

Diplomarbeit

Chronische Schmerzen und Depression -

Komorbidität von Schmerz und Depression sowie die Verwendung von
Antidepressiva in der Schmerztherapie

Eingereicht von

Sophia Peer

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

An der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische
Medizin**

Unter der Anleitung von

Baranyi Andreas, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ.

Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. MSc Hans-Bernd

Rothenhäusler

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.10.2019

Sophia Peer eh

Danksagung

Mein Besonderer Dank gilt Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. med. univ. Andreas Baranyi, für die Betreuung dieser Arbeit mit viel Geduld und Unterstützung wann immer sie nötig war.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium ermöglicht, und mich dabei immer unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Depression.....	5
Epidemiologie.....	5
Pathogenese	5
Klinik.....	7
1.2 Schmerz.....	8
Das Nozizeptive System	8
Schmerzchronifizierung.....	9
2 Methoden	10
3 Die Pathophysiologischen Gemeinsamkeiten von Depression und chronischem Schmerz	11
3.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen im ZNS	11
3.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.....	14
3.3 Brain-derived-neurotrophic-factor BDNF.....	15
3.4 Entzündungsprozesse	16
3.5 Neurotransmitter	16
4 Chronische Schmerzen und Depression als Komorbidität.....	18
4.1 Prävalenz.....	18

Die Prävalenz von chronischen Schmerzen bei PatientInnen mit Depression	18
Die Prävalenz von Depressionen bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen	20
4.2 Schmerz als Risikofaktor für Depressionen	20
4.3 Der Teufelskreis von Depression und Schmerz.....	21
4.4 Diagnose von Depression bei SchmerzpatientInnen	21
5 Antidepressiva in der Schmerztherapie	24
5.1 Antidepressiva	24
Trizyklische Antidepressiva/TCA.....	25
Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren/ SSRI	26
Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren/ SNRI	26
Noradrenalin Reuptake Inhibitoren/NARI	27
Monoaminoxidase Hemmer /MAO-Hemmer	27
5.2 Antidepressiva in der Therapie chronischer Schmerzen.....	28
Analgetische Wirkmechanismen	31
5.3 Einsatzgebiete von Antidepressiva in der Schmerztherapie	33
Neuropathische Schmerzen	33
Fibromyalgiesyndrom	34
Chronische Kopfschmerzen	35
Reizdarmsyndrom/ RDS.....	36
Chronische Rückenschmerzen	37
5.4 Dosierung von Antidepressiva in der Schmerztherapie	37
5.5 Antidepressiva in der Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen	39
6 Diskussion.....	40
Literaturverzeichnis	42

Abkürzungsverzeichnis

5

5HT2-Rezeptoren *Serotoninrezeptoren*

A

ACC *Anteriorer cingulärer Cortex*

ACTH *Adrenocortikotropes Hormon*

B

BDI *Beck depression inventory*

BDNF *Brain-derived-neurotrophic Factor*

C

CRH *Corticotropin-releasing hormone*

F

FMS *Fibromyalgiesyndrom*

G

GABA *Gamma-amino-Buttersäure*

H

H1 Rezeptoren *Histaminrezeptoren*

HPA *Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical Axis*

I

IASP *International Association for the study of pain*

IL-6 *Interleukin 6*

M

MAO *Monoaminoxidase*

MDI *Major depression inventory*

N

NARI..... *Noradrenalin Reuptake Inhibitor*

NMDA Rezeptor *N-Methyl-D- Aspartat Rezeptor*

NNT *Number needed to treat*

NSAR *Nicht steroidale Antirheumatika*

P

PFC *Präfrontaler Cortex*

R

RDS..... *Reizdarmsyndrom*

S

SNRI..... *Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor*

SSRI..... *Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren*

T

TCA *Trizyklische Antidepressiva*

TNFa *Tumornekrosefaktor a*

TRH..... *Thyreotropin Releasing Hormone*

TSH..... *Thyreoidea stimulierendes Hormon*

Z

ZNS *Zentrales Nervensystem, Zentrales Nervensystem*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Großhirnrinde	12
Abbildung 2: Das limbische System	13
Abbildung 3: Regelkreislauf der HPA-Achse	14
Abbildung 4: Wirkmechanismen von Antidepressiva	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neurobiologische Gemeinsamkeiten von Depression und chronischen Schmerzen	17
Tabelle 2: Prävalenz von Schmerz bei Personen mit Depression	19
Tabelle 3: Auszug aus dem MDI	22
Tabelle 4: Auszug aus dem BDI	23
Tabelle 5: Wirksamkeit von Antidepressiva in der Therapie neuropathischer Schmerzen	30
Tabelle 6: Dosierung von Antidepressiva in der Schmerztherapie.	38

Zusammenfassung

Depression und chronische Schmerzen sind beides häufige Krankheitsbilder die oft als Komorbidität auftreten.

Die Pathogenese von sowohl Schmerz als auch der Depression ist komplex und umfasst neben biologischen Grundlagen auch psychosoziale Faktoren (Fleischhacker, Hartmann Hinterhuber, 2012, Baron, Koppert & Strumpf, 2013).

Bemerkenswert dabei ist, dass beide Krankheitsbilder erhebliche Ähnlichkeiten in ihren pathophysiologischen Mechanismen aufweisen. So sind sowohl chronische Schmerzen als auch Depressionen mit ähnlichen strukturellen und funktionellen Veränderungen im zentralen Nervensystem assoziiert (Doan, Manders & Wang, 2015).

Diese neurobiologischen Gemeinsamkeiten sind vermutlich mit an der starken klinischen Korrelation beider Krankbilder beteiligt. Die Prävalenz von chronischen Schmerzen bei PatientInnen mit Depression liegt bei etwa 65% und ist damit erheblich höher als bei Personen ohne Depression. Umgekehrt ist auch die Prävalenz von depressiven Symptomen bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen sehr hoch (Bair et al., 2003).

Treten beide Erkrankungen als Komorbidität auf, ist dies mit einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert, als das der Fall ist, wenn nur eine der beiden Erkrankungen vorliegt (Arnow et al., 2006).

Die Therapie chronischer Schmerzen ist oft schwierig und vor allem bei neuropathischen Schmerzen bringen übliche Analgetika wie NSARs häufig keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg (Standl, Schulte am Esch, 2010).

Der Einsatz von Antidepressiva in der Schmerztherapie beschränkt sich dabei nicht nur auf die Therapie komorbider Depression, einige antidepressive Wirkstoffe verfügen über eine analgetische Potenz, die unabhängig von der antidepressiven Wirkung zu funktionieren scheint (Obata, 2017).

Vor allem duale Antidepressiva, also solche, die sowohl auf den Serotonin- als auch den Noradrenalin-Stoffwechsel wirken, zeigen sich als Analgetika effektiv.

In der Anwendung als Analgetika am besten untersucht sind die Trizyklischen Antidepressiva – insbesondere Amitriptylin – sowie Duloxetin und Venlafloxin (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010).

Die beste Datenlage für den Einsatz von Antidepressiva in der Schmerztherapie besteht für neuropathische Schmerzen wie Polyneuropathie oder Post Zoster Neuralgie (Obata, 2017).

Abstract

Depression and chronic pain are both common disorders that frequently occur together.

The pathophysiological mechanisms behind those disorders are complex and involve biological, as well as psychological and social factors.

Interestingly, the neurobiological factors involved in the pathogenesis of chronic pain and depression share remarkable resemblances. Either disorder is associated with similar structural and functional changes in the central nervous system.

These common neurobiological substrates are presumably part of the reason why those two disorders are so strongly associated. The prevalence of chronic pain in patients with depression is about 65%, and therefore considerably higher than in persons without depression. Conversely, the prevalence of depressive symptoms in patients suffering from chronic pain conditions is high as well.

Patients suffering from both chronic pain and depression relate lower quality of life than those with either depression or chronic pain.

The therapy of chronic pain can be difficult, and especially in neuropathic pain conditions, common analgesic drugs like NSAIDs often don't adequately relieve pain.

Antidepressant drugs can not only be used in the treatment of co-morbid depression, some antidepressants possess analgesic properties. Antidepressants which affect both the serotonergic- and the noradrenergic transmitter systems are the most effective for the treatment of chronic pain.

The best evidence for the use of antidepressants in the treatment of pain exists for tricyclic antidepressants like Amitriptyline, as well as Duloxetine and Venlafaxine for the therapy of neuropathic pain conditions and fibromyalgia.

1 Einleitung

Sowohl chronische Schmerzen als auch Depressive Störungen sind häufige Krankheitsbilder deren Therapie oftmals eine Herausforderung darstellt. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn beide Erkrankungen als Komorbidität auftreten (Bair et al., 2003).

Eine Depression bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen ist häufig mit vermehrtem Schmerzempfinden und erhöhter funktioneller Beeinträchtigung assoziiert. Umgekehrt können Schmerzen nicht nur zu einer Verschlechterung depressiver Symptomatik beitragen, sondern gehen oft auch mit vermindertem Therapieerfolg der depressiven Grunderkrankung einher. Somit können diese beiden Krankheitsbilder als häufige Komorbidität zur gegenseitigen Exacerbation führen, ein Teufelskreis der die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen kann (Bair et al., 2003).

Ebenso ist die Diagnostik von Depressionen bei SchmerzpatientInnen erschwert, da die Differenzierung zwischen schmerzbedingter Symptomatik und Depression oft schwer, und nicht eindeutig abzugrenzen ist. Aus diesem Grund werden Depressionen bei solchen PatientInnen nicht immer ausreichend diagnostiziert und notwendige Therapien oft nicht eingeleitet (Knaster et al., 2016, Bair et al., 2003).

Das Verstehen der vielfältigen Zusammenhänge zwischen diesen beiden Krankheitsbildern ist somit essentiell um erfolgreiche Therapiekonzepte entwickeln zu können und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit drei wesentlichen Bereichen:

Im ersten Teil der Arbeit werden die neurobiologischen Vorgänge beleuchtet, die chronischen Schmerzen und Depressionen zugrunde liegen und vielfältige Gemeinsamkeiten aufweisen.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit den klinischen Aspekten dieser häufigen Komorbiditäten, der Prävalenz und Diagnostik von Depressionen bei chronischen Schmerzpatienten sowie den Auswirkungen auf Symptomatik und Prognose.

Der dritte Teil widmet sich den analgetischen Eigenschaften von Antidepressiven Wirkstoffen und deren Einsatz in der Therapie chronischer Schmerzen.

1.1 Depression

Epidemiologie

Laut Schätzungen der WHO leiden 4,4% der Bevölkerung weltweit an Depressiven Störungen (World Health Organization, 2017). In Österreich gaben bei der Gesundheitsbefragung im Jahr 2014 5,7% der Befragten an, in den letzten 12 Monaten eine ärztlich diagnostizierte Depression gehabt zu haben und weitere 1,9% beurteilten sich selbst als betroffen. Frauen sind dabei etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Griebler et al., 2017).

Psychische Erkrankungen – davon entfällt der Großteil auf Depressionen - bedingen 2% aller Krankenstände in Österreich. Aufgrund der oft langen Krankenzustandsdauer entspricht dies aber bereits 9% aller Krankenstandstage (Griebler et al., 2017).

Pathogenese

Die Pathogenese Depressiver Störungen ist noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand intensiver Forschung. Man geht allgemein von einer multifaktoriellen Genese aus, die sowohl psychologische, soziale als auch biologische Faktoren umfasst, von denen im Folgenden einige erwähnt sind (Rothenhäusler, Täschner, 2013):

Eine familiäre Häufung von depressiven Störungen ist ausreichend belegt. Liegt ein Erkrankungsfall in einer Familie vor, besteht ein 3 bis 5-Fach erhöhtes Risiko für Angehörige ebenfalls zu erkranken.

