

**Der Zusammenhang zwischen Schmerzmedikation,  
Schmerzstärke und Depression bei älteren  
multimorbiden Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Anne Hammer  
geboren am 17.12.1986 in Apolda

## Gutachter

1. Prof. Dr. med. Jochen Gensichen, München
2. Prof. Dr. med. Michael Freitag, Oldenburg
3. Prof. Dr. med. Winfried Meißner, Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 25.09.2017

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ADT	Abrechnungsdatenträger
AGAST	Arbeitsgruppe Geriatrisches Assessment
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CASMIN	Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CI	Confidence Interval
CPI	Characteristic Pain Intensity
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
GDS	Geriatric Depression Scale
GEK	Gmünder Ersatzkasse
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision der Klassifikation
IADL	Instrumental activities of daily living
IBM	International Business Machines
IPAQ	International Physical Activity Questionnaires
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
Vs.	Versus
Z.n.	Zustand nach

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis .....	1
Tabellenverzeichnis .....	2
1 Zusammenfassung .....	4
2 Einleitung .....	4
2.1 Multimorbidität .....	6
2.2 Chronischer Schmerz .....	7
2.3 Medikamentöse Schmerztherapie .....	11
2.4 Assoziation von Schmerz und Depression .....	14
2.5 Antidepressiva in der Behandlung der Depression und als Co-Analgetika .....	16
3. Ziele der Arbeit .....	17
4 Methodik .....	19
4.1 Studienbeschreibung .....	19
4.1.1 Allgemeines zur MultiCare-Studie .....	19
4.1.2 Studienablauf .....	20
4.1.3 Stichprobe .....	22
4.2 Messinstrumente .....	23
4.2.1 Graded Chronic Pain Scale .....	23
4.2.2 Geriatric Depression Scale (GDS) .....	24
4.3 Statistische Auswertung und Aufbereitung der Daten .....	25
4.3.1 Deskriptive Analyse der Gesamtkohorte .....	27
4.3.1.1 Deskriptive Analyse der einzelnen Gruppen .....	27
4.3.2 Klassifizierungsbäume .....	27
4.3.3 Kontingenztafelanalysen und Korrelationsanalysen .....	28
4.3.4 Modell der ordinalen logistischen Regression .....	28
4.3.5 Modell der multinomialen logistischen Regression .....	28
5 Ergebnisse .....	30
5.1 Beschreibung der Studienpopulation .....	30
5.1.1 Beschreibung der Gesamtkohorte .....	30
5.1.2 Beschreibung der in vier Gruppen aufgeteilten Kohorte .....	37
5.2 Klassifizierungsbäume .....	44
5.2.1 Schmerzstärke .....	44
5.2.2 Schmerzmedikation .....	45
5.3 Kontingenztafelanalysen und Korrelationsanalysen .....	48

5.3.1 Schmerzstärke .....	48
5.3.2 Schmerzmedikation .....	51
5.4 Modell der ordinalen logistischen Regression .....	55
5.4.1 Schmerzstärke .....	55
5.5 Modell der multinomialen logistischen Regression .....	58
5.5.1 Schmerzmedikation: <i>Referenzkategorie keine Schmerzmedikation</i> .....	58
5.5.2 Schmerzmedikation: <i>Referenzkategorie Opioide</i> .....	61
6 Diskussion .....	63
6.1 Inhaltliche Diskussion .....	63
6.1.1 Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und Stärke der eingenommenen Schmerzmedikation .....	63
6.1.2 Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Schmerzstärke .....	65
6.1.3 Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der eingenommenen Schmerzmedikation .....	67
6.1.4 Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der Schmerzstärke .....	70
6.1.5 Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der eingenommenen Schmerzmedikation .....	73
6.2 Methodische Diskussion .....	74
7 Schlussfolgerung .....	75
8 Literaturverzeichnis .....	78
9 Anhang .....	83
9.1 Schematische Darstellung des Studienablaufs .....	83
9.2 Fragebogen Graded Chronic Pain Scale .....	86
9.3 Fragebogen Geriatric Depression Scale .....	89
Lebenslauf .....	90
Danksagung .....	91
Ehrenwörtliche Erklärung .....	92

