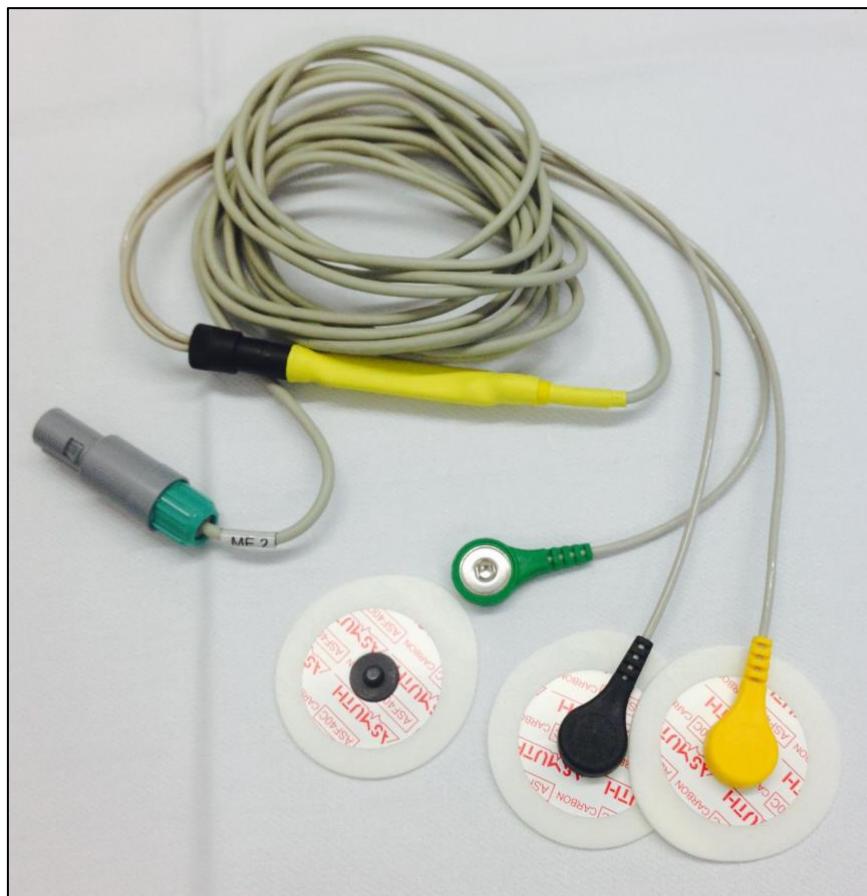


**Abb. 8: Infrarotsensor.** Aufzeichnung der Atembewegungen

### 3.5.1.5 Elektrische Muskelaktivität

Entlang der quergestreiften Muskelfasern spielen sich stetig elektrische Potentialverschiebungen ab, die sich bis auf die Haut ausbreiten und somit anhand eines Oberflächen-EMGs abgeleitet werden können (Bruns & Praun, 2002). Das Elektromyogramm gibt einen Spannungsverlauf über die Zeit an. Dabei zeigt sich ein bipolarer Verlauf zwischen positiven und negativen Spannungen im eigentlichen Rohsignal. Um den Patienten ein besseres Verständnis für den Parameter zu ermöglichen, wird dieses Rohsignal in ein gleichgerichtetes integriertes Signal umgewandelt, wobei die Messwerte dann direkt proportional zur Muskelspannung stehen. Je stärker die Kontraktion, desto höher der Messwert der elektrischen Muskelaktivität in Mikrovolt [ $\mu$ V]. Extrem wichtig ist die genaue Platzierung der Klebeelektroden (Abb. 9) im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. In vorliegender Untersuchung wurden eine aktive Elektrode jeweils am linken und rechten Musculus trapezius sowie eine Referenzelektrode über dem Vertebra prominens, dem Dornfortsatz des 7. Halswirbels, befestigt, um somit das allgemeine Spannungsniveau der Schultermuskulatur zu erfassen. Patienten mit chronischem Rückenschmerz leiden häufig auch unter Verspannungen im Schulterbereich und weisen dort einen erhöhten Ruhetonus auf. Eine Platzierung der Elektroden an der paravertebralen Rückenmuskulatur scheint bei entspannter, angelehnter Sitzposition aufgrund der dadurch provozierten Artefakte nicht sinnvoll zu sein. Für einige nordamerikanische EMG-Messgeräte wurden Normwerte in

Abhängigkeit von Filterbereich, Körperhaltung und Muskelpartie entwickelt, die als Orientierungshilfe bei Gesunden dienen können (Cram, Kasman & Holtz, 1998, zit. n. Bruns & Praun, 2002). So gelten für einen Filterbereich von 20 bis 500 Hertz Messergebnisse zwischen 3,5 bis 5,8  $\mu$ V über dem Musculus trapezius in sitzender Position als normwertig. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde folgende Einteilung getroffen: Eine leicht gesteigerte Muskelaktivität liegt bei einem Ruhewert vor, der den zweifachen Normwert übersteigt. Eine mittelgradig erhöhte Muskelspannung befindet sich jenseits der dreifachen und eine hochgradige bereits über der vierfachen Norm (Bruns & Praun, 2002). Die Erfassung der tonischen Grundaktivität der Muskulatur als Maß für die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems kann durch Bewegungen des Probanden bzw. Patienten verfälscht werden. Dies muss bei der Auswertung entsprechend beachtet werden. Neben übermäßigem Haarwuchs und fettiger Haut kann auch eine übersteigerte Brustatmung bei der Datenerhebung ein Hindernis darstellen und Artefakte generieren (Bruns & Praun, 2002).



**Abb. 9: EMG-Elektroden.** Ableitung der elektrischen Muskelaktivität

### **3.5.1.6 Auswertungskonzept**

Über die ganze Biofeedback-Sitzung hinweg wurden parallel alle Messparameter (SCL, T, PF, AF, EMG) erhoben, auch wenn dem Studienteilnehmer nur ein Körpersignal als Rückmeldung diente. Aufgrund der Bewegungsartefakte (v.a. während der PMR-basierten Übungen) war die Analyse erschwert und nur in definierten Abschnitten der einzelnen Sitzung sinnvoll, so dass ihr folgendes Auswertungskonzept zugrunde liegt: Die dargestellten Anfangswerte jeder Sitzung entsprechen dem Maximalwert eines jeden Parameters während des 1. Sitzungsabschnitts (Vgl. Kapitel 3.4 Gestaltung der Biofeedback-Sitzung). Die Endwerte hingegen basieren auf dem Minimalwert, der während der Ruhephase gegen Abschluss des 4. Abschnitts gemessen wurde (siehe auch Anhang 8.1 Textabschnitt zum 4. Abschnitt der Biofeedback-Sitzung, ab Textstelle „Schließen Sie jetzt die Augen...“). In die Auswertung flossen folglich alle Körpersignale der Sitzungen 1 (S1) und 6 (S6) ein und wurden einander gegenübergestellt.

### **3.5.2 Schmerzintensität**

Die numerische Ratingskala (NRS) repräsentiert ein gebräuchliches Vorgehen zur Erfassung der Schmerzstärke eines Patienten in der klinischen Praxis. Anhand einer elfstufigen numerischen Skala beurteilten alle Studienteilnehmer ihre durchschnittliche Schmerzintensität der vergangenen Woche, wobei „0“ keine Schmerzen und „10“ maximal vorstellbare Schmerzen bedeuteten. Diese Einschätzung erfolgte jeweils vor Beginn der ersten sowie direkt vor und nach der letzten Biofeedback-Sitzung.

### **3.5.3 Psychometrische Tests**

Zu den in dieser Studie angewandten psychometrischen Tests zählen der Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB), die Allgemeine Depressionsskala (ADS) sowie der Pain Disability Index (PDI). Diese Verfahren beruhen auf einer Selbsteinschätzung des Patienten bzw. Probanden. Alle Fragebögen zeigen zufriedenstellende Gütekriterien und erfahren infolge einfacher Handhabung und geringer Bearbeitungsdauer große Akzeptanz unter den Anwendern (Brähler, Holling, Leutner & Petermann, 2002; Kemper, Brähler & Zenger 2015; Tait, Pollard, Margolis, Duckro & Krause, 1987; Tait, Chibnall & Krause, 1990).

#### **3.5.3.1 Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB)**

Der Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB) von Müller und Basler (1993) ist ein Selbsteinschätzungsformular aus sechs bipolar aufgelisteten Eigenschaften, welche das

gegenwärtige Befinden anhand einer sechsstufigen Ratingskala beschreiben. Abbildung 10 zeigt einen Auszug des Tests. Der vollständige Fragebogen ist dem Anhang unter Kapitel 8.2 zu entnehmen.

***Jetzt fühle ich mich:***

	sehr	ziemlich	eher	eher	ziemlich	sehr	
1. frisch	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input checked="" type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	matt
2. voller Elan	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input checked="" type="checkbox"/> d	<input checked="" type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	kraftlos

**Abb. 10: Beispielfragen des KAB**

Dabei wechselt die Polung der Adjektive, so dass jeweils drei negative sowie positive Befindlichkeitsformulierungen auf beiden Seiten angeordnet sind. Den Antworten werden unter Berücksichtigung dieser Polung Punkte von 1 bis 6 zugeteilt, deren Summe im Anschluss durch 6 geteilt wird und den sogenannten KAB-Wert ergibt. Je niedriger der Wert, desto größer ist das momentane Wohlbefinden des Teilnehmers. Normwerte gibt es aufgrund der Situationsabhängigkeit dieses Verfahrens nicht. Dennoch lässt der wiederholte Einsatz des Kurzfragebogens eine Darstellung des individuellen Befindlichkeitsverlaufs zu. Jeder Teilnehmer füllte vor Beginn der ersten sowie direkt vor und nach der letzten Biofeedback-Sitzung einen KAB aus.

### 3.5.3.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die Allgemeine Depressionsskala von Hautzinger und Bailer (1993) entspricht als deutsche Version der 1977 von Radloff entwickelten Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D), einem Selbstbeurteilungsfragebogen, der die Beeinträchtigung durch depressive Symptome in der vergangenen Woche einschätzt. Sie umfasst emotionale, motivationale, kognitive, somatische sowie interktionale Beschwerden und wird für Personen im Alter von 14 bis 80 Jahren empfohlen. Die in dieser Studie verwendete Langform (ADS-L) mit 20 Fragen erlaubt anhand einer vierstufigen Antwortskala (selten, manchmal, öfters, meistens) Symptome wie Traurigkeit, Erschöpfung oder auch Antriebslosigkeit zu quantifizieren. Dabei bedeutet „selten“ – weniger als 1 Tag oder überhaupt nicht, „manchmal“ – 1 bis 2 Tage lang, „ofters“ – 3 bis 4 Tage lang und „meistens“ – die ganze Zeit bzw. 5 bis 7 Tage der letzten Woche. Abb. 11 zeigt einen Auszug des Fragebogens. Der vollständige Test ist dem Anhang unter Kapitel 8.3 zu entnehmen.

Während der letzten Woche ...	selten	manchmal	ofters	meistens
1. ... haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ... hatte ich kaum Appetit.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ... konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten aufzumuntern.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ... kam ich mir genauso gut vor wie andere.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Abb. 11: Auszug der Allgemeinen Depressionsskala (ADS)**

16 der 20 Aussagen sind positiv gepolt, so dass die Antwort „meistens“ auf depressive Beschwerden hindeutet (z.B. „Während der letzten Woche hatte ich kaum Appetit.“). Um stereotype Antwortmuster aufzudecken zu können, fügten die Testentwickler vier negativ gepolte Fragen hinzu (Fragen 4, 8, 12, 16), deren Beantwortung mit „selten“ einer Beeinträchtigung infolge depressiver Symptome entspricht (z.B. „Während der letzten Woche habe ich das Leben genossen.“). Zur Ermittlung der ADS wird unter Beachtung der Polung aus den einzelnen Punktewerten (0 bis 3) der Summenwert (0 bis 60) gebildet. Werte > 23 deuten auf die Möglichkeit einer bestehenden depressiven Störung hin, die psychiatrisch abgeklärt werden sollte. Bei bereits diagnostizierten und klinisch auffälligen Patienten kann die ADS Hinweise auf die Schwere einer Depression und bei wiederholtem Testen auf den Behandlungsverlauf bzw. Therapieerfolg geben. Um unglaubliche Selbsteinschätzungen herausfiltern zu können, entwickelten die Testautoren ein sogenanntes Lügenkriterium mit Hilfe einer speziellen Formel: *kritische Wert = Summenwert aller positiv gepolten Fragen – 4 x Summenwert aller negativ gepolten Fragen*. Unterschreitet dieser kritische Wert die Zahl - 28, sollten die Antworten als nicht zuverlässig betrachtet werden. Basierend auf zahlreichen Studien, die eine hohe Komorbidität von Depression und Schmerz belegen (Buchner, Neubauer, Barie & Schiltenwolf, 2007; Lépine & Briley, 2004; Polatin et al., 1993; Von Korff & Simon, 1996), findet die ADS bereits Einsatz bei der Beurteilung des Behandlungserfolgs chronischer Rückenschmerzen (Meier, Neubauer & Schiltenwolf, 2009), so dass auch die Patienten in vorliegender Studie jeweils vor Beginn der ersten und letzten Biofeedback-Sitzung einen Selbstbeurteilungsfragebogen beantworteten. Zum Ausschluss einer eventuell bestehenden depressiven Störung der Probanden füllten diese ebenso vor Beginn der ersten Biofeedback-Einheit eine ADS aus.

### 3.5.3.3 Pain Disability Index (PDI)

Der Pain Disability Index ist ein Selbstschilderungsfragebogen, der von Tait speziell für Schmerzpatienten im Alter von 14 bis 90 Jahren entwickelt und von Dillmann, Nilges, Saile und Gerbershagen (1994) anschließend ins Deutsche übersetzt wurde. Dabei stimmen Inhalt

und Form mit dem Originaldokument überein. Dieser Fragebogen erfasst, wie stark eine Person aufgrund ihrer Schmerzen im Alltagsleben hinsichtlich der folgenden sieben Kategorien eingeschränkt ist: 1. Familiäre und häusliche Verpflichtungen, 2. Erholung, 3. Soziale Aktivitäten, 4. Beruf, 5. Sexualleben, 6. Selbstversorgung sowie 7. Lebensnotwendige Tätigkeiten. Die Bewertung erfolgt anhand einer elfstufigen Skala, wobei „0“ – keiner Behinderung und „10“ – einer völligen Beeinträchtigung entspricht. Die Addition der einzelnen Punkte ergibt einen Summenwert von 0 bis 70. Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto stärker ist die schmerzbedingte Behinderung der Person. Da neben einer initialen Beurteilung auch eine Verlaufsbeobachtung nach therapeutischer Intervention möglich ist, beantworteten alle Studienpatienten sowohl vor Beginn der ersten als auch der letzten Biofeedback-Sitzung einen PDI. Die Zuverlässigkeit dieses Tests zur Einschätzung der Behinderung bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz konnte Grönblad bereits 1993 bestätigen. Der vollständige Fragebogen ist im Anhang unter dem Kapitel 8.4 abgebildet.

### **3.5.4. Quantitative Sensorische Testung (QST)**

Jeder Studienteilnehmer erhielt an der nicht-dominanten Handrückenseite am 1. und 7. Termin eine QST (entsprechend vor Beginn der ersten und nach Abschluss der letzten Biofeedback-Sitzung). Die QST wurde nach dem standardisierten Protokoll (siehe Anhang, Kapitel 8.5, Rolke et al., 2006 a, b) des *Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz* (DFNS) von zwei geschulten und erfahrenen Mitarbeitern durchgeführt. Dabei erfolgten beide Messungen eines Patienten oder Probanden jeweils immer durch denselben Untersucher. Für die thermischen Untersuchungen wurde das Gerät *Medoc TSA II NeuroSensory Analyzer* verwendet. Die Thermoode bot eine Auflagefläche von 3 x 3 cm und wurde mit einem elastischen Band fixiert, um einen konstanten Druck zwischen ihr und dem Handrücken des Teilnehmers zu gewährleisten. Das verwendete Material zur Bestimmung aller mechanischen Parameter entsprach den standardisierten Kriterien des DFNS. Die Patienten und Probanden konnten während der Untersuchung den Untersucherbildschirm nicht einsehen. Sie wurden aufgefordert, die Augen zu schließen oder einen Punkt im Raum zu fixieren. Vor Beginn der eigentlichen Messung wurde der zu erwartende Reiz an der dominanten, nicht zu untersuchenden, Handrückenseite demonstriert.

#### **3.5.4.1 Thermische Schwellen**

Zu den thermischen Schwellen zählen die:

- Kalt- und Warmschwelle (CDT = *cold detection threshold*, WDT = *warm detection threshold*)

- Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen (PHT = *paradoxical heat sensation*)
- Thermische Unterschiedsschwelle (TSL = *thermal sensory limen*) für alternierende kalte und warme Reize
- Kälte- und Hitzeschmerzschwelle (CPT = *cold pain threshold*, HPT = *heat pain threshold*).

Diese Parameter werden mit der sogenannten „Limits-Methode“ erfasst, bei welcher die Detektions- und Schmerzschwellen dem ersten wahrgenommenen Reiz eines sich an Intensität steigernden Reizes entsprechen. Folglich generiert der computergesteuerte Thermotester ausgehend von der Basistemperatur (32 °C) eine sich kontinuierlich um 1 °C/s aufsteigende oder abfallende Temperatur, bis der Teilnehmer den Reiz wahrnimmt bzw. die Schmerzgrenze erreicht und dies per Mausklick bestätigt. Um Gewebeschäden zu vermeiden hat der Hersteller Cut-off Temperaturen festgelegt, bei denen das Gerät die Untersuchung stoppt. Jene liegen bei 0 °C bzw. 50 °C. Als Schwellenwert [°C] wird schließlich das arithmetische Mittel aus drei aufeinanderfolgenden Messungen ermittelt.

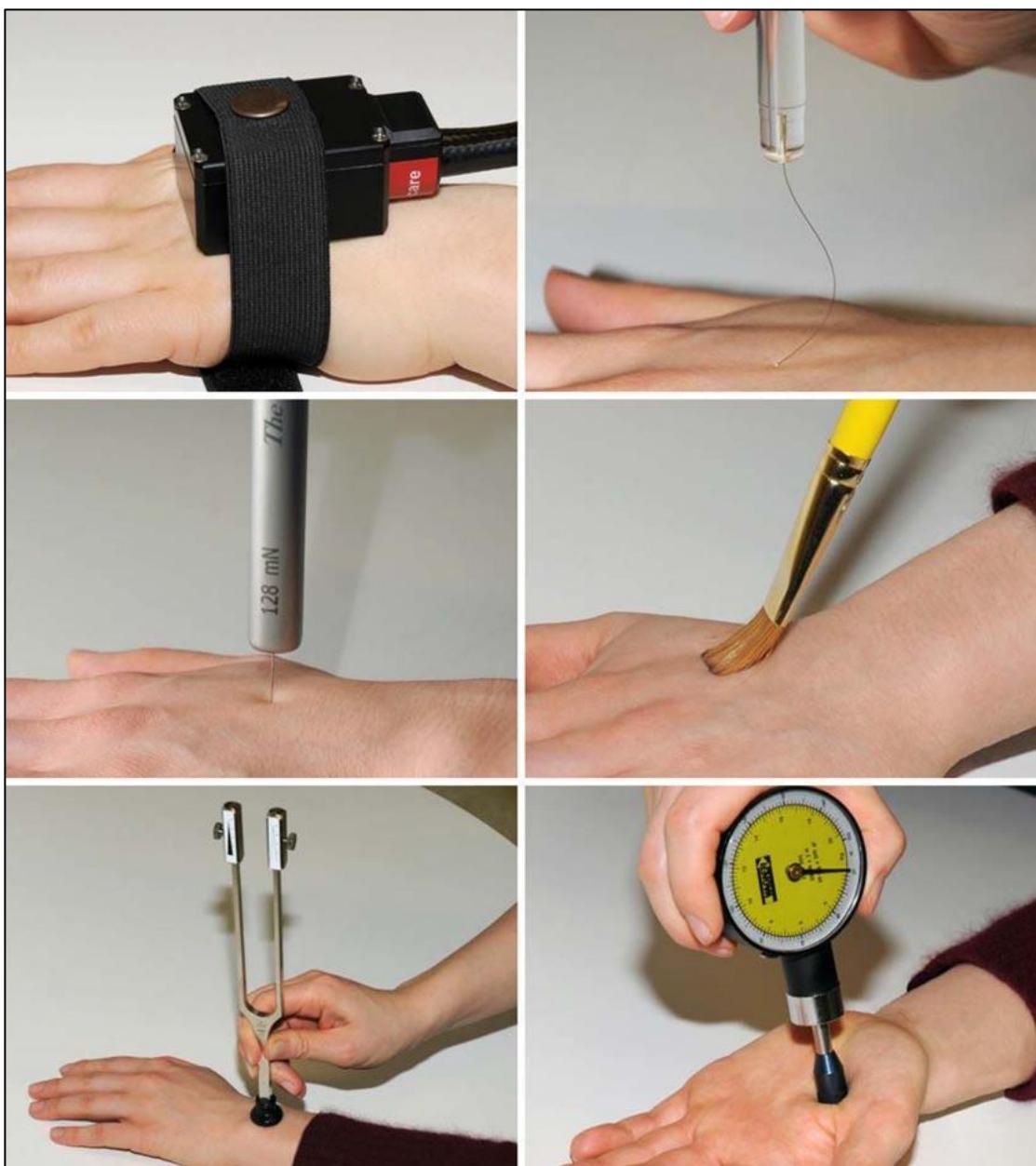
### 3.5.4.2 Mechanische Schwellen

Zu den mechanischen Schwellen gehören die:

- Taktile Detektionsschwelle (MDT = *mechanical detection threshold*), bestimmt via von Frey-Filamenten (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 mN)
- Mechanische Schmerzschwelle für Nadelreize (MPT = *mechanical pain threshold*), und Mechanische Schmerzsensitivität für überschwellige Nadelreize (MPS = *mechanical pain sensitivity*), bestimmt anhand von Pin-Pricks (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN)
- Mechanisch dynamische Allodynie nach leichter Berührung mit Pinsel, Wattebausch und Q-Tip (DMA = *dynamic mechanical allodynia*)
- Wind-up Ratio (WUR), das Verhältnis der Schmerzintensität eines einzelnen definierten Nadelreizes (256 mN) zu einer Serie von 10 aufeinanderfolgenden Nadelreizen der gleichen Stärke
- Vibrationsschwelle (VDT = *vibration detection threshold*), gemessen anhand einer 64 Hz-Stimmigabel mit einer 8/8 Skala auf dem Processus styloideus ulnae
- die Druckschmerzschwelle (PPT = *pressure pain threshold*) über dem Musculus thenar eminence, gemessen mit einem Druckalgometer (Firma Wagner Force Dial™ - Model FDN 100 für 0-10 kg mit einer Kontaktfläche von 1cm<sup>2</sup> und Drucksteigerung von ca. 0.5 kg/s).

Sowohl die MDT [mN] als auch die MPT [mN] werden mit der sogenannten „Levels-Methode“ bestimmt, bei der wiederholt Reize ober- und unterhalb der gesuchten Schwelle

appliziert werden. Dabei entspricht sie derjenigen Reizintensität, bei der die Hälfte aller Reize wahrgenommen wird. Für die Bestimmung der MDT beispielsweise bedeutet dies folgendes Vorgehen: Der Studienteilnehmer wird angehalten, jede empfundene Berührung mit den von Frey-Filamenten mit einem „Ja“ zu bestätigen. Zunächst wird ein definierter Reiz von 16 mN appliziert, von welchem aus in absteigender Reihenfolge (8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 mN) weiter getestet wird bis der Studienteilnehmer keinen Hautkontakt mehr spürt. Die dabei applizierte Intensität kennzeichnet den ersten unterschweligen Wert. Im Anschluss wird die Reizfolge nun umgekehrt und das von Frey-Filament mit der nächst höheren Intensität aufgebracht bis der Proband bzw. Patient wieder eine Berührung wahrnimmt. Dies stellt den ersten überschweligen Wert dar. In der Folge ergeben sich daraus jeweils fünf unter- und überschwellige Intensitäten, deren geometrisches Mittel die MDT bildet. Die Intensitäten der von Frey-Filamente reichen von 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 bis 256 mN. Bei der Ermittlung der MPT wird mit einer applizierten Kraft von 8 mN (Pin-Prick) begonnen und anhand der oben beschriebenen „Levels-Methode“ die Wahrnehmung von „stechenden“ oder „schmerzhaften“ Reizen getestet. Für die Bestimmung der MPS sowie DMA werden sieben Nadelreizstimulatoren (Pin-Pricks) unterschiedlicher Intensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN) und drei leichte Berührungsreize (Pinsel ca. 200-400 mN, Q-Tip ca. 100 mN, Wattebausch ca. 3 mN) in einer standardisierten Reihenfolge anhand einer Numerischen Ratingskala (NRS) beurteilt (0 = kein Schmerz, 100 = max. vorstellbarer Schmerz). Insgesamt werden 50 Stimuli appliziert, wovon 35 den Nadelreizstimulatoren und 15 den leichten Berührungsreizen zuzuordnen sind. Die angegebenen Schmerzstärken werden anschließend mit Hilfe einer computergestützten Tabellenkalkulation dokumentiert, welche dann das geometrische Mittel aller numerischen Ratings für Nadelreizstimuli (MPS) bzw. für leichte Berührungsreize (DMA) berechnet. Zur Ermittlung der WUR wird aus den Angaben über die Schmerzstärke von Einzelreiz und Reizserie, basierend auf der NRS von 0 bis 100, ein Quotient gebildet. Die Abfolge wird fünf Mal wiederholt, so dass auch hier das geometrische Mittel der drei Quotienten der WUR entspricht. Das Ende des Protokolls bildet die Erhebung der VDT [x/8] sowie PPT [kg] als arithmetischer Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messungen.



**Abb. 12: Testutensilien für QST**

Thermode (oben links), von Frey-Filament (oben rechts), Pin-Prick 128 mN (Mitte links), Pinsel (Mitte rechts), Stimmgabel 64 Hz (unten links), Druckalgometer (unten rechts), übernommen aus: Geber C., Scherens A., Pfau D. (2009) Zertifizierungsrichtlinien für QST-Labore. *Schmerz*, 23, 65-69.

### **3.5.5 Stressmarker im Blut**

Um herauszufinden, ob eine im Biofeedback gelungene Entspannung auch tatsächlich im Blut nachweisbar ist, wurden folgende Stressmarker im Blut bestimmt:

#### **3.5.5.1 Noradrenalin**

In vorliegender Studie wurden die Noradrenalininspiegel im EDTA-Plasma vor der ersten Biofeedback-Sitzung zum Zeitpunkt t0 sowie jeweils vor und nach der letzten Sitzung (t1, t2) gemessen. Nach Zentrifugieren der Blutproben mit 3.000 rpm für 10 Minuten wurden die Blutplasmen in Stabilisatorrörchen bei -80 °C tiefgefroren, und anschließend die Noradrenalin Konzentrationen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Der Normbereich für diese Methode wird bei 165-460 ng/l angegeben.