Bei Zwillingsstudien betragen die Konkordanzraten monozygoter Zwillinge bis zu 50% (Gerd Schulte-Körne, 2008). Somit kann von einem gewissen Einfluss genetischer Faktoren ausgegangen werden, wobei Depression keine monogen bedingte Erkrankung ist, bei der eine bestimmte genetische Veränderung ursächlich für den Ausbruch der Krankheit ist. Vielmehr gibt es genetische Variationen, die eine Disposition für das Auftreten einer Depressiven Störung bedingen, also das Risiko einer Erkrankung erhöhen und erst in Kombination mit anderen Auslösern zur Depression führen (Rothenhäusler, Täschner, 2013, Gerd Schulte-Körne, 2008).

Eine der bekanntesten und ältesten Hypothesen zur biologischen Ursache von Depressionen ist die Monoamin-Mangel Hypothese.

Diese besagt, dass im ZNS bei depressiven Episoden ein Mangel an den monoaminergen Neurotransmittern Serotonin, Dopamin und Noradrenalin vorliegt. Eine Theorie, die durch das Funktionsprinzip antidepressiver Medikamente untermauert wird, da diese doch über eine Erhöhung der Konzentration ebenjener Neurotransmitter im Synaptischen Spalt wirken. Störungen der monoaminergen Transmittersysteme sind schon sehr lange als Ursache affektiver Störungen bekannt und Gegenstand intensiver Forschung (Rothenhäusler, Täschner, 2013, Chirita et al., 2015).

Neben den Monoaminen stehen seit einiger Zeit aber auch andere Neurotransmitter im Verdacht, bedeutende Rollen in der Entstehung von Depressionen zu spielen. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS und Veränderungen in diesem Transmittersystem wurden bei Patienten mit Depressionen nachgewiesen (Niciu et al., 2014). Im Jahr 2000 konnte eine Studie (Berman et al., 2000) zeigen, dass der NMDA-Rezeptor Antagonist Ketamin (NMDA-Rezeptoren sind ionotrope Glutamatrezeptoren) eine schnelle, starke antidepressive Wirkung hat. Seither werden Ketamin und andere NMDA-Antagonisten intensiv auf ihre antidepressiven Eigenschaften untersucht.

Deshalb wird mittlerweile eher davon ausgegangen, dass nicht punktuelle Veränderungen einzelner Transmittersubstanzen, sondern vielmehr eine Imbalance verschiedener Transmittersysteme affektiven Störungen zugrunde liegt (Rothenhäusler, Täschner, 2013).

Ebenfalls häufig mit Depression assoziiert sind Störungen des endokrinen Systems. Stress aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und führt zur vermehrten Ausschüttung von Glukokortikoiden. Insbesondere bei schweren Depressionen wird eine konstante Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und Dysfunktion der Regulationsmechanismen beschrieben. So weisen viele PatientInnen mit Depressionen einen pathologischen Dexamethason-Hemmtest auf, das heißt, dass die Kortisol Ausschüttung durch die Gabe von Glukokortikoiden nicht unterdrückt werden kann, was auf fehlerhafte Feedbackmechanismen schließen lässt (Rothenhäusler, Täschner, 2013, Chirita et al., 2015).

Neben der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse werden auch Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen Achse vermehrt bei depressiven PatientInnen festgestellt. Das im Hypothalamus gebildete Hormon TRH führt in der Hypophyse zur Ausschüttung von TSH, das die Bildung von Schilddrüsenhormonen stimuliert. Während die Gabe von TRH physiologischerweise zu einem Anstieg von TSH führt, ist dieser Effekt bei 25-50% der depressiven PatientInnen vermindert (Rothenhäusler, Täschner, 2013).

Es werden noch eine Reihe weiterer möglicher Ursachen für die Entstehung von Depressionen diskutiert. Darunter zum Beispiel immunologische oder auch neurodegenerative Prozesse (Chirita et al., 2015).

Abgesehen von den genannten biologischen Aspekten spielen natürlich auch psychische und soziale Faktoren - traumatische Lebensereignisse, Arbeitslosigkeit, soziale Isolation und viele mehr - eine entscheidende Rolle in der Entwicklung depressiver Krankheitsbilder (W. Wolfgang Fleischhacker, Hartmann Hinterhuber, 2012).

Klinik

Depressive Episoden können sich auf sehr unterschiedliche Art und Weise äußern. Wichtige Symptome sind unter anderem Veränderungen der Stimmung wie Bedrücktheit und Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Freudlosigkeit, Gefühllosigkeit oder der Verlust an Interesse.

Häufig sind auch kognitive Störungen der Aufmerksamkeit oder des Gedächtnisses sowie Denkstörungen und vegetative Symptome wie Schlafstörungen, Gewichtsabnahme, Erschöpfung und unspezifische somatische Beschwerden (Rothenhäusler, Täschner, 2013, W. Wolfgang Fleischhacker, Hartmann Hinterhuber, 2012)

Depressionen können sowohl akut als auch schleichend beginnen und verlaufen meist episodisch, wobei die Dauer einer depressiven Episode Wochen bis Monate betragen kann und eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit aufweist (Rothenhäusler, Täschner, 2013).

1.2 Schmerz

Von der IASP (International Association for the study of pain) wird Schmerz definiert als: „Eine unangenehme sensible und emotionale Erfahrung die mit einem tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschaden verbunden ist, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ (International Association for the study of pain,)

Akuter Schmerz ist eine essentielle Sinneswahrnehmung die eine wichtige Warnfunktion übernimmt. Beim Chronischen Schmerz hingegen geht diese Warnfunktion verloren, weshalb chronischer Schmerz nicht mehr nur als Symptom, sondern als eigenständiges Krankheitsbild klassifiziert wird. Von chronischem Schmerz wird meist dann gesprochen, wenn dieser über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vorliegt (Baron, Koppert & Strumpf, 2013).

Das Nozizeptive System

Der Begriff Nozizeption beschreibt die Wahrnehmung von Schmerzen. Schädliche oder potentiell schädliche Reize werden von Nozizeptoren - Rezeptoren zur Schmerzwahrnehmung - registriert und ins zentrale Nervensystem weitergeleitet. Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen die in allen schmerzempfindlichen Geweben des Körpers vorkommen und durch mechanische, thermische oder chemische Reize aktiviert werden.

Die Weiterleitung dieser Impulse erfolgt über die drei Neurone der afferenten nozizeptiven Bahnen. Das erste Neuron (der Nozizeptor) zieht über die Spinalnerven ins Hinterhorn des Rückenmarkes, wo die erste Umschaltung erfolgt. Über das zweite Neuron wird der Reiz zum Thalamus geleitet und von hier erfolgt schließlich die Weiterleitung in die Regionen des ZNS, in denen die Verarbeitung von Schmerzreizen erfolgt. Zwei wesentliche Bereiche dafür sind der somatosensorischen Kortex, der für die bewusste Wahrnehmung von Schmerz verantwortlich ist, und das limbische System, das dem Schmerz seine affektive Komponente verleiht (Standl, Schulte am Esch, 2010).

Auf dem Weg ins ZNS unterliegen Schmerzreize einer Vielzahl komplexer Modulationsmechanismen, die sich sowohl verstärkend als auch hemmend auf die Schmerzleitung auswirken können (Millan, 2002).

Als Beispiel sei hier der hemmende Effekt von deszendierenden Bahnen genannt, die Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks aktivieren wodurch es zu einer Hemmung der glutamatergen Schmerzleitung kommt (Millan, 2002).

Schmerzchronifizierung

Chronischer Schmerz ist viel mehr als nur das Persistieren eines akuten Schmerzreizes. Ähnlich wie bei der Depression sind auch hier die pathogenetischen Mechanismen noch nicht restlos verstanden, und ganz im Sinne des Bio-psycho-sozialen Modells haben auf die Schmerzchronifizierung - neben den pathophysiologischen Ursachen - auch psychosoziale Faktoren einen wesentlichen Einfluss (Standl, Schulte am Esch, 2010, Baron, Koppert & Strumpf, 2013).

Zwei wichtige Begriffe in der Entstehung chronischer Schmerzen sind die der peripheren und zentralen Sensibilisierung. Die periphere Sensibilisierung beschreibt die Sensibilisierung von Nozizeptoren durch Entzündungsmediatoren die in Geschädigtem Gewebe freigesetzt werden, wodurch die Nozizeptoren bereits auf geringere Reize ansprechen. Die zentrale Sensibilisierung beschreibt Mechanismen in der Reizleitung und Modulation, die zu einer Sensibilisierung der zentralen Schmerzverarbeitung führen.

Darunter zum Beispiel synaptische Veränderungen und eine Erhöhte Erregbarkeit nozizeptiver Neurone. (Standl, Schulte am Esch, 2010)

Wiederholte Schmerzreize führen also zu einer Modulation des nozizeptiven Systems, was nachhaltige Veränderungen in unserer Schmerzwahrnehmung zur Folge haben kann und häufig unter dem Begriff Schmerzgedächtnis zusammengefasst wird (Standl, Schulte am Esch, 2010, Baron, Koppert & Strumpf, 2013).

2 Methoden

Die Literaturrecherche für diese Diplomarbeit erfolgte hauptsächlich über die Datenbank Pubmed. In geringerem Ausmaß wurden auch klinische Fachbücher und therapeutische Leitlinien anerkannter Fachgesellschaften mit Einbezogen.

Für die Recherche in der Datenbank Pubmed wurden die Suchtexte unter anderem aus Folgenden Stichwörtern zusammengesetzt:

Depression, depressive disorder, pain, chronic pain, depression-pain Syndrome, depression-pain dyad, Antidepressants, tricyclic antidepressants, Amitryptilin, Duloxetine u.a.

Bei der Auswahl der Publikationen wurden vorwiegend wichtige englischsprachige Arbeiten der letzten 20 Jahre berücksichtigt.

Die für diese Diplomarbeit zusammengetragenen Referenzen stellen eine Auswahl relevanter Publikationen dar, die dem Leser einen Überblick über die komplexe Thematik von Schmerz und Depression ermöglichen sollen.

3 Die pathophysiologischen Gemeinsamkeiten von Depression und chronischem Schmerz

In der Einleitung wurde die Pathogenese von Depression und chronischem Schmerz bereits kurz angesprochen. Während die Mechanismen hinter der Entstehung beider Krankheitsbilder zwar noch nicht vollständig verstanden sind, gibt es eine wachsende Menge an Belegen dafür, dass die pathophysiologischen Grundlagen von Depression und chronischen Schmerzen erhebliche Ähnlichkeiten aufweisen (Boakye et al., 2016).

3.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen im ZNS

Für die Verarbeitung von Schmerzreizen sind im ZNS eine ganze Reihe von Regionen verantwortlich. Areale die bei akutem Schmerz stark aktiviert werden sind unter anderem der somatosensorische Cortex sowie der Inselcortex, beides Teile der Großhirnrinde. Der somatosensorische Cortex ist dabei vor allem für die sensorische Wahrnehmung von Schmerzen zuständig (Doan, Manders & Wang, 2015).

Die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes wird über andere Gehirnareale vermittelt, darunter das Limbische System, der anteriore cinguläre Cortex sowie der präfrontale Cortex (Doan, Manders & Wang, 2015).

Der präfrontale Cortex (PFC) umfasst den vorderen Teil des Frontallappens und ist in Abbildung 1 gekennzeichnet. Das Limbische System beschreibt Teile des Gehirns, die eine funktionelle Einheit bilden. Dazu gehören unter anderem der Hippocampus, die Amygdala und der Gyrus Cinguli. Das Limbische System spielt eine große Rolle für die Verarbeitung und Steuerung von Emotion, Antrieb und Gedächtnis (Trepel, 2015). In Abbildung 2 sind die zum limbischen System gehörenden Strukturen und deren Lage in Ansicht auf die Großhirnrinde von medial dargestellt.