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Schmerz-Prozessmodell nach Kröner-Herwig .....	9
Abb. 2: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie.....	26
Abb. 3: Aufteilung der Gesamtkohorte in vier Gruppen.....	29
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters (Jahre) in der Gesamtkohorte .....	30
Abb. 5: Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte .....	31
Abb. 6: Einteilung in Bildungsgruppen nach CASMIN 3-stufig in der Gesamtkohorte .....	32
Abb. 7: Anzahl der Krankheiten in der Gesamtkohorte.....	32
Abb. 8: Verteilung der Schmerzstärke in der Gesamtkohorte .....	33
Abb. 9: Einstufung Grad der Depression nach Geriatric Depression Scale.....	34
Abb. 10: Anzahl der Schmerzmedikamente pro Patient .....	35
Abb. 11: Einnahme der Schmerzmedikation nach dem WHO-Stufenschema.....	35
Abb. 12: Einnahme von Antidepressiva.....	36
Abb. 13: Die 15 häufigsten chronischen Krankheiten der Patienten aus dem Hausarztbogen mit 46 Krankheiten.....	37
Abb. 14: Untergliederung der Studienpopulation in vier Gruppen mit Angaben zu den jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten der Patientenverteilung in den Gruppen.....	38
Abb. 15: Schmerzstärke der Gruppe 1 und 2 im Vergleich .....	41
Abb. 16: Schmerzstärke der Gruppe 3 und 4 im Vergleich .....	41
Abb. 17: Schmerzmedikation der Gruppe 2 und 4 im Vergleich.....	42
Abb. 18: Grad der Depression nach Geriatric Depression Scale bei den vier Gruppen im Vergleich .....	43
Abb. 19: Einnahme von Antidepressiva in den vier Gruppen im Vergleich.....	43
Abb. 20: Klassifizierungsbaum mit der Schmerzstärke als abhängige Variable .....	46
Abb. 21: Klassifizierungsbaum mit der Schmerzmedikation als abhängige Variable.....	47
Abb. 22: Darstellung der Schmerzstärke und die dazugehörige Schmerzmedikation .....	48
Abb. 23: Darstellung des Auftretens einer Depression in einer der vier Schmerzkategorien..	49
Abb. 24: Einnahme von Antidepressiva in einer der vier Schmerzkategorien .....	50
Abb. 25: Darstellung der Schmerzmedikation (WHO-Stufen) und der dazugehörigen Schmerzstärke .....	52
Abb. 26: Darstellung des Vorliegens einer Depression in den vier Schmerzmedikationsgruppen .....	52
Abb. 27: Einnahme von Antidepressiva in den vier Schmerzmedikationsgruppen.....	54

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Erhobene Variablen mit Beispielen .....	20
Tab. 2: Einschlusskriterien für Patienten .....	22
Tab. 3: Ausschlusskriterien für Patienten .....	22
Tab. 4: Darstellung der möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Familienstand .....	39
Tab. 5: Vergleich der vier Patientengruppen untereinander hinsichtlich der Confounder.....	40
Tab. 6: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzstärke und Depression stratifiziert nach WHO-Stufe der Schmerzmedikation .....	50
Tab. 7: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzstärke und Einnahme von Antidepressiva stratifiziert nach WHO-Stufe der Schmerzmedikation .....	51
Tab. 8: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzmedikation und Depression stratifiziert nach Schmerzstärke .....	53
Tab. 9: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzmedikation und Einnahme von Antidepressiva stratifiziert nach Schmerzstärke .....	54
Tab. 10: Modell der ordinalen logistischen Regression .....	57
Tab. 11: Multinomiale logistische Regression <i>Referenzkategorie keine Schmerzmedikation</i> .	60
Tab. 12: Multinomiale logistische Regression <i>Referenzkategorie Opioid</i> .....	62

*„Opus est divinum sedare dolorem“*

*Es ist ein göttliches Werk, Schmerz zu lindern.  
(Hippokrates, 460-377 v.Chr.)*

## **1 Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Chronischer Schmerz gehört zu den häufigsten und stärksten gesundheitlichen Beeinträchtigungen, insbesondere im höheren Lebensalter. Die Lebenserwartung der Bevölkerung steigt, es kommt zur Zunahme chronischer Leiden und Multimorbidität, ebenso nehmen psychische Erkrankungen und psychiatrische Komorbiditäten, wie Depression zu. Chronischer Schmerz führt zu psychischen Veränderungen und fördert Angst und Depression. Depressionen verstärken das Schmerzerleben und wirken sich negativ auf die Bewältigung des Schmerzes aus. Es sind bessere Kenntnisse zur Entstehung von chronischem Schmerz nötig, sowie zu dessen Risikofaktoren und zum Therapiebedarf. Insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten in der Primärversorgung wurden diese Zusammenhänge noch wenig untersucht.