#### **3.5.5.2 Cortisol**

In Anbetracht der zirkadianen Rhythmik erfolgten die Blutentnahmen bei allen Studienteilnehmern zum Zeitpunkt t0 und t1 jeweils um 14 Uhr sowie für t2 stets um 14.30 Uhr. Nach Zentrifugieren der Citrat-Rörchen bei 1.400 rpm für 10 Minuten wurden die Blutplasmen bei -80 °C tiefgefroren, und anschließend die Cortisol-Konzentrationen mittels eines Enzymimmunoassays (ELISA) der Firma Hölzel (HZ-1887) bestimmt.

Referenzbereiche werden vom Testhersteller morgens zwischen 8-10 Uhr mit 50-230 ng/ml sowie nachmittags um 16 Uhr mit 30-150 ng/ml angegeben.

#### **3.5.5.3 Matrix-Metalloproteinase 2**

Die Blutentnahmen für die Bestimmung von MMP-2 fanden zum Zeitpunkt t0 und t1 um 14 Uhr sowie für t2 um 14.30 Uhr statt. Die Citrat-Rörchen wurden im Anschluss bei 1.400 rpm für 10 Minuten zentrifugiert, und der Plasmaüberstand bei -80 °C tiefgefroren. Mit Hilfe eines Enzymimmunoassays (ELISA) der Firma R&D Systems (Quantikine ® ELISA Total MMP-2, Catalog Number: MMP200) konnten nachfolgend alle MMP-2 Spiegel bestimmt werden. Referenzbereiche schwanken je nach Probenbehältnis und werden vom Testhersteller zwischen 139-356 ng/ml angegeben.

### **3.6 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms *Sigma Plot* (Version 12.5). Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs konnte keine Normalverteilungsannahme getroffen werden, so dass nicht-parametrische Tests zur Anwendung kamen. Mittelwertvergleiche zwischen der Probanden- und Patientengruppe wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben erstellt. Als Berechnungsgrundlage für Mittelwertvergleiche innerhalb einer Gruppe diente der Wilcoxon-Vorzeichen-Test für verbundene Stichproben. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse entspricht den Mittelwerten ( $MW$ ) ± deren Standardfehlern (SEM). In beiden Tests wurden  $p$ -Werte < 0,05 als signifikant erachtet.

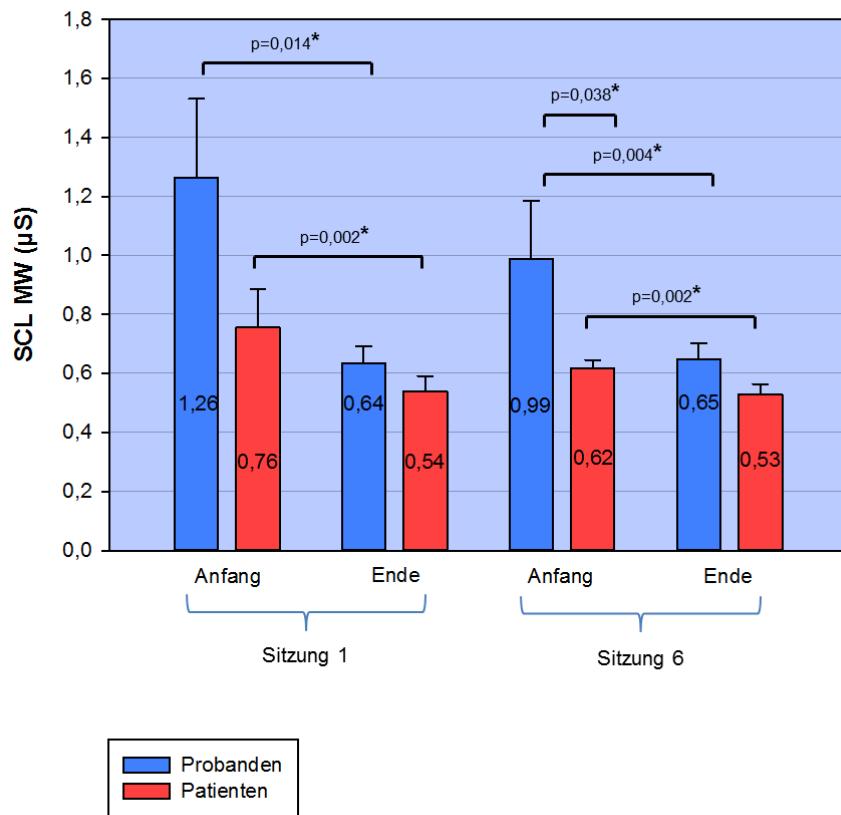
## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patienten- und Probandenkollektiv**

Im Zeitraum von März 2013 bis Februar 2015 konnten 10 Patienten mit chronischem nichtspezifischem Rückenschmerz in die Studie eingeschlossen werden. Parallel dazu erfolgte die Rekrutierung von jeweils hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbaren schmerzfreien Kontrollpersonen. Sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe mit jeweils 10 Studienteilnehmern untergliederte sich in 7 Frauen und 3 Männer. Das Alter der Patienten reichte von 27 bis 74 Jahren und betrug im Durchschnitt 44,9 Jahre. Die mittlere Schmerzdauer lag bei  $6,6 \pm 5,7$  Jahren. Die Kontrollgruppe zeichnete sich durch eine Altersspanne von 27 bis 57 Jahren und ein durchschnittliches Alter von 40,8 Jahren aus.

## 4.2 Biofeedback-Messparameter

### 4.2.1 Hautleitwert

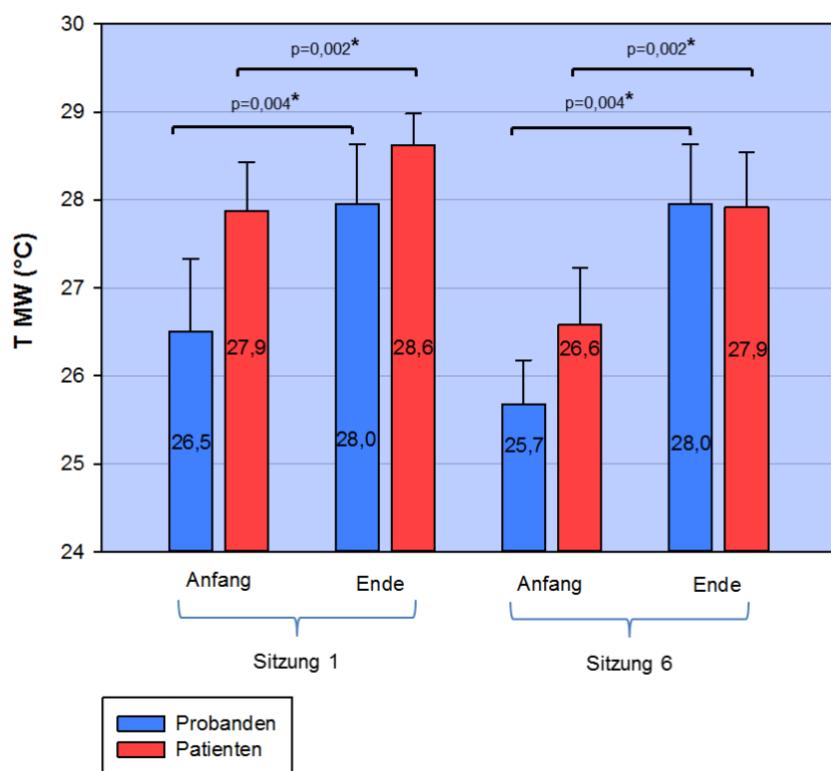


**Abb. 13: Absoluter Hautleitwert (SCL) der Patienten und Probanden in Sitzung 1 und Sitzung 6.**  
Abgebildet sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM) jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Sitzungen.

Bei Betrachtung der absoluten Hautleitwerte (SCL) fällt auf, dass die Patienten zu Beginn der ersten Therapiesitzung einen deutlich geringeren Wert aufwiesen als die gesunden Probanden (S1 Anfang, Patienten vs. Probanden:  $0,76 \pm 0,13 \mu\text{S}$  vs.  $1,26 \pm 0,27 \mu\text{S}$ ,  $p=0,307$ ). Zum Ende dieser ersten Sitzung fiel der Hautleitwert in beiden Gruppen signifikant (Patienten, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $0,76 \pm 0,13 \mu\text{S}$  vs.  $0,54 \pm 0,05 \mu\text{S}$ ;  $p=0,002^*$ ) (Probanden, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $1,26 \pm 0,27 \mu\text{S}$  vs.  $0,64 \pm 0,06 \mu\text{S}$ ;  $p=0,014^*$ ). Darüber hinaus ist erkennbar, dass beide Gruppen die letzte Biofeedback-Sitzung im Vergleich zur ersten mit niedrigeren Ausgangswerten begannen. Zwischen beiden Gruppen gab es zu diesem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied (S6 Anfang, Patienten vs. Probanden:  $0,62 \pm 0,03 \mu\text{S}$  vs.  $0,99 \pm 0,2 \mu\text{S}$ ;  $p=0,038^*$ ). Der Hautleitwert fiel auch in jener Sitzung signifikant, sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden (Patienten, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $0,62 \pm 0,03 \mu\text{S}$  vs.  $0,53 \pm 0,04$ ;  $p=0,002^*$ ) (Probanden, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $0,99 \pm 0,2 \mu\text{S}$  vs.  $0,65 \pm 0,06 \mu\text{S}$ ).

$\mu\text{S}$ ;  $p=0,004^*$ ). Bemerkenswert ist, dass das erreichte Hautleitwert-Niveau der letzten Biofeedback-Intervention jedoch nahezu identisch mit dem der ersten Sitzung war. Zusammenfassend zeigt sich, dass Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz im Vergleich zu Gesunden generell einen niedrigeren Hautleitwert aufwiesen. Dennoch konnten beide Gruppen von einem Biofeedback-Training profitieren, weil sich der Hautleitwert, sowohl bei Patienten als auch Probanden, durch die Entspannung reduzierte.

#### 4.2.2 Hauttemperatur



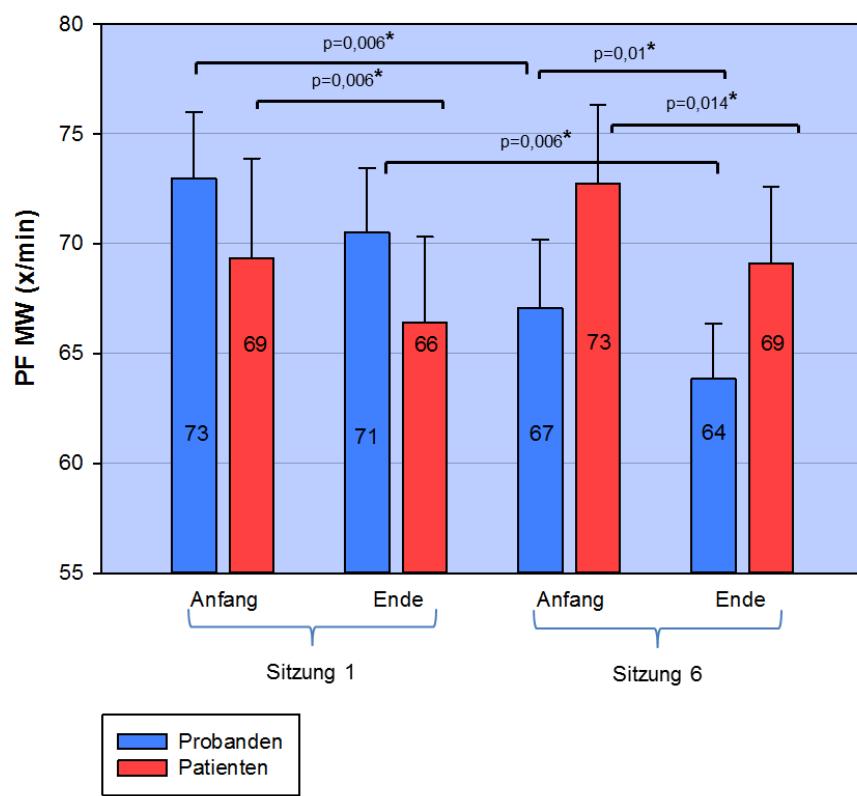
**Abb. 15: Absolute Hauttemperatur ( $T$ ) der Patienten und Probanden in Sitzung 1 und Sitzung 6.**  
Abgebildet sind Mittelwerte ( $MW$ ) und deren Standardfehler ( $SEM$ ) jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Sitzungen.

Die statistische Analyse der absoluten Hauttemperatur ( $T$ ) zeigt, dass diese bei den Patienten zu Beginn der ersten Sitzung deutlich über der der Probanden lag (S1 Anfang, Patienten vs. Probanden:  $27,9 \pm 0,6 \text{ }^\circ\text{C}$  vs.  $26,5 \pm 0,8 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $p=0,385$ ). Darüber hinaus wird ersichtlich, dass sowohl die Hauttemperatur der Patienten als auch der gesunden Kontrollen zum Ende dieser ersten Biofeedback-Entspannung signifikant zunahm (Patienten, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $27,9 \pm 0,6 \text{ }^\circ\text{C}$  vs.  $28,6 \pm 0,4 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $p=0,002^*$ ) (Probanden, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $26,5 \pm 0,8 \text{ }^\circ\text{C}$  vs.

$28,0 \pm 0,7 \text{ } ^\circ\text{C}$ ;  $p=0,004^*$ ). Wie zu Beginn der ersten Sitzung zeigte sich auch in Sitzung 6 bei den Patienten eine erhöhte Hauttemperatur im Vergleich zu den Probanden (S6 Anfang, Patienten vs. Probanden:  $26,6 \pm 0,7 \text{ } ^\circ\text{C}$  vs.  $25,7 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ ;  $p=0,273$ ), wobei beide Werte unterhalb der Ausgangswerte in Sitzung 1 lagen. Dennoch stieg auch hier bei beiden Kollektiven der Hautleitwert signifikant zum Ende hin an (Patienten, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $26,6 \pm 0,7 \text{ } ^\circ\text{C}$  vs.  $27,9 \pm 0,6 \text{ } ^\circ\text{C}$ ;  $p=0,002^*$ ) (Probanden, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $25,7 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$  vs.  $28,0 \pm 0,7 \text{ } ^\circ\text{C}$ ;  $p=0,004^*$ ). Interessanterweise erreichten beide Gruppen dabei ein gleiches Temperaturniveau.

Abschließend ergibt sich analog zum Hautleitwert, dass Patienten mit chronischem nichtspezifischem Rückenschmerz eine höhere Hauttemperatur als gesunde Kontrollen zeigten. Nichtsdestotrotz bewirkte Biofeedback-Entspannung eine Steigerung der Hauttemperatur sowohl bei den Patienten als auch den Probanden.

#### 4.2.3 Pulsfrequenz



**Abb. 17: Absolute Pulsfrequenz (PF) der Patienten und Probanden in Sitzung 1 und Sitzung 6.**  
Abgebildet sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM) jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Sitzungen.

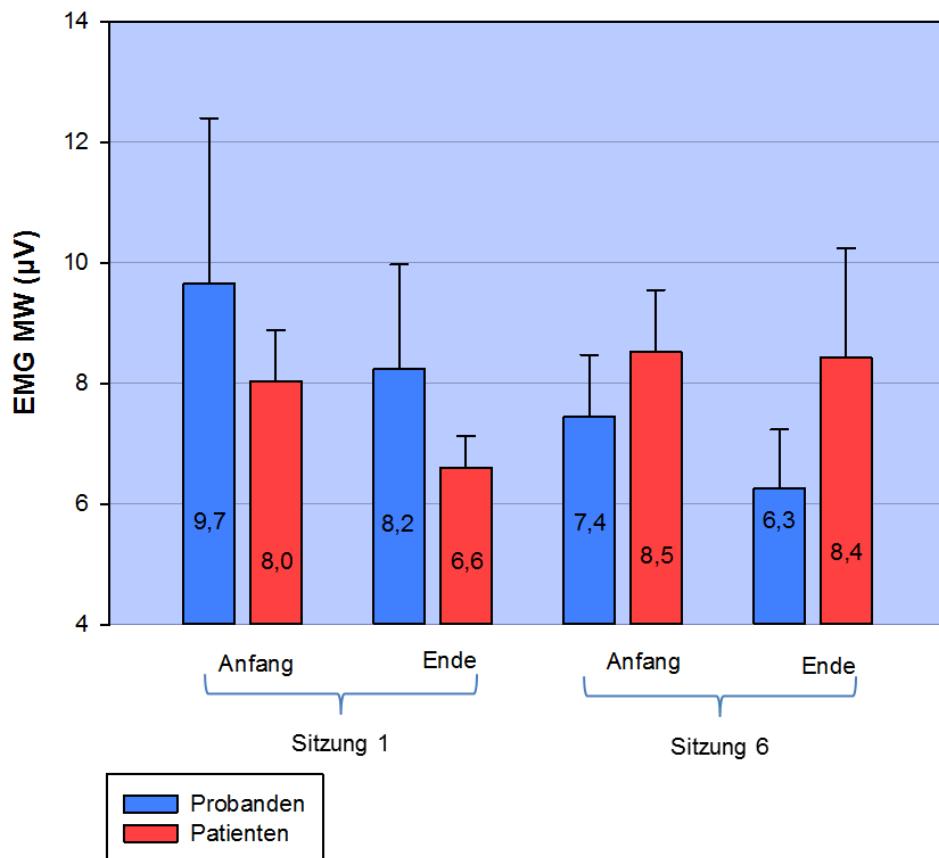
Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die absolute Pulsfrequenz der Patienten zu Beginn der ersten Biofeedback-Intervention unter der der Probanden lag und signifikant zum Ende der Sitzung hin abfiel (Patienten, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $69 \pm 5$  Schläge/min vs.  $66 \pm 4$  Schläge/min;  $p=0,006^*$ ). Interessanterweise bot sich zu Beginn der letzten Biofeedback-Entspannung ein umgekehrtes Verhältnis dar. So begann die Patientengruppe mit einer im Durchschnitt höheren Pulsfrequenz als die Kontrollgruppe, welche sogar einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zu Beginn der Sitzung 1 erzielte (Probanden, S1 Anfang vs. S6 Anfang:  $73 \pm 3$  Schläge/min vs.  $67 \pm 3$  Schläge/min;  $p=0,006^*$ ). Dennoch reduzierte sich die Pulsfrequenz sowohl bei den Patienten als auch den Probanden signifikant zum Ende der letzten Sitzung (Patienten, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $73 \pm 4$  Schläge/min vs.  $69 \pm 4$  Schläge/min;  $p=0,014^*$ ) (Probanden, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $67 \pm 3$  Schläge/min vs.  $64 \pm 3$  Schläge/min;  $p=0,01^*$ ).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die absolute Pulsfrequenz der Probanden einen stetigen Abnahmetrend zeigte. Obwohl sich dies bei den Patienten nicht bestätigen lies, nahm die Pulsfrequenz dennoch in beiden Sitzungen signifikant ab.

#### **4.2.4 Atemfrequenz**

Bei der statistischen Auswertung der Atemfrequenz ergaben sich zu viele Artefakte, um sichere Ergebnisse präsentieren zu können. Die Verwendung des Physiomoduls der Firma *Insight Instruments*, einem Brustgurt, der direkten Kontakt zum Körper hat, scheint möglicherweise vorteilhafter zu sein. Die Datenübertragung zum Computer erfolgt dabei via Bluetooth.

#### 4.2.5 Elektrische Muskelaktivität



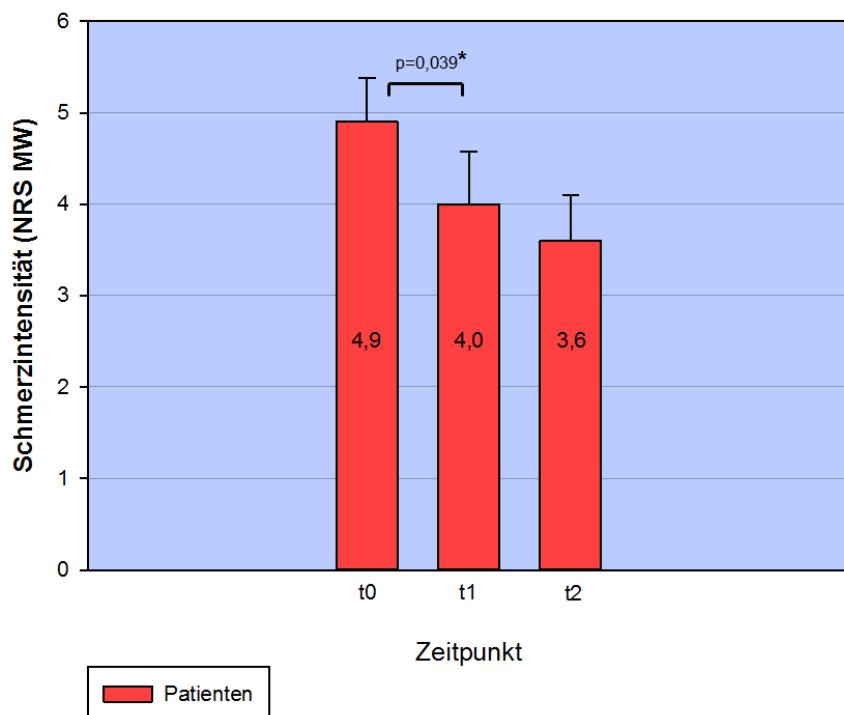
**Abb. 19: Absolute elektrische Muskelaktivität (EMG) der Patienten und Probanden in Sitzung 1 und Sitzung 6.** Abgebildet sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM) jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Sitzungen.

Bei der Betrachtung der elektrischen Muskelaktivität fällt auf, dass die Patienten zu Beginn der ersten Sitzung einen niedrigeren Wert aufwiesen als die gesunden Probanden (S1 Anfang, Patienten vs. Probanden:  $8,0 \pm 0,9 \mu\text{V}$  vs.  $9,7 \pm 2,7 \mu\text{V}$ ;  $p=0,385$ ). Zum Ende dieser Sitzung reduzierte sich die elektrische Muskelaktivität in beiden Gruppen deutlich (Patienten, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $8,0 \pm 0,9 \mu\text{V}$  vs.  $6,6 \pm 0,5 \mu\text{V}$ ;  $p=0,064$ ) (Probanden, S1 Anfang vs. S1 Ende:  $9,7 \pm 2,7 \mu\text{V}$  vs.  $8,2 \pm 1,7 \mu\text{V}$ ;  $p=0,232$ ). Bei Analyse der Werte zu Beginn der letzten Biofeedback-Intervention wird ersichtlich, dass die elektrische Muskelaktivität der Probanden im Vergleich zu Beginn der ersten Sitzung weiter sank, während die der Patienten das Ausgangsniveau sogar überschritt. So lag die elektrische Muskelaktivität der Patienten

schließlich zu Beginn der Sitzung 6 deutlich über dem Wert der Probanden (S6 Anfang, Patienten vs. Probanden:  $8,5 \pm 1,0 \mu\text{V}$  vs.  $7,4 \pm 1,0 \mu\text{V}$ ;  $p=0,273$ ). In Anbetracht der erreichten Endwerte dieser letzten Sitzung wird erkennbar, dass die Muskelaktivität der Patienten keine Änderung zeigte, wohingegen der Wert der Probanden noch einmal maßgeblich abnahm (Patienten, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $8,5 \pm 1,0 \mu\text{V}$  vs.  $8,4 \pm 1,8 \mu\text{V}$ ;  $p=0,275$ ) (Probanden, S6 Anfang vs. S6 Ende:  $7,4 \pm 1,0 \mu\text{V}$  vs.  $6,3 \pm 1,0 \mu\text{V}$ ;  $p=0,193$ ).

Zusammenfassend kann analog zur Pulsfrequenz festgestellt werden, dass die elektrische Muskelaktivität der Probanden im Zuge des Entspannungstrainings einen stetigen Abnahmetrend zeigte. Obwohl dies nicht für die Gruppe der Patienten zutraf, konnte zumindest während einer Sitzung eine Reduktion der elektrischen Muskelaktivität erreicht werden.

#### 4.3 Schmerzintensität

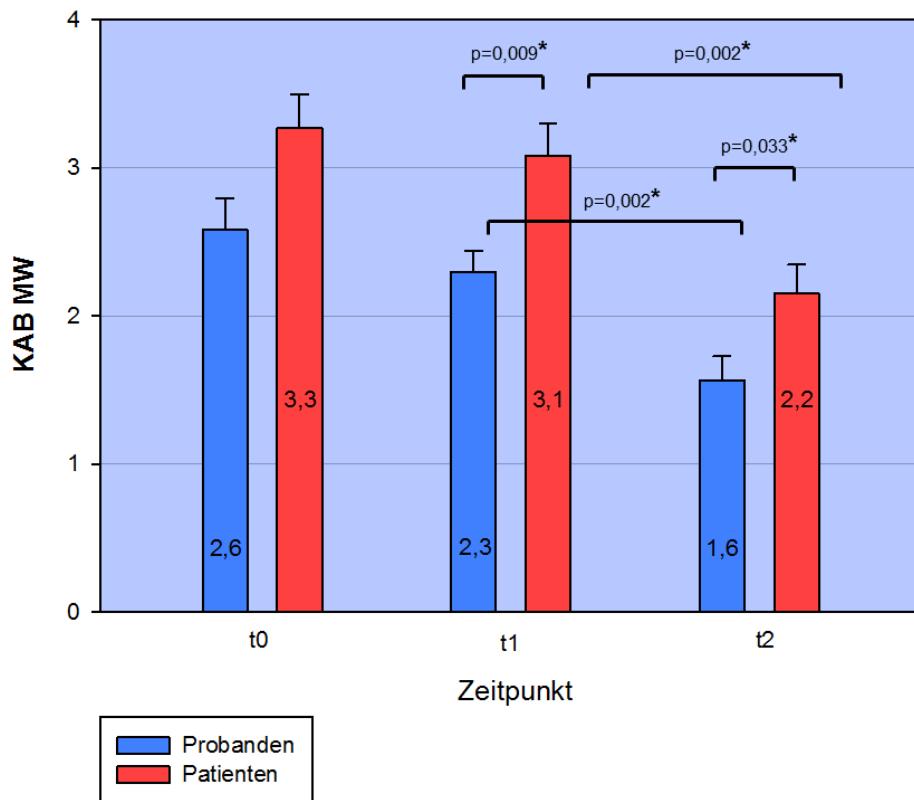


**Abb. 21: Schmerzintensität der Patienten zum Zeitpunkt t0, t1 und t2.** Abgebildet sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *NRS* Numerische Rating Skala, *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t1* vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass die Schmerzstärke der Patienten nach fünfmaligem Biofeedback-Entspannungstraining signifikant abnahm ( $t0$  vs.  $t1$ :  $4,9 \pm 0,5$  vs.  $4,0 \pm 0,6$ ;  $p=0,039^*$ ). Bei Betrachtung der direkten Wirkung einer Einzelsitzung fällt auf, dass die Schmerzintensität zwar sank, aber dies keine statistische Signifikanz aufwies ( $t1$  vs.  $t2$ :  $4,0 \pm 0,6$  vs.  $3,6 \pm 0,5$ ;  $p=0,125$ ).