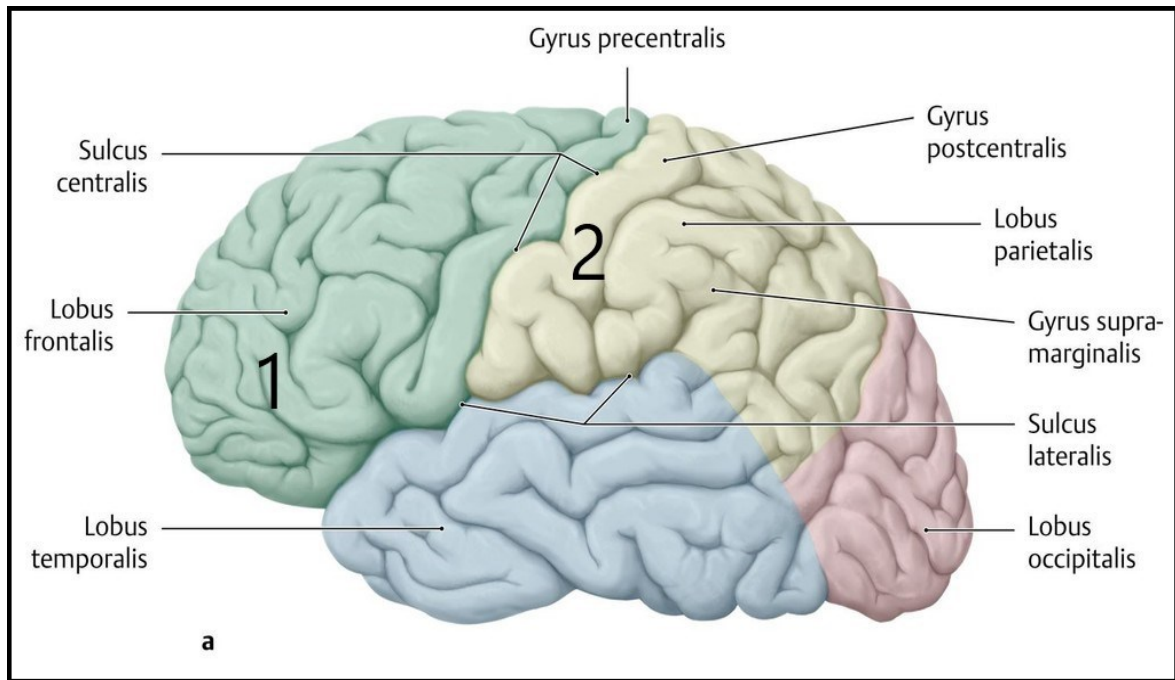


Abbildung 1: Großhirnrinde. 1: präfrontaler Cortex; 2: somatosensorischer Cortex. Abbildung nach Schulte, Schumacher & Schünke, 2015, mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) steht funktionell in engem Zusammenhang mit dem limbischen System und entspricht den Brodmann Arealen¹ 24 und 32, die in der Abbildung 2 nummeriert sind.

Bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen konnten in diesen Regionen Veränderungen nachgewiesen werden (Boakye et al., 2016). Beispielsweise Atrophien im Bereich des medialen präfrontalen Cortex, des ACC sowie des Hippocampus. Der Hippocampus ist einer von nur zwei Orten im ZNS, bei denen im entwickelten Gehirn Neurogenese – also die Bildung von Neuronen aus neuronalen Stamm- bzw. Progenitorzellen – stattfindet. Inwieweit chronischer Schmerz diese Funktion behindert ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings wird vermutet, dass eine verminderte Neurogenese einer der Gründe für den Verlust von Volumen im Hippocampus sein könnte (Fasick et al., 2015).

¹ Brodmann Areale sind in Felder eingeteilte Areale der Großhirnrinde, die sich funktionell und im histologischen Aufbau unterscheiden (Trepel, 2015).

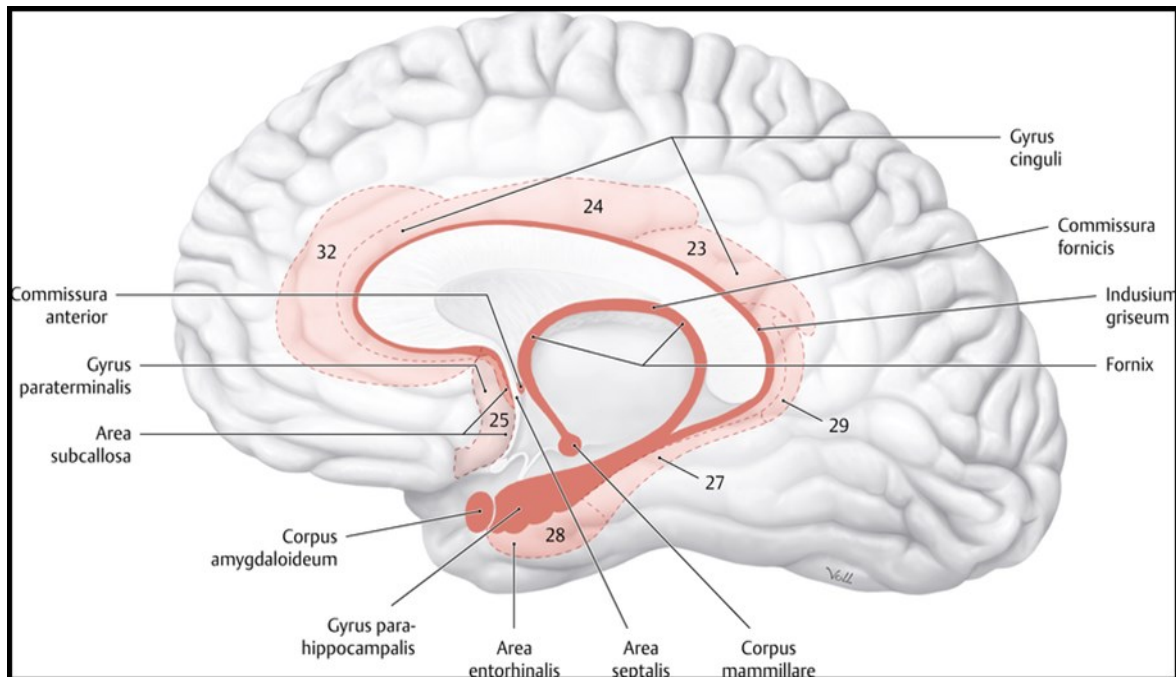


Abbildung 2: Das limbische System. Nach Schulte, Schumacher & Schünke, 2015, mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.

Neben den genannten strukturellen Änderungen zeigen sich bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen in Studien, mittels bildgebender Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie, abnorme neuronale Aktivitätsmuster. So kommt es etwa zu einer abnormen Steigerung der Aktivität im limbischen System (Boakye et al., 2016, Doan, Manders & Wang, 2015, Narasimhan, Campbell, 2010).

Bemerkenswerterweise entsprechen die Veränderungen, die bei Personen mit chronischen Schmerzen auftreten häufig jenen, die auch bei PatientInnen mit Depressionen zu finden sind:

Depressionen sind häufig mit Atrophien der Amygdala und des Hippocampus sowie des PFC und des ACC assoziiert. Darüber hinaus wird auch bei depressiven Patienten eine stark gesteigerte Aktivität des limbischen Systems beobachtet. Diese gesteigerte Aktivität im limbischen System könnte auf die verminderte Aktivität des PFC zurückzuführen sein, da es dadurch zu einer Reduktion hemmender Reize kommt (Doan, Manders & Wang, 2015, Boakye et al., 2016, Narasimhan, Campbell, 2010).

3.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Rolle der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) bei Depressionen ist schon länger gut beschrieben (Chirita et al., 2015). Wird im Hypothalamus CRH ausgeschüttet, stimuliert dies die Freisetzung von ACTH aus dem Vorderlappen der Hypophyse. ACTH wiederum stimuliert in den Nebennierenrinden die Bildung und Ausschüttung von Cortisol (Behrends, Bischofberger & Deutzmann, 2010).

Während Cortisol normalerweise hemmend auf die Freisetzung von CRH und ACTH einwirkt, ist diese Regulation bei depressiven Personen oft gestört.

Abbildung 3 zeigt den Regelkreislauf der HPA-Achse.

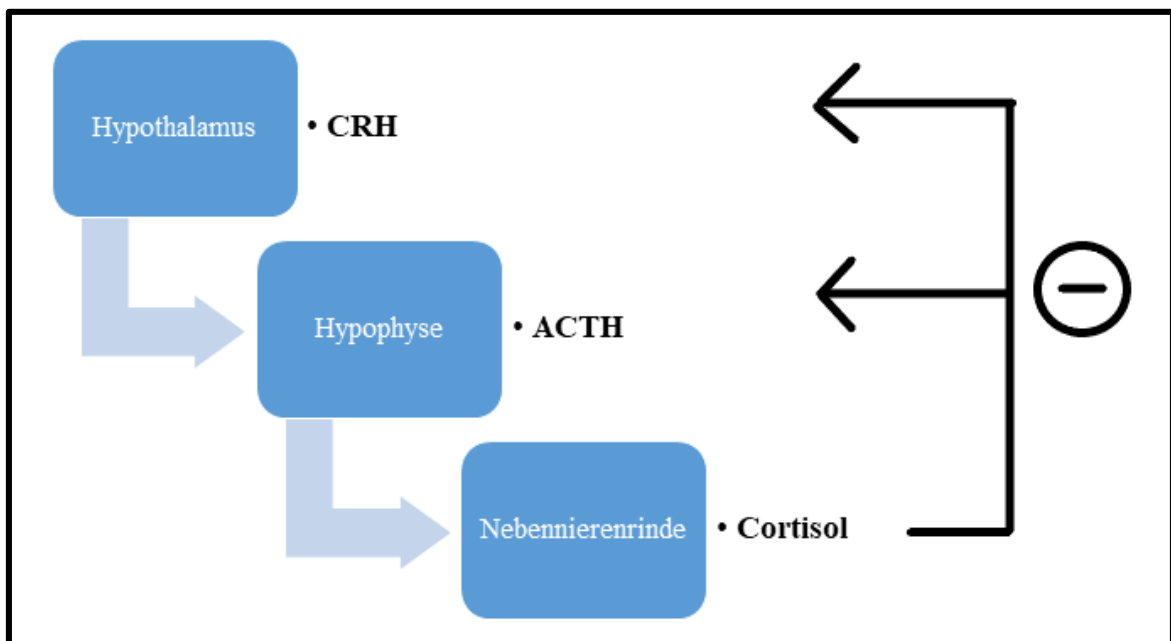


Abbildung 3: Regelkreislauf der HPA-Achse (Behrends, Bischofberger & Deutzmann, 2010).

Die HPA-Achse spielt möglicherweise auch in der Pathogenese des chronischen Schmerzes eine Rolle.

Eine Studie von Galli et al. 2009 untersuchte die Dysregulation der HPA Achse bei 20 PatientInnen mit Gesichtsschmerz im Rahmen einer kranio-mandibulären Dysfunktion. Die gemessenen Cortisolspiegel vor Dexamethason-Gabe waren dabei normal und unterschieden sich nicht von der Referenzgruppe mit 20 gesunden Personen. Nach Gabe von Dexamethason zeigten sich jedoch signifikant geringere Spiegel an Cortisol. Ein Ergebnis, dass auf eine Dysregulation des HPA-Regelkreislaufs im Sinne eines verstärkten Feedbackmechanismus hinweist (Galli et al., 2009).

Galli et al. 2009 fanden zwar vor Applikation von Dexamethason normale Serumspiegel von Cortisol. Es gibt jedoch auch Belege dafür, dass chronische Schmerzen mit erhöhten Cortisolspiegeln einhergehen können (Boakye et al., 2016).

3.3 Brain-derived-neurotrophic-factor BDNF

Der Wachstumsfaktor BDNF ist ein Neurotrophin und wirkt wachstumsfördernd sowohl im PNS als auch im ZNS. Sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss an BDNF in verschiedenen Arealen des ZNS dürfte in die Pathogenese von chronischen Schmerzen involviert sein (Fasick et al., 2015).

