

Carsten Ahrens
Dr. med.

Multimodale Schmerztherapie bei chronischen Rückenschmerzen und gleichzeitiger Depression: Tumor-Nekrose-Faktor- α und klinische Parameter im Verlauf

Promotionsfach: Orthopädie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Marcus Schiltenwolf

Einleitung:

Die Komorbidität von chronischen Schmerzen und Depression ist fast die Regel, weniger eine Ausnahme, so auch bei chronischen Rückenschmerzen. Bezüglich ihrer Pathophysiologie gibt es vielfältige Überschneidungen. Proinflammatorische Zytokine (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)) lösen charakteristischerweise das „sickness behavior“ mit Symptomen erhöhter Schmerzwahrnehmung und denen einer Depression aus. Die Erhöhung proinflammatorischer Zytokine korreliert mit der Prävalenz einer Depression und Phänomenen der Schmerzwahrnehmung wie periphere und zentrale Sensibilisierung sowie Hyperalgesie. Depression senkt signifikant die gesundheitsbezogene Lebensqualität chronischer Schmerzpatienten. Anhaltende Effekte einer multimodalen Schmerztherapie bei chronischen Schmerzen sind nachgewiesen und können die Lebensqualität verbessern.

Ziel der Studie war die Überprüfung der Hypothesen:

Die TNF- α Werte im Serum sind bei chronischen Rückenschmerzen (myofaszialer Rückenschmerz von mindestens 3 Monaten Dauer) und gleichzeitiger Depression (klinisch mindestens mittelgradige depressive Episode und Werte der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) ≥ 25) (CR+DE) höher als bei chronischen Rückenschmerzen allein (CR). Die Schmerzen sind bei depressiver Komorbidität (CR+DE) höher als bei isolierten Rückenschmerzen (CR). Komorbide Rückenschmerzpatienten (CR+DE) verfügen über eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als solche ohne Depression (CR) und profitieren von einer multimodalen Schmerztherapie.

Darüber hinaus wurden im Verlauf weitere klinische Parameter wie rückenbezogene Beeinträchtigung, körperliche Aktivität, Schlaf, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie die Medikamenteneinnahme nach dem Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System erhoben.

Material / Methoden:

In beiden Gruppen (jeweils n=29) wurden die Serumspiegel von TNF- α über 6 Monate und zu den Zeitpunkten Tag 0 (t0), Tag 10 (t1), Tag 21 (t2) und Tag 180 (t3) bestimmt und gesunden Kontrollen (n=29) gegenübergestellt. Folgende Parameter wurden zu den Zeitpunkten t0, t2 und t3 gemessen: durchschnittliche Schmerzstärke der letzten 24 Stunden/7 Tage (numerische Analogskala, 0-10), Werte der ADS (0-60), körperliche Aktivität der letzten 24 Stunden, Alkohol- und Nikotinkonsum der letzten 24 Stunden, Schlaf der letzten 24 Stunden und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (The Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey; 8 Subskalen, 2 Summenskalen). Der Roland and Morris Disability Questionnaire (rückenbezogene Beeinträchtigung, 0-24) wurde an t0 und t2 bestimmt. An t0 und t3 wurden erhoben: körperliche Aktivität der letzten 7 Tage/des letzten Monats, Alkohol- und Nikotinkonsum der letzten 7 Tage/des letzten Monats, Schlaf in den letzten 7 Tagen/im letzten Monat und Medikamenteneinnahme (ATC Classification System). Gruppenunterschiede und Veränderungen im Verlauf wurden untersucht. Zwischen t0 und t2 nahmen alle Patienten an einer stationären multimodalen Schmerztherapie teil, im Zeitraum zwischen t2 und t3 waren alle Patienten ambulant.

Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt t0 lagen die TNF- α Werte beider Gruppen (CR+DE, CR) über dem der gesunden Kontrollen. Nach Abfall beider Serumspiegel zwischen t0 und t1 bestand zu den Folgezeitpunkten kein Unterschied gegenüber den Kontrollen. Im Gesamtverlauf (t0-t3) kam es zu einem Abfall der TNF- α Werte in beiden Gruppen. Gruppenunterschiede bezüglich TNF- α bestanden zu keinem Zeitpunkt.

Die ADS-Werte der komorbiden Gruppe CR+DE lagen zu den Zeitpunkten t0 und t2 über den Werten der Gruppe CR, an t3 bestand kein Gruppenunterschied mehr.

Beide Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt bezüglich ihrer Schmerzparameter. An t0 und an t2 lagen die Mittelwerte der Gruppe CR+DE jeweils über denen der Gruppe CR, an t3 lagen die Mittelwerte der Gruppe CR+DE unter denen der Gruppe CR. Nur die Gruppe CR+DE verbesserte sich in beiden Teilabschnitten (t0-t2, t2-t3) und im Gesamtverlauf (t0-t3) in beiden Schmerzparametern. Die Gruppe CR verbesserte sich im ersten Teilabschnitt, verschlechterte sich aber im zweiten Teilabschnitt in den Schmerzvariablen, sodass lediglich nicht signifikante Verbesserungen an t3 zu verzeichnen waren.