## 4.4 Psychometrische Tests

### 4.4.1 Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB)



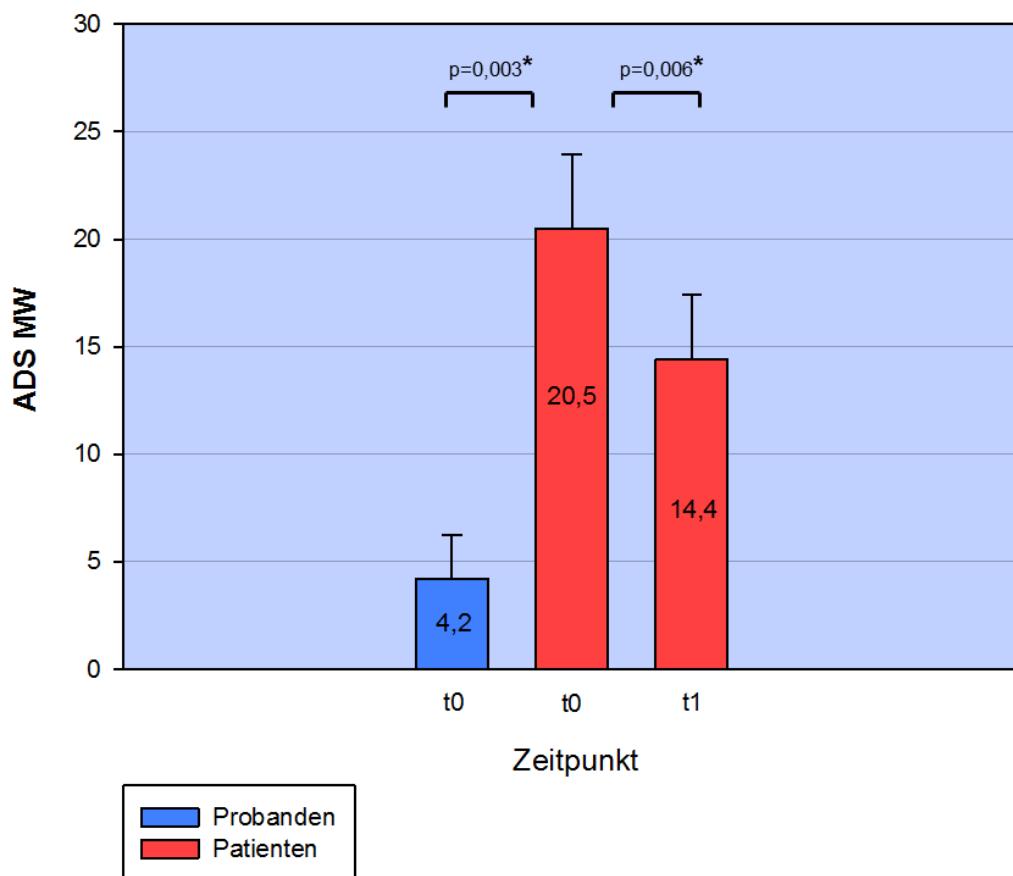
**Abb. 22: Wohlbefinden der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0, t1 und t2, gemessen anhand des Kurzfragebogens zur aktuellen Beanspruchung (KAB).** Dargestellt sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t1 vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Bei Betrachtung der KAB-Werte fällt auf, dass die Patienten zu allen Messzeitpunkten höhere Scores im Vergleich zu den Probanden erzielten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich sowohl nach Durchführung einer Sitzung (t2, Patienten vs. Probanden:  $2,2 \pm 0,2$  vs.  $1,6 \pm 0,2$ ;  $p=0,033^*$ ) sowie nach fünfmaliger Intervention (t1, Patienten vs. Probanden:  $3,1 \pm 0,2$  vs.  $2,3 \pm 0,1$ ;  $p=0,009^*$ ).

Darüber hinaus ist erkennbar, dass der KAB-Wert beider Kollektive nach fünfmaliger Biofeedback-Anwendung abnahm und im Laufe der letzten Sitzung sogar weiter sank (Patienten, t1 vs. t2:  $3,1 \pm 0,2$  vs.  $2,2 \pm 0,2$ ;  $p=0,002^*$ ) (Probanden, t1 vs. t2:  $2,3 \pm 0,1$  vs.  $1,6 \pm 0,2$ ;  $p=0,002^*$ ).

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass sich das Wohlbefinden der Patienten und Probanden durch Biofeedback-Entspannung verbesserte, wobei dieser Effekt am deutlichsten nach einer Sitzung zu verzeichnen war.

#### 4.4.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

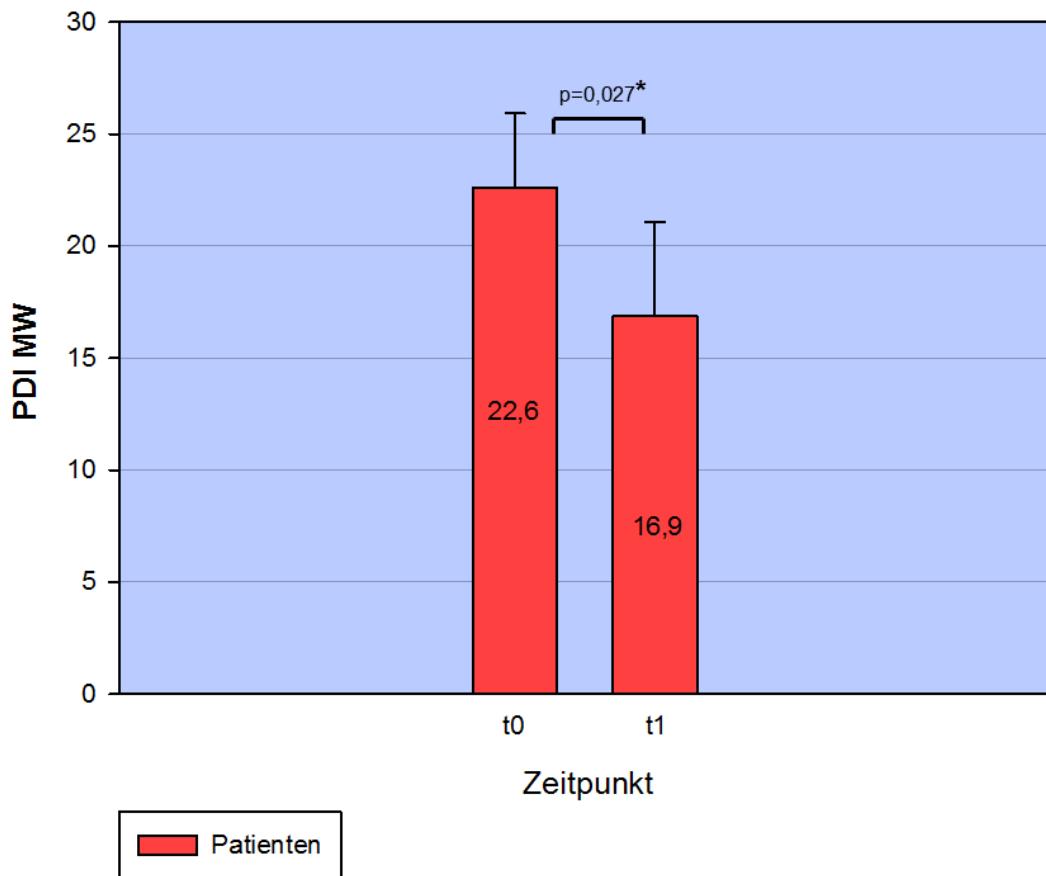


**Abb. 23: Allgemeine Depressionsskala (ADS) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t1.** Abgebildet sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t1* vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung

Bei der Aufarbeitung der Ergebnisse der Allgemeinen Depressionsskala stellt sich heraus, dass es einen signifikanten Unterschied bereits vor Beginn der Biofeedback-Therapie zwischen beiden Kollektiven gab. Der ADS-Wert der Patientengruppe war signifikant erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (t0, Patienten vs. Probanden:  $20,5 \pm 3,5$  vs.  $4,2 \pm 2,1$ ;  $p=0,003^*$ ). Die depressive Symptomatik der Patienten besserte sich im Verlauf nach fünf Biofeedback-Anwendungen signifikant (Patienten, t0 vs. t1:  $20,5 \pm 3,5$  vs.  $14,4 \pm 3,0$ ;  $p=0,006^*$ ).

In der Zusammenschau zeigt sich also, dass Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz mehr depressive Symptome auf der ADS erreichten, diese aber durch Biofeedback-Entspannung vermindert werden konnten.

#### 4.4.3 Pain Disability Index (PDI)

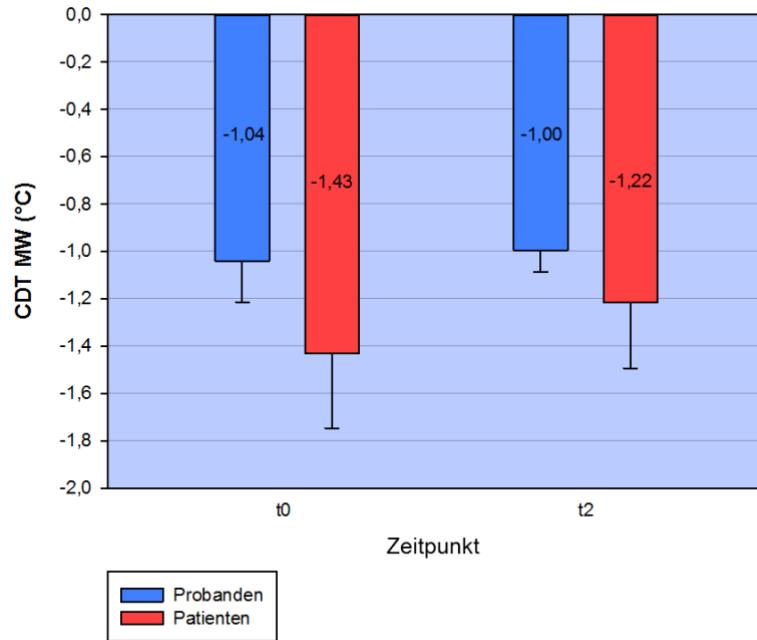


**Abb. 24: Pain Disability Index (PDI) der Patienten zum Zeitpunkt t0 und t1.** Aufgezeigt sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t1 vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung

Die durch chronischen Rückenschmerz bedingte Einschränkung der Patienten nahm nach fünfmaligem Biofeedback-Training signifikant ab (t0 vs. t1:  $22,6 \pm 3,3$  vs.  $16,9 \pm 4,2$ ;  $p=0,027^*$ ).

## 4.5 Quantitative Sensorische Testung (QST)

### 4.5.1 Kältedetektionsschwelle (CDT)



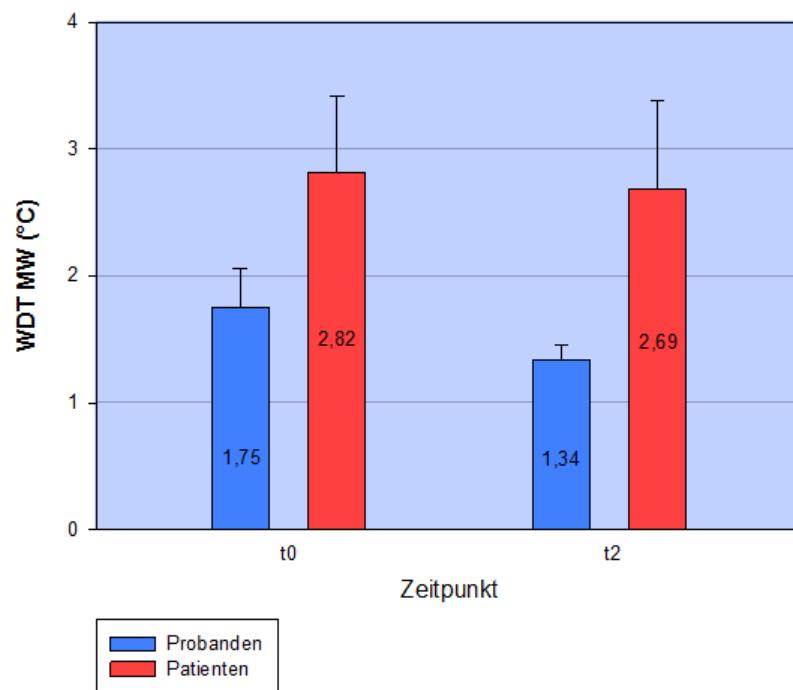
**Abb. 25: Kältedetektionsschwelle (CDT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.**

Dargestellt sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Die statistische Analyse zeigt, dass die Kältedetektionsschwelle (CDT) der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden jeweils vor Beginn und nach Abschluss der Biofeedback-Therapie erhöht war (*t0*, Patienten vs. Probanden:  $-1,43 \pm 0,32$  °C vs.  $-1,04 \pm 0,17$  °C;  $p=0,325$ ) (*t2*, Patienten vs. Probanden:  $-1,22 \pm 0,28$  °C vs.  $-1,00 \pm 0,09$  °C;  $p=0,97$ ). Es ergaben sich jedoch weder zwischen den Gruppen noch im prä- zu postinterventionellem Vergleich statistisch signifikante Unterschiede.

In der Zusammenschau zeigt sich also, dass die Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz im Vergleich zu den Gesunden zwar etwas unempfindlicher gegenüber Kältereizen waren, sich die Schwelle aber durch Biofeedback-Entspannung nicht veränderte.

#### 4.5.2 Wärmedetektionsschwelle (WDT)

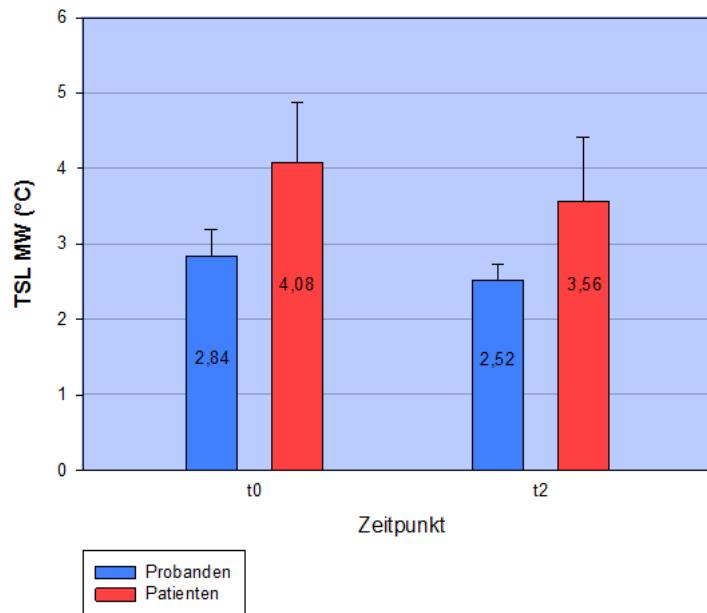


**Abb. 26: Wärmedetektionsschwelle (WDT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.** Aufgezeigt sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Auch hier fällt auf, dass die Detektionsschwelle für warme Reize (WDT) bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden sowohl vor als auch nach Biofeedback-Therapie gesteigert war (t0, Patienten vs. Probanden:  $2,82 \pm 0,60$  °C vs.  $1,75 \pm 0,31$  °C;  $p=0,089$ ) (t2, Patienten vs. Probanden:  $2,69 \pm 0,69$  °C vs.  $1,34 \pm 0,12$  °C,  $p=0,081$ ). Dennoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven festgestellt werden. In Anbetracht des Gesamtverlaufs zeigten sich ebenso in keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen.

Zusammenfassend lässt sich analog zur Kältedetektionsschwelle feststellen, dass die Patienten etwas unempfindlicher gegenüber Wärmereizen waren, und Biofeedback-Entspannung die Schwelle nicht veränderte.

#### 4.5.3 Temperaturunterschiedsschwelle (TSL)

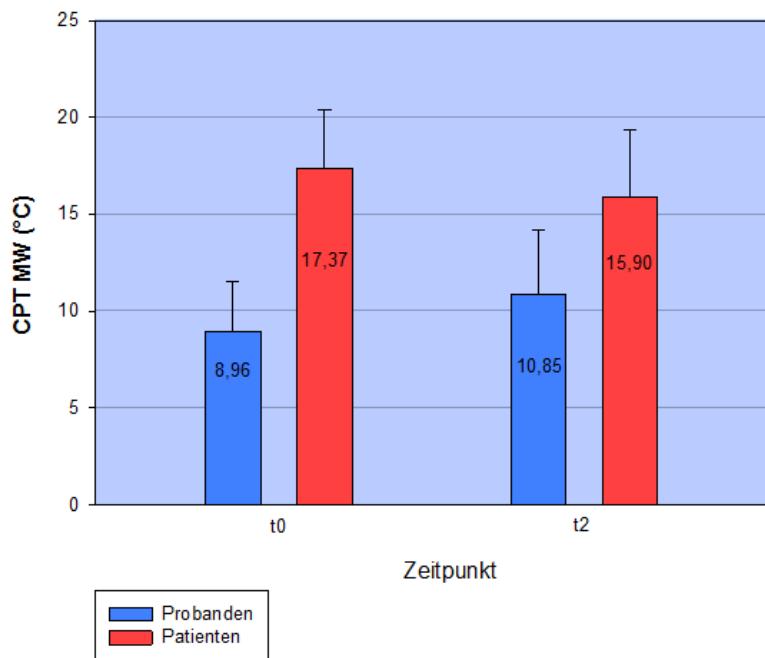


**Abb. 27: Temperaturunterschiedsschwelle (TSL) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.** Abgebildet sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Im Vergleich zu den Probanden war die Wahrnehmungsschwelle für Temperaturunterschiede (TSL) bei den Patienten vor und nach Therapie erhöht (t0, Patienten vs. Probanden:  $4,08 \pm 0,80$  °C vs.  $2,84 \pm 0,36$  °C;  $p=0,241$ ) (t2, Patienten vs. Probanden:  $3,56 \pm 0,85$  °C vs.  $2,52 \pm 0,22$  °C;  $p=0,82$ ) Statistisch signifikante Unterschiede diesbezüglich ließen sich jedoch nicht beobachten. Bei Betrachtung des Gesamtverlaufs wird ersichtlich, dass die Schwellen beider Gruppen abnahmen, wenngleich ohne statistische Signifikanz (Patienten, t0 vs. t2:  $4,08 \pm 0,80$  °C vs.  $3,56 \pm 0,85$  °C;  $p=0,193$ ) (Probanden, t0 vs. t2:  $2,84 \pm 0,36$  °C vs.  $2,52 \pm 0,22$ ;  $p=0,232$ ).

In der Zusammenschau zeigt sich auch hier analog zur Kälte- und Wärmedetektionsschwelle, dass die Patienten im Vergleich zu den Probanden Temperaturunterschiede schlechter wahrnahmen, und Biofeedback-Entspannung keine Änderung der Schwelle herbeiführte.

#### 4.5.4 Kälteschmerzschwelle (CPT)

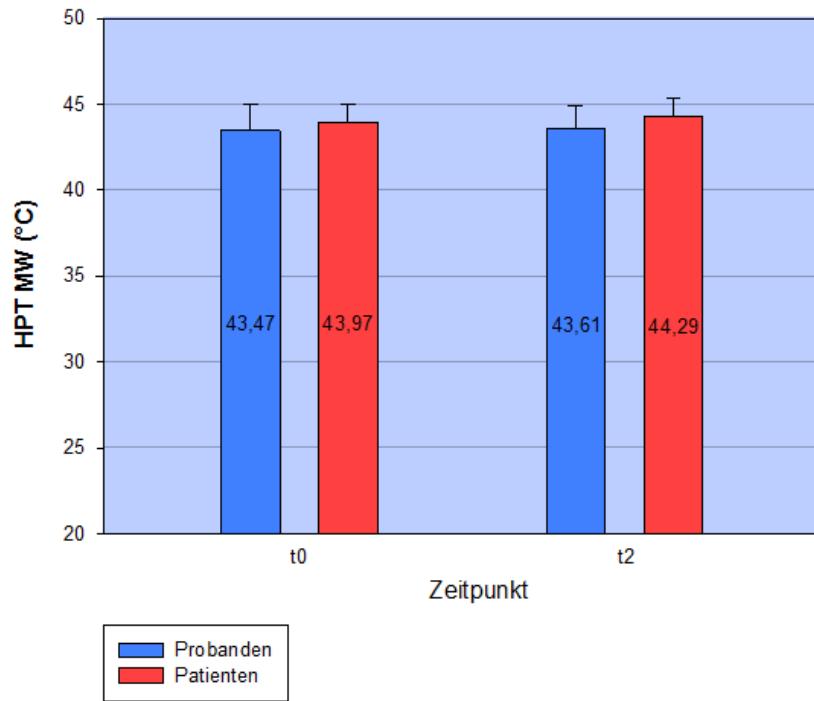


**Abb. 28: Kälteschmerzschwelle (CPT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.**  
Dargestellt sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Die Analyse der Ergebnisse zeigt, dass die Kälteschmerzschwelle (CPT) der Patienten im Vergleich zu den Probanden stets herabgesetzt war (*t0*, Patienten vs. Probanden:  $17,37 \pm 3,03$  °C vs.  $8,96 \pm 2,56$  °C;  $p=0,069$ ) (*t2*, Patienten vs. Probanden:  $15,9 \pm 3,47$  °C vs.  $10,85 \pm 3,32$  °C;  $p=0,272$ ). In Anbetracht des Verlaufs fällt zudem auf, dass die Reizschwelle der Patienten diskret zunahm, wohingegen die der gesunden Kontrollen eine Abnahme verzeichnete (Patienten, *t0* vs. *t2*:  $17,37 \pm 3,03$  °C vs.  $15,9 \pm 3,47$  °C;  $p=0,496$ ) (Probanden, *t0* vs. *t2*:  $8,96 \pm 2,56$  °C vs.  $10,85 \pm 3,32$  °C;  $p=0,461$ ). Statistische Signifikanz konnte angesichts der zu geringen Fallzahl für beide Vergleichspunkte nicht erreicht werden.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz empfindlicher auf Kälteschmerzreize als Gesunde reagierten. Biofeedback-Entspannung führte zu keiner Veränderung dieser Schwelle.

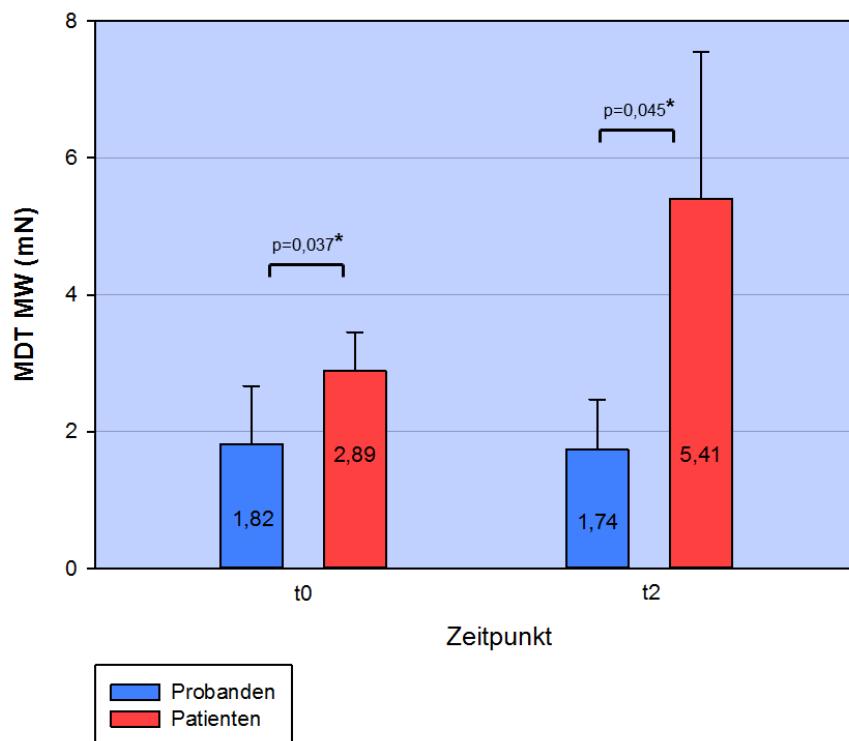
#### 4.5.5 Hitzeschmerzschwelle (HPT)



**Abb. 29: Hitzeschmerzschwelle (HPT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.**  
Aufgeführt sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Die Hitzeschmerzschwelle (HPT) zeigte weder im prä- zu postinterventionellen noch im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede.

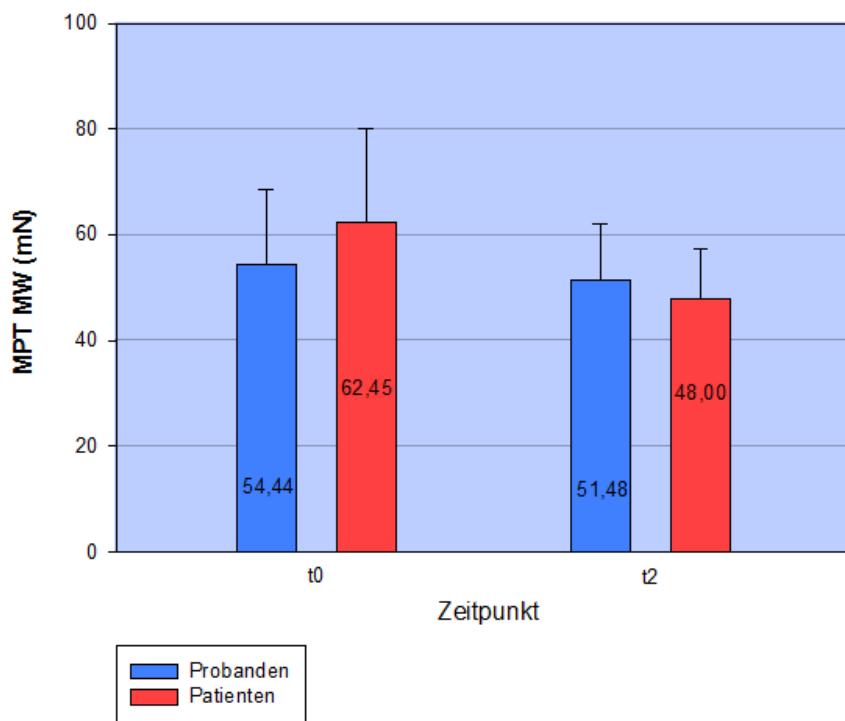
#### 4.5.6 Mechanische Detektionsschwelle (MDT)



**Abb. 30: Mechanische Detektionsschwelle (MDT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.** Dargelegt sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Sowohl vor als auch nach Biofeedback-Therapie war die mechanische Detektionsschwelle (MDT) der Patienten im Vergleich zu den Probanden signifikant erhöht (t0, Patienten vs. Probanden:  $2,89 \pm 0,57$  mN vs.  $1,82 \pm 0,84$  mN;  $p=0,037^*$ ) (t2, Patienten vs. Probanden:  $5,41 \pm 2,14$  mN vs.  $1,74 \pm 0,73$  mN;  $p=0,045^*$ ). Bei der Analyse des Gesamtverlaufs wird deutlich, dass sich trotz zunehmender Reizschwelle der Patienten bei den Probanden keinerlei Veränderungen zeigten (Patienten, t0 vs. t2:  $2,89 \pm 0,57$  mN vs.  $5,41 \pm 2,14$  mN;  $p=0,232$ ). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz unempfindlicher gegenüber mechanischen Reizen als gesunde Kontrollen waren, und sich die Schwelle der Patienten durch Biofeedback-Entspannung weiter erhöhte.