In einem Versuch an Ratten konnte beobachtet werden, dass die Freisetzung von BDNF zu einer verstärkten Erregbarkeit von Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks führt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass BDNF über diesen Mechanismus vermutlich zur zentralen Sensitivierung – die in der Einleitung besprochen wurde – beiträgt (Lu et al., 2009).

Dazu passt die Erkenntnis, dass die Genexpression von BDNF in Tiermodellen zu chronischem Schmerz im Rückenmark verstärkt ist (Boakye et al., 2016).

Während chronische Schmerzen auf der Ebene des Rückenmarks mit einem Überschuss an BDNF assoziiert sind, scheint es im Hippocampus zu einer gegenteiligen Veränderung zu kommen, dort konnte eine verminderte Genexpression von BDNF nachgewiesen werden (Fasick et al., 2015).

Eine verminderte Genexpression von BDNF findet sich auch in Tiermodellen zu Depression. Es gibt auch Hinweise darauf, dass eine Therapie mit Antidepressiva förderlich auf die Expression von BDNF im Hippocampus wirken könnte (Boakye et al., 2016).

3.4 Entzündungsprozesse

Erhöhte Konzentrationen der proinflammatorischen Mediatoren TNF α (Tumornekrosefaktor α) und IL-6 (Interleukin 6) im Plasma sind sowohl mit Depression als auch mit chronischen Schmerzen assoziiert. In Patienten mit Depression konnten erhöhte IL-6 Spiegel mit vermehrten schmerzhaften Symptomen in Verbindung gebracht werden (Burke, Finn & Roche, 2015, Euteneuer et al., 2011).

Entzündungsmediatoren stehen auch mit dem ZNS in Verbindung, dies wird als immune-to-brain-signalling bezeichnet. Inwieweit über solche Wege Zytokine Einfluss auf die pathophysiologischen Prozesse im Rahmen von Schmerz und Depression im Gehirn haben ist bei weitem noch nicht vollständig verstanden (Burke, Finn & Roche, 2015).

3.5 Neurotransmitter

Die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin spielen nicht nur in der Pathogenese der Depression eine tragende Rolle, sie haben auch großen Einfluss auf die Verarbeitung von Schmerzreizen. Noradrenalin hat einen hemmenden Einfluss auf die Weiterleitung von Schmerzreizen im Rückenmark. Serotonin hingegen kann sowohl hemmend als auch stimulierend auf die

Schmerzverarbeitung wirken, diese unterschiedlichen Aspekte werden über verschiedene Typen von Serotoninrezeptoren vermittelt (Benson et al., 2015).

Auch in den Transmittersystemen von GABA und Glutamat finden sich Veränderungen, die mit Depression in Zusammenhang stehen. Insgesamt scheint es dabei zu einer Hypofunktion des GABAergen- und einer Überfunktion des Glutamatergen- Transmittersystems zu kommen. (Benson et al., 2015)

Eine Hypofunktion des GABAergen Systems könnte über verminderte Inhibition von Schmerzreizen auch an der Pathogenese von chronischem Schmerz beteiligt sein. (Benson et al., 2015)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es für die starke klinische Assoziation von Schmerz und Depression neurobiologische Korrelate auf verschiedenen Ebenen gibt, über die Tabelle 1 nochmals eine Übersicht bietet.

	Chronische Schmerzen	Depression
Zytokine	↑	↑
HPA- Achse	-	↑
BDNF	↓ Hippocampus ↑ Rückenmark	↓ Hippocampus
GABA	↓	↓
Glutamat	-	↑
Limbisches System	↑ neuronale Aktivität	↑ neuronale Aktivität
Hippocampus	Atrophie	Atrophie

Tabelle 1: Neurobiologische Gemeinsamkeiten von Depression und chronischen Schmerzen. (Fasick et al., 2015, Boakye et al., 2016, Benson et al., 2015, Doan, Manders & Wang, 2015)

4 Chronische Schmerzen und Depression als Komorbidität

4.1 Prävalenz

Die Prävalenz der Depression liegt bei etwa 4,4% weltweit (World Health Organization, 2017). Chronische Schmerzen treten mit einer Häufigkeit von bis zu 25% auf (Goldberg, McGee, 2011).

Liegt eine Depression vor, steigt die Prävalenz von chronischem Schmerz, dasselbe gilt auch umgekehrt. Die genauen Zahlen dafür variieren in der verfügbaren Literatur allerdings stark (Bair et al., 2003).

Die Prävalenz von chronischen Schmerzen bei PatientInnen mit Depression

Bair et al. 2003 untersuchten in einem Review die Prävalenz von Schmerzen bei PatientInnen mit Depressionen und fanden in 14 Studien Zahlen zwischen 15-100 Prozent. Ein Grund für diese Unterschiede könnte sein, dass sowohl Schmerz als auch Depression in den von Bair et al. untersuchten Studien sehr unterschiedlich definiert wurden. Manche der Studien erhoben generell schmerzhaft Symptome, eine Studie befasste sich mit Kopfschmerz und eine weitere bezog sich auf chronische Schmerzen über eine Dauer von mindestens 3 Monaten. Noch dazu sind einige dieser Studien sehr klein, so stammt die Angabe von einer Prävalenz von 100% aus einer Studie mit nur 16 Teilnehmern (Bair et al., 2003).

Im Durchschnitt gaben Bair et al. 2003 eine Prävalenz von 65% für schmerzhaft Symptome bei PatientInnen mit Depression an, eine Zahl die mit einigen neueren Studien einigermaßen korreliert.

Beispielsweise analysierten Arnow et al. 2006 die Daten von 5808 Personen im Alter von 21-75. Die Teilnehmer wurden aus PatientInnen eines

Primärversorgungszentrums rekrutiert und die Daten mittels Fragebögen erhoben.

Bei Personen ohne Depression lag die Prävalenz von chronischen Schmerzen bei 43,5%. In der Gruppe der Personen mit schwerer Depression lag die Prävalenz von chronischen Schmerzen bereits bei 66% (Arnow et al., 2006).

Ein vergleichbares Ergebnis findet sich in einer Studie aus China, die eine Häufigkeit von chronischen Schmerzen bei PatientInnen mit Depression von 64,2% ermittelte (Chen et al., 2012). Im Vergleich dazu lag die Prävalenz bei PatientInnen ohne Depression bei 34%.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse von vier Studien zusammen.

Studie	Teilnehmer	Studiensetting	Schmerzen bei Pat. mit Depression %
Arnow et al. 2006	5808	Primärversorgung	66%
Chen et al. 2012	2469	Primärversorgung	64,2%
Demyttenaere et al.	21425	Repräsentativer Querschnitt	50%
Ohayon et al. 2003	18980	Repräsentativer Querschnitt	43,4%

Tabelle 2: Prävalenz von Schmerz bei Personen mit Depression

Auch in dieser Auswahl an Studien sind Unterschiede erkennbar. Diese lassen sich vermutlich auf das Studiensetting zurückführen. Während die Arbeiten von Arnow et al. 2006 und Chen et al. 2012 PatientInnen von Primärversorgungszentren untersuchten, bezogen die Studien von Demyttenaere et al. 2006 und Ohayon et al. 2003 ihre Daten aus einem repräsentativen Querschnitt der Gesamtbevölkerung.

Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass in der Arbeit von Demyttenaere et al. 2006 die Häufigkeit von schmerzhaften Symptomen erhoben wurde, während die drei anderen Studien die Häufigkeit von chronischen Schmerzen untersuchten. (Demyttenaere et al., 2006, Ohayon, Schatzberg, 2003)

Die Prävalenz von Depressionen bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen

Für die Häufigkeit von Depressionen bei PatientInnen, die an chronischen Schmerzen leiden, gilt Ähnliches wie im vorherigen Abschnitt. Auch hier variieren die Angaben aus den bereits genannten Gründen stark.

Bair et al. 2003 fanden diesbezüglich Zahlen zwischen 5-85%. In der oben erwähnten Studie von Arnow et al. 2006 wird die Prävalenz von Depression bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen mit 10,4% angegeben, im Vergleich zu einer Prävalenz von 4,5% bei Personen ohne chronische Schmerzen.

4.2 Schmerz als Risikofaktor für Depressionen

Die Frage ob Schmerz ein Risikofaktor für die Entwicklung von Depressionen ist, ist für die Klinik durchaus von großer Bedeutung, da solche Erkenntnisse in der Prävention von depressiven Erkrankungen helfen können.

Gerrits et al. 2014 analysierten die Daten von 614 PatientInnen, die zum Startzeitpunkt der Studie an keiner depressiven Symptomatik litten und auch keine Krankengeschichte mit depressiven Erkrankungen aufwiesen. Nach zwei- bzw. vier Jahren wurden diese PatientInnen wieder evaluiert.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Schmerz - insbesondere Gelenkschmerz und multifokaler Schmerz - das Risiko für ein Neuauftreten depressiver Erkrankungen erhöht (Gerrits et al., 2014).

Dass dieser Zusammenhang für Gelenksschmerzen stärker ist, als das bei anderen Schmerztypen der Fall ist, liegt unter Umständen daran, dass Gelenksschmerzen oft mit körperlichen Beeinträchtigungen assoziiert sein können.

Während sich in die verfügbare Literatur einig scheint, dass Schmerz ein Risikofaktor für das Neuauftreten depressiver Erkrankungen ist, (Hilderink et al., 2012, Gerrits et al., 2012), scheint die Studienlage für die umgekehrte Fragestellung, ob Depression einen Risikofaktor für das Auftreten chronischer Schmerzen darstellt, weit weniger eindeutig (Gerrits et al., 2012).

4.3 Der Teufelskreis von Depression und Schmerz

Leiden Personen mit depressiver Erkrankung zusätzlich an schmerzhaften Symptomen ist dies häufig mit einer Verstärkung der depressiven Symptomatik assoziiert (Bair et al., 2003). Umgekehrt steht eine komorbide Depression bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen mit höherer Schmerzintensität in Zusammenhang (de Heer et al., 2014). Damit beeinflussen sich beide Krankheitsbilder also gegenseitig negativ, was einen Teufelskreis zur Folge hat, der die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinflussen kann.

Liegen beide Erkrankungen als Komorbidität vor, ist die Lebensqualität häufig niedriger, als dies der Fall ist, solange nur eine dieser beiden Erkrankungen vorliegt (Arnow et al., 2006).

4.4 Diagnose von Depression bei SchmerzpatientInnen

Die Diagnostik von Depressionen bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen kann schwierig sein, da einige der Symptome grundsätzlich auf beide Erkrankungen zurückgeführt werden können. Die Abgrenzung zwischen schmerzbedingt und depressiv ist dabei oft nur schwer möglich.

Gerade somatische Symptome wie Müdigkeit, Konzentrations- oder Schlafstörungen können zu den Symptomen einer Depression gehören, aber genauso gut durch die Schmerzsymptomatik verursacht werden (Knaster et al., 2016).

Da die Prävalenz von Depressionen bei PatientInnen mit chronischen Schmerzen um einiges höher als in der Normalbevölkerung ist, und Schmerz ein Risikofaktor für das Auftreten einer Depression ist, liegt der Schluss nahe, dass ein Screening nach depressiven Erkrankungen bei SchmerzpatientInnen durchaus sinnvoll sein könnte (Wong et al., 2011).

Eine Möglichkeit dafür wäre die Verwendung von Tests wie dem Major depression inventory (MDI) oder dem Beck Depressions-Inventar (BDI) (Wong et al., 2011, Amris et al., 2016). Beide dieser Testverfahren bestehen aus einem Fragebogen der von den Betroffenen selbst ausgefüllt wird. Der MDI richtet sich nach den Diagnosekriterien für Depression nach ICD-10 und besteht aus 10 Kategorien (Amris et al., 2016).

