

Depression und Schmerz

Antidepressiva in der Schmerztherapie

Schmerzen können als depressives Syndrom vorkommen, aber auch Depressionen verstärken. Unklar ist bis heute, ob die psychischen Veränderungen eine Folge der Schmerzen sind oder deren Ursache. Ungeachtet der Genese gehören beide Erkrankungen zu den wichtigsten therapeutischen Problemen in der täglichen Praxis. Nicht ohne Grund war das Zürcher Lake-Side-Symposium zum Thema «Depression und Schmerz» deshalb bis auf den letzten Platz besetzt.

ANNEGRET CZERNOTTA

Nach Definition der IASP (The International Association for the Study of Pain) ist Schmerz ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlsereignis, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebsschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird. Neu integriert in die IASP-Definition von Schmerz ist die Gleichberechtigung der emotionalen und sensorischen Komponente. Das hat zur Entwicklung des biopsychosozialen Schmerzmodells geführt. «Dieses umfasst die Psyche, das soziale Umfeld wie

auch die gesellschaftlichen Rahmenbedingungen und erfordert deshalb eine interdisziplinäre und multimodale Diagnostik und Therapie», erklärte Dr. med. Wolfgang Schleizer, Schmerzklinik Nottwil. Beim Schmerzpatienten müssen zu Beginn Schmerzwahrnehmung und Schmerzerebnis erfasst werden. Zur besseren Objektivierbarkeit dienen die Anamnese und Schmerzerfassung mittels einer Schmerztopografie, auf welcher die schmerzenden Körperareale vermerkt sind.

Die adäquate und rasche orale Schmerzmedikation steht allerdings im Vordergrund. «Eine Chronifizierung kann nur vermieden werden, wenn sofort adäquat analgetisch therapiert wird», so Schleizer. Behandelt wird nach den Empfehlungen des WHO-Stufenschemas. Auf jeder Stufe steht die Behandlung der Grundursache im Vordergrund. In der ersten Stufe werden neben Nichtopioid-

Merksätze

- Für die Chronifizierung von Schmerzen ist eine Wechselwirkung von somatischen und psychologischen Faktoren verantwortlich.
- Die Depression ist nicht die häufigste emotionale Störung bei Schmerz. Am ehesten sind dies dysphorische Störungen, die oft auch von Angst oder Schlafstörungen begleitet sind.
- Eine anhaltende Ausschaltung des Schmerzes führt auch zu einer Besserung der kognitiven und psychologischen Situation.
- Kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Modulatoren scheinen derzeit die beste Rationale für eine Schmerztherapie mit Antidepressiva zu sein.

analgetika auch Antidepressiva zur Analgesie eingesetzt. Diese können auch auf jeder folgenden Ebene der Schmerztherapie eingesetzt werden. Danach folgen in Stufe 2 die schwachen Opioide und auf Stufe 3 die starken Opioide. Stufe 3 beinhaltet auch die weiterführende Behandlung mit invasiven Verfahren. Auf die Frage nach einer Opiatabhängigkeit antwortete Schleizer, dass diese gering sei, wenn Retardpräparate eingesetzt werden.

**«Depression und Schmerz»,
Lake Side Casino Zürichhorn,
Zürich, 26. Januar 2006**

Nachgefragt ...

Chronischer Schmerz ist oft vergesellschaftet mit verschiedenen psychiatrischen Symptomen, sodass die Behandlung des Patienten äusserst komplex ist. Das kann zu Frustration und Pessimismus auf Seite des behandelnden Arzt wie auch des Patienten führen. Welcher Therapiezugang die bestmögliche Behandlung sicherstellt, besprach ARS MEDICI im Anschluss an das Symposium mit Professor Bogdan P. Radanov, Leiter des Schmerzzentrums an der Schulthess-Klinik in Zürich.

Schmerzsymptome und psychische Störungen

ARS MEDICI: Kann Schmerz zu psychischen Störungen führen und umgekehrt?