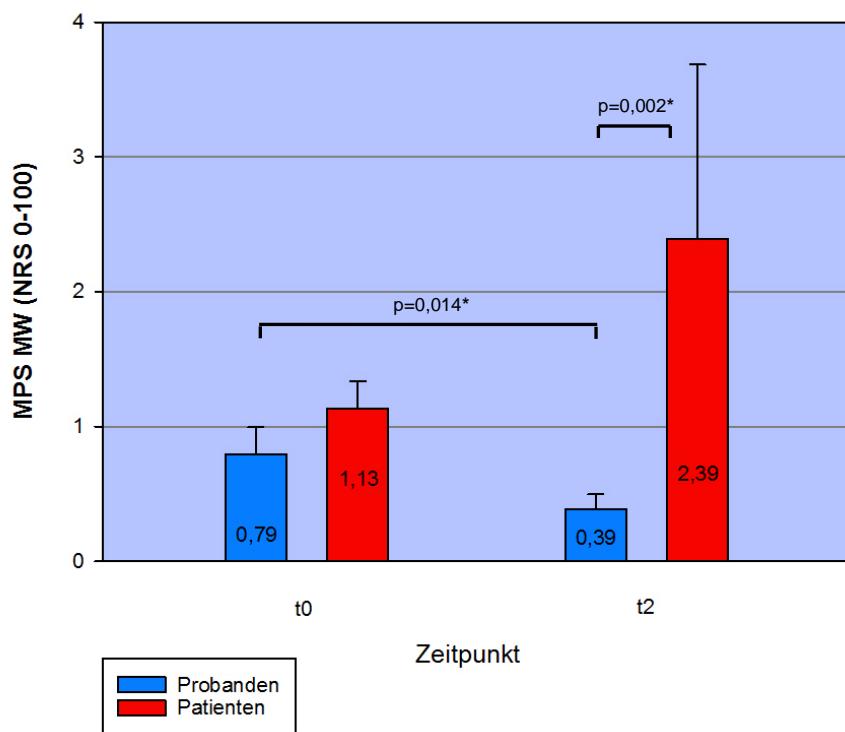
#### 4.5.7 Mechanische Schmerzschwelle (MPT)



**Abb. 31: Mechanische Schmerzschwelle (MPT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.** Abgebildet sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Bei der Analyse der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) ergaben sich weder im Gruppen- noch im prä- zu postinterventionellen Vergleich signifikante Unterschiede.

#### 4.5.8 Mechanische Schmerzsensitivität (MPS)

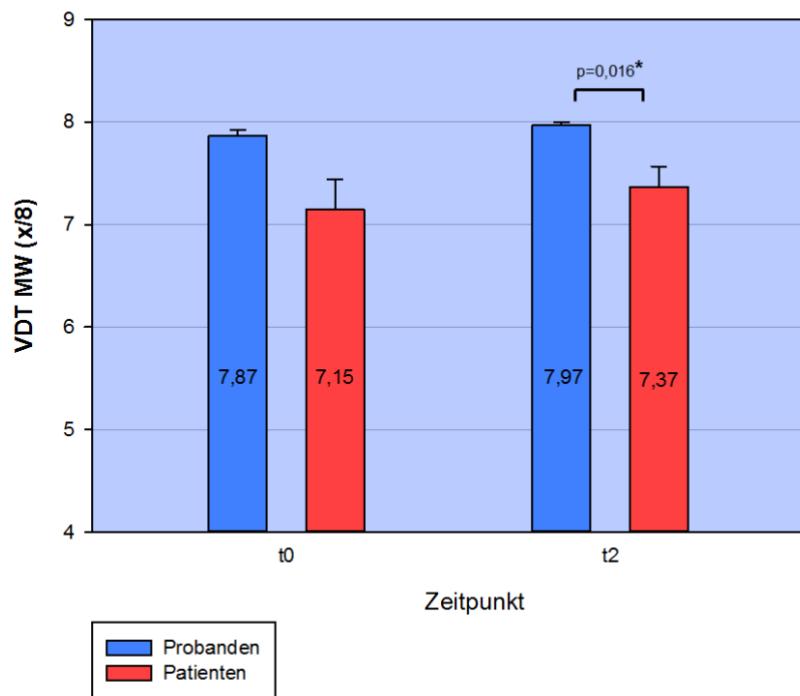


**Abb. 32: Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.** Dargestellt sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Bei Betrachtung der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) fällt auf, dass zu Beginn der Studie diese bei beiden Kollektiven in etwa gleich war und sich erst nach Abschluss aller Interventionen signifikant unterschied (t2, Patienten vs. Probanden:  $2,39 \pm 1,29$  vs.  $0,39 \pm 0,11$ ;  $p=0,002^*$ ). So nahm die mechanische Schmerzsensitivität der Patienten im Verlauf (Patienten, t0 vs. t2:  $1,13 \pm 0,2$  vs.  $2,39 \pm 1,29$ ;  $p=0,432$ ) zu, wohingegen die der Probanden signifikant fiel (Probanden, t0 vs. t2:  $0,79 \pm 0,2$  vs.  $0,39 \pm 0,11$ ;  $p=0,014^*$ ).

Zusammenfassend zeigt sich, dass es initial keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab, aber Biofeedback-Entspannung dahingehend zu einer Veränderung der mechanischen Schmerzsensitivität führt, dass diese bei den Patienten ab- und bei den Probanden hingegen zunahm.

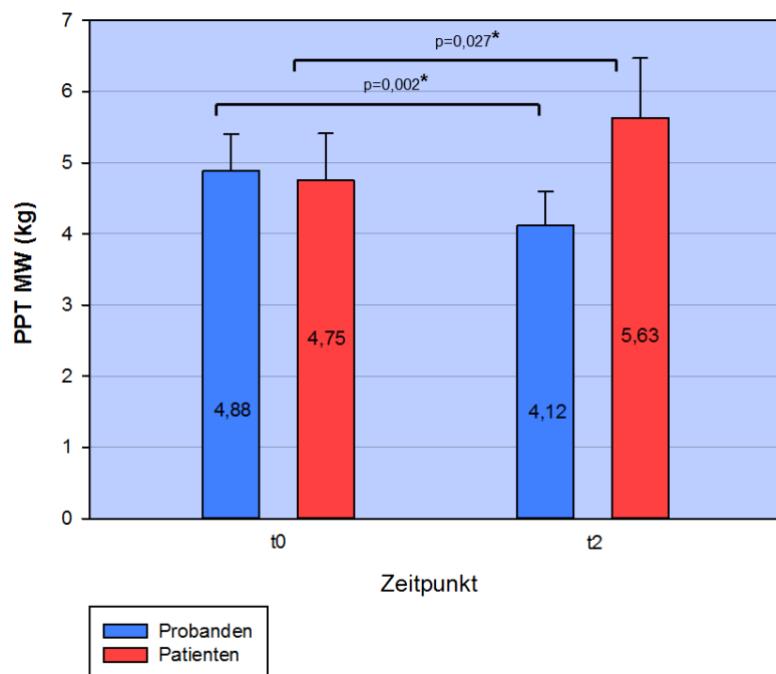
#### 4.5.9 Vibrationsschwelle (VDT)



**Abb. 33: Vibrationsschwelle (VDT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.**  
Aufgeführt sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Die Wahrnehmungsschwelle für Vibrationsreize (VDT) der Patienten war im Vergleich zu den Probanden bei beiden Messzeitpunkten erhöht mit signifikantem Unterschied nach Abschluss der Biofeedback-Therapie (*t0*, Patienten vs. Probanden:  $7,15 \pm 0,29$  vs.  $7,87 \pm 0,06$ ;  $p=0,089$ ) (*t2*, Patienten vs. Probanden:  $7,37 \pm 0,20$  vs.  $7,97 \pm 0,03$ ;  $p=0,016^*$ ). Den prä- zu postinterventionellen Verlauf betreffend zeichneten sich keine Veränderungen ab. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Patienten gegenüber Vibrationsreizen etwas unempfindlicher als die Probanden waren, Biofeedback-Entspannung aber zu keiner Änderung der Schwelle führte.

#### 4.5.10 Druckschmerzschwelle (PPT)



**Abb. 34: Druckschmerzschwelle (PPT) der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0 und t2.**  
Veranschaulicht sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Bei Betrachtung der Druckschmerzschwelle stellt sich heraus, dass es zum Ausgangszeitpunkt noch keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen gab. Im Verlauf nahm die Reizschwelle der Patienten dann signifikant zu (Patienten, *t0* vs. *t2*:  $4,75 \pm 0,66$  kg vs.  $5,63 \pm 0,84$  kg;  $p=0,027^*$ ), wogegen die der Probanden signifikant fiel (Probanden, *t0* vs. *t2*:  $4,88 \pm 0,52$  kg vs.  $4,12 \pm 0,49$  kg;  $p=0,002^*$ ). Letztendlich konnte jedoch zum Endzeitpunkt nach Intervention kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (*t2*, Patienten vs. Probanden:  $5,63 \pm 0,84$  kg vs.  $4,12 \pm 0,49$  kg;  $p=0,212$ ).

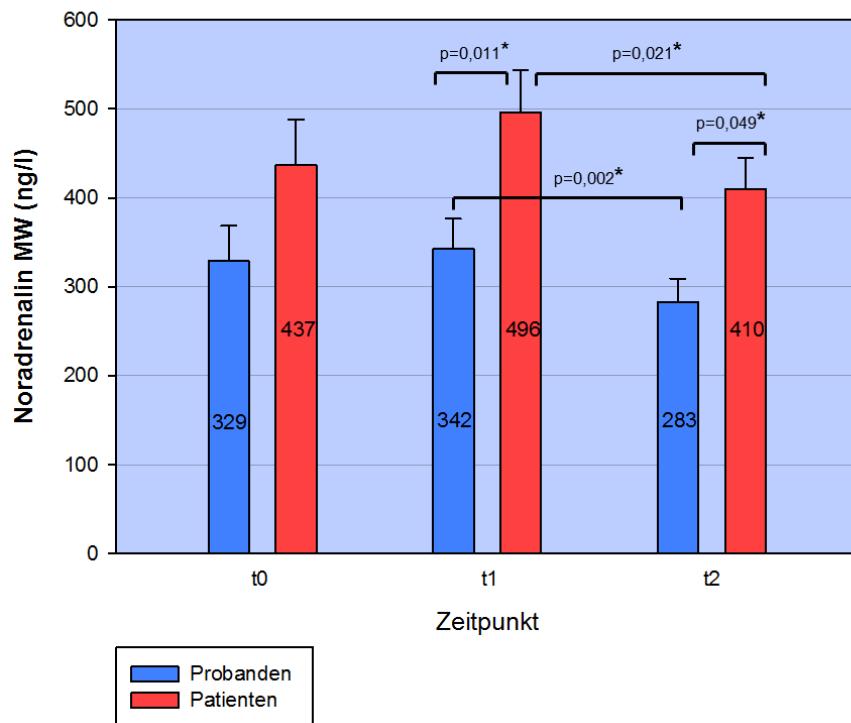
In der Zusammenschau zeigt sich, dass es initial keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab, Biofeedback-Entspannung aber bei den Patienten zu einer Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Druckschmerz führte und bei den Probanden zu einer Zunahme.

#### **4.5.11 Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS), Dynamisch mechanische Allodynie (DMA) und Wind-up Ratio (WUR)**

Weder bei den Probanden noch den Patienten konnten paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) oder Zeichen einer Allodynie (DMA) detektiert werden. Bezuglich der Wind-up Ratio ließen sich keine Quotienten bzw. Mittelwerte bilden, da einige Studienteilnehmer die applizierten Einzelreize mit einer NRS von 0 bewerteten.

## 4.6 Stressmarker im Blut

### 4.6.1 Noradrenalin



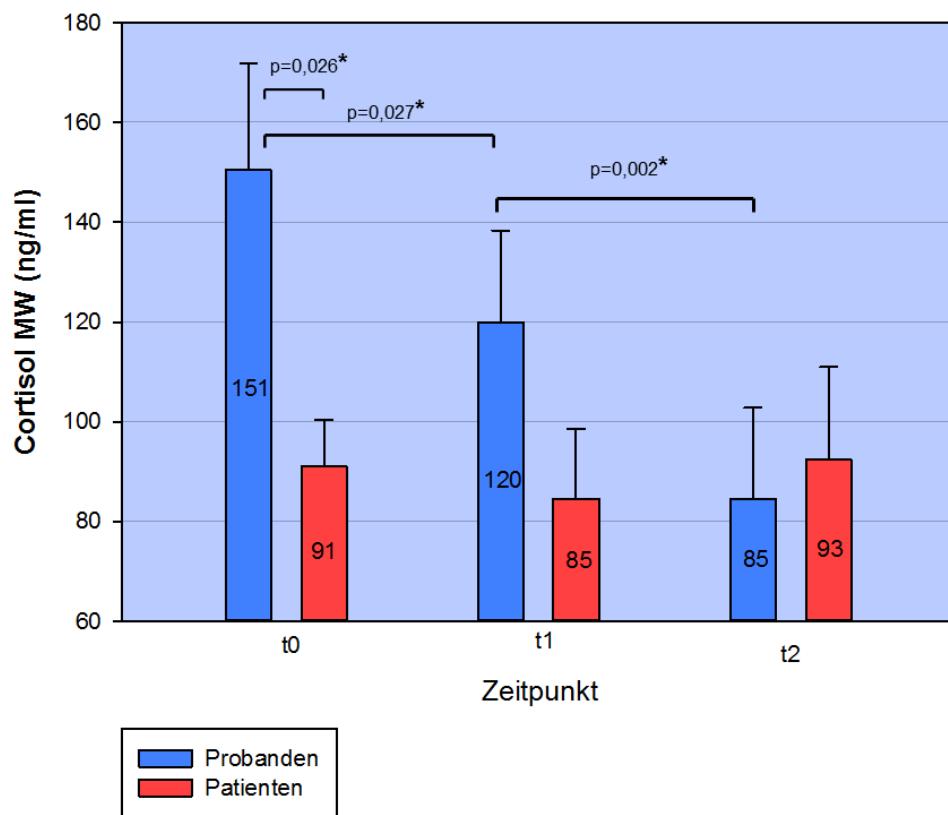
**Abb. 35: Noradrenalinspiegel im Blutplasma der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0, t1 und t2.** Abgebildet sind Mittelwerte (*MW*) und deren Standardfehler (*SEM*). *t0* vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, *t1* vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung, *t2* nach letzter Biofeedback-Sitzung

Bei Analyse der Noradrenalin-Ergebnisse wird ersichtlich, dass der Patientenspiegel zu allen drei Messzeitpunkten stets über dem der Probanden lag. Signifikante Unterschiede bildeten sich sowohl nach der fünften (*t1*, Patienten vs. Probanden:  $496 \pm 47$  ng/l vs.  $342 \pm 34$  ng/l;  $p=0,011^*$ ) als auch nach der letzten, sechsten, Biofeedback-Sitzung heraus (*t2*, Patienten vs. Probanden:  $410 \pm 35$  ng/l vs.  $283 \pm 26$  ng/l;  $p=0,049^*$ ).

Zudem fällt auf, dass in beiden Gruppen die Noradrenalin-spiegel nach fünfmaliger Biofeedback-Intervention zunächst ansteigen, um dann aber direkt nach der letzten Sitzung sogar unter die Basislevel wieder signifikant abzufallen (Patienten, *t1* vs. *t2*:  $496 \pm 47$  ng/l vs.  $410 \pm 35$  ng/l;  $p=0,021^*$ ) (Probanden, *t1* vs. *t2*:  $342 \pm 34$  ng/l vs.  $283 \pm 26$  ng/l;  $p=0,002^*$ ).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz generell höhere Noradrenalin-spiegel im Blut als gesunde Probanden aufwiesen. Dennoch konnten diese in beiden Gruppen durch eine Therapiesitzung signifikant gesenkt werden.

#### 4.6.2 Cortisol



**Abb. 36: Cortisolspiegel im Blutplasma der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0, t1 und t2.** Dargestellt sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t1 vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

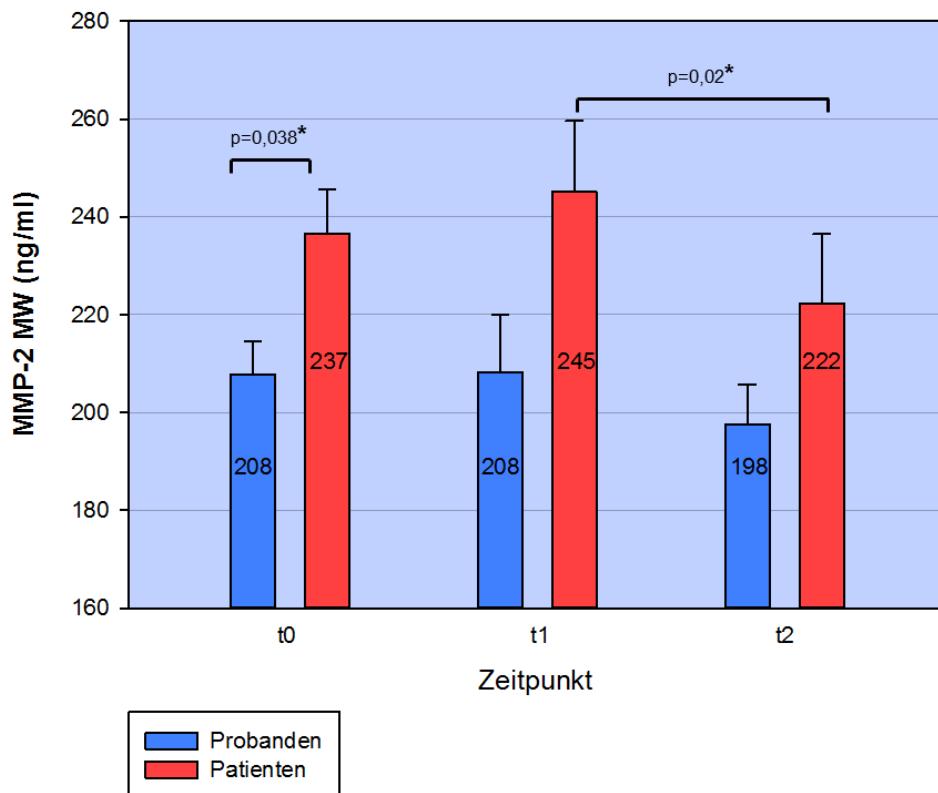
Bei Auswertung der Cortisolkonzentrationen wird eindrücklich sichtbar, dass die Spiegel der Patienten bereits vor Beginn der Biofeedback-Interventionen sowie nach fünfmaliger Durchführung immer noch deutlich unterhalb der gesunden Probanden lagen (t0, Patienten vs. Probanden:  $91 \pm 9$  ng/ml vs.  $151 \pm 21$  ng/ml; p=0,026\*) (t1, Patienten vs. Probanden:  $85 \pm 18$  ng/ml vs.  $120 \pm 19$  ng/ml; p=0,121).

Interessanterweise zeigte sich in Anbetracht des Gesamtverlaufs der Patienten keine wesentliche Veränderung des zu Beginn gemessenen Cortisolspiegels, wohingegen die Cortisolkonzentration der gesunden Probanden nach fünf Anwendungen signifikant abnahm und nach zuletzt durchgeföhrter Behandlung noch einmal signifikant fiel (Probanden, t0 vs. t1:  $151 \pm 21$  ng/ml vs.  $120 \pm 19$  ng/ml; p=0,027\*) (Probanden, t1 vs. t2:  $120 \pm 19$  ng/ml vs.  $85 \pm 18$  ng/ml; p=0,002\*).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Patienten niedrigere Cortisolspiegel im Blut als gesunde Kontrollen aufwiesen, und Biofeedback-Entspannung zu keiner Änderung in dieser

Gruppe führte. Bei den Gesunden ließ sich jedoch ein Effekt nachweisen, so dass es sowohl zu einer kurz- als auch mittelfristigen Abnahme des Cortisol-Levels infolge der Biofeedback-Intervention kam.

#### 4.6.3 Matrix-Metalloproteinase 2



**Abb. 37: Matrix-Metalloproteinase 2 – Konzentrationen im Blutplasma der Patienten und Probanden zum Zeitpunkt t0, t1 sowie t2.** Abgebildet sind Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler (SEM). t0 vor Beginn der ersten Biofeedback-Sitzung, t1 vor Beginn der letzten Biofeedback-Sitzung, t2 nach letzter Biofeedback-Sitzung

Aus der Grafik geht hervor, dass sämtliche MMP-2-Konzentrationen der Patienten stets über denen der gesunden Kontrollen lagen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich jedoch nur zum Ausgangszeitpunkt t0 (t0, Patienten vs. Probanden:  $237 \pm 9,1 \text{ ng/ml}$  vs.  $208 \pm 6,8 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0,038^*$ ).

Ähnlich wie bei den Noradrenalininspiegeln stieg die MMP-2-Konzentration der Patienten nach fünfmaliger Therapie zunächst an (Patienten, t0 vs. t1:  $237 \pm 9,1 \text{ ng/ml}$  vs.  $245 \pm 14,5 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0,432$ ), um anschließend nach zuletzt durchgeföhrter Biofeedback-Sitzung signifikant

sogar noch unter den Ausgangswert zu fallen (Patienten, t1 vs. t2:  $245 \pm 14,5$  ng/ml vs.  $222 \pm 14,1$  ng/ml; p=0,02\*).

Der MMP-2-Spiegel der Probanden blieb nach fünf Biofeedback-Anwendungen unbeeinflusst und fiel nur unwesentlich nach der letzten Behandlung (Probanden, t1 vs. t2:  $208 \pm 11,9$  ng/ml vs.  $198 \pm 8,2$  ng/ml; p=0,275).

In der Zusammenschau zeigt sich analog zu den Noradrenalin-Messungen, dass die Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz höhere MMP-2 Spiegel im Blut als gesunde Probanden aufwiesen, es aber in beiden Gruppen zu einer Reduktion der MMP-2 Level infolge einer Biofeedback-Sitzung kam.

## **5. Diskussion**

Die Einsatzgebiete der Biofeedback-Therapie umfassen mittlerweile fast den kompletten Bereich der Medizin. Ob angewandt in der Inneren Medizin zur Mitbehandlung einer essentiellen Hypertonie oder im Bereich der Psychologie zur Bewältigung einer Angst- und Panikstörung, gibt es kaum eine Fachdisziplin, die dieses Verfahren noch nicht eingeführt oder getestet hat. Yucha und Montgomery haben 2008 bereits die Wirksamkeit von Biofeedback bei chronischem Schmerz in einer Übersichtsarbeit dargestellt und dabei angemerkt, dass die spezifischen Krankheitsbilder noch genauer evaluiert werden müssen. Vorliegende Arbeitsgruppe hat erstmals in dieser Form die Auswirkungen biofeedback-gestützter Entspannung auf chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerz sowohl qualitativ als auch quantitativ untersucht. Hierzu wurden 10 Patienten sowie 10 gesunde Probanden über einen Zeitraum von zwei Wochen in sechs Sitzungen dazu angeleitet ihren Körper bewusst wahrzunehmen und gezielt Entspannung herbeizuführen. Während die qualitativen Parameter “Wohlbefinden”, “Depressivität” und “schmerzbedingte Behinderung” anhand dreier psychometrischer Tests (KAB, ADS, PDI) erfasst wurden, spielten bei der quantitativen Auswertung die Erhebung der Schmerzintensität mittels NRS, die Analyse der Biofeedback-Messparameter selbst sowie die Ermittlung thermischer und mechanischer Schwellen durch QST eine Rolle. Darüber hinaus wurde die Wirkung dieses Entspannungsverfahrens auf ausgewählte Stressparameter im Blut (Noradrenalin, Cortisol, MMP-2) untersucht.

## **5.1 Vergleich von Patienten mit chronischem Rückenschmerz und gesunden Probanden hinsichtlich Schmerzintensität und psychologischen Parametern sowie deren Veränderungen durch Biofeedback-Entspannung**

Die Behandlung chronischer Schmerzen stellt einen komplexen und zeitintensiven Prozess dar. Demnach konnte in vorliegender Arbeit gezeigt werden, dass die Schmerzintensität der Patienten durch eine Biofeedback-Sitzung allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke wurde nach fünfmaliger Intervention erreicht. Probanden blieben während des gesamten Untersuchungszeitraums schmerzfrei. Den Einfluss des Schmerzes auf die Psyche der vor allem chronisch Erkrankten verdeutlichen folgende Ergebnisse: Obgleich die Ausgangswerte für die schmerzbedingte Behinderung im Alltag und das Ausmaß der depressiven Verstimmung bei den Patienten noch innerhalb des unkritischen Bereichs lagen, konnten auch diese durch die Biofeedback-Therapie signifikant gebessert werden. Eine manifeste Depression wurde weder bei den Patienten noch Probanden vordiagnostiziert. Darüber hinaus war das Wohlbefinden der Patienten mit Rückenschmerz, gemessen anhand des Kurzfragebogens zur aktuellen Beanspruchung (KAB), stets geringer als das der Gesunden. Es fiel jedoch auf, dass sich dieses durch die Entspannung in beiden Gruppen sowohl kurz- als auch mittelfristig deutlich verbesserte. Dies lässt vermuten, dass Biofeedback auch bei Gesunden eine Indikationsberechtigung haben kann. So, wie für Patienten der vorliegenden Studie Schmerz den mutmaßlichen Hauptstressor darstellt, können gesunde Menschen durchaus von anderen Faktoren wie hoher Arbeitsbelastung oder familiären Schwierigkeiten betroffen sein. Deshalb wirkt sich Entspannung auch bei ihnen positiv auf deren Wohlbefinden aus. Einige Untersuchungen bestätigen diese Theorie bereits (McAusland & Addington, 2018; Ratanasiripong, Park, Ratanasiripong & Kathalae, 2015; Theiler, 2015). Eine Studie von Munafò, Patron und Palomba aus dem Jahr 2016 untersuchte beispielsweise die Auswirkungen von respiratorischem Biofeedback auf das psychophysische Wohlergehen gestresster Manager. Dabei erhielt die Experimentalgruppe einmal wöchentlich eine Biofeedback-Sitzung à 45 Minuten über insgesamt fünf Wochen. Wohingegen die Kontrollgruppe als Teil des Stressmanagements täglich einen selbstreflektierenden Eintrag zum Thema Stress verfasste. Manager in beiden Gruppen wiesen postinterventionell niedrigere Herzfrequenzen, geringere Anspannungslevel sowie eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Insbesondere zeigten die Studienteilnehmer, deren Stress durch Biofeedback therapiert worden war, eine bessere vagale Kontrolle, weniger sympathikusassoziierte Erregungen und emotionale Überlagerungen. Insgesamt erhofften sich die Autoren, das kardiovaskuläre Risiko gestresster Individuen mittels Biofeedback langfristig senken zu können.