Have you felt low in spirits or sad?					
All The Time	Most Of The Time	Slightly More Than Half The Time	Slightly Less Than Half The Time	Some Of The Time	At No Time
5	4	3	2	1	0
Have you lost interest in your daily activities?					
All The Time	Most Of The Time	Slightly More Than Half The Time	Slightly Less Than Half The Time	Some Of The Time	At No Time
5	4	3	2	1	0

Tabelle 3: Auszug aus dem MDI (Psychology tools, 2019)

- | |
|---|
| <p>0 Ich bin nicht traurig.</p> <p>1 Ich bin traurig.</p> <p>2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.</p> <p>3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.</p> |
| <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager.</p> <p>1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.</p> <p>2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> |

Tabelle 4: Auszug aus dem BDI (Beck Depressions Inventar, 2019)

Der BDI wurde ursprünglich zur Erhebung des Schweregrads depressiver Symptome bei solchen PatientInnen entwickelt, bei denen die Diagnose bereits gestellt ist (Knaster et al., 2016).

Zu insgesamt 21 Kategorien - wie beispielsweise Traurigkeit - wählt der oder die PatientIn eine von vier Antwortmöglichkeiten die mit Punkten bewertet werden.

Probleme in der Verwendung solcher Tests bestehen darin, dass Personen die an chronischen Schmerzen leiden durch die somatischen Kategorien relevante Punkteanzahlen erreichen, obwohl diese Beschwerden auch nur schmerzbedingt verursacht sein könnten.

Ein Weglassen aller somatischer Kategorien könnte aber wiederum dazu führen, dass die Sensitivität für die Diagnose von Depressionen sinkt. (Amris et al., 2016)

5 Antidepressiva in der Schmerztherapie

5.1 Antidepressiva

Es ist nicht Ziel dieses Kapitels, die Antidepressive Pharmakotherapie in ihrer Gesamtheit abzubilden, sondern vielmehr den speziellen Einsatz von Antidepressiva in der Therapie chronischer Schmerzen zu beleuchten. Im Folgendem werden daher die pharmakologischen Grundlagen nur kurz zusammengefasst um ein besseres Verständnis zu ermöglichen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird angenommen, dass ein Mangel an den Neurotransmittern Serotonin und Noradrenalin im ZNS zur Entstehung depressiver Erkrankungen beiträgt. Antidepressiva sind Wirkstoffe, die die Konzentration von Serotonin und /oder Noradrenalin im Synaptischen Spalt erhöhen (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012).

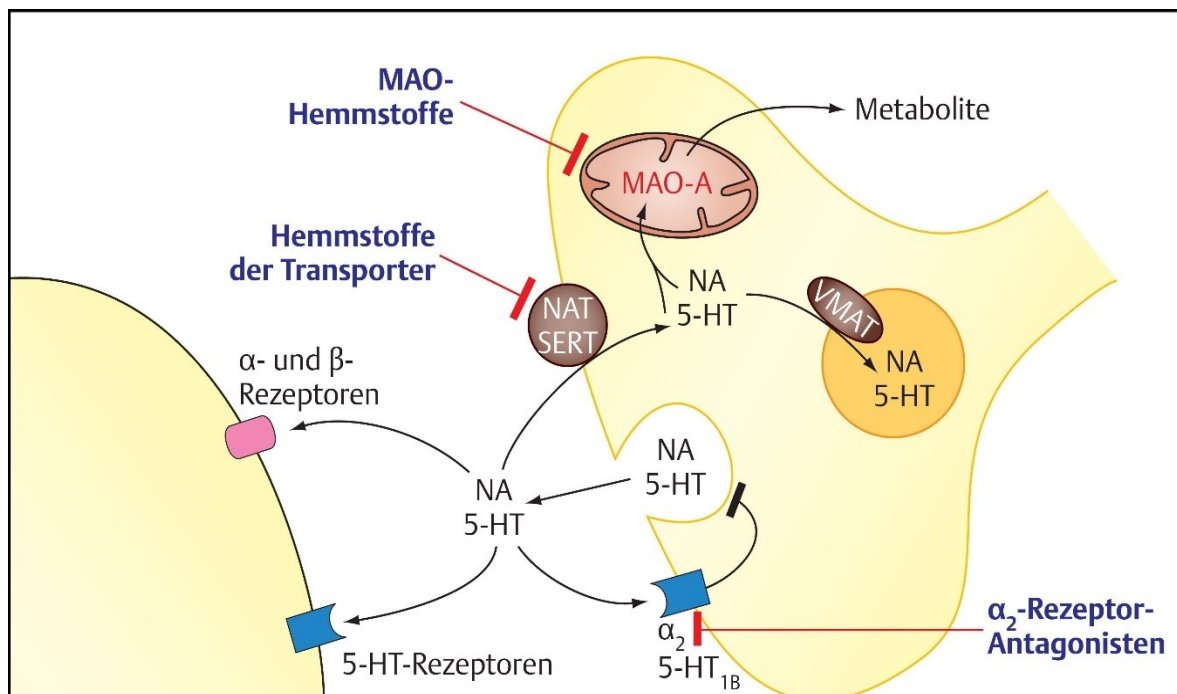


Abbildung 4: Wirkmechanismen von Antidepressiva. MAO- Monoaminoxidase; NAT- Noradrenalintransporter; SERT- Serotonintransporter; NA- Noradrenalin; 5-HT- Serotonin. Abbildung nach (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016), Mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.

Die meisten Antidepressiva erreichen dies durch eine Blockade der Serotonin- bzw. Noradrenalin Transporter an der Präsynapse, dadurch wird die Wiederaufnahme dieser Transmitter gehemmt und es verbleibt mehr davon im synaptischen Spalt.

Einige Antidepressiva erreichen diesen Effekt durch eine Hemmung der Monoaminoxidase, ein Enzym, das für den Abbau monoaminerger Transmitter verantwortlich ist. (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012)

In Abbildung 4 sind diese Angriffspunkte an der neuronalen Synapse dargestellt.

Trizyklische Antidepressiva/TCA

Trizyklische Antidepressiva bilden die älteste antidepressive Wirkstoffgruppe, und sind Hemmer der präsynaptischen Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, erhöhen also deren Konzentration im synaptischen Spalt. Darüber hinaus wirken sie jedoch auch als Antagonisten an Muskarinrezeptoren, α 1- und α 2-Rezeptoren, H1- und 5HT2-Rezeptoren² sowie Natrium Kanälen (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012). Tatsächlich unterscheiden sich die einzelnen Wirkstoffe dieser Gruppe bezüglich ihrer Affinitäten zu den oben genannten Rezeptoren bzw. Transportern so stark, dass man sie heute vermutlich anders klassifizieren würde. Während der antidepressive Effekt der einzelnen Trizyklika ähnlich ausgeprägt ist, sind die Unterschiede hinsichtlich Antrieb und Sedation sehr deutlich. Eine hohe Affinität zu H1 Rezeptoren wirkt sedierend während die Hemmung der Noradrenalin Wiederaufnahme antriebssteigernd und aktivierend wirkt (Gillman, 2007).

² **H1 Rezeptoren** gehören zu den Histaminrezeptoren, von denen es insgesamt 4 Typen gibt. H1 Rezeptoren spielen eine große Rolle bei allergischen Reaktionen, wirken kontraktile auf die Bronchialmuskulatur und kommen auch im ZNS vor, wo Histamin über H1 Rezeptoren unter anderem auf Funktionen wie Wachheit Einfluss nimmt.

5HT2 Rezeptoren gehören zur Gruppe der 5HT Rezeptoren, meist G-Protein gekoppelte Serotoninrezeptoren, die sowohl im ZNS als auch im PNS vorkommen und für eine Reihe neuronaler Funktionen wie zum Beispiel Stimmung und Gedächtnis wichtig sind.

Muskarinrezeptoren sind Rezeptoren für den Transmitter Acetylcholin und vermitteln die parasymphatische postganglionäre Signalübertragung.

Adrenozeptoren (α 1, α 2, β 1-3) vermitteln die Wirkung von Katecholaminen, vor allem Noradrenalin. Während α 1 Rezeptoren für die Kontraktion glatter Muskulatur zuständig sind, wird über α 2 Rezeptoren unter anderem die Selbsthemmung der Noradrenalinfreisetzung an der Präsynapse reguliert (Behrends, Bischofberger & Deutzmann, 2010).

Das breite Wirkspektrum der Trizyklika bedingt ebenfalls einige – zum Teil schwerwiegende- Nebenwirkungen, wie zum Beispiel anticholinerge Effekte, Sedierung, Herzrhythmusstörungen oder orthostatische Dysregulation.

Aus diesem Grund sind Trizyklische Antidepressiva in der Therapie von Depressiven Störungen meist nicht mehr die erste Wahl und werden vorwiegend bei schweren Depressionen oder Versagen anderer Therapiemöglichkeiten angewandt (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012, Gillman, 2007).

Wirkstoffe: Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin u.a

Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren/ SSRI

SSRIs sind Wiederaufnahme Hemmer von Serotonin und wirken kaum an anderen Rezeptoren. Aufgrund der selektiven Wirkung haben SSRIs eine größere therapeutische Breite und sind in der Behandlung von Depressiven Störungen häufig Mittel der 1. Wahl. Sie wirken antidepressiv, antriebssteigernd, und haben zwar nicht unbedingt weniger Nebenwirkungen als Trizyklische Antidepressiva, allerdings sind diese weniger gravierend, darunter z.B. Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen und Schlafstörungen (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012).

Wirkstoffe: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin u.a.

Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren/ SNRI

SNRIs hemmen –wie auch die Trizyklischen Antidepressiva- die präsynaptische Wiederaufnahme von sowohl Serotonin als auch Noradrenalin. Im Gegensatz zu den Trizyklischen Antidepressiva haben sie jedoch keine wesentliche Affinität zu adrenergen-, cholinergen- oder histaminergen Rezeptoren (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012).

Wirkstoffe: Venlafloxin, Duloxetin

Noradrenalin Reuptake Inhibitoren/NARI

Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer wie der Wirkstoff Reboxetin werden nur mehr eingeschränkt für die Therapie der Depression empfohlen, da aufgrund einiger Studienergebnisse die antidepressive Wirksamkeit in Frage gestellt werden musste. Eyding et al. kamen in einer Metaanalyse über 13 klinische Studien zu dem Schluss, dass eine Therapie mit Reboxetin einer Placebogabe nicht überlegen war (Eyding et al., 2010).

Monoaminoxidase Hemmer /MAO-Hemmer

MAO-Hemmer wirken über eine Blockade der Monoaminoxidase, ein Enzym das für den Abbau von Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin verantwortlich ist, und erreichen somit eine vermehrte Verfügbarkeit dieser Transmitter. Die obengenannten Transmitter sind nicht die einzigen Stoffe, die über Monoaminoxidasen abgebaut werden, weswegen die Anwendung vor allem von irreversiblen Blockern problematisch ist. Tyramin, das in einigen Nahrungsmitteln enthalten ist, wird ebenfalls über Monoaminoxidasen verstoffwechselt und die Gabe irreversibler Blocker würde eine Tyraminarme Diät erfordern. Aus diesem Grund spielen irreversible Blocker in der Antidepressiven Therapie nur eine verschwindende Rolle. Reversible MAO-Hemmer wie Moclobemid sind diesbezüglich unkomplizierter und dementsprechend häufiger im Einsatz. Obgleich MAO-Hemmer in der antidepressiven Therapie eine wichtige Rolle spielen, gibt es zu deren Einsatz in der Schmerztherapie jedoch kaum relevante Daten, weshalb sie in der Schmerztherapie nicht verwendet werden und in diesem Kapitel auch keine weitere Erwähnung finden (Freissmuth, Offermans & Böhm, 2012, Mika et al., 2013).

5.2 Antidepressiva in der Therapie chronischer Schmerzen

Bei der Verwendung von Antidepressiva in der Therapie chronischer Schmerzen kommen mehrere Mechanismen zutage. Wie bereits in den vorherigen Kapiteln ausführlich erläutert, bestehen starke Zusammenhänge zwischen Schmerz und Depression. Liegen Depression und chronischer Schmerz als Komorbidität vor, ist dies oft mit vermehrter Beeinträchtigung assoziiert (Bair et al., 2003).