### **Ziele der Arbeit**

Vor diesem wissenschaftlichen Hintergrund wird in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen Schmerzmedikation, Schmerzstärke und Depression sowie die sekundär betrachtete Einnahme von Antidepressiva bei multimorbiden, älteren Patienten untersucht. Wie häufig treten chronische Schmerzen bei älteren multimorbiden Patienten in der Primärversorgung auf und wie werden diese behandelt? Gibt es Zusammenhänge mit dem Vorhandensein von Depression?

### **Material und Methoden**

Die Grundlage der Studie bildeten die Baseline-Daten der multizentrischen prospektiven Kohortenstudie MultiCare. Es wurden 3.189 Patienten im Alter von 65-84 Jahren mit mindestens drei chronischen Erkrankungen rekrutiert. Die berichtete Schmerzstärke wurde mit der Graded Chronic Pain Scale und die Depression mit der Geriatric Depression Scale-15 erhoben. Das WHO-Stufenschema diente zur Klassifikation der Schmerzmedikation. Die Daten wurden deskriptiv analysiert, inferenzstatistisch getestet und mittels logistischer Regressionsverfahren näher untersucht.

### **Ergebnisse**

Zwischen der Schmerzintensität und der eingenommenen Schmerzmedikation zeigte sich ein hoch signifikanter, positiver Zusammenhang (Kendall-Tau-b 0,340;  $p < 0,001$ ). Patienten mit mäßigem und schwerem Schmerz hatten eine neunfach höhere Chance, Opioide einzunehmen, gegenüber der Einnahme keiner Schmerzmedikation, als Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz. Ein hoch signifikanter, positiver Zusammenhang konnte auch zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der angegebenen Schmerzstärke

identifiziert werden. Patienten mit einer Depression hatten eine zweimal höhere Chance unter starken Schmerzen zu leiden. Statistisch signifikant war der Zusammenhang zwischen Depression und eingenommener Schmerzmedikation. 9,8% der Patienten ohne Schmerzmedikation und 24,5% der Patienten mit der Einnahme von Opioiden litten unter einer Depression. Patienten mit einer Depression hatten eine 1,62-fach höhere Chance Opioiden einzunehmen. Die Hypothese, dass Patienten, die ein Antidepressivum einnahmen, eine geringere Schmerzstärke aufwiesen, als Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen, wurde durch die Analysen nicht bestätigt. So hatten Patienten, die ein Antidepressivum einnahmen, eine 1,36-fach höhere Chance für stärkeren Schmerz, als Patienten, die kein Antidepressivum erhielten. Zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der Stärke der eingenommenen Schmerzmedikation bestand ein hoch signifikanter, positiver Zusammenhang.

### **Schlussfolgerung**

In Zusammenschau der gewonnenen Erkenntnisse lässt sich sagen, dass bei der ärztlichen Beurteilung der Schmerzstärke und der notwendigen Verordnung von Schmerzmedikamenten bei multimorbiden älteren Patienten das Vorliegen einer Depression berücksichtigt werden sollte.

Depression und chronischer Schmerz sollten nicht als voneinander unabhängige Entitäten angesehen werden, sondern als ein gemeinsamer Ansatzpunkt für die Behandlung des Patienten. Dadurch könnte eventuell schon vor bzw. in den Prozess der Schmerzchronifizierung bzw. Depressionsentstehung eingegriffen werden.

Die Konstellation einer Depression und die Einnahme von starker Schmerzmedikation könnten dem behandelnden Arzt einen Hinweis liefern, dass die Chronifizierung des Schmerzgeschehens fortgeschritten ist. Die Aufmerksamkeit sollte dadurch auf eine eingehendere Analyse der individuellen Schmerzgeschichte gelenkt werden.