Die Untersuchungen zu Biofeedback bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz sind spärlich und qualitativ sehr unterschiedlich. Ein exakter Vergleich der Studien miteinander ist aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns, der individuellen Gestaltung des Biofeedbackverfahrens und der verschiedenen Messgrößen sehr schwierig.

Kapitza, Passie, Bernateck und Karst verglichen 2010 die Effektivität von respiratorischem Biofeedback mit Placebo Biofeedback bei 42 Patienten mit chronischem Rückenschmerz. Alle Probanden waren aufgefordert, zu Hause täglich an 15 aufeinanderfolgenden Tagen, Atemübungen zu je 30 Minuten mit einem portablen Biofeedback-Gerät durchzuführen. In dieser randomisierten Studie erhielt die erste Patientengruppe ein atemabhängiges visuelles und akustisches Feedback, während der zweiten Patientengruppe lediglich ein unbeeinflussbares Signal vorgespielt wurde (Placebo). Auch diese Arbeit erfasste die Schmerzintensität sowie die Einschränkung im Alltag mittels PDI. Postinterventionell waren die Erfolge in der Biofeedbackgruppe größer als in der Placebogruppe. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten allerdings nicht nachgewiesen werden. Fraglich bleibt natürlich, ob die Patienten die Atemübungen konsequent und richtig durchgeführt haben. Bevor Patienten ins häusliche und selbstständige Training entlassen werden, scheint eine adäquate Anleitung durch einen kompetenten Trainer sinnvoll. Darüber hinaus bietet Biofeedback einen großen Spielraum hinsichtlich der Therapiegestaltung. Möglicherweise reicht alleiniges respiratorisches Biofeedback nicht aus, um hier signifikante Unterschiede festzustellen. Eine weitere Studie, die sich mit Biofeedback im häuslichen bzw. alltäglichen Umfeld befasste, ist die von Huis in 't Veld et al. aus dem Jahr 2010. Sie untersuchten den klinischen Nutzen eines telemetrischen Myofeedbacks bei 52 Patienten, die allerdings nicht von Rücken-, sondern von Nacken- und Schulterschmerzen betroffen waren. Zu den Einschlusskriterien zählten eine Schmerzdauer von mindestens sieben Tagen des letzten Monats sowie eine durchschnittliche Schmerzstärke größer als 3/10 (NRS). Unbekannt ist demzufolge, ob bzw. wie viele Patienten in dieser Studie mit akuten, subakuten oder chronischen Schmerzen untersucht wurden. 22 Patienten wiesen computerarbeitsplatzbedingte Schulter- und Nackenschmerzen auf. Bei 30 Patienten konnte keine spezifische Ursache diagnostiziert werden. Die Autoren merken an, dass es sich bei diesen Patienten wohl am ehesten um schleudertraumaassoziierte Folgen handle. Eine Kontrollgruppe gab es bei jener Untersuchung nicht. Alle Studienteilnehmer trugen täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen einen Anzug unterhalb ihrer normalen Kleidung, welcher die Muskelaktivität ableitete. Erhöhte Aktivität wurde in Form von Vibration durch den Anzug vermittelt. Einmal wöchentlich fand eine Besprechung der übermittelten Daten per Telekommunikation mit einem Therapeuten statt. Auch hier konnten die Schmerzstärke sowie schmerzbedingte Einschränkung im Alltag signifikant reduziert werden. Allerdings stellt sich abschließend die Frage, inwiefern sich jener Biofeedback-Anzug in den persönlichen Alltag

wirklich integrieren lässt und wie er von Patienten angenommen wird. Bei Schreibtischarbeiten scheint diese Methode durchaus noch plausibel zu sein. Aber jenen Anzug dauerhaft zu tragen, mit der Gewissheit, dass am Tag viele Bewegungen ausgeführt werden, ist sicher kritisch zu hinterfragen. Bedauerlicherweise geben die Autoren keine Auskunft über die Platzierung der Elektroden auf jenem Kleidungsstück und wie zuverlässig die Messungen dabei sind.

Verhaltenstherapeutische Verfahren sind in der Therapie chronischer Schmerzen von großer Bedeutung und werden dazu beispielsweise in multimodalen Therapieprogrammen erfolgversprechend eingesetzt (Kopf & Gjoni, 2015). Auf Grundlage des biopsychosozialen Krankheitsmodells gehen sie über die schmerzspezifischen Aspekte hinaus und behandeln ebenso Störungen psychischer Genese. Ihr Ziel ist es, neben der Reduktion von Schmerzen, auch die körperliche und seelische Funktionsfähigkeit zu verbessern (Kaiser et al., 2015). Biofeedback zählt sowohl aufgrund seiner theoretischen Ansätze als auch seiner Durchführung zu den verhaltenstherapeutischen Methoden (Derra, 1997). Die Wirkweisen beruhen unter anderem auf den Modellen der klassischen sowie operanten Konditionierung (Haus et al., 2016; Kropp & Niederberger, 2010).

Verschiedene Forschungsgruppen stellten sich die Frage, ob Biofeedback der konventionellen Verhaltenstherapie überlegen sei. Flor und Birbaumer verglichen 1993 die Wirksamkeit von EMG-Biofeedback, kognitiver Verhaltenstherapie und konservativen medizinischen Maßnahmen (z.B. Analgetika, Krankengymnastik, Massagen) in der Behandlung chronischer muskuloskelettaler Schmerzen. Dazu wurden 57 Patienten mit chronischem Rückenschmerz in die drei oben genannten Gruppen randomisiert. Die beiden psychologischen Verfahren bestanden aus acht Sitzungen zu je 60 Minuten. Postinterventionell zeigten sich bei allen Gruppen positive Veränderungen. Doch insbesondere die Biofeedback-Gruppe überzeugte auf lange Sicht mit einer signifikant reduzierten Schmerzintensität auch noch nach 6 bzw. 24 Monaten. Basierend auf den Studien von Flor und Birbaumer untersuchten Newton-John, Spence und Schotte 1995 die gleiche Fragestellung und behielten selbiges Biofeedbackprotokoll bei. Allerdings schlossen sie schwerer erkrankte Patienten ein und konnten letzten Endes 44 Studienteilnehmer in drei Gruppen randomisieren (EMG-Biofeedback, kognitive Verhaltenstherapie, Warteliste). Beide Interventionsgruppen zeigten eine vergleichbare Abnahme von Schmerzstärke, schmerzbedingter Behinderung sowie Depressivität, während die Kontrollgruppe der Warteliste keine Veränderungen aufwies. 2010 untersuchten Glombiewski, Hartwich-Tersek und Rief in einer ebenso randomisierten Studie die Effektivität von reiner und biofeedbackgestützter kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer Warteliste. Dazu schlossen sie beachtliche 128 Patienten mit chronischem Rückenschmerz ein. Die 8-monatige Therapie fand wöchentlich über 17-25 Sitzungen à 60 Minuten statt. Neben Psychoedukation enthielt die klassische kognitive Verhaltenstherapie

unter anderem auch Atemübungen sowie Progressive Muskelrelaxation. Das Behandlungsregime der Patientengruppe mit biofeedbackgestützter kognitiver Verhaltenstherapie war identisch, allerdings wurden die Interventionen hier zu 40% von hauptsächlich EMG-fokussiertem, aber auch respiratorischem und Hautleitwert-getriggertem Biofeedback nach einem standardisierten Protokoll begleitet. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Gruppen im Vergleich zur Warteliste ein besseres Outcome einschließlich der Schmerzintensität und psychologischer Parameter, wie Depressivität und Einschränkung im Alltag, aufwiesen. Jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der reinen zur biofeedbackgestützten kognitiven Verhaltenstherapie, so dass es denkbar wäre, dass nicht alle Patienten von einer Biofeedback-Therapie profitieren. Doch welche Patienten sind dafür geeignet? Vermutlich könnte es für diejenigen Patienten hilfreich sein, die der Annahme sind, sich unter einer konventionellen Verhaltenstherapie nicht entspannen zu können. Offen bleibt auch, ob eine zu 100% mit Biofeedback unterstützte, homogenere Therapie mit definierter Sitzungsanzahl nicht doch einen signifikanten Unterschied geliefert hätte.

Eine Metaanalyse von Sielski, Rief und Glombiewski aus dem Jahr 2016 fasst zusammen, dass sich eine Biofeedback-Therapie, allein angewandt oder als Bestandteil eines anderen Verfahrens, generell positiv auf Schmerzintensität und psychologische Aspekte wie beispielsweise Depressivität und Lebensbeeinträchtigung auswirkt. Nichtsdestotrotz dürfen die Resultate dieser, auf Literaturrecherche basierenden Metaanalyse, bei geringer Studienzahl (21 Studien, 1062 Patienten) und zudem großer Variabilität nur unter Vorbehalt betrachtet werden.

Interessant wäre es, zu erforschen, welchen Stellenwert Biofeedback im Rahmen der multimodalen Schmerztherapieprogramme zukünftig einnehmen wird und welche Patienten von diesem Verfahren am meisten profitieren. Generelle Empfehlungen zur Anzahl der notwendigen Sitzungen existieren bisher nicht. Sielski et al. schreiben lediglich, dass die Ergebnisse umso effektiver waren, desto länger die Behandlung dauerte. Wie lange die positiven Wirkungen auf Schmerzintensität und psychologische Faktoren anhalten, ist bis dato nur unzureichend belegt. Sinnvoll scheint zudem der neue Trend hin zu portablen Geräten und Smartphone Apps, die es erlauben, im Anschluss an eine umfassende Primärbehandlung mit Therapeuten das Erlernte zu Hause zu üben.

Limitierend muss gesagt werden, dass in vorliegender Arbeit Biofeedback zwar positive Auswirkungen auf Schmerzintensität und psychosoziale Parameter der Patienten hatte, die Fallzahl jedoch aufgrund des hohen Aufwands gering war. Zudem könnten die Veränderungen im Erleben von Wohlbefinden und Beeinträchtigung zum Teil auch durch das gesamte Behandlungssetting mit intensiver Zuwendung im Sinne unspezifischer therapeutischer Effekte erklärbar sein.

## **5.2 Biofeedback-Messparameter bei Patienten und Probanden: Ein Vergleich der Ausgangswerte und deren Veränderung im Zuge der Therapie**

Das Verfahren Biofeedback bietet sehr viel Freiraum hinsichtlich der Therapiegestaltung und Durchführung. Es existieren verschiedene Parameter, die zur Messung bzw. Rückmeldung von Körperfunktionen dienen sollen. In vorliegender Arbeit wurden Hautleitwert, Hauttemperatur, Pulsfrequenz sowie Muskelaktivität per Oberflächen-EMG analysiert (Vgl. Kapitel 4.2). Erstaunlicherweise zeigte sich, dass Patienten mit chronischem nichtspezifischem Rückenschmerz im Vergleich zu Gesunden generell einen niedrigeren Hautleitwert aufwiesen. Analog dazu verhielt sich die Hauttemperatur. So zeigten Patienten eine allgemein höhere Hauttemperatur im Vergleich zu Probanden. Dennoch profitierten beide Gruppen von einem Biofeedback-Training, weil sich der Hautleitwert sowohl bei den Patienten als auch Probanden durch die Entspannung reduzierte, bzw. die Hauttemperatur analog dazu anstieg. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Pulsfrequenz und die elektrische Muskelaktivität der Probanden einen stetigen Abnahmetrend im Zuge der Biofeedback-Therapie zeigten. Obwohl sich dies bei den Patienten nicht beobachten lies, nahm die Pulsfrequenz dennoch in beiden Sitzungen, und die elektrische Muskelaktivität zumindest in einer davon deutlich ab, so dass sich auch hier die Behandlung als geeignet erwiesen hat.

Mit der „Fight-or-flight“ Theorie beschreibt der Physiologe Cannon 1915 die körperlichen Veränderungen im Zuge einer akuten Stressreaktion. Infolge einer Adrenalinausschüttung kommt es zum Anstieg von Puls- und Atemfrequenz sowie zur Erhöhung des Muskeltonus. Doch wie verhält sich der menschliche Körper, wenn er dauerhaftem Stress im Sinne eines chronischen Schmerzsyndroms ausgesetzt ist? Die Annahme, dass es auch bei chronischen Schmerzen zu einer erhöhten Sympathikusaktivität kommt und EMG-Werte infolge muskulärer Anspannung erhöht sind, konnten auch andere Forschungsgruppen so nicht bestätigen. Flor et al. haben diesbezüglich bereits in mehreren Studien zeigen können, dass kein autonomer Einfluss auf chronischen Schmerz besteht und Hautleitwert sowie Herzfrequenz von Patienten mit chronischem Rückenschmerz im Vergleich zu Gesunden generell nicht erhöht sind (Flor & Turk, 1989; Flor et al., 1992; Flor, Fürst & Birbaumer, 1999). Allerdings stellten sie auch fest, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eine verminderte Herzfrequenzreakтивität bei Stressexposition aufweisen und dies mit einem verstärkten Gefühl der Hilflosigkeit und einem Mangel an aktiven Bewältigungsstrategien einhergeht (Flor et al., 1992). Sjörs, Larsson, Dahlman, Falkmer und Gerdle kamen in ihrer Arbeit von 2009 ebenfalls zu dem Schluss, dass chronische Schmerzen nicht mit einer erhöhten Sympathikusaktivität korrelieren. So fanden sie zwischen den Patienten und

gesunden Probanden keine Unterschiede bezüglich der Ausgangswerte von Atemfrequenz und Hautleitwert. Darüber hinaus merkten sie an, dass die erhöhte Herzfrequenz der Patienten zu Beginn nicht als Zeichen einer erhöhten Sympathikusfunktion gewertet werden sollte, da diese infolge anderer Faktoren, z.B. des physischen Fitnesslevels, beeinflusst sein kann. Welche Erklärungen könnte es nun aber für diese Ergebnisse geben? Bonnet und Naveteur vermuteten einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Hautleitwerts und dem Vorkommen einer Depression. Sie untersuchten 2004 die elektrodermale Aktivität von Patienten mit chronischem Rückenschmerz mit und ohne begleitende depressive Störung. Dazu bildeten sie zwei Kontrollgruppen, von denen eine ausschließlich gesunde Probanden enthielt, während die andere schmerzfreie Probanden mit Depression einschloss. Das Ergebnis zeigte, dass alle Studienteilnehmer mit Depression einen erniedrigten Hautleitwert aufwiesen. Im Gegensatz dazu war dieser bei den Patienten bzw. Probanden ohne Depression erhöht. Dies erklärt möglicherweise auch das Ergebnis in vorliegender Studie, bei welcher neben grenzwertig erhöhten Scores hinsichtlich der Beeinträchtigung durch depressive Symptome auch erniedrigte Hautleitwerte in der Gruppe der Patienten mit chronischem Rückenschmerz ermittelt werden konnten. Demgegenüber steht die Arbeit von Peters und Schmidt aus dem Jahr 1991. Hierbei wiesen Patienten mit chronischem Rückenschmerz im Vergleich zu gesunden Probanden in Ruhe höhere Hautleitwerte und höhere Depressionsscores auf. Allerdings bemerkten die Autoren, dass im Studienablauf zuvor Schmerzprovokationen durchgeführt wurden, die die Messungen der Hautleitwerte in Ruhe verfälscht haben könnten. Eine weitere Studie von Kalecic, Åsell, Kerschbaumer und Lyskov fand 2007 bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz erhöhte Hautleitwerte, die unabhängig von Schmerzintensität oder funktioneller Einschränkung waren. Eine komorbide depressive Störung wurde hierbei jedoch nicht miterfasst. In Anbetracht der Erhebung muskulärer Anspannungen stellten bereits Flor, Turk und Birbaumer (1985) sowie Sjörs et al. (2009) fest, dass die Literatur zu EMG-Messungen uneinheitlich und die Thematik sehr komplex ist. EMG-Werte können in verschiedenen Körperpositionen und über diversen Muskelgruppen uni- oder bilateral abgeleitet werden. Ob Absolutwerte oder die Zeit bis zum Erreichen des Ausgangswerts nach einer Anspannung analysiert werden sollten, ist ebenfalls nicht klar. Flor et al. haben in ihrer Arbeit von 1985 das EMG bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz paravertebral aufgezeichnet und eine abnormale Reaktivität infolge persönlich relevanter Stressoren feststellen können. Jenes Ergebnis bestätigten sie nochmals 1992 und fügten bei, dass die erhöhten EMG-Werte nur direkt über der Schmerzlokalisation und nicht weiter distal davon zu messen wären. Veränderungen bei anderen chronischen Schmerzsyndromen oder im Sinne einer generellen Stressreaktion konnten sie allerdings nicht belegen. Sjörs et al. stellten zwar bei Patienten mit chronischer Trapeziusmyalgie in Ruhe höhere EMG-Werte als bei gesunden Kontrollen fest, gaben aber zu bedenken, dass die

Entspannungsphasen ohne jegliche Instruktionen erfolgt sind und somit die Möglichkeit bestünde, durch Achtsamkeit und gezieltes Training niedrigere EMG-Level zu erzielen.

Die oben genannten Arbeiten verdeutlichen, wie wichtig es ist, die Durchführung solcher Biofeedback-Studien genau zu planen. So benötigen Studienteilnehmer neben einer Eingewöhnungsphase auch einen Therapeuten, der den Patienten zur Entspannung anleiten und hilfreiche Kommentare geben kann.

Zudem muss über eine geeignete Sitzungsgestaltung nachgedacht werden. Dazu existieren verschiedene Therapiemodalitäten. Die Gebräuchlichste von allen ist das Feedback mittels EMG. Dennoch dürfen und sollten zum Beispiel respiratorische und Hautleitwert-getriggerte Biofeedbackmethoden nicht vergessen werden. Aufgrund der zu geringen Studienlage konnte bisher keine Aussage getroffen werden, welche Therapiemodalität (z.B. EMG vs. respiratorisch) und EMG-Lokalisation (z.B. Rücken vs. Musculus frontalis) verwendet werden sollten (Sielski et al., 2017). Flor et al. haben in ihrer Arbeit von 1993 EMG-Biofeedback bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz durchgeführt. Teil des psychophysiologischen Assessments war es, ein Oberflächen-EMG über der Hauptlokalisation des Schmerzes (Musculus erector spinae, Musculus trapezius) abzuleiten. Dabei konnten sie keine Unterschiede der Absolutwerte hinsichtlich der verschiedenen Lokalisationen feststellen und eine signifikante Reduktion der EMG-Level blieb zudem aus. Konkrete Instruktionen haben die Patienten allerdings nicht erhalten. Newton-John et al. führten ein Jahr später ebenso eine Untersuchung zu EMG-Biofeedback durch und übernahmen dabei das Biofeedback-Protokoll der Arbeitsgruppe von Flor. Doch leider wurden die EMG-Messungen über dem Musculus erector spinae in sitzender Position nicht analysiert. Da es bei jener Elektrodenposition durch Anlehen zu Artefakten kommen kann, wurde in vorliegender Arbeit entschieden, die Messung einer allgemeinen Entspannungsreaktion über dem Musculus trapezius vorzunehmen, wohlwissend, dass hierbei die elektrische Aktivität nur eines Muskels untersucht wird. In der Studie von Glombiewski et al. aus dem Jahr 2009 bestanden die Interventionen zu 40% aus EMG-Biofeedback, gelegentlich erfolgte der Einsatz von Hautleitwert-getriggertem und respiratorischem Biofeedback zu Demonstrationszwecken. Das Oberflächen-EMG wurde hierbei über den schmerhaften Arealen (Musculus erector spinae oder Musculus trapezius) sowohl in sitzender als auch in stehender Position abgeleitet. Doch eine Auswertung der EMG-Werte blieb bei Glombiewski et al. ebenfalls leider ohne Begründung aus. Die wohl bekannteste Arbeit zu respiratorischem Biofeedback bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz ist die von Kapitza et al. aus dem Jahr 2010. Hierbei wurde ein sogenannter *Relaxation Index* (RI) während der 30-minütigen Atemübungen bestimmt, der laut Gerätehersteller das Entspannungsniveau messen soll. Zur Kalkulation dieses Index gehen neben der In- (IT) und Exspirationszeit (ET) auch die Atempausen (BB) mit ein. Folgende Rechenformel geben die

Autoren dazu an:  $RI=BB/((IT+ET) + (IT+ET)) + 1$ ; range 0-6; 1=niedrigstes Entspannungsniveau, 6=höchstes Entspannungsniveau. Leider ist der aufgeführte Link dazu nicht mehr existent und Informationen auf der Website des Herstellers zu diesem Thema fehlen. Das Ergebnis der Studie zeigt trotz höherer Entspannungsindices der Biofeedbackgruppe keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe, deren Rückmeldesignal aus einer unbeeinflussbaren Atemkurve mit einer konstanten Atemfrequenz von 8 pro Minute bestand. Positiv hervorzuheben ist, dass bei den Untersuchungen ein gürtelähnlicher Sensor verwendet wurde. Für zukünftige Studien ist diese Ableitungsmethode zur Auswertung der Atmungsparameter zu bevorzugen. Die in vorliegender Arbeit verwendete Infrarotmessung lieferte keine verwertbaren Ergebnisse.

Die Biofeedback-Sitzung der vorliegenden Arbeit enthält auch Elemente, die bei anderen Formen der Entspannung genutzt werden, beispielsweise der Progressiven Muskelrelaxation. So kann mit Hilfe von Biofeedback einerseits das Erlernen autosuggestiver Entspannungsverfahren durch apparative Rückmeldung und Kontrolle erleichtert und andererseits eine Verbesserung bzw. Beschleunigung der allgemeinen Entspannungsfähigkeit erreicht werden (Derra, 1997). Ob Biofeedback bei Patienten, die angeben, sich nicht entspannen zu können, anderen Entspannungsverfahren überlegen ist, kann vorliegende Studie nicht beantworten. Hierfür wäre ein gezielter Vergleich mit weiteren Methoden wie beispielsweise der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson oder dem Autogenen Training unter Beachtung der oben genannten Limitationen notwendig.

Über allem bleibt die Frage, wie ein Entspannungserfolg überhaupt zu definieren ist? Kann er anhand physiologischer Parameter festgemacht werden? Die vorliegende Arbeit hat zumindest belegt, dass sich Erfolge in den einzelnen Therapiesitzungen abzeichnen. Ob eine kontinuierliche Besserung mit jeder nachfolgenden Sitzung eintritt, konnte die vorliegende Studie für die Patienten nicht bestätigen, dies ist wahrscheinlich aufgrund der individuellen Tagesform auch zu bezweifeln. Die aktuelle Studienlage reicht zudem nicht aus, um eine Imbalance des autonomen Nervensystems bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz nachzuweisen. Es bleibt darüber hinaus zu klären, ob erniedrigte physiologische Funktionen depressionsbedingt auftreten oder es im Sinne einer Gegenregulation zur Suppression des sympathischen Nervensystems kommt. Wird der Entspannungseffekt an einer Relaxation der Muskulatur festgemacht, kann die Metaanalyse von Sielski et al. zwar einen positiven Effekt durch Biofeedback bestätigen, doch ist nicht ausreichend belegt, ob Patienten mit Rückenschmerzen gegenüber Gesunden überhaupt erhöhte EMG-Werte aufweisen. Der positive Einfluss von Biofeedback auf die Schmerzintensität wurde bereits in Kapitel 5.1 umfassend erläutert. Dieser korreliert jedoch nicht mit einer Reduktion der Muskelspannung (Sielski et al., 2017). Obwohl sich in vorliegender Untersuchung weder die physiologischen Messungen noch die Schmerzstärke innerhalb einer Sitzung signifikant veränderten, nahm

das Wohlbefinden der Patienten dennoch deutlich zu. Ebenso deuten positive Auswirkungen auf das Ausmaß depressiver Verstimmung und die schmerzbedingte Behinderung im Alltag auf eine psychische Effektkomponente dieses Verfahrens hin. So beschreiben auch Wieselmann-Penkner, Janda, Lorenzoni und Polansky (2001), dass die Entspannung nicht nur an der Reduktion eines EMG-Werts gemessen werden sollte, sondern eine erfolgreiche Behandlung mit einer Besserung psychologischer Faktoren sowie der Eigenmotivation und persönlichen Einstellung einhergeht.

### **5.3 Wirkung von Biofeedback-Entspannung auf objektive Messparameter wie Detektions- und Schmerzschwellen sowie Stressmarker im Blut**

#### **5.3.1 Detektions- und Schmerzschwellen**

Bei Betrachtung der thermischen Schwellen im Rahmen der QST fiel erstaunlicherweise auf, dass Patienten mit Rückenschmerzen Kälte- und Wärmereize sowie Temperaturunterschiede nur mit zeitlicher Verzögerung wahrnahmen. Kälteschmerz hingegen trat bei Patienten deutlich früher auf, während es bei der Schmerzschwelle für Hitzereize keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen gab. Die Anwendung von Biofeedback führte zu keiner Veränderung der thermischen Schwellen im Verlauf.

Die Analyse der mechanischen Schwellen lieferte teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse. So entwickelten Patienten mit Rückenschmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikante mechanische Hypästhesie (MDT), die sich durch Biofeedback-Entspannung nicht wesentlich änderte. In Bezug auf die mechanische Schmerzschwelle (MPT) ließen sich keine eindeutigen Unterschiede feststellen. Während die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) von Patienten mit chronischem Rückenschmerz, entgegen der Erwartungen, ebenso keinen Unterschied zu gesunden Kontrollen aufwies, nahm sie darüber hinaus im Zuge der Entspannung erstaunlicherweise zu. Hinsichtlich des Vibrationsempfindens stellte sich heraus, dass die Patienten Vibrationsreize etwas schlechter als Gesunde wahrnahmen, was durch Biofeedback unbeeinflusst blieb. Bei Betrachtung der Druckschmerzschwelle waren keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor Therapiebeginn erkennbar. Nach Entspannung erhöhte sich jedoch die Schwelle der Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz signifikant.

Die QST erlaubt die präzise Charakterisierung der Funktion des somatosensorischen Nervensystems. Wo konventionelle elektrophysiologische Untersuchungen, wie die Neurografie und somatosensibel evozierten Potenziale, überwiegend Defizite dicker, myelinisierter Nervenfasern erheben, liegt der Vorteil der QST darin, dass es als einzige

nicht-invasive Methode auch die Funktion dünner Nervenfasern erfasst (Rolle, 2009). Sie wird in der klinischen Praxis als weiterführendes diagnostisches Instrument vor allem bei neuropathischen Schmerzen wie der Post-Zoster-Neuralgie, chemotherapieinduzierter Neuropathien oder der diabetischen Polyneuropathie eingesetzt (Mücke et al., 2014; Yarnitsky, 1997; Zaslansky & Yarnitsky, 1998). Doch auch bei anderen Krankheitsbildern, wie dem komplex regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), der Fibromyalgie oder Rückenschmerzen kann der Einsatz sinnvoll sein (Mücke et al., 2014; Pfau, Rolke, Nickel, Treede & Daublaender, 2009).