Somit liegt der Schluss nahe, dass die Diagnose und entsprechende Therapie einer Depression bei Schmerzpatienten nicht nur für die Besserung der depressiven Symptomatik von großer Bedeutung ist, sondern über antidepressive Wirkmechanismen auch eine Reduktion der Schmerzsymptomatik möglich ist (Janakiraman, Hamilton & Wan, 2016).

Allerdings beschränkt sich der Einsatz von Antidepressiva bei Schmerzpatienten nicht nur auf die Behandlung von komorbiden Depressionen oder möglichen psychischen Ursachen einer Schmerzsymptomatik. So haben sich Antidepressiva in der Therapie chronischer Schmerzen auch bei solchen Patienten als effektiv erwiesen, die keine depressive Symptomatik aufwiesen. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die analgetische Wirkung bereits einige Tage nach Einnahme auftritt, während die antidepressive Wirkung der meisten Antidepressiva typischerweise erst mit einer Verzögerung von etwa 2 Wochen zu beobachten ist (Obata, 2017).

Diese Faktoren lassen vermuten, dass die analgetische Wirkung von Antidepressiva zumindest zum Teil auf Mechanismen beruht, die unabhängig von deren antidepressiver Wirkung sind. Ein weiteres Argument für diese Hypothese ist die Tatsache, dass für eine analgetische Wirkung üblicherweise niedrigere Dosen ausreichen als das für eine antidepressive Therapie notwendig wäre (Obata, 2017).

Während für die Therapie einer begleitend vorliegenden Depression grundsätzlich alle üblichen Gruppen von Antidepressiva in Frage kommen, zeigen sich jedoch beim Einsatz derselben als Schmerzmittel großen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffklassen bezüglich ihrer analgetischen Potenz (Janakiraman, Hamilton & Wan, 2016).

Bei Trizyklischen Antidepressiva liegt die Number needed to Treat (NNT)² - um bei Patienten eine Schmerzreduktion von 50% zu erreichen - bei polyneuropathischen Schmerzen zwischen 2 und 3. TCA die gleichermaßen auf den Noradrenalin- und Serotonin-Stoffwechsel wirken wie z.B. Amitryptilin haben eine NNT von 2,1 in der Behandlung der Polyneuropathie. TCA wie Nortryptilin, die vorrangig den Noradrenalin Stoffwechsel beeinflussen, weisen eine geringfügig höhere NNT von 2,5 auf (Obata, 2017).

SNRI die zwar sowohl die Noradrenalin- als auch die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, im Gegensatz zu TCA aber an keinen weiteren Rezeptoren wirken, haben sich bei neuropathischen Schmerzen etwas weniger effektiv gezeigt als TCA (Obata, 2017).

Selektive Antidepressiva wie SSRI zeigten in einigen Studien zwar eine geringe positive analgetische Wirkung im Vergleich zu einer Placebo-Gabe, allerdings sind sie weit weniger wirksam als unselektive Antidepressiva. Für SSRI gilt zum Beispiel eine NNT von 6,8 in der Therapie der Polyneuropathie (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010).

In der Tabelle 2 werden die Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva anhand der NNT für die Therapie neuropathischer Schmerzen dargestellt. (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010)

Diese Ergebnisse zeigen, dass solche Wirkstoffe die auf beide Transmittersysteme wirken, eine stärkere Antinozizeptive Eigenschaft aufweisen als solche, deren Wirkung sich auf einen Transmitter beschränkt. Antidepressiva die auf beide Transmittersysteme wirken, werden als duale Antidepressiva bezeichnet, darunter fallen also sowohl Trizyklika als auch SNRI (Brinkers, Petz & Hoffmeyer. 2010).

Wirkstoffklasse	Substanz	Indikation	NNT
SSRI	Citalopram	Polyneuropathie	6,8
	Fluoxetin		
	Paroxetin		
TCA	Imipramin	Polyneuropathie	2,1 -2,4
	Doxepin	Postzosterneuropathie	2,5
	Amitriptylin		
	Amitryptilinoxid		
TCA	Nortryptilin	Polyneuropathie	2,5
	Desipramin	Postzosterneuropathie	3,1
SNRI	Venlafloxin	Polyneuropathie	3,1
SNRI	Duloxetin	Polyneuropathie	5,5

Tabelle 5: Wirksamkeit von Antidepressiva in der Therapie neuropathischer Schmerzen³ (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010)

Auch hier lassen sich noch Unterschiede erkennen. Trizyklische Antidepressiva, die neben der Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin noch auf eine Vielzahl anderer Rezeptoren wirken, haben die besseren analgetischen Eigenschaften als SNRI, deren Wirkspektrum weniger breit ist. Es scheint also so, als ob die breite Wirkung auf eine Vielzahl von Transportern bzw. Rezeptoren für die Schmerztherapie von Vorteil ist.

³ Die Number needed to treat (NNT) ist ein statistisches Maß für die Wirksamkeit einer Behandlung. Sie gibt die Anzahl der Patienten an, die mit einem Wirkstoff oder einer Methode behandelt werden müssen, um einmal den erwünschten Effekt zu erhalten. In diesem Fall bezieht sich die NNT auf eine Schmerzreduktion von mindestens 50%.

Obwohl genau dies in der Praxis auch Probleme verursachen kann, da damit auch ein schwierigeres Spektrum an Nebenwirkungen verbunden ist (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010).

Analgetische Wirkmechanismen

Die Wirkmechanismen hinter der analgetischen Potenz von Antidepressiven Wirkstoffen sind noch nicht vollständig geklärt.

Ein wichtiger Faktor, von dem angenommen wird, dass er die analgetische Wirkung zum Teil begründet, ist die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin. Durch die höhere intrazelluläre Konzentration von Noradrenalin kommt es auch zur vermehrten Aktivierung von α_2 Rezeptoren im Rückenmark. Wie bereits im Einleitenden Kapitel über Schmerz erklärt, gelangen Schmerzreize aus der Peripherie über primär sensorische Neurone ins Hinterhorn des Rückenmarks, erregen dort Hinterhornneurone und gelangen ins Großhirn wo die Verarbeitung von solchen Schmerzreizen erfolgt. Im Rückenmark werden diese Nozizeptiven Reize jedoch durch eine Vielzahl an Mechanismen moduliert, von denen manche hemmend, andere verstärkend auf die Weiterleitung ins ZNS wirken. Über α_2 adrenerge Rezeptoren ist schon länger bekannt, dass sie in diesem System von Reizmodulation im Rückenmark eine wichtige Rolle spielen und hemmend auf Schmerzreize einwirken können (Millan, 2002). Diesen Effekt gibt es in geringerem Ausmaß auch bei nozizeptiven Schmerzen. Bei Schmerzen neuropathischer Genese jedoch ändert sich die Funktion der α_2 Rezeptoren durch den Einfluss von BDNF (Brain derived neurotrophic Factor), der bei Nervenläsionen verstärkt ausgeschüttet wird, was dazu führt, dass die α_2 -Rezeptor vermittelte analgetische Wirkung bei solchen Schmerzen erheblich stärker ausgeprägt ist. In Studien an Ratten konnte gezeigt werden, dass die intrathekale Applikation von α_2 Rezeptor-Agonisten einen antinozizeptiven Effekt bewirkt (Obata, 2017).

Neben der Aktivierung von α_2 Rezeptoren im Rückenmark, könnte auch die Aktivierung absteigender inhibierender Bahnen noradrenerger Neurone im Locus coeruleus eine Rolle spielen. Der Locus coeruleus ist ein Kern der vor allem aus noradrenergen Neuronen besteht, die in viele Teile des zentralen Nervensystems projizieren und eine große Rolle für verschiedene Funktionen wie Schlaf, Wachheit, Aufmerksamkeit und Stress spielen. Von dort aus deszendierende Bahnen haben eine inhibitorische Wirkung auf die Modulation von Schmerzreizen (Obata, 2017).

Serotonin scheint für die analgetische Wirkung von Antidepressiva eine weniger große Rolle zu spielen als Noradrenalin, was sich unter anderem daran zeigt, dass SSRI nur eine sehr geringe analgetische Potenz besitzen. Wenn man allerdings in Betracht zieht, dass duale Antidepressiva besser wirken als solche die hauptsächlich den Noradrenalinstoffwechsel beeinflussen, muss man davon ausgehen, dass auch Serotonin eine relevante Hilfsfunktion für die Schmerzhemmung übernimmt, auch wenn die Mechanismen dahinter noch nicht verstanden sind (Obata, 2017) .

Obwohl Antidepressiva eigentlich nicht auf Dopamintransporter wirken, konnte im Rattenmodell beobachtet werden, dass einige Antidepressiva die Dopaminkonzentration im Rückenmark erhöhen, wobei die Mechanismen dahinter noch nicht verstanden sind. Deszendierende dopaminerge Neurone aus dem mesolimbischen System im Hinterhorn des Rückenmarks inhibieren die nozizeptive Transmission. Somit könnten auch dopamin-vermittelte Mechanismen zu den analgetischen Eigenschaften von Antidepressiva beitragen (Obata, 2017).

Abgesehen von den oben genannten, werden auch noch andere Mechanismen als Ursache für die analgetische Wirkung von Antidepressiva diskutiert. Darunter die Wirkung mancher Antidepressiva auf Na-Kanäle. Spannungsabhängige Na-Kanäle regulieren die Erregbarkeit von Neuronen sowohl im ZNS als auch im PNS. Antagonismus an Na-Kanälen hemmt Schmerzsignale (Dharmshaktu, Tayal & Kalra, 2012)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass derzeit davon ausgegangen wird, dass die analgetische Wirkung vor allem auf der Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und der Aktivierung von α_2 Rezeptoren im Rückenmark sowie der Aktivierung deszendierender inhibitorischer Bahnen aus dem Locus coeruleus beruht.

Mehrere weitere Mechanismen werden diskutiert und tragen vermutlich ebenfalls zur schmerzhemmenden Wirkung bei. Das Zusammenspiel vieler Transmitter und Rezeptoren in der Modulation von Schmerzreizen begründet vermutlich auch die Tatsache, dass solche Wirkstoffe am besten analgetisch wirken, die ein sehr breites, unselektives Wirkspektrum aufweisen.

5.3 Einsatzgebiete von Antidepressiva in der Schmerztherapie

Die Effizienz einiger Antidepressiva bei verschiedenen Formen chronischer Schmerzen konnte durch eine Vielzahl an Studien belegt werden. Die beste Datenlage besteht für die Anwendung von trizyklischen Antidepressiva – insbesondere Amitriptylin- bei Schmerzen neuropathischer Genese wie zum Beispiel im Rahmen einer Polyneuropathie oder bei der Postzoster Neuralgie. Weitere Einsatzgebiete bei denen eine ausreichende Studienlage die Verwendung von Antidepressiva untermauert sind chronische Kopfschmerzen, Fibromyalgie, und das Reizdarmsyndrom.

Neuropathische Schmerzen

Neuropathischer Schmerz, der sogenannte Nervenschmerz, entsteht durch Verletzungen oder Erkrankungen die den Nerv selbst schädigen. Typische Beispiele für neuropathische Schmerzen sind zum Beispiel die diabetische Polyneuropathie und die Postzoster Neuralgie.

Die Therapie neuropathischer Schmerzen ist notorisch schwierig und eine komplette Schmerzfreiheit selten zu erreichen. Als Therapieziel wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012) eine Schmerzreduktion von 30-50%, eine Verbesserung der

Schlaf- und Lebensqualität sowie eine Erhaltung der Arbeitsfähigkeit angegeben. Ein Grund für die Schwierigkeiten in Therapie ist, dass Nicht-Opioid Analgetika bei Schmerzen neuropathischer Genese praktisch nicht wirksam sind.