Bogdan Radanov: Viele Studien gingen der Frage nach, ob die psychischen Veränderungen eine Folge der Schmerzen sind oder deren Ursache. Heute können wir sagen, dass eine Wechselwirkung besteht. Den Meilenstein für die Erkenntnisse zum Schmerz legten Melzack und Wall mit der Gate-Control-Theorie. Diese postuliert im Hinterhorn des Rückenmarks ein Torsystem, in welchem eine Modulation der nozizeptiven Impulse stattfindet, bevor diese über die spinothalamische Bahn zur Hirnrinde fortgeleitet werden. Bei einer beliebigen Entzündung oder peripheren Läsion entstehen Polypeptide, eine so genannte «Inflammationssuppe». Auch Einflüsse aus dem Mittelhirn (noradrenerge und serotoninerge Bahnen) spielen eine wichtige Rolle. Diese Substanzen erzeugen nozizeptive Impulse und führen über verschiedene Wege zu einer Veränderung und Übererregbarkeit des Wide-Dynamic-Range-Neurons (WDR-Neuron: ein Neuron, in dem viele Neurone aus der Peripherie auf ein einziges Neuron konvergieren). Dieser ungewöhnlich hohen Entspannungsladung wird eine grosse Bedeutung in der Entstehung chronischer Schmerzen beigemessen.

Aber auch psychologische Veränderungen werden bei chronischen Schmerzen fast regelhaft nachgewiesen. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese auf einer Dysbalance der Neurotransmitter basieren, welche auch bei psychologischen Prozessen wie der Depression oder Angst von wesentlicher Bedeutung sind. Als ein wahrscheinliches Beispiel könnte auch die Fibromyalgie gelten. Wichtig ist, dass diese Einflüsse empirisch evaluiert werden, um im therapeutischen Konzept der chronischen Schmerzen eine Berechtigung zu bekommen.



Professor Bogdan P. Radanov

Ist die Depression die häufigste emotionale Störung beim Schmerzpatienten?

Radanov: Nein, die Depression ist nach der neueren Forschung nicht die häufigste Störung. Am ehesten sind dies Störungen mit gemischten Emotionen, die früher auch als dysphorische Zustände bezeichnet wurden. Wichtig ist, dass Schlafstörungen bei allen Affektstörungen wie Depression oder Angst auftreten, womit hier ein Circulus vitiosus entsteht.

Sie hatten gesagt, dass kognitive Funktionsstörungen von Schmerzpatienten oft vernachlässigt werden. Warum?

Radanov: Kognitive Störungen sind multikausal bedingt, gleich wie psychische Probleme mit Affektstörungen, wo diese ohnehin häufig sind, aber auch durch Schmerz als Distraktor. Das wird häufig vernachlässigt, weil vielfach daran nicht gedacht wird. Gerade die Kognition, also die gedankliche Auseinandersetzung, und die emotionalen Veränderungen wie Angst spielen beim Schmerzerleben aber eine wichtige Rolle. Diese Tatsache wird heute in der Krankheitsbewältigung zunehmend anerkannt.

Wie sieht die Behandlung aus?

Radanov: Wichtig ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit. Dank ihrer Ausbildung sind Psychiater und Psychotherapeuten für die Therapiekoordination der Patienten mit chronischen

Schmerzen besonders geeignet und müssen zugleich die Prinzipien der analgetischen Therapie kennen. Deshalb sind sie auch auf die Zusammenarbeit mit anderen Fachärzten wie Anästhesiologen, Neurologen oder Physiotherapeuten angewiesen. Dadurch wird auch vermieden, dass der Patient einseitig rein von der psychotherapeutischen oder somatischen Seite her behandelt wird.

Ist die Therapie chronischer Schmerzen allein mit Analgetika überhaupt möglich?

Radanov: Eine anhaltende Ausschaltung des Schmerzes führt auch zu einer Besserung der kognitiven und psycholo-

gischen Situation. Deshalb ist die adäquate Analgesie sehr wichtig. Antidepressiva wirken ebenfalls über das Gate-Control-System, indem sie wahrscheinlich die Substanz P, das Opioidsystem oder die Prostaglandinbildung beeinflussen. Die Pathophysiologie ist also sehr ähnlich. Im Allgemeinen sind heute aber die modernen Antidepressiva Substanzen erster Wahl.

Herr Professor Radanov, danke für das Gespräch. ■

Das Interview führte Annegret Czernotta.