Insbesondere im Hinblick auf den nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerz konnten Puta et al. (2013) im Vergleich zu Gesunden eindrückliche Unterschiede feststellen, die zudem die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Teil unterstützen. So zeigten Patienten einerseits eine Hyposensibilität gegenüber sämtlichen Detektionsschwellen. Andererseits spürten sie thermische und mechanisch verursachte Schmerzen deutlich früher als gesunde Probanden. Die Testung wurde sowohl über der Schmerzlokalisation am Rücken als auch an der Hand (palmar) durchgeführt. Beide Lokalisationen lieferten in jener Studie identische Ergebnisse, weshalb die QST Messungen in vorliegender Arbeit auf den Handrücken begrenzt wurden. Die Autoren gehen davon aus, dass die schweren und ausgedehnten Veränderungen bezüglich der somatosensorischen Sensitivität von Patienten mit chronischem Rückenschmerz auf höheren Ebenen der Neuroaxe stattfinden und für eine Vulnerabilität der nozizeptiven Plastizität sprechen.

Eine andere Studie von Freyhagen et al. hat 2008 die somatosensorischen Profile bei pseudoradikulären und radikulären Rückenschmerzen untersucht und festgestellt, dass überraschenderweise beide Gruppen Sensibilitätsdefizite und eine neuropathische Schmerzkomponente aufwiesen. Die Autoren diskutierten dafür verschiedene Ursachen. Einerseits bestünde die Möglichkeit, dass der offensichtlich subklinischen Neuropathie der Patienten mit pseudoradikulärem Rückenschmerz keine neuropathische Genese zu Grunde liegt oder andererseits tatsächlich eine milde Wurzelkompression vorliegt, die bildmorphologisch zwar inapparent ist, aber einen Teil der nozizeptiven C-Fasern schädigt. Darüber hinaus merken sie an, dass der Fehler möglicherweise bereits bei der Klassifizierung des Schmerzes liegt. Denn trotz des Auftretens pseudoradikulärer Symptome können Bandscheiben und Nervenwurzeln betroffen sein, in dem es nicht durch Wurzelkompression, sondern aufgrund entzündlicher Mediatoren zu einer Nervenschädigung kommt. Da die Unterscheidung zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz unterschiedliche Behandlungsregime mit sich führt, müssen diese Resultate weiter überprüft werden.

Kuehl, Michaux, Richter, Schächinger und Anton vermuteten 2010, dass ein anhaltender Hypocortisolismus, der bei einigen chronischen Schmerzerkrankungen eine Rolle zu spielen scheint, zu einer veränderten Schmerzperzeption führen kann und folglich an der

Chronifizierung von Schmerzen beteiligt ist. Obwohl in der Literatur auch allgemein beschrieben ist, dass chronische Schmerzen oftmals mit einer Hyperalgesie in Verbindung stehen und es insbesondere bei muskuloskelettalen Schmerzen zur einer Überempfindlichkeit gegenüber stumpfem Druck (e.g. Triggerpunkte beim myofaszialen Schmerz) kommt (Pape et al., 2015), bedarf es einer detaillierteren Erhebung der somatosensorischen Funktion von Patienten mit chronischen Schmerzen. Die QST versucht dabei, anhand individueller Patientenprofile einzelne Subgruppen zu identifizieren. Durch Analyse zugrundeliegender Mechanismen der gestörten nozizeptiven Signalverarbeitung, erhoffen sich die Entwickler, in Zukunft spezifischere Behandlungskonzepte erarbeiten zu können (Baron et al., 2013). Momentan dient die QST, in Zusammenschau mit dem klinischen Untersuchungsbefund und anderen Resultaten aus z.B. Nervenbiopsie, elektrophysiologischer oder bildgebender Verfahren, als diagnostisches Hilfsmittel bei verschiedenen Schmerzstörungen, sie kann aber auch zur klinischen Verlaufskontrolle oder zur Messung eines Behandlungserfolgs herangezogen werden.

Entsprechend wurde in vorliegender Arbeit untersucht, ob Biofeedback-Entspannung Einfluss auf somatosensorische Funktionsstörungen von Patienten mit chronischem Rückenschmerz nimmt. Die einzige bekannte Studie, die die Auswirkungen von Biofeedback auf somatosensorische Faktoren bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz bisher untersucht hat, ist jene von Kapitza et al. aus dem Jahr 2010. Hierbei wurde nach dem standardisierten Protokoll der DFNS eine QST bei 42 Patienten sowohl in der L4/5 Region des Rückens als auch an der dominanten Hand (dorsal) durchgeführt. Nach zweiwöchiger Biofeedback-Therapie zeichnete sich in der Interventionsgruppe eine Zunahme der Schwelle für CDT, HPT und PPT ab. Darüber hinaus wurde berichtet, dass jene Patienten gegenüber mechanischen Stimuli sensitiver geworden sind. Auch die WUR zeigte signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Zuge der Etablierung des Verfahrens wurden Normwerte für die einzelnen QST-Parameter erhoben (Rolle et al., 2006 a, b). Allerdings stellte sich dabei heraus, dass jene von Alter und Geschlecht des zu Untersuchenden sowie von der Lokalisation des Testareals abhängig sind. So scheinen Frauen beispielsweise sensitiver gegenüber Schmerzreizen zu sein und die Hitzeschmerzschwelle bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter zu steigen (Magerl, Krumova, Baron, Tölle, Treede & Maier, 2010; Mücke et al., 2014). Dies erschwert natürlich die Interpretation der Ergebnisse in der klinischen Praxis. Zur Vereinfachung der Auswertung existiert eine multizentrisch gewonnene Normdatenbank der DFNS (eQUISTA), die es ermöglicht, die im Einzelfall erhobenen Daten einem nach Alter, Geschlecht und Reizort stratifizierten Kontrollkollektiv gegenüberzustellen. Ein weiteres Problem bei der Interpretation merken Hansson, Backonja und Bouhassira 2007 an. Üblicherweise wird bei der QST die sensorische Funktion des geschädigten Areals mit einer gesunden Kontrollseite

verglichen. Die Autoren geben zu bedenken, dass normwertig klassifizierte Daten im Vergleich zum Kontrollareal dennoch abnormal sein können, ein signifikanter Unterschied allerdings noch unklar sei.

Als psychophysisches Verfahren ist die QST darüber hinaus nicht nur maßgeblich von der Motivation und Konzentration des Patienten abhängig, sondern auch von den Instruktionen und der Durchführung des Untersuchenden, weshalb die Untersuchung von geschultem Personal in einer ruhigen Umgebung durchgeführt werden sollte (Shy et al., 2003). Diese Empfehlungen wurden in vorliegender Arbeit beachtet. So erfolgte die QST durch zwei ausgebildete und erfahrene Mitarbeiter. Beide Messungen eines Patienten oder Probanden wurden immer von demselben Untersucher in einem dafür angemessenen Raum durchgeführt. Es wurden bereits Zertifizierungsrichtlinien für QST-Labore erstellt und die Testbatterie zudem auf Validität sowie Reliabilität geprüft (Geber et al., 2009; Geber et al., 2011). Letztere wurde insbesondere auch für die Anwendung bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz als akzeptabel befunden (Vuilleumier et al., 2015). Einige Autoren heben jedoch hervor, dass das Verfahren vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängt und die Objektivierbarkeit folglich fehlt (Hansson et al., 2007; Shy et al., 2003). Darüber hinaus unterliegen vor allem die thermischen Schwellen dem Einfluss der Reaktionszeit des zu Untersuchenden (Hansson et al., 2007). Da dies jedoch bei jeder Reizantwort vorliegt, kommt es zu einer systematischen Verschiebung aller Schwellenwerte und die Reaktionszeit kann somit bei der statistischen Auswertung vernachlässigt werden.

Obwohl sich, sowohl in der Literatur als auch in vorliegender Arbeit, Hinweise auf eine Beeinflussung der Somatosensorik bei Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz durch Biofeedback-Entspannung ergeben, existieren generell zu wenige Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen. Darüber hinaus ist zu klären, inwiefern sich dieser Effekt auf die Rückbildung von pathologischen Mechanismen und Schmerzsymptomen auswirkt.

### **5.3.2 Stressmarker im Blut**

Zu den in vorliegender Arbeit untersuchten serologischen Stressmarkern zählen Noradrenalin, Cortisol sowie MMP-2. Erwartungsgemäß wiesen Patienten mit chronischem Rückenschmerz höhere Noradrenalininspiegel im Vergleich zu Gesunden auf. In beiden Gruppen konnten die Spiegel durch Biofeedback signifikant gesenkt werden. Eine ähnliche Entwicklung fiel bei Betrachtung der MMP-2-Werte auf. Auch hier zeigten die Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere Spiegel, die durch Entspannung signifikant abnahmen. Die Analyse der Cortisolwerte hingegen lieferte ganz andere, überraschende Ergebnisse. So lagen die Cortisolspiegel der Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz

deutlich unter denen der gesunden Probanden und zeigten weder kurz- noch langfristig eine Veränderung durch Biofeedback-Entspannung. Im Gegensatz dazu bewirkte das Verfahren bei den Gesunden eine Abnahme der Cortisolwerte.

### 5.3.2.1 Noradrenalin

Noradrenalin ist ein Neuromodulator des zentralen Nervensystems und interagiert darüber hinaus als Hormon mit anderen peripheren Organen. Dazu wird es in Stresssituationen aus dem Nebennierenmark freigesetzt und gelangt über den Blutkreislauf zu den verschiedenen Wirkorten, wie dem Herzen, den Blutgefäßen und dem peripheren Nervensystem. Dementsprechend steht der Plasmakatecholaminspiegel im Blut in Verbindung zum Stressniveau des Körpers (LeBlanc & Ducharme, 2007; Sabban, Liu, Serova, Gueorguiev & Kvetnansky, 2006). Um die Mechanismen zu verstehen, inwiefern Biofeedback-Entspannung zur Reduktion von Stress bzw. Schmerzen führt, erscheint es daher sinnvoll, diesen Marker im Blut zu untersuchen.

Die aktuelle Datenlage ist jedoch sehr dürftig. Nur wenige Forschungsgruppen untersuchten bislang die Wirkung von Meditation als Entspannungsverfahren auf das sympathische Nervensystem und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Infante et al., 2001; Jung et al., 2010; Michaels, Huber & McCann, 1976). Im Hinblick auf den Effekt von Biofeedback bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz existieren keine vergleichbaren Studien. Es gibt eine Arbeit von Mathew et al. aus dem Jahr 1980, die gezeigt hat, dass EMG-gestützte Biofeedback-Entspannung bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung nach vier Wochen zu signifikant niedrigeren Noradrenalinwerten im Blut im Vergleich zu gesunden Kontrollen führt. Auch bei Patienten mit Bluthochdruck konnten positive Ergebnisse erzielt werden (McCoy et al., 1988). Im Gegensatz dazu zeigten Untersuchungen an gesunden Probanden und Patienten, die an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz erkrankt waren, keine signifikanten Unterschiede (Freedman, Keegan, Rodriguez & Galloway, 1993; Moser, Dracup, Woo & Stevenson, 1997).

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass Biofeedback-Entspannung sowohl bei Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz als auch bei Gesunden innerhalb einer Sitzung zu einer signifikanten Reduktion des Noradrenalinwerts im Blut führte. Ein Langzeitunterschied über zwei Wochen konnte nicht festgestellt werden. Somit scheint jener Biomarker vor allem an der akuten Stressreaktion beteiligt zu sein. Ähnliche Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe von Grazzi et al., die 1993 den Effekt von Biofeedback bei Patienten mit Spannungskopfschmerz und Migräne untersuchte.

Ob ein Stressor schmerzassoziiert oder unabhängig davon ist, beispielsweise ausgelöst durch Überlastung oder soziale Probleme, scheint nicht ausschlaggebend zu sein, sondern vielmehr

das Gefühl der Unvorhersehbarkeit bzw. Unkontrollierbarkeit, welches eine Stressreaktion im Körper hervorruft (Hannibal & Bishop, 2014). Mit anderen Worten obliegt es der individuellen Beurteilung eines jeden, welcher Stimulus als Bedrohung empfunden wird. Eine entscheidende Rolle in der Verarbeitung spielt dabei die Amygdala (Strobel, Hunt, Sullivan, Sun & Sah, 2014). Zu ihren Hauptfunktionen zählt die Bewertung von Emotionen und die Analyse möglicher Gefahren. Zudem ist sie an der stress-vermittelten Analgesie im Rahmen der „Fight or Flight – Situation“ beteiligt. Die Gefahr liegt letztendlich darin, dass sich infolge von Dauerstress bzw. -schmerz und fehlenden Bewältigungsstrategien aus einer physiologischen eine unphysiologische Stressantwort entwickelt. Demzufolge stellen die Modulation der Schmerzverarbeitung und -bewältigung durch kognitive Verhaltenstherapie sowie das Erlernen von Entspannungsverfahren wichtige psychologische Therapiebausteine im Rahmen der interdisziplinären multimodalen Behandlung chronischer Schmerzen dar (Arnold et al., 2014; Flothow, Zeh & Nienhaus, 2009).

Obwohl in vorliegender Arbeit mittels KAB gezeigt werden konnte, dass das Wohlbefinden der Patienten mit chronischem Rückenschmerz im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich niedriger ist, gibt es andere Instrumente, die das Stresslevel noch besser erfassen können, z.B. das in der Angst- und Stressforschung oft verwendete State-Trait-Angstinventar (STAI) von Spielberger (1970), welches zwischen Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft unterscheidet, oder das Stress- und Coping Inventar (SCI) von Satow (2012), ein wissenschaftlicher Fragebogen zur Messung von Stressbelastung, Stresssymptomen und Stressbewältigungsstrategien (Coping). Nichtsdestotrotz veranschaulicht die vorliegende Arbeit, dass der Noradrenalinspiegel der Patienten, obgleich nur knapp über bzw. unter dem angegebenen Normbereich, zu jedem Messzeitpunkt über dem der gesunden Kontrollen lag und dies möglicherweise als Zeichen von schmerzbedingtem Dauerstress zu werten ist.

Mathew et al. wiesen auf den möglichen Einfluss der Menstruation auf die Katecholaminspiegel im Blut hin. Obwohl in vorliegender Studie keine Unterscheidung bezüglich des hormonellen Zyklus der Frauen getroffen wurden, kann dieser Faktor laut derzeitiger Forschungslage wahrscheinlich vernachlässigt werden. Es gibt eine Studie von Blum et al. (1992), die während des Menstruationszyklus unterschiedliche Noradrenalin-spiegel nachweisen konnte, allerdings wurde auf psychosozialen Stress als Ursache der Ergebnisse nicht getestet. Mehrere andere Forschungsgruppen konnten dagegen keinen Effekt nachweisen. Weder in der prä- und postmenstruellen Phase noch während Hitzewallungen des Klimakteriums zeigte sich ein Zusammenhang zum Noradrenalin-spiegel im Blut (Blum et al., 1996; Dormire & Bongiovanni, 2008; Freedman et al., 1991; Villecco et al., 1997; Zagur, Tyson, Ziegler & Lake, 1978).

Ein weiterer, oftmals diskutierter, Punkt ist der Einfluss der Venenpunktion auf die Katecholaminspiegel (Carruthers, Conway, Somerville, Taggart & Bates, 1970). So könnte

auch hier argumentiert werden, dass die niedrigeren postinterventionellen Noradrenalinwerte aufgrund eines Gewöhnungseffekts anstelle von einer Entspannungsreaktion erzielt worden sind. Natürlich lässt sich dieser Einflussfaktor nicht vollständig ausschließen, dagegen spricht allerdings der vorliegende Ergebnisverlauf (siehe Kapitel 4.6.1). Geht man von einem Gewöhnungseffekt als Ursache aus, müsste der Noradrenalinspiegel im Rahmen der ersten Blutentnahme ( $t_0$ ) am größten sein.

Zusammenfassend scheinen Patienten mit chronischem Rückenschmerz im Vergleich zu Gesunden höhere Noradrenalinwerte zu entwickeln, die durch Biofeedback-Entspannung zumindest kurzfristig zu senken sind. Ob dieser akute Biomarker auch langfristig verändert werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Dazu sollten weitere Instrumente zur Erhebung des Stressniveaus verwendet und Biofeedback-Therapie über einen längeren Zeitpunkt durchgeführt werden.

### 5.3.2.2 Cortisol

In Stress- und Schmerzsituationen bedingt Cortisol die Umstellung in eine katabole Stoffwechselslage, um vermehrt Energieträger gewinnen zu können. Darüber hinaus werden Entzündungs- und Immunprozesse unterdrückt und der Körper vor schmerzinduzierenden Gewebenoxen sowie Mediatorsubstanzen geschützt.

Da Patienten mit chronischen Schmerzen somit einer Art von dauerhaftem Stress ausgesetzt sind, führte dies einerseits zu der Annahme, dass sich bei ihnen erhöhte Cortisolspiegel im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen lassen müssen, und andererseits, dass im Umkehrschluss Entspannungsverfahren wie Biofeedback eine Reduktion dieser herbeiführen sollten.

Überraschenderweise hat sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchung jedoch gezeigt, dass die Cortisolspiegel der Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant niedriger waren. Sie schienen supprimiert zu sein, da die angewandte Biofeedback-Therapie weder kurz- noch langfristig zu einer Veränderung führte. Zudem zeigte sich, dass lediglich die höheren Cortisolwerte der Gesunden durch Biofeedback-Entspannung signifikant reduziert werden konnten. Positive Ergebnisse ließen sich bereits nach einer Sitzung, aber auch langfristig nach fünf Anwendungen erzielen.

Es existieren bereits einige Studien, welche die Cortisolspiegel von Patienten mit chronischen Schmerzen untersuchten. So konnten sowohl Muhtz et al. (2013) als auch Griep, Boersma, Lentjes, Prins, van der Korst und de Kloet (1998) zeigen, dass chronische Rückenschmerzen mit niedrigen Cortisolwerten assoziiert sind. Darüber hinaus gibt es auch bei anderen chronischen, stressassoziierten Schmerzsyndromen, wie der Fibromyalgie und

dem chronischen Kopf- und Beckenbodenschmerz, Hinweise auf eine verringerte Cortisolsekretion (Ehlert, Gaab & Heinrichs, 2001; Griep et al., 1998; Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000).

Es wird angenommen, dass es bei der Entstehung dieser Krankheiten durch die permanente Schmerz- und Stressbelastung primär zu dauerhaft erhöhten Cortisolkonzentrationen kommt, infolge der resultierenden verstärkten Rückmeldung an das hypophysäre Zentrum der Körper jedoch im Verlauf einen Hypocortisolismus entwickelt (Fries, Hesse, Hellhammer & Hellhammer, 2005). Dieser Zusammenhang lässt schlussfolgern, dass der Prozess der Schmerzchronifizierung von akutem zu chronischem Schmerz mit der Entwicklung von Hyper- zu Hypocortisolismus einhergeht. Letzterer sei mit vermehrter Müdigkeit und erhöhter Schmerzsensitivität assoziiert (Fries et al., 2005).

Dem gegenüber stehen jedoch die Arbeiten von Strittmatter et al. (2005), Sudhaus et al. (2007) sowie Sveinsdottir, Eriksen, Ursin, Hansen und Harris (2016), welche keinen Unterschied bzw. sogar höhere Hormonspiegel in der Gruppe der Patienten mit chronischen Schmerzen feststellten.

Eine mögliche Ursache für diese Ergebnisse könnte in der oftmals diagnostizierten Begleiterkrankung einer Depression zu finden sein. So fielen Strittmatter et al. (2005) in ihrer Untersuchung auf, dass Schmerzpatienten auf der von ihnen verwendeten Depressionsskala von Zerrsen die höchsten Werte erreichten und höhere Depressionsscores auch mit höheren Cortisolwerten einhergingen. Vorliegende Arbeit und jene von Sudhaus et al. (2007) konnten diese positive Korrelation jedoch nicht bestätigen. Wobei erwähnt werden sollte, dass bei Strittmatter et al. radikuläre Schmerzen kein Ausschlusskriterium bei der Patientenrekrutierung darstellten.

Die Arbeitsgruppe von Muhtz trennte 2013 beide Krankheitsbilder voneinander und untersuchte die Cortisolantwort auf Hitzeschmerzstimuli bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, Patienten mit Major Depression und gesunden Probanden. Zunächst konnten sie feststellen, dass chronische Rückenschmerzen sowohl kurz- als auch langfristig (Tag 1, 8, 90) mit niedrigen Cortisolwerten assoziiert waren und dass depressive Patienten keine Unterschiede zu den gesunden Kontrollen zeigten. Darüber hinaus führte der Hitzeschmerzstimulus erstaunlicherweise in keiner der drei Gruppen zu einem signifikanten Cortisolanstieg. Neben der geringen Fallzahl und Power könnte die Einnahme von Antidepressiva die Ergebnisse beeinflusst haben, da diese Medikamentengruppe unter anderem die Freisetzung von Cortisol inhibiert. Bei Strittmatter et al. wurden dagegen keine zentral wirksamen Medikamente verordnet, Patienten nahmen lediglich NSAR in unterschiedlichen Dosierungen ein.

In vorliegender Arbeit unterzogen sich die Studienteilnehmer keiner dauerhaften medikamentösen Therapie. Zudem muss angemerkt werden, dass die Gruppe der Patienten

mit chronischen Schmerzen zwar erhöhte Depressionsscores aufwies, jedoch kein Patient Kriterien zur Diagnosestellung einer Depression erfüllte.

So vermuten zahlreiche Untersuchungen weiterhin, dass eine manifeste Depression mit erhöhten Cortisolwerten einhergeht (Deuschle et al., 1997; Gillespie & Nemerooff, 2005; Hinkelmann et al., 2009) und primäre Schmerzsyndrome dagegen eine verminderte Aktivität der HPA-Achse aufweisen (Strittmatter et al., 2005). Doch scheint letztendlich diese strikte Trennung bei chronischen Schmerzerkrankungen aufgrund der komplexen Ätiopathogenese schwierig zu sein.

Ein denkbarer Störfaktor bei der Erhebung der Cortisolkonzentration stellt die QST mit der Applikation schmerzhafter Stimuli dar, weshalb in vorliegender Arbeit die Blutentnahmen vor den sensorischen Testungen erfolgten.

Obwohl Muhtz et al. (2013) keinen signifikanten Cortisolanstieg durch Hitzeschmerzreize nachweisen konnten, diskutiert die Arbeitsgruppe, dass die Aktivierung der HPA-Achse womöglich von der Art des applizierten Stimulus abhängt. So fanden Goodin et al. 2012 heraus, dass Kälteschmerzreize zu einem signifikanten Cortisolanstieg im Speichel führten, während sich nach dem Applizieren von Hitzeschmerzstimuli keine Veränderungen zeigten. Darüber hinaus vermuten die Autoren, dass vorangehende Studienaufklärungen das Gefühl der "Unkontrollierbarkeit" nehmen, welches als psychologischer Stressor starke Cortisolanstiege bedinge (Dickerson & Kemeny, 2004). Möglicherweise könnte dies auch eine Erklärung für das Cortisolprofil der gesunden Probanden der vorliegenden Untersuchung sein: So wäre es denkbar, dass das Gefühl der Ungewissheit bzw. die Nervosität der Probanden im Zuge der Therapie abnimmt und dies die stetige Reduktion der Cortisollevel in dieser Gruppe bedingt. Eine andere, einfache und durchaus in Betracht zu ziehende Ursache könnte darin liegen, dass die Biofeedback-Therapie auch bei Gesunden zu einem Stressabbau führt. So stellten Sudhaus et al. (2007) fest, dass es keinen Unterschied zwischen dem Ausmaß an chronischem Stress zwischen Patienten mit Rückenschmerz und gesunden Probanden gibt. In der Folge ist es nicht verwunderlich, dass auch in der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit positive Ergebnisse hinsichtlich des Wohlbefindens und der Biofeedback-Parameter erzielt werden konnten.

Basierend auf der Erkenntnis, dass Stress das Immunsystem schwächt (Van Rood, Bogaards, Goulmy & Van Houwelingen, 1993), haben einige Forschungsgruppen in der Vergangenheit bereits versucht, herauszufinden, ob im Umkehrschluss Entspannung die körpereigene Abwehr stärken kann (Green, Green & Santoro, 1988; Hubert, Möller & de Jong-Meyer, 1993; Jin, 1989). Den Effekt von Progressiver Muskelentspannung auf Gesunde untersuchte 2005 die Arbeitsgruppe von Pawlow und Jones. Sie fand heraus, dass sich das Speichelcortisol nach einer Stunde Entspannungstraining signifikant reduzierte. Darüber hinaus waren postinterventionell auch Herzfrequenz und Stresslevel signifikant niedriger. Die

folgenden Arbeiten von McGrady et al. (1992) sowie von Kotozaki et al. (2014) befassten sich mit den Auswirkungen von Biofeedback-Entspannung auf das Immunsystem und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. McGrady et al. führten bei 14 gesunden Probanden über vier Wochen jeweils 4 Einzel- und Gruppensitzungen zu 30 Minuten durch. Sie beinhalteten Elemente aus Imaginations-, PMR- und Atemübungen. Darüber hinaus trainierte jeder Teilnehmer nochmals individuell, gestützt durch EMG- und Hauttemperatur-getriggertes Feedback. Entgegen ihrer Hypothese mussten sie jedoch feststellen, dass es zu keiner signifikanten Plasmacortisoländerung kam und vermuteten, dass ein größerer Stichprobenumfang sowie die Entnahme mehrerer Proben womöglich zu dem erwarteten Ergebnis geführt hätten. Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Kotozaki und Kollegen. Die 15 eingeschlossenen männlichen Probanden führten ebenso über vier Wochen für ca. 5 Minuten pro Tag ein Biofeedback-Training über die Rückmeldung von Herzfrequenz und zerebralem Blutfluss eigenständig durch. Die Messung des Speichelcortisols zeigte nach Therapieende signifikant niedrigere Werte.

So unterstützt sowohl diese als auch die vorliegende Arbeit die Theorie, dass das Immunsystem von Entspannung profitieren kann (Hall, Altman & Blumenthal, 1996) und die negativen Auswirkungen von Stress reversibel sein können (Kropounigg, 1993). Biofeedback-Entspannung könnte letztlich auch bei bisheriger körperlicher und seelischer Gesundheit im Sinne einer Primärprophylaxe für stressassoziierte Erkrankungen verstärkten Einsatz finden. Doch ob das Immunsystem nach bereits eingetretener chronischer Schmerzerkrankung noch modulationsfähig ist bzw. wie lange eine Therapie durchgeführt werden muss, bis ein Effekt eintritt, bleibt unklar. Denn soweit einsehbar, ist dies die einzige Studie, welche die Biofeedback-Wirkung auf Cortisolspiegel von Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz untersucht hat. Weitere Arbeiten diesbezüglich stehen aus.

Im Hinblick auf das Cortisolprofil dieser Patientengruppe bleibt die Forschungslage momentan noch uneindeutig. Generell erschweren die methodologischen Unterschiede der Studien einen adäquaten Vergleich. Stichprobenauswahl (u.a. nicht-spezifische vs. spezifische Schmerzen, Chronifizierungsstadium, medikamentöse Therapie, Begleiterkrankungen) und auch Zeitpunkt der Probenentnahme spielen dabei eine wichtige Rolle. Zudem beeinträchtigen genetische, physiologische und auch psychologische Einflussfaktoren die Interpretation des Cortisolprofils (Heim et al., 2000).