Die Komplexität der Zusammenhänge ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, nachfolgende Studien auf dem Gebiet sind erforderlich, um durch weitere Erkenntnisse das Verständnis zu erhöhen.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Multimorbidität**

Multimorbidität ist ein weitverbreitetes Phänomen. Dennoch ist über die Eigenschaften von Multimorbidität (Anzahl und Art der Krankheiten, Muster) und über die besonderen Bedürfnisse und Probleme von multimorbiden Patienten relativ wenig bekannt. Es gibt verschiedene Definitionen von Multimorbidität. Eine dieser Definitionen besagt: Multimorbidität ist das gleichzeitige Auftreten mehrerer chronischer oder akuter Erkrankungen und medizinischer Zustände bei einer Person (Van den Akker et al. 1996). Die Definition von Multimorbidität der zugrunde liegenden Arbeit beschreibt das gleichzeitige Vorhandensein von mehr als drei chronischen Krankheiten als ein Hauptkriterium der Multimorbidität (Hansen et al. 2010). Angesichts der steigenden Lebenserwartung und der höheren Ausgaben im Gesundheitswesen ist ein wachsendes Interesse an der Erforschung der Multimorbidität zu beobachten (Fortin et al. 2007). Das wachsende Interesse an dieser Thematik steht im Kontrast zu der relativ kleinen Anzahl an Studien zu diesem Thema in Deutschland (Van den Bussche et al. 2011).

Fortin et al. zeigte in einer Literaturübersichtsarbeit aus dem Jahr 2005, dass die Prävalenz der Multimorbidität bei älteren Patienten in verschiedenen Studien von 35% bis 99% schwankte. Die durchschnittliche Anzahl der chronischen Erkrankungen pro Patient lag zwischen 2,5 und 6,5 (Fortin et al. 2005). Diese starken Schwankungen in der Prävalenz sind zum einen auf die unterschiedlichen Studiendesigns zurückzuführen, zum anderen werden unterschiedliche chronische Erkrankungen untersucht und es fehlen einheitlich Definitionen von Multimorbidität (Van den Bussche et al. 2011).

Das Vorhandensein mehrerer chronischer Erkrankungen ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Patienten haben eine verminderte Lebensqualität, psychologischen Disstress, längere Krankenhausaufenthalte, mehr postoperative Komplikationen, eine erhöhte Mortalität und verursachen höhere Gesundheitskosten (Fortin et al. 2007). Es kann festgestellt werden, dass es in erster Linie die Anzahl der Erkrankungen ist, die mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist und weniger das Alter (Hodek et al. 2009).

Uijen et al. stellten fest, dass in der niederländischen Primärversorgung eine Multimorbidität mit vier oder mehr chronischen Erkrankungen bei etwa 7% der 45-64 Jahre alten Patienten vorlag, dies erhöhte sich durchschnittlich auf 30% bei den 65-74 Jährigen und stieg weiter an auf etwa 55% bei Patienten älter als 75 Jahre. Je geringer der sozioökonomische Status, umso höher war der Anteil der Patienten mit Multimorbidität. In der Längsschnittuntersuchung der

Studie von 1985-2005 zeigte sich, dass der Anteil der Patienten ohne chronische Erkrankung von 70% auf 63% in der Bevölkerung abnahm. Der Anteil der Patienten mit einer chronischen Erkrankung blieb über die Jahre stabil, hier war lediglich ein Anstieg von 1% zu verzeichnen. Bei zwei chronischen Erkrankungen erhöhte sich der Anteil von 6,7% im Jahr 1985 auf 8% im Jahr 2005 und bei drei chronischen Erkrankungen erhöhte sich der Anteil von 3% auf 5%. Bemerkenswert ist der fast dreifache Anstieg an vier oder mehr chronischen Erkrankungen bei Patienten seit 1985 von 2,5% auf 7,5% (Uijen und van de Lisdonk 2008).