Pharmaka der ersten Wahl sind neben Antikonvulsiva wie Pregabalin und Gabapentin eben Antidepressiva. Trizyklika – vor allem Amitryptilin- haben sich bei der peripheren Polyneuropathie, der Post-zoster Neuropathie, bei partiellen Nervenläsionen und auch bei zentralen Schmerzsyndromen als wirksam erwiesen. Für Duloxetin (SNRI) gibt es vor allem zur Polyneuropathie eine ausreichende Datenlage um eine Verwendung empfehlen zu können (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Opiode können bei Neuropathischen Schmerzen wirksam sein und sind bei sehr starken Schmerzen oder der Notwendigkeit eines schnellen Wirkeintritts indiziert.

Allen diesen pharmakologischen Therapieoptionen ist gemeinsam, dass ein relativ hoher Anteil der Patienten (20-40%) nicht darauf anspricht (sogenannte Non-Responder) oder aber die Therapie aufgrund nicht-tolerierbarer Nebenwirkungen absetzen muss (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Fibromyalgiesyndrom

Fibromyalgie ist ein Schmerzsyndrom, das durch das Auftreten von Schmerzen an mehreren verschiedenen Körperstellen und typischen Druckpunkten gekennzeichnet ist und oft von Schlafstörungen, Müdigkeit und Erschöpfung begleitet wird. Dabei handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, die eben erst nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen gestellt wird (Herold, 2015). Obwohl oft als rein psychosomatisch betrachtet, gibt es durchaus Hinweise auf organische Ursachen, diskutiert werden u.a. Störungen des Transmitterstoffwechsels und der Schmerzverarbeitung, hormonelle Dysregulationen oder Neuroimmunologische Prozesse. Bis jetzt ist die Ätiologie der Fibromyalgie jedoch weitgehend ungeklärt. Kausale Therapie existiert keine, am wirksamsten haben sich multimodale Therapiekonzepte erwiesen, die neben der Pharmakotherapie auch Sport und Physiotherapie, Psychotherapie, Ergotherapie und physikalische Therapien beinhalten. Gerade bei leichten Verlaufsformen sollte der Schwerpunkt der Therapie nicht auf medikamentösen Maßnahmen liegen. Ist eine medikamentöse

Therapie notwendig muss die –meist sehr hohe- Erwartungshaltung der Patienten an das angepasst werden, was medizinisch realistisch möglich ist.

Und zwar eine Schmerzreduktion von etwa 30%. Sowohl Nicht-Opioide Analgetika als auch Opioide sind beim FMS kaum bis gar nicht wirksam und deren Verwendung wird nicht empfohlen. Die beste Evidenz besteht laut den Leitlinien der deutschen Schmerzgesellschaft (Deutsche Schmerzgesellschaft,) für eine Therapie mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitryptilin. Duloxetin – ein SNRI - wird bei komorbider Depression, oder wenn Kontraindikationen gegen Amitryptilin vorliegen, empfohlen. Selektive Antidepressiva wie SSRIs werden zwar für die Schmerzreduktion nicht empfohlen, werden aber bei der Behandlung komorbider Depressionen verwendet (Deutsche Schmerzgesellschaft,).

Chronische Kopfschmerzen

Sowohl bei chronischem Spannungskopfschmerz als auch bei chronischer Migräne haben Antidepressiva ihre Bedeutung in der medikamentösen Rezidivprophylaxe. Neben nicht- medikamentösen Maßnahmen wie Entspannungstraining und Ausdauersport hat sich vor allem Amitryptilin in der Prophylaxe von Kopfschmerz als wirksam erwiesen. Die Studienlage dazu ist nicht gänzlich unumstritten, es gibt einige Studien die keinen Benefit von Antidepressiva verglichen mit Placebogabe sehen. Eine größere Metaanalyse von Jackson et al. die 37 Studien mit einschließt, kommt jedoch zu dem Schluss, dass sich TCA in der Rezidivprophylaxe als wirksam erweisen (Jackson et al., 2010). Auf diese Analyse beziehen sich auch die aktuellen Leitlinien und empfehlen der Einsatz von Amitryptilin als erste Wahl für die Rezidivprophylaxe. Zu anderen Antidepressiva wie Doxepin, Imipramin oder Clomipramin gibt es erheblich weniger Daten weshalb diese nur eingeschränkt empfohlen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2015).

Reizdarmsyndrom/ RDS

Beim Reizdarmsyndrom handelt es sich um eine sehr häufige Erkrankung mit abdominellen Beschwerden wie zum Beispiel Blähungen, Völlegefühl, Diarrhoe oder Obstipation und häufig auch abdominellen Schmerzen. Die Ätiologie ist nicht genau geklärt wobei eine psychosomatische Komponente angenommen wird.

Wie auch beim Fibromyalgiesyndrom handelt es sich beim Reizdarmsyndrom um eine Ausschlussdiagnose die erst dann gestellt wird, wenn keine organischen Veränderungen gefunden werden, die für andere Erkrankungen spezifisch wären. Etwa 50% aller Patienten mit Gastrointestinalen Beschwerden leiden an einem Reizdarmsyndrom (Herold, 2015).

Eine kausale Therapie gibt es keine. Zu den Therapiemöglichkeiten zählen Psychotherapie und diätetische Maßnahmen. Für die medikamentöse Therapie abdomineller Schmerzen im Rahmen eines Reizdarmsyndroms sind herkömmliche Analgetika –sowohl Nicht-Opioide und Opioide- wenig geeignet. Laut AWMF Leitlinie kann für die Schmerztherapie neben Spasmolytika auch der Einsatz von Antidepressiva empfohlen werden (Layer, 2011).

Eine Metaanalyse von Ford et al. 2009 identifizierte 13 randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 789 Teilnehmern, die die Effektivität von verschiedenen Antidepressiva in der Therapie des RDS untersuchten. Die Analyse zeigte ein relatives Risiko von anhaltenden gastrointestinalen Symptomen bei Antidepressiva versus Placebo von 0,66. Für trizyklische Antidepressiva liegt das relative Risiko bei 0,68 und die NNT (für eine Verhinderung der Symptompersistenz) bei 4. Bei SSRI wird das relative Risiko mit 0,62 angegeben und die NNT mit 3,5. (Ford et al., 2009)

In den aktuellen Leitlinien besteht zwar ein Konsens bezüglich der Wirksamkeit von Antidepressiva, jedoch muss Bedacht werden, dass der Einsatz von Medikamenten mit potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen gut überdacht werden muss. Das gilt zwar generell, aber insbesondere natürlich bei Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom, da es sich dabei doch um eine eher harmlose Diagnose handelt (Layer, 2011).

Chronische Rückenschmerzen

Die vorhandene Literatur zum Einsatz von Antidepressiva bei chronischen Rückenschmerzen ist nicht ganz eindeutig. Grundsätzlich lassen sich Rückenschmerzen gut mit Nicht-Opioiden Analgetika und mit Opiaten therapieren, welche auch primär verwendet werden.

Es gibt Studien die eine Wirksamkeit von Antidepressiva feststellen, allerdings auch einige die diese Ergebnisse wieder in Frage stellen. Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 146 Teilnehmern untersuchte die Effektivität von Amitriptylin bei chronischer Lumbalgie. Hinsichtlich der Schmerzintensität konnte keine statistisch signifikante Verbesserung - gemessen an der Vergleichsgruppe - festgestellt werden, allerdings zeigte sich eine Besserung der funktionellen Beeinträchtigung (Urquhart et al., 2018). In den aktuellen AWMF Leitlinien wird derzeit keine Empfehlung für die Verwendung von Antidepressiva abgegeben, es sei denn es liegen komorbide depressive Störungen vor (Bundesärztekammer (BÄK), 2017).

5.4 Dosierung von Antidepressiva in der Schmerztherapie

Die Dosierung von Antidepressiva in der Schmerztherapie entspricht oft nicht der Dosierung die für eine antidepressive Therapie nötig ist, da für eine analgetische Wirkung meist niedrigere Dosen ausreichen. (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010)

Die Tabelle 3 zeigt die Dosierung für die im letzten Abschnitt beschriebenen Indikationen.

Indikation	Wirkstoffe	Startdosis (mg/d)	Maximale Dosis (mg/d)
Neuropathische Schmerzen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012)	TCA:		
	Amitryptilin	10-25	50-75
	Clomipramin	10-25	50-75
	SSNRI:		
	Duloxetin	30	60
Fibromyalgiesyndrom (Deutsche Schmerzgesellschaft, 2017)	TCA:		
	Amitryptilin	10	50
	SSNRIs:		
	Duloxetin		60
Chron. Kopfschmerz Rezidivprophylaxe (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2015)	TCA:		
	Amitryptilin	25	150
	Doxepin	50	150
	Imipramin	30	150
	Clomipramin	75	150

Tabelle 6: Dosierung von Antidepressiva in der Schmerztherapie.

5.5 Antidepressiva in der Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen

Zur Anwendung von Antidepressiva zur Schmerzreduktion im Kindesalter gibt es kaum Daten. Cooper et al. durchforsteten die verfügbare Literatur und fanden 4 kleine Studien mit insgesamt 272 Teilnehmern im Alter zwischen 6 und 18 Jahren. Zwei Studien untersuchten die Wirksamkeit von Amitriptylin versus Placebo, eine die Wirksamkeit von Amitriptylin versus Gabapentin und eine weitere verglich Citalopram mit Placebo. Keine der Studien konnte eine Schmerzreduktion von 30% oder mehr nachweisen. Diese Datenlage reicht nicht aus um eine Aussage zur Effizienz und Sicherheit der Verwendung von Antidepressiva zur Schmerzreduktion bei Kindern machen zu können (Cooper et al., 2017).

6 Diskussion

Diese Arbeit setzte es sich zum Ziel, die Zusammenhänge zwischen chronischen Schmerzen und Depression zu untersuchen.

Zur Ätiopathogenese von Schmerz und Depression fanden sich dazu eine ganze Reihe von Gemeinsamkeiten, die der häufigen Komorbidität dieser beiden Erkrankungen wahrscheinlich zugrunde liegen (Boakye et al. 2016).

In dieser Arbeit nicht behandelt, allerdings durchaus erwähnenswert ist, dass einige der beschriebenen Mechanismen nicht nur in der Pathogenese von Depression und Schmerz eine Rolle spielen. Auch bei Schlafstörungen und Angststörungen finden sich zum Teil ähnliche neurobiologische Muster (Boakye et al. 2016)

Da ist es auch wenig überraschend, dass diese Erkrankungen auch klinisch miteinander assoziiert sind (de Heer et al., 2014, Gerrits et al., 2012).

Das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen diesen Erkrankungen ist dabei nicht nur wichtig um die klinische Assoziation erklären zu können. Weiterführende Forschung in diesem Gebiet ist auch essentiell für die Entwicklung neuer Therapiestrategien.

Die hohe Prävalenz von chronischen Schmerzen bei Patienten mit Depressionen (Arnow et al. 2006), lässt die Überlegung zu, Schmerz als Symptom von Depressionen zu sehen.

In den Kriterien zur Diagnose von Depressionen wie sie nach ICD-10 definiert werden, werden somatische Symptome zwar berücksichtigt, aber chronischer Schmerz wird dabei nicht dezidiert genannt.

Beim Einsatz von Antidepressiva in der Schmerztherapie zeigt sich, dass manche Antidepressiva über analgetische Potenz verfügen. Diese antinozizeptiven Wirkmechanismen scheinen von den antidepressiven Wirkmechanismen unabhängig zu funktionieren und sind noch nicht vollständig geklärt (Obata, 2017).

Dies trifft allerdings nur auf solche Antidepressiva zu, die sowohl auf die Serotonin- als auch die Noradrenalin- Wiederaufnahme hemmen (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010).

Generell besteht die beste Datenlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva in der Schmerztherapie für Trizyklika, insbesondere Amitryptilin. Ein Nachteil der Trizyklischen Antidepressiva liegt darin, dass ihr breites Wirkspektrum – das für die analgetische Potenz von Vorteil zu sein scheint - mit einigen potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergeht (Brinkers, Petz & Hoffmeyer, 2010).