Auch die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf. Trotz der Korrelation des Speichelcortisols mit dem freien Cortisol im Serum (Kirschbaum & Hellhammer, 2000), scheint die einfachere Probengewinnung ohne stressbehaftete Venenpunktion von Vorteil zu sein und damit einen potentiellen Störfaktor konsequent auszuschließen. Probanden müssen jedoch Nüchternheitskriterien bzgl. des Konsums von Alkohol, Kaffee und Speisen einhalten (Hansen, Garde & Persson, 2008; Kudielka, Hellhammer & Wüst, 2009; Toda, Morimoto,

Nagasawa & Kitamura, 2004). Darüber hinaus sollte auf Rauchen und sportliche Aktivitäten vor Probenentnahme verzichtet werden. (O'Connor & Corrigan, 1987; Vreeburg et al., 2009). Zudem muss angemerkt werden, dass sich in vorliegender Untersuchung alle Cortisolwerte der Studienteilnehmer stets im Normbereich befanden und somit nur einen richtungsweisenden Befund gaben. Eine größere Stichprobe hätte möglicherweise auch Werte im pathologischen Bereich erbracht.

Ein letzter Punkt, der zukünftig bei der Interpretation der Cortisolkonzentrationen bedacht werden sollte, ist der Zeitpunkt des Erwachens. Forschungsgruppen gehen davon aus, dass dieser den diurnalen Zyklus dieses Hormons beeinflusst (Clow, Hucklebridge, Stalder, Evans & Thorn 2010; Edwards, Evans, Hucklebridge & Clow, 2001).

### 5.3.2.3 Matrix-Metalloproteinase 2

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) gehören zu einer Familie proteolytischer Enzyme, die am Abbau der Extrazellulärmatrix, insbesondere von Komponenten wie Glykoproteinen, Proteoglykanen und Kollagen, beteiligt sind. Ihre Aktivität wird durch Gewebsinhibitoren reguliert, sogenannten TIMPs, *tissue inhibitors of metalloproteinases*. Forscher vermuten, dass ein gestörtes Verhältnis von MMPs und TIMPs ursächlich für die Abnutzungerscheinungen von Bandscheiben sein könnte (Bachmeier et al., 2009). Auch bei Erkrankungen wie der Osteoarthritis und Rheumatoiden Arthritis wurden hohe Serumspiegel von MMP und TIMP als Zeichen für Gewebeumsatz bzw. -umbau festgestellt (Mahmoud, El-Ansary, El-Eishi, Kamal & El-Saeed, 2005).

Gerade, weil bildgebende Verfahren oftmals nicht mit der Krankheitsschwere und klinischen Symptomatik übereinstimmen, scheinen MMP als Biomarker für Diagnostik, Krankheitsprogress und zur Ableitung eines Therapieerfolgs für chronische Rückenschmerzen von zukünftigem Interesse zu sein. Reveille hat in seiner Arbeit aus dem Jahr 2015 bereits MMP-3 als unabhängigen serologischen Prädiktor für die Progression von strukturellen Schäden bei Patienten mit Spondylitis Ankylosans identifiziert. Darüber hinaus beschäftigten sich Sowa et al. (2014) mit dem Zusammenhang zwischen Serum Biomarkern, Schmerzen und schmerzbezogener Funktion bei älteren Erwachsenen (> 60. Lebensjahr) mit Beschwerden im unteren Rückenbereich. Dabei nutzten sie unter anderem TIMP-1 im Serum als Messparameter der antikatabolen Aktivität, konnten aber kein signifikantes Ergebnis eruieren.

Wissenschaftler sehen mit zunehmendem Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Zink-gebundenen Endopeptidasen und deren mutmaßlicher Beteiligung an der Entstehung von Rückenschmerzen über Matrixveränderungen der Bandscheiben auch medikamentöse

Interventionsmöglichkeiten (Biyani & Andersson, 2004). Die Chemonukleolyse, die Auflösung des Bandscheibenkerns durch Enzyme, zählt dabei zu den neuesten Methoden (Bhangare, Kaye, Knezevic, Candido & Urman, 2017; Knezevic, Mandalia, Raasch, Knezevic & Candido, 2017). Betroffen ist hierbei also vor allem der aus Proteoglykanen und Kollagen Typ II bestehende Nucleus pulposus, welcher durch die enzymatische Wirkung der MMPs verflüssigt und anschließend abgesaugt werden kann. Zudem wirken MMPs als Lockstoffe für Makrophagen, die wiederrum bei der natürlichen Resorption von Bandscheibengewebe im Rahmen eines Vorfalls oder einer Einklemmung eine Rolle spielen. Sowohl MMP-3 als auch MMP-7 konnten bereits in Gewebeproben von menschlichen Bandscheiben nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Kenntnisse haben Forscher bereits eine rekombinante menschliche MMP-7 entwickelt und zeigen können, dass nach korrekter Injektion bei Hunden ein systemischer Effekt oder gar ein Abbau von Neuronen, Axonen, Myelinscheiden und Astrozyten ausblieb (Haro et al., 2014). Weitere Studien am Menschen stehen noch aus.

Die Wirkung von Entspannungsverfahren auf MMP-Spiegel im Serum wurde bisher noch nicht ausreichend untersucht. Eine Studie von Cayir et al. aus dem Jahr 2014 konnte zeigen, dass Akupunktur bei Migränepatienten zu signifikanter Reduktion der MMP-2 Aktivität nach der ersten als auch zehnten Sitzung führt. Eine Kontrollgruppe fehlte jedoch in dieser Untersuchung. Interessanterweise konnte zum Vergleich in vorliegender Arbeit gezeigt werden, dass die MMP-2 Spiegel von Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz stets höher als die der gesunden Probanden waren. Zudem war es auch hier möglich, nach einer Biofeedback-Sitzung den MMP-2 Spiegel der Patienten signifikant zu reduzieren.

Einige Arbeitsgruppen konnten einen Zusammenhang zwischen der MMP-2 Expression und dem Abbau von degenerativ veränderten Bandscheibengewebes darstellen (Crean, Roberts, Jaffray, Eisenstein & Duance, 1997; Weiler, Nerlich, Zipperer, Bachmeier & Boos, 2002). Jedoch zeigt sich in einer Übersichtsarbeit von Vo, Hartman, Yurube, Jacobs, Sowa und Kang (2013), dass auch andere MMPs bei Bandscheibenveränderungen eine Rolle spielen können. Somit bleibt offen, welche MMPs die höchste Spezifität für chronischen Rückenschmerz aufweisen und ob in Folgestudien gar die Bestimmung der antikatabolen Wirkung via TIMPs bzw. die MMP-TIMP-Ratio sinnvoller erscheint.

In Zusammenschau kann vorliegende Arbeit für die Untersuchung von MMP-2 nur von experimentellem Charakter sein. Die bisherigen Ergebnisse wecken allerdings das Interesse, die pathophysiologischen Mechanismen weiter zu erforschen, um weitere diagnostische sowie therapeutische Methoden entwickeln zu können.

## 6. Zusammenfassung

Die Ein-Jahres-Prävalenz chronischer Rückenschmerzen in Deutschland ist sehr hoch und wird für Frauen mit 25% sowie für Männer mit 16,9% angegeben (Robert Koch-Institut, Gesundheit in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und Destatis, 2015). 62% der Patienten sind nach einem Jahr immer noch nicht schmerzfrei und 16% können selbst nach 6 Monaten nicht zur Arbeit zurückkehren (Hestbaek et al., 2003). Die direkten Krankheitskosten steigen jährlich und betragen im Jahr 2015 rund 4,5 Mrd. € (Statistisches Bundesamt). Es ist die Erkrankung mit den längsten Arbeitsunfähigkeitszeiten (14,5 Mio. AU Tage insgesamt in 2010, entsprechend 11,7 AU Tage pro Patientenfall) (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2011, zit. n. Robert Koch-Institut, Rückenschmerzen, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 53, 2012).

Bei der komplexen Behandlung von Patienten mit chronischem Rückenschmerz stellen Entspannungsverfahren im Rahmen von interdisziplinären multimodalen Schmerzprogrammen mittlerweile einen festen Bestandteil dar (Arnold et al., 2014). Manche Patienten äußern dabei jedoch das Gefühl, sich nicht adäquat entspannen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Effektivität von Biofeedback als Methode zur visuellen und akustischen Rückmeldung von Körpersignalen bei chronischem Rückenschmerz zu untersuchen. Hierfür wurden bei 10 Patienten mit chronischem nicht-spezifischem Rückenschmerz sowie 10 hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbaren gesunden, schmerzfreien Kontrollen 6 Biofeedback-Sitzungen über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt und die abgeleiteten Körpersignale (Hautleitwert, Hauttemperatur, Pulsfrequenz, Atemfrequenz, elektrische Muskelaktivität) beider Gruppen miteinander verglichen. Zudem wurde der Einfluss auf Schmerzintensität und psychologische Faktoren wie Depressivität, Wohlbefinden sowie schmerzbedingte Einschränkung im Alltag anhand verschiedener Fragebögen (ADS, KAB, PDI) untersucht. Auswirkungen auf Detektions- und Schmerzschwellen wurden mittels Quantitativer Sensorischer Testung (QST) geprüft und darüber hinaus ausgewählte Stressmarker im Blut (Noradrenalin, Cortisol, MMP-2) analysiert.

Bei der Auswertung der Körpersignale zu Anfang der Therapie zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So waren Hautleitwert (SCL), Pulsfrequenz (PF) und Muskelaktivität (EMG) der Schmerzpatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden erniedrigt und die Hauttemperatur (T) analog dazu erhöht. Trotz der Unterschiede konnte durch Biofeedback-Therapie eine Entspannungsreaktion in beiden Gruppen erreicht werden.

Hinsichtlich der psychologischen Faktoren, war das Wohlbefinden der Schmerzpatienten im Vergleich zu den Gesunden maßgeblich eingeschränkt, es besserte sich nach der Biofeedback-Sitzung signifikant in beiden Gruppen. Das Ausmaß depressiver Verstimmung war bei den Patienten mit chronischem Rückenschmerz im Vergleich zu den Probanden größer. Biofeedback-Entspannung ermöglichte es, sowohl die Beeinträchtigung durch depressive Symptome als auch die schmerzbedingte Behinderung der Patienten im Alltag signifikant zu senken.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der psychologischen Parameter stellte sich heraus, dass auch die subjektive Schmerzstärke der Patienten im Rahmen eines zweiwöchigen Biofeedback-Trainings signifikant reduziert werden konnte.

Bei der Analyse der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) zeigte die Biofeedback-Therapie keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die thermischen Schwellen. Dennoch konnten zwischen den Gruppen richtungsweisende Unterschiede festgestellt werden. So verspürten die Patienten mit chronischem Rückenschmerz Kälte- und Wärmereize (CDT, WDT) sowie Temperaturunterschiede (TSL) später als gesunde Probanden. Zudem war die Kälteschmerzschwelle (CPT) der Patienten herabgesetzt. Bei Betrachtung der mechanischen Schwellen fiel auf, dass die mechanische Detektionsschwelle (MDT) der Patienten im Vergleich zu den Probanden erhöht war und durch die Entspannungstherapie weiter anstieg, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Sowohl die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) als auch die Druckschmerzschwelle (PPT) nahmen bei den Patienten im Verlauf zu und bei den Probanden ab.

Die Auswertung der laborchemischen Parameter ergab bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden erhöhte Spiegel für Noradrenalin und MMP-2, während sich die Level für Cortisol im Plasma deutlich supprimiert präsentierten. Nach einer Biofeedback-Sitzung konnten sowohl die Spiegel für Noradrenalin als auch MMP-2 der Patienten mit chronischem Rückenschmerz signifikant gesenkt werden, wohingegen sich bei den Analysen für Cortisol keine Veränderungen zeigten.

Vorliegende Studie zeigt, dass Biofeedback ein geeignetes Verfahren in der Behandlung chronischer nicht-spezifischer Rückenschmerzen ist (Eichler, Rachinger-Adam, Kraft & Azad, 2019). Es führt zu einer Besserung von Schmerzintensität, Wohlbefinden, depressiven Symptomen und schmerzbedingter Behinderung. Die Ergebnisse korrelieren mit einer Verminderung der Noradrenalin- und MMP-2-Spiegel im Blut. Biofeedback-Entspannung sollte vermehrten Einsatz in der interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie finden. Im Zuge der Digitalisierung im Gesundheitswesen kann das Erlernte mit Hilfe moderner Smartphone Applikationen schließlich in den Alltag implementiert und zu Hause geübt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- Arnold B., Brinkschmidt T., Casser H.-R., Diezemann A., Gralow I., Irnich D., Kaiser U., Klasen B., Klimczyk K., Lutz J., Nagel B., Pfingsten M., Sabatowski R., Schesser R., Schiltenwolf M., Seeger D., Söllner W. (2014). Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. Ein Konsensuspapier der Ad-hoc-Kommission Multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie der Deutschen Schmerzgesellschaft zu den Behandlungsinhalten. *Schmerz*, 28(5), 459-472.
- Arnold B., Brinkschmidt T., Casser H.-R., Gralow I., Irnich D., Klimczyk K., Müller G., Nagel B., Pfingsten M., Schiltenwolf M., Sittl R., Söllner W. (2009). Multimodale Schmerztherapie. Konzepte und Indikationen. *Schmerz*, 23(2), 112-120.
- Bachmeier B.E., Nerlich A., Mittermaier N., Weiler C., Lumenta C., Wuertz K., Boos N. (2009). Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration. *European Spine Journal*, 18(11), 1573-1586.
- Baron R., Wasner G. (1998). Quantitative Thermotestung. Untersuchung der thermosensiblen und nozizeptiven Afferenzen bei Neuropathien. Ist ein multizentrischer Ansatz zur Erforschung seltener schmerzhafter Neuropathien sinnvoll? *Schmerz*, 12(3), 209-211.
- Baron R., Koppert W., Strumpf M., Willweber-Strumpf A. (Hrsg.) (2013). *Praktische Schmerzmedizin. Interdisziplinäre Diagnostik – Multimodale Therapie* (3. Auflage). Berlin, Deutschland: Springer.
- Bhangare K.P., Kaye A.D., Knezevic N.N., Candido K.D., Urman R.D. (2017). An Analysis of New Approaches and Drug Formulations for Treatment of Chronic Low Back Pain. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), 341-350.
- Biyani A., Andersson G.B. (2004). Low back pain: pathophysiology and management. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 12(2), 106-115.
- BKK advita. (2015). *Biofeedback*. Abgerufen von [https://bkk-advita.de/wp-content/uploads/2017/02/BKKadvita\\_Biofeedback.pdf](https://bkk-advita.de/wp-content/uploads/2017/02/BKKadvita_Biofeedback.pdf)
- Blum I., Nessiel L., David A., Graff E., Harsat A., Weissglas L., Gabbay U., Sulkes J., Yerushalmy Y., Vered Y. (1992). Plasma neurotransmitter profile during different phases of the ovulatory cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75(3), 924-929.
- Blum I., Vered Y., Lifshitz A., Harel D., Blum M., Nordenberg Y., Harsat A., Sulkes J., Gabbay U., Graff E. (1996). The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Israel Journal of Medical Sciences*, 32(12), 1158-1162.
- Bonnet A., Naveteur J. (2004). Electrodermal activity in low back pain patients with and without co-morbid depression. *International Journal of Psychophysiology*, 53(1), 37-44.
- Brähler E., Holling H., Leutner D., Petermann F. (Hrsg.) (2002). *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests* (3.Auflage). Göttingen, Deutschland: Hogrefe.

- Brunn T., Praun N. (2002). Biofeedback. Ein Handbuch für die therapeutische Praxis. Göttingen, Deutschland: Vandenhoeck & Ruprecht.
- Buchner M., Neubauer E., Barie A., Schiltenwolf M. (2007). Komorbidität bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz*, 21(3), 218-225.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung*, 2. Auflage. Version 1. 2017 (Stand: 19. April 2019). DOI: 10.6101/AZQ/000353. [www.kreuzschmerz.versorgungsleitlinien.de](http://www.kreuzschmerz.versorgungsleitlinien.de)
- Cannon W.B. (1915). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. New York, USA: D. Appleton.
- Carruthers M., Conway N., Somerville M., Taggart P., Bates D. (1970). Validity of plasma catecholamine estimations. *Lancet*, 1(7663), 62-67.
- Casser H.-R., Seddigh S., Rauschmann M. (2016). Acute lumbar back pain – investigation, differential diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(13), 223-234.
- Cayir Y., Ozdemir G., Celik M., Aksoy H., Akturk Z., Laloglu E., Akcay F. (2014). Acupuncture decreases matrix metalloproteinase-2 activity in patients with migraine. *Acupuncture in Medicine*, 32(5), 376-380.
- Clow A., Hucklebridge F., Stalder T., Evans P., Thorn L. (2010). The cortisol awakening response: More than a measure of the HPA axis function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 97-103.
- Crean J.K., Roberts S., Jaffray D.C., Eisenstein S.M., Duance V.C. (1997). Matrix metalloproteinases in the human intervertebral disc: role in disc degeneration and scoliosis. *Spine*, 22(24), 2877-2884.
- Crevenna R. (Hrsg.) (2017) *Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation*. Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer, S. 208
- Crevenna R. (2010). *Biofeedback: Basics und Anwendungen*. Wien, Österreich: Maudrich.
- Currie S.R., Wang J. (2004). Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*, 107(1-2), 54-60.
- Der niedergelassene Arzt*. (2015, September). „Biofeedbackbehandlung: Eine nun „offizielle“ IGeL“. S. 44. Abgerufen am 19.04.2019 von [https://www.nav-virchowbund.de/uploads/files/nila\\_0915\\_s044\\_igel.pdf](https://www.nav-virchowbund.de/uploads/files/nila_0915_s044_igel.pdf)
- Derra C. (1997). Entspannungsverfahren bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz*, 11(4), 282-295.
- Deuschle M., Schweiger U., Weber B., Gotthardt U., Körner A., Schmider J., Standhardt H., Lammers C.H., Heuser I. (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(1), 234-238.

*Deutsches Ärzteblatt.* (2012, 30. August). „Krankenkasse empfiehlt multimodale Schmerztherapie bei Rückenschmerzen“. Abgerufen am 21.09.16 von <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/51436>

Deutsche Rentenversicherung Bund (2018). Statistik der Deutschen Rentenversicherung. *Rentenversicherung in Zahlen 2018*. Abgerufen am 29.12.2018 unter [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/238692/publicationFile/61815/01\\_rv\\_in\\_zahlen\\_2013.pdf](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/238692/publicationFile/61815/01_rv_in_zahlen_2013.pdf)

Deyo R.A., Weinstein J.N. (2001). Low back pain. *The New England Journal of Medicine*, 344(5), 363-370.

Dickerson S.S., Kemeny M.E. (2004). Acute stressors and cortisol response: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355.

Diener H.C., Meier C. (Hrsg.) (2011). *Die Schmerztherapie. Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien* (4. Ausgabe). München, Deutschland: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. Kapitel 1: Schmerzbegriffe, S. 3.

Diezemann A. (2011). Entspannungsverfahren bei chronischem Schmerz. *Schmerz*, 25(4), 445-453.

Dillmann U., Nilges P., Saile H., Gerbershagen H.U. (1994). Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz*, 8(2), 100-110.

Dillon A., Kelly M., Robertson I.H., Robertson D.A. (2016). Smartphone Applications Utilizing Biofeedback Can Aid Stress Reduction. *Frontiers in Psychology*, 7, 832.

Dormire S.L., Bongiovanni R. (2008). Norepinephrine activity, as measured by MHPG, is associated with menopausal hot flushes. *Climacteric*, 11(5), 397-403.

Edwards S., Evans P., Hucklebridge F., Clow A. (2001). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 613-622.

Ehlert U., Gaab J., Heinrichs M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology*, 57(1-3), 141-152.

Eichler J., Rachinger-Adam B., Kraft E., Azad S.C. (2019) Effektivität von Biofeedback bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz. Einfluss auf Schmerz, psychologische Faktoren und Stressmarker. *Schmerz*, 33(6), 539-548

Engel G.L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.

Flor H., Birbaumer N. (1993). Comparison of the Efficacy of Electromyographic Biofeedback, Cognitive-Behavioral Therapy, and Conservative Medical Interventions in the Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61(4), 653-658.

- Flor H., Birbaumer N., Schugens M.M., Lutzenberger W. (1992). Symptom-Specific Psychophysiological Responses in Chronic Pain Patients. *Psychophysiology*, 29(4), 452-460.
- Flor H., Fürst M., Birbaumer N. (1999). Deficient Discrimination of EMG Levels and Overestimation of Perceived Tension in Chronic Pain Patients. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 24(1), 55-66.
- Flor H., Turk D.C. (1989). Psychophysiology of chronic pain: Do chronic pain patients exhibit symptom-specific psychophysiological responses? *Psychological Bulletin*, 105(2), 215-259.
- Flor H., Turk D.C., Birbaumer N. (1985). Assessment of Stress-Related Psychophysiological Reactions in Chronic Back Pain Patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(3), 354-364.
- Flothow A., Zeh A., Nienhaus A. (2009). Unspezifische Rückenschmerzen – Grundlagen und Interventionsmöglichkeiten aus psychologischer Sicht. *Das Gesundheitswesen*, 71(12), 845-856.
- Freedman R.R., Keegan D., Rodriguez J., Galloway M.P. (1993). Plasma Catecholamine levels during temperature biofeedback training in normal subjects. *Biofeedback and Self-Regulation*, 18(2), 107-114.
- Freynhagen R., Rolke R., Baron R., Tölle T.R., Rutjes A.K., Schu S., Treede R.-D. (2008). Pseudoradicular and radicular low-back pain – A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain*, 135(1-2), 65-74.
- Fries E., Hesse J., Hellhammer J., Hellhammer D.H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-1016.
- Geber C., Klein T., Azad S., Birklein F., Gierthmühlen J., Huge V., Lauchart M., Nitzsche D., Stengel M., Valet M., Baron R., Maier C., Tölle T., Treede R.-D. (2011). Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*, 152(3), 548-556.
- Geber C., Scherens A., Pfau D., Nestler N., Zenz M., Tölle T.R., Baron R., Treede R.-D., Maier C. (2009). Zertifizierungsrichtlinie für QST-Labore. *Schmerz*, 23(1), 65-69.
- Gillespie C.F., Nemeroff C.B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Medicine*, 67, 26-28.
- Glombiewski J.A., Hartwich-Tersek J., Rief W. (2010). Two Psychological Interventions Are Effective in Severely Disabled, Chronic Back Pain Patients: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Behavioral Medicine*, 17(2), 97-107.
- Goodin B.R., Quinn N.B., King C.D., Page G.G., Haythornthwaite J.A., Edwards R.R., Stapleton L., McGuire L. (2012). Salivary cortisol and soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II responses to multiple experimental modalities of acute pain. *Psychophysiology*, 49(1), 118-127.
- Grazzi L., Bussone G. (1993). Effect of biofeedback treatment on sympathetic function in common migraine and tension-type headache. *Cephalgia*, 13(3), 197-200.

- Green M.L., Green R.G., Santoro W. (1988). Daily relaxation modifies serum and salivary immunoglobins and psychophysiological symptom severity. *Biofeedback and Self-Regulation*, 13(3), 187-199.
- Griep E.N., Boersma J.W., Lentjes E.G., Prins A.P., van der Korst J.K., de Kloet E.R. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *The Journal of Rheumatology*, 25(7), 1374-1381.
- Grönblad M. (1993). Intercorrelation and test-retest reliability of the Pain Disability Index (PDI) and the Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) and their correlation with pain intensity in low back pain patients. *The Clinical Journal of Pain*, 9(3), 189-195.
- Hall N., Altman F., Blumenthal S. (1996). *Mind-Body Interactions and Disease and Psychoneuroimmunological Aspects of Health and Disease*. Washington DC, USA: Health Dateline Press.
- Hannibal K.E., Bishop M.D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, 94(12), 1816-1825.
- Hansen A.M., Garde A.H., Persson R. (2008) Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: A review. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 68(6), 448-458.
- Hansson P., Backonja M., Bouhassira D. (2007). Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*, 129(3), 256-259.
- Haro H., Nishiga M., Ishii D., Shimomoto T., Kato T., Takenouchi O., Koyanagi S., Ohba T., Komori H. (2014). Experimental chemonucleolysis with recombinant human matrix metalloproteinase 7 in human herniated discs and dogs. *The Spine Journal*, 14(7), 1280-1290.
- Haus K.-M., Held C., Kowalski A., Krombholtz A., Nowak M., Schneider E., Strauß G., Wiedemann M. (2016). *Praxisbuch Biofeedback und Neurofeedback* (2. Auflage). Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag.
- Hautzinger M., Bailer M. (1993). *Allgemeine Depressions-Skala*. Weinheim, Deutschland: Beltz.
- Heim C., Ehlert U., Hellhammer D.H. (2000). The potential role of hypotension in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.
- Hestbaek L., Leboeuf-Yde C., Manniche C. (2003). Low back pain: what is the long-term course? A review of general patient populations. *European Spine Journal*, 12(2), 149-165.
- Hildebrandt J., Pfingsten M., Franz C., Saur P., Seeger D. (1996). Das Göttinger Rücken Intensiv Programm (GRIP) – ein multimodales Behandlungsprogramm für Patienten mit chronischem Rückenschmerz, Teil 1. *Schmerz*, 10(4), 190-203.

- Hinkelmann K., Moritz S., Botzenhardt J., Riedesel K., Wiedemann K., Kellner M., Otte C. (2009). Cognitive impairment in major depression: Association with salivary cortisol. *Biological Psychiatry*, 66(9), 879-885.
- Hubert W., Möller M., de Jong-Meyer R. (1993). Film-induced amusement changes in saliva cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology*, 18(4), 265-272.
- Huge V., Schloderer U., Steinberger M., Wuenschmann B., Schöps P., Beyer A., Azad S.C. (2006). Impact of a Functional Restoration Program on Pain and Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, 7(6), 501-508.
- Huis in 't Veld R., Kosterink S.M., Barbe T., Lindegard A., Marecek T., Vollenbroek-Hutten M. (2010). Relation between patient satisfaction, compliance and the clinical benefit of teletreatment application for chronic pain. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 16(6), 322-328.
- Infante J.R., Torres-Avisbal M., Pinel P., Vallejo J.A., Peran F., Gonzalez F., Contreras P., Pacheco C., Roldan A., Latre J.M. (2001). Catecholamine levels in practitioners of the transcendental meditation technique. *Physiology & Behavior*, 72(1-2), 141-146.
- Jin P. (1989). Changes in heart rate, noradrenaline, cortisol and mood during Thai Chi. *Journal of Psychosomatic Research*, 33(2), 197-206.
- Johnson J.L. (2017). Metalloproteinases in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 816, 93-106.
- Jung Y.H., Kang D.H., Jang J.H., Park H.Y., Byun M.S., Kwon S.J., Jang G.E., Lee U.S., An S.C., Kwon J.S. (2010). The effects of mind-body training on stress reduction, positive affect, and plasma catecholamines. *Neuroscience Letters*, 479(2), 138-142.
- Kaiser U., Sabatowski R., Azad S.C. (2015). Multimodale Schmerztherapie. Eine Standortbestimmung. *Schmerz*, 29(5), 550-556.
- Kalezic N., Åsell M., Kerschbaumer H., Lyskov E. (2007). Physiological Reactivity to Functional Tests in Patients with Chronic Low Back Pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 15(1), 29-40.
- Kapitza K.P., Passie T., Bernateck M., Karst M. (2010). First Non-Contingent Respiratory Biofeedback Placebo versus Contingent Biofeedback in Patients with Chronic Low Back Pain: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(3), 207-217.
- Kemper C.J., Brähler E., Zenger M. (Hrsg.) (2015). *Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen.: Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis*. Berlin, Deutschland: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kirschbaum C., Hellhammer D.H. (2000). Salivary Cortisol. In: Fink G (ed) *Encyclopedia of stress*. San Diego, USA: Academic Press, pp 379-383.
- Knezevic N.N., Mandalia S., Raasch J., Knezevic I., Candido K.D. (2017). Treatment of chronic low back pain – new approaches on the horizon. *Journal of Pain Research*, 10, 1111-1123.
- Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. (2006). Diagnosis and treatment of low back pain. *British Medical Journal*, 332(7555), 1430-1434.