Therapie chronischer Schmerzen mit Psychopharmaka

«Es gibt Depressionen, bei denen Schmerz ein direkter Teil des depressiven Symptoms ist. Derzeit wird auch stark das Konzept der Depression mit schmerzhaften psychischen Symptomen propagiert. Nicht alle nicht erklärbaren Symptome sind jedoch gleich psychiatrische Symptome», so PD Dr. med. Josef Schöpf, Zürich. Schöpf wies ausdrücklich darauf hin, dass eine Depression, die im Wesentlichen mit psychiatrischen Symptomen behaftet ist, sich als rein somatische Erkrankung erweisen kann. Er verwies auf das Beispiel eines Ex-Verwaltungsdirektors mit schweren chronischen Rückenschmerzen, der mehrmals operiert werden musste und unter bipolaren Störungen litt. Da die Schmerzen anhielten, wurde er depressiv und war lange in der Rehabilitation. Bei ihm wurde davon ausgegangen, dass die Schmerzen psychischer Genese sind. Nach einer erneuten Operation wurde er dann jedoch beschwerdefrei. «Wir müssen vorsichtig sein, die Psychogenese einer Symptomatik als gegeben anzunehmen», betonte Schöpf.

Schmerz im Rahmen psychiatrischer Krankheiten kommt vor bei: Entzugssyndromen (F1), Schizophrenie (F2), Depression (F3), Somatisierungsstörung (F4) und anhaltenden Somatisierungsstörungen (F4). Die Behandlung mit einer ausreichend hohen antidepressiv wirksamen Dosis steht dabei im Mittel-

punkt. Nach Angaben von Schöpf sind moderne, dual wirksame Antidepressiva Substanzen der ersten Wahl, ausser bei Depressionen mit Zwangssymptomen, dort sind es die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): «Im akuten Schmerz haben die Antidepressiva allerdings keine Bedeutung.» Bei sehr schwerer Depression sind zudem Mirtazapin (Remeron®) und Venlafaxin (Efexor®) Substanzen erster Wahl, und bei Depression und Schmerz gibt es Hinweise, dass Substanzen mit dualem Mechanismus zu bevorzugen sind.

Ärzte verabreichten diese Antidepressiva inadäquat, gar nicht oder setzten diese zu früh ab. Dass Antidepressiva jedoch ihren Platz in der Schmerztherapie haben, beweist unter anderem eine im «European Journal of Pain» (2005) publizierte Studie. Diese zeigt, dass Angst, Depression und Schlafstörungen häufige Komorbiditäten bei neuropathischem Schmerz sind. Aus dieser Situation heraus wurde mit dem Forschungsverband neuropathische Schmerzen und dem deutschen Hausärzterverband ein bundesweites Screening auf neuropathi-

«**Krankheit kann den Körper zerstören, aber Schmerz zerstört die Seele.**»

(Lisson 1987)

Die Rationale von Antidepressiva in der Schmerztherapie

Ein grosses Problem in der Therapie mit Antidepressiva ist die Stigmatisierung. «Ich bin doch nicht psychisch krank!», ist die Befürchtung vieler Patienten, wenn Schmerzen mit einem Antidepressivum behandelt werden», erklärte Dr. med. Rainer Freynhagen, Universitätsklinikum Düsseldorf. Auch auf ärztlicher Seite besteht nach Angaben von Freynhagen Aufklärungsbedarf hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit von Antidepressiva. Zu viele Ärztinnen und

schen Schmerz durchgeführt. Dafür bekamen die Patienten in der ärztlichen Praxis einen Handcomputer, in den sie die Antworten anonym eingeben konnten. Bundesweit wurden 500 Handcomputer zur Verfügung gestellt, in den 150 Frage-Items implementiert wurden, unter anderem die Medical-Outcome-Study (MOS)-Schlafskala und der PHQ-D (Patient Health Questionnaire Depression), mit Fragen zur Depression. Ausgewertet wurden insgesamt 12 500 Patientendaten. Die Sensitivität der Umfrage lag bei 83 Prozent. Die Publikation der Umfrage ist für Mitte des Jahres in