Van den Akker et al. konnten für die Niederlande zeigen, dass dort die Prävalenz der Multimorbidität in der Primärversorgung von 10% bei 10-19 Jährigen auf 78% bei Patienten im Alter von  $\geq 80$  Jahren zunahm (Van den Akker et al. 1998). Alter, weibliches Geschlecht und ein niedriger Sozial- bzw. Bildungsstatus sind als wichtige Kovariaten von Multimorbidität unumstritten, unklar ist allerdings die Art der Wirkungsbeziehung (Van den Akker et al. 1996). Bei älteren Schmerzpatienten stellt sich die Multimorbidität als ein zentrales Problem dar. Durch den ständigen Einfluss auf die Körperfunktionen der Patienten erschwert sie die Diagnostik und die Therapie vorherrschender Erkrankungen. Sie ist häufig der Hauptgrund dafür, warum es bei älteren Schmerzpatienten oft nicht möglich ist, eine alleinige Ursache für den vorhandenen Schmerz zu finden (Basler et al. 1999).

## 2.2 Chronischer Schmerz

Die Schmerzprävalenz in epidemiologischen Studien variiert stark, typischerweise liegen die Schätzungen im Bereich zwischen 10-30% in der erwachsenen Bevölkerung. Die starke Variation hängt auf der einen Seite mit der Heterogenität der untersuchten Population zusammen, auf der anderen Seite mit unterschiedlichen Definitionen des chronischen Schmerzes und den verschiedenen Bewertungsmethoden in epidemiologischen Studien (Reid et al. 2011). Das Vorhandensein von Schmerzen ist nach Helme und Gibson ein häufiger Zustand im Alter, mit einer geschätzten Prävalenz von 25-88% (Helme und Gibson 2001). Die Prävalenz chronischer Schmerzen nimmt mit steigendem Lebensalter bis zur siebten Dekade zu und liegt in bevölkerungsbezogenen Studien an älteren Menschen bei 50 % (Jones und Macfarlane 2005, Hadjistavropoulos et al. 2007). In Deutschland leben rund elf Millionen Patienten mit chronischem Schmerz, 960.000 von ihnen leiden unter einer problematischen chronischen Schmerzkrankheit. Die Versorgungssituation dieser Patienten ist u.a. aufgrund von z.T. eingeschränkten schmerztherapeutischen Kenntnissen der Ärzte, Forschungsdefiziten v.a. im Bereich der multimorbiden Schmerzpatienten und der Nichtanwendung strukturierter Präventionsprogramme und Therapien verbesserungsfähig (Flöter und Zimmermann 2003).

Von chronischem Schmerz spricht man, wenn keine enge Kopplung mit einem eindeutig, bestimmbar, schädigenden somatischen Faktor vorliegt bzw. wenn eventuell identifizierbare noxische Reize in keiner verstehbaren Relation zur Stärke und/oder Lokalisation des erlebten Schmerzes stehen (Kröner-Herwig et al. 2011). Chronischer Schmerz besitzt keine physiologische Bedeutung. Er hat seine biologische Warnfunktion verloren und schädigt den Körper als eine eigenständige Schmerzkrankheit (Benrath et al. 2012). Die Task Force der International Association for the Study of Pain (IASP) geht von einer pragmatischen Mindestdauer von drei Monaten aus und schlägt für wissenschaftliche Zwecke einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten vor (IASP 1994). Das letztgenannte Kriterium hat sich für chronischen Schmerz inzwischen weitgehend durchgesetzt und ist 2009 in die deutsche Version des ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) als Kriterium für chronischen Schmerz aufgenommen wurden. Eine klinisch relevante Definition des chronischen Schmerzes beschreibt, dass der Schmerz nicht in dem erwarteten Zeitrahmen zu beheben ist und dass er nicht auf die Behandlung, die gewöhnlich den Schmerz lindert, reagiert (Tunks et al. 2008).

Auf körperlicher und psychosozialer Ebene finden mit ansteigender Dauer des Schmerzes Chronifizierungsvorgänge statt, diese Vorgänge bilden die Ursache für die Aufrechterhaltung von Schmerz. Bei akuten Schmerzzuständen nehmen vor allem die körperlichen Symptome eine Hauptrolle ein, bei zunehmender Chronifizierung gewinnen psychosoziale Gesichtspunkte des Schmerzerlebens und der Schmerzverarbeitung an Bedeutung (Bach 2011). Die durchschnittliche Schmerzdauer bei chronischem Schmerz beträgt 10,7 Jahre (Moulin et al. 2002).