- Kopf A, Gjoni E. (2015). Multimodale Therapieprogramme für chronische Schmerzen. *Anaesthesia*, 64(2), 95-107.
- Kotozaki Y., Takeuchi H., Sekiguchi A., Yamamoto Y., Shinada T., Araki T., Takahashi K., Taki Y., Ogino T., Kiguchi M., Kawashima R. (2014). Biofeedback-based training for stress management in daily hassles: an intervention study. *Brain and Behavior*, 4(4), 566-579.
- Kröner-Herwig B., Frettlöh J., Klinger R., Nilges P. (Hrsg.) (2011). *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen – Diagnostik – Krankheitsbilder – Behandlung* (7.Auflage). Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer, S. 573-577.
- Kröner-Herwig B., Frettlöh J., Klinger R., Nilges P. (Hrsg.) (2007). *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen – Diagnostik – Krankheitsbilder – Behandlung* (6.Auflage). Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer, S. 565-579.
- Kropounigg U. (1993). Basics in psychoneuroimmunology. *Annals of Medicine*, 25(5), 473-479.
- Kropp P., Niederberger U. (2010). Biofeedback bei Kopfschmerzen. *Schmerz*, 24,(3) 279-289.
- Kudielka B.M., Hellhammer D.H., Wüst S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2-18.
- Kuehl L.K., Michaux G.P., Richter S., Schächinger H., Anton F. (2010). Increased basal mechanical pain sensitivity but decreased perceptual wind-up in a human model of relative hypocortisolism. *Pain*, 149(3), 539-546.
- LeBlanc J., Ducharme M.B. (2007). Plasma dopamine and noradrenaline variations in response to stress. *Physiology & Behavior*, 91(2-3), 208-211.
- Lépine J.P., Briley M. (2004). The epidemiology of pain and depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19, 3-7.
- Locher H., Casser H.R., Strohmeier M., Grifika J. (Hrsg.) (2011). *Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane*. Stuttgart, Deutschland: Thieme, S. 104-106.
- Magerl W., Krumova E.K., Baron R., Tölle T.R., Treede R.-D., Maier C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151(3), 598-605.
- Mahmoud R.K., El-Ansary A.K., El-Eishi H.H., Kamal H.M., El-Saeed N.H. (2005). Matrix-metalloproteinases MMP-3 and MMP-1 levels in sera and synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *The Italian Journal of Biochemistry*, 54(3-4), 248-257.
- Mathew R.J., Ho B.T., Kralik P., Taylor D., Semchuk K., Weinman M., Claghorn J.L. (1980). Catechol-O-Methyltransferase and Catecholamines in Anxiety and Relaxation. *Psychiatry Research*, 3(1), 85-91.
- McAusland L., Addington J. (2018). Biofeedback to treat anxiety in young people at clinical high risk for developing psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(4), 694-701.

- McCawley L.J., Matrisian L.M. (2001). Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Current Opinion in Cell Biology*, 13(5), 534-540.
- McCoy G.C., Blanchard E.B., Wittrock D.A., Morrison S., Pangburn L., Siracusa K., Pallmeyer T.P. (1988). Biochemical changes associated with thermal biofeedback treatment of hypertension. *Biofeedback and Self-Regulation*, 13(2), 139-150.
- McGrady A., Conran P., Dickey D., Garman D., Farris E., Schumann-Brzezinski C. (1992). The Effects of Biofeedback-Assisted Relaxation on Cell-Mediated Immunity, Cortisol, and White Blood Cell Count in Healthy Adult Subjects. *Journal of Behavioral Medicine*, 15(4), 343-354.
- Meier S., Neubauer E., Schiltenwolf M. (2009). Messung von Behandlungserfolg bei chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz*, 23(1), 54-58.
- Messerer B., Meschik J., Gutmann A., Vittinghoff M., Sandner-Kiesling A. (2011). Postoperative Schmerzmessung bei speziellen Patientengruppen. *Schmerz*, 25(3), 245-255.
- Michaels R.R., Huber M.J., McCann D.S. (1976). Evaluation of transcendental meditation as a method of reducing stress. *Science*, 192(4245), 1242-1244.
- Moser D.K., Dracup K., Woo M.A., Stevenson L.W. (1997). Voluntary control of vascular tone by using skin-temperature biofeedback relaxation in patients with advanced heart failure. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 3(1), 51-59.
- Muhtz C., Rodriguez-Raecke R., Hinkelmann K., Moeller-Bertram T., Kiefer F., Wiedemann K., May A., Otte C. (2013). Cortisol Response to Experimental Pain in Patients with Chronic Low Back Pain and Patients with Major Depression. *Pain Medicine*, 14(4), 498-503.
- Mücke M., Cuhls H., Radbruch L., Baron R., Maier C., Tölle T.R., Treede R.-D., Rolke R. (2014). CME Zertifizierte Fortbildung. Quantitative sensorische Testung. *Schmerz*, 28(6), 635-646.
- Müller B., Basler H.D. (1993). *Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung*. Weinheim, Deutschland: Beltz.
- Munafò M., Patron E., Palomba D. (2016). Improving Managers' Psychophysical Well-Being: Effectiveness of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(2), 129-139.
- Newton-John T.R., Spence S.H., Schotte D. (1995). Cognitive Behavioural Therapy versus EMG Biofeedback in the treatment of chronic low back pain. *Behaviour Research and Therapy*, 33(6), 691-697.
- O'Connor P.J., Corrigan D.L. (1987). Influence of short-term cycling on salivary cortisol. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 19(3), 224-228.
- Pape H.-C., Kurtz A., Silbernagl S. (Hrsg.) (2014). *Physiologie* (7. Auflage). Stuttgart, Deutschland: Thieme.
- Pawlak L.A., Jones G.E. (2005). The Impact of Abbreviated Progressive Muscle Relaxation on Salivary Cortisol and Salivary Immunoglobulin A (sIgA). *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(4), 375-387.

- Peters M.L., Schmidt A.J.M. (1991). Psychophysiological Responses to Repeated Acute Pain Stimulation in Chronic Low Back Pain Patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 35(1), 59-74.
- Pfau D.B., Rolke R., Nickel R., Treede R.-D., Daublaender M. (2009). Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and Fibromyalgia Syndrome. *Pain*, 147(1-3), 72-83.
- Pirker-Binder I. (2008). *Biofeedback in der Praxis: Band 2: Erwachsene*. Wien, Österreich: Springer.
- Pöhlmann K., Tonhauser T., Joraschky P., Arnold B. (2009). Die Multimodale Schmerztherapie Dachau (MSD). Daten zur Wirksamkeit eines diagnoseunabhängigen multimodalen Schmerztherapieprogramms bei Rückenschmerzen und anderen Schmerzen. *Schmerz*, 23(1), 40-46.
- Polatin P.B., Kinney R.K., Gatchel R.J., Lillo E., Mayer T.G. (1993). Psychiatric Illness and Chronic Low-Back Pain. The Mind and the Spine – Which Goes First? *Spine*, 18(1), 66-71.
- Puta C., Schulz B., Schoeler S., Magerl W., Gabriel B., Gabriel H.H., Miltner W.H., Weiss T. (2013). Somatosensory Abnormalities for Painful and Innocuous Stimuli at the Back and at a Site Distinct from the Region of Pain in Chronic Back Pain Patients. *PloS ONE*, 8(3) e58885. Epub 2013 Mar 15.
- Radloff L.S. (1977). The CED-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-401.
- Raspe H., Hüppe A., Matthis C. (2003). Theorien und Modelle der Chronifizierung: Auf dem Weg zu einer erweiterten Definition chronischer Rückenschmerzen. *Schmerz*, 17(5), 359-366.
- Ratanasiripong P., Park J.F., Ratanasiripong N., Kathalae D. (2015). Stress and Anxiety Management in Nursing Students: Biofeedback and Mindfulness Meditation. *Journal of Nursing Education*, 54(9), 520-524.
- Reveille J.D (2015). Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clinical Rheumatology*, 34(6), 1009-1018.
- Rief W., Birbaumer N. (2011). *Biofeedback: Grundlagen, Indikationen, Kommunikation, Vorgehen* (3. Auflage). Stuttgart, Deutschland: Schattauer.
- Ritzwoller D.P., Crounse L., Shetterly S., Rublee D. (2006). The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 7, 72.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2012). *Rückenschmerzen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, Heft 53, RKI, Berlin, Deutschland. Abgerufen am 19.04.2019 von [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rueckenschmerzen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rueckenschmerzen.pdf?__blob=publicationFile)

Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2015). *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.* RKI, Berlin, Deutschland. Abgerufen am 19.04.2019 von [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile)

Rodriguez D., Morrison C.J., Overall C.M. (2010). Matrix metalloproteinases: What do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics (Review). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1803(1), 39-54.

Rolke R., Baron R., Maier C., Tölle T.R., Treede R.-D., Beyer A., Binder A., Birbaumer N., Birklein F., Bötefür I.C., Braune S., Flor H., Huge V., Klug R., Landwermeyer G.B., Magerl W., Maihöfner C., Rolko C., Schaub C., Scherens A., Sprenger T., Valet M., Wasserka B. (2006 a) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231-243.

Rolke R., Magerl W., Campbell K.A., Schalber C., Caspari S., Birklein F., Treede R.-D. (2006 b). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10(1), 77-88.

Rolke R. (2009). Diagnostischer "Work-up" neuropathischer Schmerzen in der klinischen Praxis: Quantitative sensorische Testung als komplementäres Verfahren zur konventionellen Elektrophysiologie. *Klinische Neurophysiologie*, 40(3), 177-182.

Sabban E.L., Liu X., Serova L., Gueorguiev V., Kvetnansky R. (2006). Stress triggered changes in gene expression in adrenal medulla: transcriptional responses to acute and chronic stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26(4-6), 845-856.

Satow L. (2012). *Stress- und Coping-Inventar*. In *Leibniz-Zentrum für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID)* (Hrsg.) Elektronisches Testarchiv.

Schmidt C.O., Raspe H., Pfingsten M., Hasenbring M., Basler H.D., Eich W., Kohlmann T. (2007). Back Pain in the German Adult Population. Prevalence, Severity, and Sociodemographic correlates in a Multiregional Survey. *Spine*, 32(18), 2005-2011.

Schneider S., Mohnen S.M., Schiltenwolf M., Rau C. (2006). Comorbidity of lower back pain: Representative outcomes of a national health study in the Federal Republic of Germany. *European Journal of Pain*, 11(4), 387-397.

Schur E.A., Afari N., Furberg H., Olarte M., Goldberg J., Sullivan P.F., Buchwald D. (2007). Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *Journal of General Internal Medicine*, 22(6), 818-21.

Shay G., Lynch C.C., Fingleton B. (2015). Moving targets: Emerging roles for MMPs in Cancer Progression and Metastasis. *Matrix Biology*, 44-46, 200-206.

Shy M.E., Frohman E.M., So Y.T., Arezzo J.C., Cornblath D.R., Giuliani M.J., Kincaid J.C., Ochoa J.L., Parry G.J., Weimer L.H. (2003). Quantitative sensory testing. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 60(6), 898-904.

Sielski R., Rief W., Glombiewski J.A. (2017). Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*, 24(1), 25-41.

- Sjörs A., Larsson B., Dahlman J., Falkmer T., Gerdle B. (2009). Physiological responses to low-force work and psychosocial stress in women with chronic trapezius myalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10, 63.
- Sowa G.A., Perera S., Bechara B., Agarwal J., Huang W., Camacho-Soto A., Vo N., Kang J., Weiner D. (2014). Associations Between Serum Biomarkers and Pain and Pain-Related Function in Older Adults with Low Back Pain: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(11), 2047-2055.
- Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. (1970). *STAI Manual.*, Palo Alto, CA, USA: Consulting Psychologists Press.
- Statistisches Bundesamt (Destatis). Krankheitskosten. Abgerufen am 29.12.2018 von <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html;jsessionid=5ABE948F101C5B2AC921B09ED4A25942.InternetLive1>
- Strittmatter M., Bianchi O., Ostertag D., Grauer M., Paulus C., Fischer C., Meyer S. (2005). Funktionsstörung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse bei Patienten mit akuten, chronischen und intervallartigen Schmerzsyndromen. *Schmerz*, 19(2), 109-116.
- Strobel C., Hunt S., Sullivan R., Sun J.Y., Sah P. (2014). Emotional regulation of pain: the role of noradrenaline in the amygdala. *Science China Life Sciences*, 57(4), 384-390.
- Sudhaus S., Fricke B., Schneider S., Stachon A., Klein H., von Düring M., Hasenbring M. (2007). Die Cortisol-Aufwachreaktion bei Patienten mit akuten und chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz*, 21(3), 202-211.
- Sveinsdottir V., Eriksen H.R., Ursin H., Hansen A.M., Harris A. (2016). Cortisol, Health, and Coping in Patients with Nonspecific Low Back Pain. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(1), 9-16.
- Tait R.C., Chibnall J.T., Krause S.J. (1990). The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain*, 40(2), 171-182.
- Tait R.C., Pollard C.A., Margolis R.B., Duckro P.N., Krause S.J. (1987). The Pain Disability Index: Psychometric and Validity Data. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 68(7), 438-441.
- Theiler S. (2015). A Pilot Study Using Mindfulness-Guided Relaxation & Biofeedback To Alleviate Stress In A Group. *Studies in Health Technology and Informatics*, 219, 163-167.
- Toda M., Morimoto K., Nagasawa S., Kitamura K. (2004). Effect of snack eating on sensitive salivary stress markers cortisol and chromogranin A. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 9(1), 27-29.
- Treede R.-D., Rolke R., Andrews K., Magerl W. (2002). Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain*, 98(3), 235-240.
- Trepel M. (Hrsg.) (2004). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (3. Auflage). München, Deutschland: Elsevier, Urban & Fischer Verlag.

- Van Rood Y.R., Bogaards M., Goulmy E., Van Houwelingen H.C. (1993). The effects of stress and relaxation on the in vitro immune response in man: A meta-analytic study. *Journal of Behavioral Medicine*, 16(2), 163-181.
- Villecco A.S., de Aloysio D., Radi D., Sprovieri G., Bargossi A.M., Grossi G., Gueli C., Salgarello M., Cavrini G. (1997). Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 11(3), 157-162.
- Vo N.V., Hartman R.A., Yurube T., Jacobs L.J., Sowa G.A., Kang J.D. (2013). Expression and regulation of metalloproteinases and their inhibitors in intervertebral disc aging and degeneration. *The Spine Journal*, 13(3), 331-341.
- Von Korff M., Simon G. (1996). The Relationship between Pain and Depression. *The British Journal of Psychiatry*, 168(30), 101-108.
- Vreeburg S.A., Kruijzer B.P., van Pelt J., van Dyck R., DeRijk R.H., Hoogendoijk W.J., Smit J.H., Zitman F.G., Penninx B.W. (2009). Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1109-1120.
- Vuilleumier P.H., Biurrun Manresa J.A., Ghamri Y., Mlekusch S., Siegenthaler A., Arendt-Nielsen L., Curatolo M. (2015). Reliability of Quantitative Sensory Tests in a Low Back Pain Population. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40(6), 665-673.
- Wang W.J., Yu X.H., Wang C., Yang W., He W.S., Zhang S.J., Yan Y.G., Zhang J. (2015). MMPs and ADAMTSs in intervertebral disc degeneration. *Clinica Chimica Acta*, 448, 238-246.
- Weiler C., Nerlich A.G., Zipperer J., Bachmeier B.E., Boos N. (2002). 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *European Spine Journal*, 11(4), 308-320.
- Wieselmann-Penkner K., Janda M., Lorenzoni M., Polansky R. (2001). A comparison of the muscular relaxation effects of TENS and EMG-Biofeedback in patients with bruxism. *Journal of Oral Rehabilitation*, 28(9), 849-853.
- Yarnitsky D. (1997). Quantitative Sensory Testing. *Muscle Nerve*, 20(2), 198-204.
- Yucha C., Montgomery D. (2008). *Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback*. Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback (AAPB), Wheat Ridge, CO, USA. Abgerufen am 19.04.2019 von <https://pdfs.semanticscholar.org/2ab9/3f5f8f3be1ae5f4e8f1052241f63e6222356.pdf>
- Zagur H.A., Tyson J.E., Ziegler M.G., Lake C.R. (1978). Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity and norepinephrine levels during the human menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 130(2), 148-151.
- Zaslansky R., Yarnitsky D. (1998). Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *Journal of Neurological Sciences*, 153(2), 215-238.

## 8. Anhang

### 8.1 Textanlage zum 4. Abschnitt der Biofeedback-Sitzung

#### Entspannungsanleitung

[modifiziert nach A. Lanzenberger, Übungsleiterin für Progressive Muskelentspannung nach Jacobsen, SKA]

Nehmen Sie eine bequeme Stellung ein, möglichst locker und entspannt.

Lassen Sie sich Zeit die richtige Position zu finden.

Wenn Sie eine angenehme Stellung gefunden haben, lassen Sie die Augen geöffnet und lenken Sie Ihre Aufmerksamkeit auf Ihren Atem. Beobachten Sie, wie er herein- und herausströmt.

Verändern Sie nichts.

Beobachten Sie nur diesen Rhythmus des Herein- und Herausströmens. Spüren Sie diesen Rhythmus. Machen Sie sich mit ihm vertraut.

Wenn Sie etwas ablenkt oder Ihnen Gedanken in den Sinn kommen, schauen Sie sie ruhig an und lassen Sie sie – wie Wolken am Himmel – vorüberziehen und langsam entschwinden.

Wenden Sie sich dann einfach wieder Ihrem Atem zu, dem Rhythmus des Herein- und Herausströmens.

Gehen Sie mit Ihrer Aufmerksamkeit in Ihr Gesicht. Runzeln Sie die Stirn, kneifen Sie die Augen zu, rümpfen Sie die Nase. Beißen Sie die Backenzähne aufeinander und ziehen Sie die Mundwinkel auseinander. Anspannen – nehmen Sie die Spannung wahr – bis zu den Haarspitzen ... atmen Sie ruhig weiter... und loslassen.

Das Gesicht ist wieder ganz glatt und gelöst. Wie fühlt es sich jetzt an? Wie fühlt es sich im Vergleich zu vorher an?

Lenken Sie Ihre Aufmerksamkeit jetzt auf Ihre Schultern. Ziehen Sie beide Schultern hoch Richtung Ohren. Anspannen – halten Sie die Spannung – weiteratmen in Ihrem Rhythmus ... und loslassen.

Konzentrieren Sie sich jetzt auf Ihre Schulterblätter und auf Ihren Bauch. Ziehen Sie beide Schulterblätter nach hinten und machen Sie gleichzeitig den Bauch hart. Anspannen – Luft anhalten – spüren Sie die Spannung ... und loslassen ... ganz loslassen.

Atmen Sie in Ihrem Rhythmus und mit jedem Ausatmen lassen Sie noch ein bisschen mehr los. Fühlen Sie wie es ist, wenn die Muskeln ganz entspannt sind.

Wir kommen jetzt zu den Beinen. Strecken Sie beide Beine aus, die Fersen Richtung Boden, die Zehen ziehen Sie zum Gesicht hin. Nach dem Signalwort spannen Sie beide Füße, Beine und das Gesäß gleichzeitig an. Anspannen – spüren Sie die angespannten Muskeln ... und loslassen ... wieder ganz locker lassen. Nehmen Sie wahr, welche Gefühle jetzt in Ihren Beinen sind, wie sich Entspannung anfühlt.

Spannen Sie jetzt Ihren ganzen Körper an: das Gesicht, die Schulter, den Bauch und die Beine. Anspannen – die Spannung halten ... loslassen ... ganz locker lassen. Fühlen Sie, wie sich die Beine und das Gesäß, der Bauch, der Rücken, der Nacken und das Gesicht ganz gelöst anfühlen, ganz entspannt.

Schließen Sie jetzt die Augen. Lassen Sie sich Zeit diesen Zustand zu genießen. Fühlen Sie, wie sich Ihr Körper auf der Unterlage anfühlt. Beobachten Sie Ihren Atem – seinen Rhythmus des Herein- und Herausströmens.

Gehen Sie jetzt mit Ihren Gedanken an einen schönen Ort, einen Ort, an dem Sie sich sehr wohlfühlen. Wie sieht dieser Ort aus? Welche Farben hat dieser Ort? Welche Geräusche? Sie fühlen sich angenehm entspannt und genießen die Ruhe und den Frieden dieses Ortes.

...

Verabschieden Sie sich jetzt von diesem Ort mit dem Bewusstsein, dass Sie jederzeit wieder zurückkehren können. Nehmen Sie diese angenehmen Gefühle des Friedens und der Entspannung mit.

Wenn Sie bereit sind in den Raum zurückzukommen, schließen Sie die Übung innerlich ab.

Bewegen Sie die Arme, räkeln Sie sich, atmen Sie tief ein und öffnen Sie die Augen.

## 8.2 KAB

### 4.1.6 Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung (KAB)

#### Kurzfragebogen zur aktuellen Beanspruchung

KAB

Name oder Code-Nr. \_\_\_\_\_

Alter in Jahren. \_\_\_\_

Geschlecht: weiblich  männlich

Situation \_\_\_\_\_

Bitte kreuzen Sie jeweils an, wie Sie sich *jetzt* fühlen.

Bitte setzen Sie in jeder Zeile nur ein Kreuz, zum Beispiel:

*Jetzt* fühle ich mich:

	sehr	ziemlich	eher	eher	ziemlich	sehr	
1. frisch	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input checked="" type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	matt
2. voller Elan	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input checked="" type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	kraftlos

*Jetzt* fühle ich mich:

	sehr	ziemlich	eher	eher	ziemlich	sehr	
1. angespannt	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	gelassen
2. gelöst	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	bekommen
3. besorgt	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	unbekümmert
4. entspannt	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	unruhig
5. skeptisch	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	vertrauensvoll
6. behaglich	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/> e	<input type="checkbox"/> f	unwohl

### 8.3 ADS

16. Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem **Befinden während der letzten Woche** am besten entspricht / entsprochen hat.

► Antworten:	selten manchmal ofters meistens	= weniger als 1 Tag oder überhaupt nicht = 1 bis 2 Tage lang = 3 bis 4 Tage lang = die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)
<b>Während der letzten Woche ...</b>		
		selten   manchmal   ofters   meistens
1. ... haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
2. ... hatte ich kaum Appetit.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
3. ... konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten aufzumuntern.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
4. ... kam ich mir genauso gut vor wie andere.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
5. ... hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
6. ... war ich deprimiert / niedergeschlagen.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
7. ... war alles anstrengend für mich.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
8. ... dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
9. ... dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
10. ... hatte ich Angst.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
11. ... habe ich schlecht geschlafen.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
12. ... war ich fröhlich gestimmt.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
13. ... habe ich weniger geredet als sonst.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
14. ... fühlte ich mich einsam.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
15. ... waren die Leute unfreundlich zu mir.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
16. ... habe ich das Leben genossen.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
17. ... mußte ich weinen.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
18. ... war ich traurig.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
19. ... hatte ich das Gefühl, daß die Leute mich nicht leiden können.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>
20. ... konnte ich mich zu nichts aufraffen.	.....	<input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/> ..... <input type="radio"/>

## 8.4 PDI

15. Bitte geben Sie im folgenden an, wie stark Sie durch Ihre Schmerzen in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt sind. Das heißt: Wie sehr hindern die Schmerzen Sie daran, ein normales Leben zu führen? Kreuzen Sie bitte für jeden der sieben Lebensbereiche die Zahl an, die die für Sie typische Stärke der Behinderung durch Ihre Schmerzen beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, daß Sie in diesem Bereich durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt sind.

1. **Familiäre und häusliche Verpflichtungen** (dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfaßt Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten).

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

2. **Erholung** (dieser Bereich umfaßt Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten)

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

3. **Soziale Aktivitäten** (dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater - und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

4. **Beruf** (dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausfrauen(männer)tätigkeit)

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

5. **Sexualleben** (dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens)

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

6. **Selbstversorgung** (dieser Bereich umfaßt Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

7. **Lebensnotwendige Tätigkeiten** (dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen)

[ 0 ]	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]	[ 8 ]	[ 9 ]	[ 10 ]
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung



## **9. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich den Personen ganz herzlich danken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke ...

Frau Prof. Dr. Shahnaz Christina Azad, meiner „Doktormutter“ und Leiterin der interdisziplinären Schmerzambulanz und Tagesklinik Großhadern, für die Bereitstellung dieses spannenden und lehrreichen Themas. Egal wie voll der Terminkalender war oder wie oft das Diensttelefon läutete, sie hat sich stets Zeit für meine Anliegen genommen. Dank ihrer Motivation und Zuwendung half sie mir über so manche Denkblockade hinweg. Für ihre fortwährende Förderung und ihren Glauben in meine Fähigkeiten möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

Herrn Prof. Dr. Bernhard Zwißler, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München, für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren.

Frau Dr. Banafscheh Rachinger-Adam, meiner Betreuerin, für ihre engagierte Einarbeitung in die Thematik und Methoden sowie ihre tatkräftige Hilfe bei der Studienplanung und -durchführung. Dank ihrer Tipps konnte letztlich auch das gefürchtete Statistikprogramm bezwungen werden. Ihr liebenswertes Wesen und ihre gute Laune steckten einfach an.

Herrn PD Dr. Eduard Kraft, ebenso Leiter der interdisziplinären Schmerzambulanz und Tagesklinik Großhadern, für die großzügige Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten.

Gabriele Gröger für die sorgfältige Durchführung von Laboranalysen. Ihre Hilfe bei allen laborspezifischen Angelegenheiten war eine große Erleichterung und von nicht zu unterschätzendem Wert.

Dem gesamten Team der Schmerzambulanz für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und apparativen Methoden sowie deren Hilfsbereitschaft bei der Lösung logistischer Schwierigkeiten. Das angenehme Arbeitsklima und freundliche Umfeld ließen diese Abteilung wie eine zweite Heimat für mich werden.

Allen Patienten und Probanden für ihr Interesse an meiner Studie und die viele Zeit, die sie dafür aufgebracht haben.

Meiner Familie und meinen Freunden für ihren unentwegten Zuspruch und ihr stets offenes Ohr über all die Jahre.