Neben neuropathischen Schmerzen besteht auch für den Einsatz von Antidepressiva in der Therapie der Fibromyalgie und der Prävention von chronischen Kopfschmerzen eine gute Evidenz.

Schlussfolgerungen für die klinische Praxis:

Diese Arbeit beschrieb die starken Zusammenhänge zwischen chronischen Schmerzen und Depressionen, sowohl auf pathophysiologischer- als auch auf klinischer Ebene. Welche Konsequenzen können daraus nun für die klinische Praxis abgeleitet werden?

Der wichtigste Punkt besteht darin, sich im klinischen Alltag der Häufigkeit dieser beiden Erkrankungen als Komorbidität bewusst zu bleiben. Leidet ein Patient/ eine Patientin an chronischen Schmerzen sollte man immer an eine möglicherweise vorhandene, komorbide Depression denken, auch aktiv danach fragen, um gegebenenfalls frühzeitig antidepressive Therapien veranlassen zu können.

Literaturverzeichnis

- Amris, K., Omerovic, E., Danneskiold-Samsoe, B., Bliddal, H. & Waehrens, E.E. 2016, "The validity of self-rating depression scales in patients with chronic widespread pain: a Rasch analysis of the Major Depression Inventory", *Scandinavian journal of rheumatology*, vol. 45, no. 3, pp. 236-246.
- Arnow, B.A., Hunkeler, E.M., Blasey, C.M., Lee, J., Constantino, M.J., Fireman, B., Kraemer, H.C., Dea, R., Robinson, R. & Hayward, C. 2006, "Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care", *Psychosomatic medicine*, vol. 68, no. 2, pp. 262-268.
- Bair, M.J., Robinson, R.L., Katon, W. & Kroenke, K. 2003, "Depression and pain comorbidity: a literature review", *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 20, pp. 2433-2445.
- Baron, R., Koppert, W. & Strumpf, M. (eds) 2013, *Praktische Schmerzmedizin, Interdisziplinäre Diagnostik – Multimodale Therapie*, Springer Verlag, Heidelberg.
- Beck-Depressions-Inventar. Available: <http://deprese.euzona.cz/de-index.php> [2019, 07/10].
- Behrends, J., Bischofberger, J. & Deutzmann, R. (eds) 2010, *Physiologie*, Thieme, Stuttgart.
- Benson, C., Mifflin, K., Kerr, B., Jesudasan, S.J., Dursun, S. & Baker, G. 2015, "Biogenic Amines and the Amino Acids GABA and Glutamate: Relationships with Pain and Depression", *Modern trends in pharmacopsychiatry*, vol. 30, pp. 67-79.
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S. & Krystal, J.H. 2000, "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients", *Biological psychiatry*, vol. 47, no. 4, pp. 351-354.
- Boakye, P.A., Olechowski, C., Rashid, S., Verrier, M.J., Kerr, B., Witmans, M., Baker, G., Joyce, A. & Dick, B.D. 2016, "A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions Between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption", *The Clinical journal of pain*, vol. 32, no. 4, pp. 327-336.
- Brinkers, M., Petz, T. & Hoffmeyer, D. 2010, "The general importance of antidepressants in treatment of patients with chronic pain", *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, vol. 45, no. 11-12, pp. 712-716.

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2017, "Nationale Versorgungs-Leitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung", .
- Burke, N.N., Finn, D.P. & Roche, M. 2015, "Neuroinflammatory Mechanisms Linking Pain and Depression", *Modern trends in pharmacopsychiatry*, vol. 30, pp. 36-50.
- Chen, X., Cheng, H.G., Huang, Y., Liu, Z. & Luo, X. 2012, "Depression symptoms and chronic pain in the community population in Beijing, China", *Psychiatry research*, vol. 200, no. 2-3, pp. 313-317.
- Chirita, A.L., Gheorman, V., Bondari, D. & Rogoveanu, I. 2015, "Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder", *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, vol. 56, no. 2 Suppl, pp. 651-658.
- Cooper, T.E., Heathcote, L.C., Clinch, J., Gold, J.I., Howard, R., Lord, S.M., Schechter, N., Wood, C. & Wiffen, P.J. 2017, "Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and adolescents", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 8, pp. CD012535.
- de Heer, E.W., Gerrits, M.M., Beekman, A.T., Dekker, J., van Marwijk, H.W., de Waal, M.W., Spinhoven, P., Penninx, B.W. & van der Feltz-Cornelis, C.M. 2014, "The association of depression and anxiety with pain: a study from NESDA", *PloS one*, vol. 9, no. 10, pp. e106907.
- Demyttenaere, K., Bonnewyn, A., Bruffaerts, R., Brugha, T., De Graaf, R. & Alonso, J. 2006, "Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking", *Journal of affective disorders*, vol. 92, no. 2-3, pp. 185-193.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015, "Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen", *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, .
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012, "Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen.", *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, .
- Deutsche Schmerzgesellschaft 2017 "Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Available from:
- Dharmshaktu, P., Tayal, V. & Kalra, B.S. 2012, "Efficacy of antidepressants as analgesics: a review", *Journal of clinical pharmacology*, vol. 52, no. 1, pp. 6-17.

- Doan, L., Manders, T. & Wang, J. 2015, "Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression", *Neural plasticity*, vol. 2015, pp. 504691.
- Euteneuer, F., Schwarz, M.J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V. & Rief, W. 2011, "Depression, cytokines and experimental pain: evidence for sex-related association patterns", *Journal of affective disorders*, vol. 131, no. 1-3, pp. 143-149.
- Eyding, D., Lelgemann, M., Grouven, U., Harter, M., Kromp, M., Kaiser, T., Kerekes, M.F., Gerken, M. & Wieseler, B. 2010, "Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 341, pp. c4737.
- Fasick, V., Spengler, R.N., Samankan, S., Nader, N.D. & Ignatowski, T.A. 2015, "The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression", *Neuroscience and biobehavioral reviews*, vol. 53, pp. 139-159.
- Ford, A.C., Talley, N.J., Schoenfeld, P.S., Quigley, E.M. & Moayyedi, P. 2009, "Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis", *Gut*, vol. 58, no. 3, pp. 367-378.
- Freissmuth, M., Offermans, S. & Böhm, S. (eds) 2012, *Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, 1st edn, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Galli, U., Gaab, J., Ettlin, D.A., Ruggia, F., Ehlert, U. & Palla, S. 2009, "Enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic myogenous facial pain", *European journal of pain (London, England)*, vol. 13, no. 6, pp. 600-605.
- Gerd Schulte-Körne, A.A. 2008, "Genetik Depressiver Störungen", *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, vol. 36, pp. 27-43.
- Gerrits, M.M., van Oppen, P., van Marwijk, H.W., Penninx, B.W. & van der Horst, H.E. 2014, "Pain and the onset of depressive and anxiety disorders", *Pain*, vol. 155, no. 1, pp. 53-59.
- Gerrits, M.M., Vogelzangs, N., van Oppen, P., van Marwijk, H.W., van der Horst, H. & Penninx, B.W. 2012, "Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders", *Pain*, vol. 153, no. 2, pp. 429-436.
- Gillman, P.K. 2007, "Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated", *British journal of pharmacology*, vol. 151, no. 6, pp. 737-748.

- Goldberg, D.S. & McGee, S.J. 2011, "Pain as a global public health priority", *BMC public health*, vol. 11, pp. 770-2458-11-770.
- Graefe, K., Lutz, W. & Bönisch, H. (eds) 2016, *Pharmakologie und Toxikologie*, 2nd edn, Thieme, Stuttgart.
- Griebler, R., Winkler, P., Gaiswinkler, S., Delcour, J., Juraszovich, B., Nowotny, M., Pochobradsky, E., Schleicher, B. & Schmutterer, I. 2017, "Österreichischer Gesundheitsbericht 2016. Berichtszeitraum 2005–2014/2015.", *Bundesministerium für Gesundheit und Frauen*, .
- Herold, G. (ed) 2015, *Innere Medizin*, Köln.
- Hilderink, P.H., Burger, H., Deeg, D.J., Beekman, A.T. & Oude Voshaar, R.C. 2012, "The temporal relation between pain and depression: results from the longitudinal aging study Amsterdam", *Psychosomatic medicine*, vol. 74, no. 9, pp. 945-951.
- International Association for the study of pain , *IASP Terminology*. Available: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576> [2019, 27/05].
- Jackson, J.L., Shimeall, W., Sessums, L., Dezee, K.J., Becher, D., Diemer, M., Berbano, E. & O'Malley, P.G. 2010, "Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 341, pp. c5222.
- Janakiraman, R., Hamilton, L. & Wan, A. 2016, "Unravelling the efficacy of antidepressants as analgesics", *Australian Family Physician*, vol. 45, no. 3, pp. 113-117.
- Knaster, P., Estlander, A.M., Karlsson, H., Kaprio, J. & Kalso, E. 2016, "Diagnosing Depression in Chronic Pain Patients: DSM-IV Major Depressive Disorder vs. Beck Depression Inventory (BDI)", *PloS one*, vol. 11, no. 3, pp. e0151982.
- Layer, P.e.a. 2011, "S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)1", *Z Gastroenterol*, vol. 49.
- Lu, V.B., Biggs, J.E., Stebbing, M.J., Balasubramanyan, S., Todd, K.G., Lai, A.Y., Colmers, W.F., Dawbarn, D., Ballanyi, K. & Smith, P.A. 2009, "Brain-derived neurotrophic factor drives the changes in excitatory synaptic transmission in the rat superficial dorsal horn that follow sciatic nerve injury", *The Journal of physiology*, vol. 587, no. Pt 5, pp. 1013-1032.

- Mika, J., Zychowska, M., Makuch, W., Rojewska, E. & Przewlocka, B. 2013, "Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies", *Pharmacological reports : PR*, vol. 65, no. 6, pp. 1611-1621.
- Millan, M.J. 2002, "Descending control of pain", *Progress in neurobiology*, vol. 66, no. 6, pp. 355-474.
- Narasimhan, M. & Campbell, N. 2010, "A tale of two comorbidities: Understanding the neurobiology of depression and pain", *Indian journal of psychiatry*, vol. 52, no. 2, pp. 127-130.
- Niciu, M.J., Ionescu, D.F., Richards, E.M. & Zarate, C.A., Jr 2014, "Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder", *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, vol. 121, no. 8, pp. 907-924.
- Obata, H. 2017, "Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain", *International journal of molecular sciences*, vol. 18, no. 11, pp. 10.3390/ijms18112483.
- Ohayon, M.M. & Schatzberg, A.F. 2003, "Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population", *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, no. 1, pp. 39-47.
- Psychology tools , *Major depression Inventory*. Available: <https://psychology-tools.com/test/major-depression-inventory> [2019, 07/10].
- Rothenhäusler, H. & Täschner, K. 2013, *Kompedium praktische Psychiatrie und Psychotherapie*, 2nd edn, Springer-Verlag, Wien.
- Schulte, E., Schumacher, U. & Schünke, M. 2015, *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Standl, T. & Schulte am Esch, J. (eds) 2010, *Schmerztherapie*, 2nd edn, Thieme, Stuttgart.
- Trepel, M. 2015, *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 6th edn, Elsevier GmbH, Urban Fischer Verlag, München.
- Urquhart, D.M., Wluka, A.E., van Tulder, M., Heritier, S., Forbes, A., Fong, C., Wang, Y., Sim, M.R., Gibson, S.J., Arnold, C. & Cicuttini, F.M. 2018, "Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial", *JAMA internal medicine*, vol. 178, no. 11, pp. 1474-1481.
- W. Wolfgang Fleischhacker, Hartmann Hinterhuber (ed) 2012, *Lehrbuch der Psychiatrie*, Springer-Verlag, Wien.

Wong, W.S., Chen, P.P., Yap, J., Mak, K.H., Tam, B.K. & Fielding, R. 2011, "Assessing depression in patients with chronic pain: a comparison of three rating scales", *Journal of affective disorders*, vol. 133, no. 1-2, pp. 179-187.

World Health Organization (ed) 2017, *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.*, Geneva.