Die rückenbezogene Beeinträchtigung war an t0 und t2 in der komorbiden Gruppe CR+DE größer als in der Gruppe CR - an t0 signifikant, an t2 ohne signifikanten Unterschied. Beide Gruppen konnten ihre Beeinträchtigung signifikant reduzieren.

Die körperliche Aktivität unterschied sich zu keinem Zeitpunkt in beiden Gruppen. Beide Gruppen verbesserten sich diesbezüglich im Gesamtverlauf ohne Signifikanz.

In der Gruppe CR+DE wurden an t0 mehr nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) eingenommen, darüber hinaus gab es keine Gruppenunterschiede bezüglich der Medikamenteneinnahme. Zwischen t0 und t3 sanken in der komorbiden Gruppe die Einnahme von Analgetika insgesamt sowie die von NSAR, in der Gruppe CR sank die Einnahme von Opioiden.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war zu den Zeitpunkten t0 (7 signifikante Unterschiede) und t2 (8 signifikante Unterschiede) in der Gruppe CR+DE niedriger als in der Gruppe CR, zum Zeitpunkt t3 gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr bezüglich der SF-36 Skalenwerte. Beide Gruppen verbesserten signifikant ihre SF-36 Skalenwerte im Verlauf: t0-t2: CR+DE: 5 Skalen, CR: 7 Skalen; t2-t3: CR+DE: 3 Skalen, CR: keine Skala; t0-t3: CR+DE: 9 Skalen, CR: 3 Skalen.

Diskussion:

Für die TNF- α Serumwerte erscheint es unerheblich, ob eine depressive Komorbidität besteht, es gab zu keinem Zeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede. Im Gesamtverlauf nach multimodaler Schmerztherapie und zeitgleich mit einer signifikanten klinischen Schmerzreduktion und Besserung rückenbezogener Beeinträchtigung sowie verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität sanken die TNF- α Serumwerte beider Gruppen als Hinweis für eine pathophysiologische Beteiligung von TNF- α bei der Schmerzgenese.

Im Gruppenvergleich scheint die komorbide Rückenschmerzgruppe - gekennzeichnet durch stärkere rückenbezogene Beeinträchtigung, höhere durchschnittliche Schmerzen und geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität - schwerer betroffen. Sie profitierte jedoch nachhaltiger mit Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität auch in der Phase nach stationärer multimodaler Schmerztherapie und erreichte so eine signifikante Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität in nahezu allen SF-36 Skalen nach 180 Tagen. Der ADS-Wert der komorbiden Gruppe normalisierte sich im Gesamtverlauf auf Werte nicht depressiver Patienten. Die deutlichen Verbesserungen nach Entlassung lassen eine gute Langzeitprognose vermuten.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit der stationären multimodalen Schmerztherapie in einem Umfang von mindestens 100 Stunden bei chronischen Rückenschmerzen und zeigen darüber hinaus Langzeiteffekte bei einer zusätzlichen depressiven Komorbidität.

Nach ausführlicher Literaturrecherche wird klar, dass Zytokine als Mediatoren des Immunsystems auf lokaler, regionaler und globaler Ebene die Entstehung (Transduktion/Aktivierung), die Weiterleitung (Transmission), die reversible Veränderung (Modulation) und die irreversible Veränderung (Modifikation) von Weiterleitung und Wahrnehmung, die Wahrnehmung selbst sowie lerntheoretische Aspekte wie das Schmerzgedächtnis im Rahmen von Schmerzen beeinflussen können.

Man kann sagen, dass Zytokine bei der Schmerzwahrnehmung auf allen Ebenen - lokal, regional und systemisch – eine Schlüsselrolle spielen. Zytokinschwankungen sind im Rahmen von schmerzassoziierten und affektiven Erkrankungen keine Epiphänomene, sondern bedürfen der Einbettung in psychoneuroendokrinologische Parameter wie die der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) –Achse und klinische Parameter wie Schmerz, schmerzassoziierte Kognition und Copingverhalten, um interpretierbar zu werden. Durch die korrekte Erkennung von psychoneuroendokrinologisch-immunologischen Konstellationen im Verlauf von Rückenschmerzen sind neue Therapieansätze im Sinne einer Phasenindikation denkbar.

Der nukleäre Transkriptionsfaktor NF- κ B (Nuclear Factor kappaB) und das vermeintliche proinflammatorische Zytokin MIF (Macrophage Migratory Inhibitory Factor) scheinen die Wechselbeziehung zwischen Immunsystem, neuroendokrinem und schmerzverarbeitendem System zu vermitteln.

Schmerzbezogene Kognitionen scheinen durch vermutlich gleichzeitig verursachte Immunveränderungen indirekt die Beziehung von Schmerz und Depression zu medieren.

Somit könnten in nachfolgenden Studien NF- κ B, MIF und schmerzbezogene Kognitionen gemeinsam mit Zytokinen und Parametern der HHN-Achse erhoben werden, um diese Zusammenhänge besser zu verstehen und daraus eventuelle Therapieoptionen abzuleiten.