Antidepressiva und Schmerz

Antidepressiva bewähren sich bereits seit einigen Jahren in der Schmerztherapie, speziell bei chronifiziertem Schmerz. Einerseits scheinen Antidepressiva die Wirkung von Analgetika zu verstärken, andererseits werden durch sie andere Schmerzanteile erfasst, wobei der genaue Wirkmechanismus bis heute noch ungeklärt ist. Bekannt ist, dass Antidepressiva in die Transmission von Serotonin und Noradrenalin eingreifen. Trizyklische Antidepressiva (TCA) beispielsweise sind effektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, die effizient in die Schmerzhemmung eingreifen. Nachteilig sind ihre häufigen Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität, Sedation oder kognitive Beeinträchtigung, die auf ihrer Affinität zu anderen Transmittersystemen basieren. Neuere Substanzen sind die dual wirksamen Serotonin-Noradrenalin-Modulatoren (NaSSA), die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Für die neueren Antidepressiva wurde die Wirksamkeit bei diabetischer Neuropathie (Venlafaxin [Efexor®], Duloxetine [Cymbalta®]), chronischem Spannungskopfschmerz (Mirtazapin [Remeron®]), Post-Zoster-Neuralgie (Fluvoxamin [Flox-ex®, Floxyfral®]) und neuropathischem Schmerz (Bupropion [Zyban®]) beschrieben. Im Vergleich mit TCA weisen sie eine bessere Verträglichkeit auf.

«The Lancet» vorgesehen. Die Ergebnisse zeigen, dass 20 Prozent der Patienten keine depressiven Symptome, aber 34,5 Prozent erste Anhaltspunkte einer depressiven Komorbidität aufweisen und 37,4 Prozent sogar Anhaltspunkte einer moderaten Major Depression zeigen. «Das beweist, dass 80 Prozent der chronischen Schmerzpatienten eine Komorbidität aufweisen. 10 Prozent haben zudem Symptome von Angst und Panik, ein Symptom, das Schmerzpatienten begleitet. Daher ist es sinnvoll, Antidepressiva in der Schmerztherapie einzusetzen», fasste Freynhagen zusammen.

Die Frage, weshalb Antidepressiva unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung auch eine eigenständige analgetische Wirkung besitzen, entziehe sich derzeit noch einer umfassenden Antwort, so der Experte. Über dieses Thema sprach auch Professor Bogdan P. Rada-

nov, Schulthess-Klinik, Zürich (siehe *Interview*). Ein entscheidender Mechanismus scheint die Aktivierung des körpereigenen Schmerzhemmsystems im Bereich des Hirnstamms und der descendierenden inhibitorischen Bahnen zu sein. Für die Antinozizeption scheinen die inhibitorischen Einflüsse der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin auf die spinale Hinterhornzelle von wesentlicher Bedeutung. Die in den letzten Jahren am häufigsten eingesetzte und auch wissenschaftlich am besten validierte Substanz mit diesem kombinierten Wirksystem ist Amitriptylin (Sarten® retard, Tryptizol®) aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva (TCA). «Allerdings ist der tägliche Gebrauch der TCA durch häufige Nebenwirkungen limitiert», meinte Freynhagen. Ideal hingegen scheint die Therapie chronischer Schmerzen mit einem spezifisch kombi-

nierten Serotonin/Noradrenalin-Modulator zu sein, der bei guter Wirksamkeit das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil von TCA nicht zeigt.

Speziell Mirtazapin scheint das Profil in besonderer Weise zu erfüllen, wie Freynhagen erklärte. So belegt eine Studie im Tierversuch, dass Mirtazapin gute schmerzreduzierende Eigenschaften aufweist, die sehr wahrscheinlich auf das R-Mirtazapin im Razemat zurückführbar sind (1). An 594 chronischen Schmerzpatienten konnte ausserdem gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Schmerzreduktion unter Mirtazapin kam (2). Allerdings war dies eine offene Studie, und unbekannt sei, ob die positive Wirkung vielleicht auch durch die gute antidepressive Wirkung bedingt ist, meinte Freynhagen einschränkend. Die Nebenwirkungen waren in beiden Studien sehr gering.

Die Bedeutung der Behandlung der Komorbiditäten bei Schmerz betonte zum Abschluss auch Professor Brigitte Woggon, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich. Sie wies zudem darauf hin, dass die Interaktionen verschiedener Substanzen unbedingt beachtet werden müssen. ■

Annegret Czernotta

Interessenlage: Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung der Organon AG, Pfäffikon SZ.

Referenzen:

1. Freynhagen R. et al.: Mirtazepine and its enantiomers differentially modulate acute thermal nociception in rats. *Brain Research Bulletin* 2006.
2. Freynhagen R. et al.: The effect of mirtazepine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (2): 2257-2264.