Chronischer Schmerz kann anhaltend oder rezidivierend sein. In einem deutschen Patientenkollektiv aus schmerztherapeutischen Einrichtungen zeigte sich, dass 74,1% der Patienten unter dauerhaften Schmerzen litten, während 2,9% angaben, wenige Male pro Monat unter Schmerzen zu leiden (Frettlöh et al. 2009). Es sind meistens verschiedene Areale des Körpers betroffen, einige Patienten berichten auch von Schmerzen im gesamten Körper (Kröner-Herwig et al. 2011). Typische Schmerzregionen sind der obere und untere Rücken, Kopf, Nacken und Gelenke (Reid et al. 2011). Die Schmerzerkrankung wird durch biologische (Alter, Geschlecht), psychologische und soziale Aspekte, die sich gegenseitig beeinflussen, unterhalten (Benrath et al. 2012).

Schmerzereignisse haben im Alter in den meistens Fällen einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und Selbsthilfekompetenz und fördern das Entstehen einer dauernden Behinderung bzw. Hilfslosigkeit. Dies geschieht durch Einschränkungen der Mobilität, aber

auch durch die Begünstigung von Mangelernährung, die wiederum die körpereigenen Ressourcen mindert. Darüber hinaus führen chronische Schmerzen zu psychischen Veränderungen, kognitiven Defiziten und fördern Angst und Depression (Schuler et al. 2004).

Chronischer Schmerz beinhaltet mehr als das Erleben von Schmerzen. Er ist als Syndrom zu verstehen, bei dem das Erleben des Schmerzes in seiner Intensität (Schmerzstärke), seiner Qualität (sensorisch und affektiv) sowie seiner Lokalisierung und zeitlichen Charakteristika zwar ein Kernstück des Syndroms ausmacht, aber zur Charakterisierung bei Weitem nicht ausreicht. Die Beeinträchtigung des Patienten ist auch wesentlich bestimmt durch die kognitiv-emotionalen und behavioralen Komponenten des Syndroms. Gerade kognitive und emotionale Aspekte des Schmerzes, wie Kontrollverlust, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung und Depression, sind Korrelate und vermutlich auch Verstärker der Schmerzen. Beim chronischen Schmerz steht am Beginn der „Schmerzkarriere“ nicht selten ein definierbares Ereignis, z.B. eine Verletzung, ein Unfalltrauma, eine Entzündung oder Ähnliches. Aus diesem akuten Beginn entwickelt sich ein chronisches Geschehen, bei dem der chronische Schmerz seinen „Anlass“ überdauert (Abb. 1) (Kröner-Herwig et al. 2011).

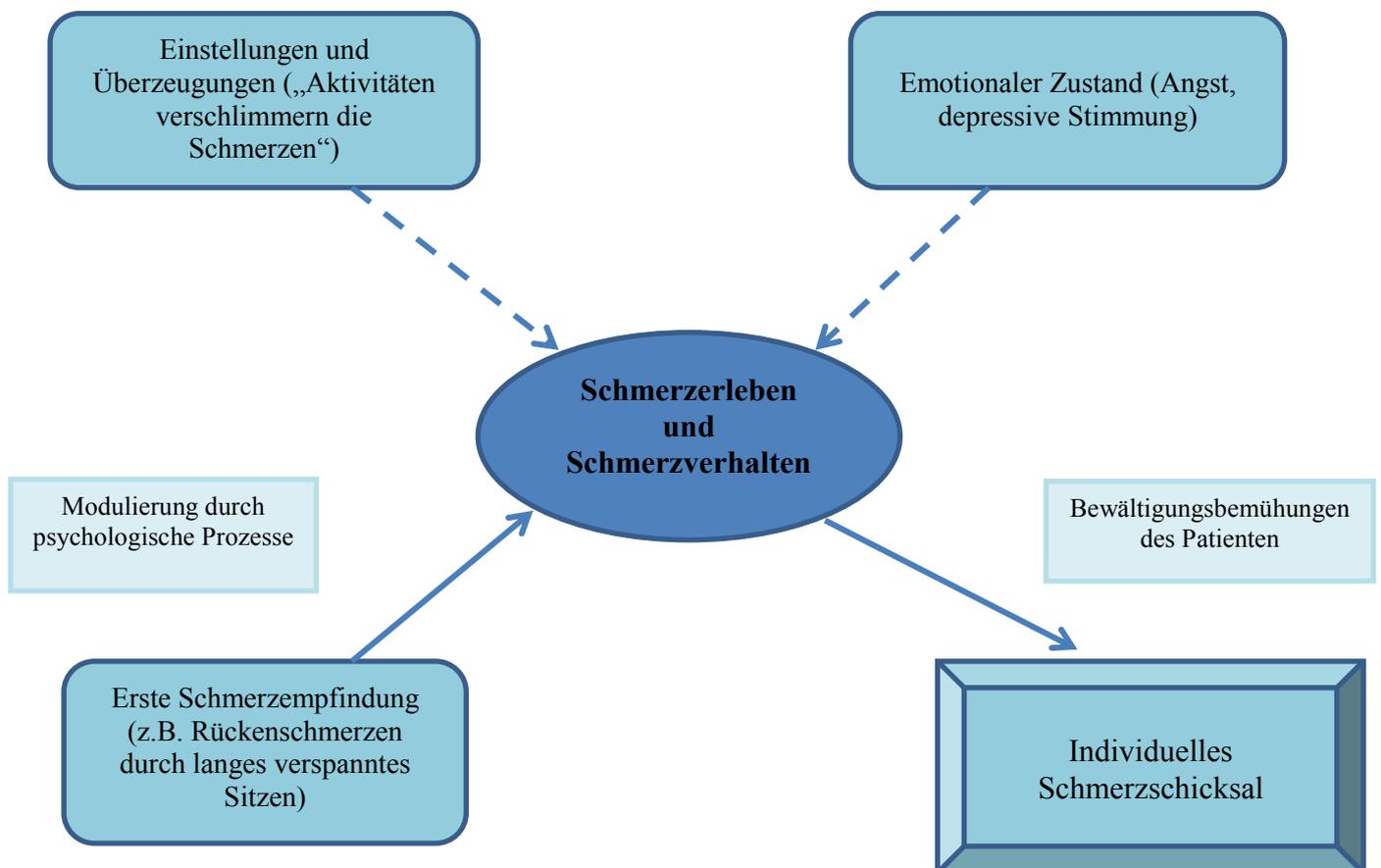


Abb. 1: Schmerz-Prozessmodell nach Kröner-Herwig (Kröner-Herwig et al. 2011)

Die Allgemeinmedizin hat bei der Diagnostik und der Behandlung chronischer Schmerzen eine besondere Bedeutung. Das zeigt die folgende deutsche Studie mit Patienten aus der Primärversorgung von Frießem et al. In dieser Untersuchung suchte nahezu jeder zweite Patient seinen Hausarzt aufgrund von Schmerzen auf, jeder Vierte von ihnen wegen lang andauernder Schmerzen. Schmerz im muskuloskelettalen System war ein Hauptgrund für das Aufsuchen eines Allgemeinmediziners. Die Hauptlokalisationen von Schmerzen wurden bei 59,4% der Patienten im Rücken, bei 33,1% in den Gelenken und bei 14,9% im Kopf angegeben. 67,5% der Schmerzpatienten litten länger als fünf Jahre an Schmerzen, während 26% der Patienten eine Schmerzdauer von über 20 Jahren angaben (Frießem et al. 2009). Breivik et al. unterstreichen mit ihrer Studie ebenfalls die zentrale Rolle des Hausarztes. Hier war der Allgemeinmediziner in 70% der Fälle die erste Anlaufstelle für den Patienten mit Schmerz und nur 2% der Patienten suchten primär einen Schmerzspezialisten auf (Breivik et al. 2006).

In einer Übersichtsarbeit von Wolff et al. zeigte sich, dass zwischen 77,7% und 99% der Patienten mit chronischen Schmerzen professionelle Hilfe suchten. Die Wahrscheinlichkeit dafür stieg mit dem Schweregrad und der Anzahl der Schmerzlokalisationen sowie mit der Frequenz und Dauer der Schmerzen (Wolff et al. 2011).

Breivik et al. führte eine groß angelegte Studie (n=4389) in 15 europäischen Ländern zu Prävalenz, Auswirkung von Schmerz auf das alltägliche Leben, sowie Schmerzbehandlung von chronischen Schmerzen durch. Es zeigte sich bezüglich der Schmerzdauer, dass 12% der Befragten eine Schmerzdauer von weniger als zwei Jahren angaben, 60% von ihnen berichteten, seit zwei bis 15 Jahren unter Schmerzen zu leiden und 21% der Patienten litten seit über 20 Jahren unter ihren Schmerzen. Betrachtet man speziell die Daten aus Deutschland, so wurde als Ursache für chronischen Schmerz bei 24% der Patienten eine Arthritis/Osteoarthritis angegeben, bei 16% war die Ursache ein Bandscheibenvorfall und bei 8% war ein traumatischer Unfall ursächlich für das Entstehen von chronischem Schmerz. Ein weiterer Teil der Studie beschäftigte sich mit der Frage der Schmerzdiagnostik in der Praxis. Hierzu wurden die Teilnehmer befragt, wie oft sich ihr Arzt nach ihren Schmerzen erkundigt. 61% wurden bei jedem Arztbesuch nach Schmerzen befragt, während 12% noch nie nach Schmerzen befragt wurden. Die am häufigsten verwendete Art, Schmerzen zu erfassen war, dass 71% der Patienten ihrem Arzt von den Schmerzen berichteten, in 52% der Fälle befragte der Arzt den Patienten und in nur 9% der Fälle (in Dtl. nur bei 6%) wurde eine Schmerzskala verwendet (Breivik et al. 2006).

Zur subjektiven Erfassung der Schmerzintensität des Patienten wird eine Numerische Rating-Skala als Selbsteinschätzungsinstrument angewandt.

In der oben genannten Studie von Breivik et al. litten 66% unter moderaten Schmerzen (Einstufung Schmerzscore moderater Schmerz 5-7, auf einer Schmerzskala von 0-10, 0=kein Schmerz; 10=stärkster vorstellbarer Schmerz) und 34% gaben schwere Schmerzen an (Schmerzscore 8-10). Bei 31% der Patienten war der Schmerz so stark, dass sie keine weitere Steigerung toleriert hätten (Breivik et al. 2006).

Eine deutsche Studie unter Schmerzpatienten aus dem Jahr 2009 erhob folgende Daten: Die durchschnittliche Schmerzstärke der teilnehmenden Patienten lag bei 7,2 (bezogen auf die Ratingskala von 0-10; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz), die maximale Schmerzstärke lag im Mittel bei 8,5 und die minimale Schmerzstärke lag im Mittel bei 4,8. Die Hälfte der Patienten würde eine Schmerzstärke von 2 nach erfolgreicher Behandlung als erträglich empfinden, 19,3% gaben eine Schmerzstärke von 0 als erträglich an (Frettlöh et al. 2009).

Das multidisziplinäre Therapiekonzept des chronischen Schmerzes gewinnt zunehmend an Bedeutung und kommt in der klinischen Praxis zum Einsatz. Neben psychologischen und physiologischen Komponenten bildet die medikamentöse Schmerztherapie einen wichtigen Grundpfeiler in der multimodalen Therapie des chronischen Schmerzes.

### 2.3 Medikamentöse Schmerztherapie

Die Pharmakotherapie hat in der Behandlung chronischer und akuter Schmerzen die weitaus größte Bedeutung. Analgetika greifen über unterschiedliche Mechanismen in die Schmerzentwicklung, Schmerzweiterleitung oder Schmerzverarbeitung ein und führen zur Aufhebung, Abschwächung oder Modifikation des Schmerzes (Kröner-Herwig et al. 2011). Die Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie leiten sich aus den Empfehlungen der World Health Organization (WHO) ab (WHO 1996). Die 3 Stufenleiter der WHO zur Schmerzlinderung, wurde erfolgreich bei Tumorschmerzen eingesetzt (Reid et al.), gewinnt aber zunehmend an Bedeutung für die Behandlung nicht tumorbedingter Schmerzzustände (Kröner-Herwig et al. 2011). Hierbei werden die Analgetika in vier große Gruppen eingeteilt: Nicht-Opioide, schwache Opioide, starke Opioide und Adjuvantien (siehe Kapitel 4, Abb. 2). Die Unterteilung in diesem Stufenschema ist nicht von der Schmerzursache abhängig zu machen, sondern richtet sich nach der Schwere des Schmerzes, wobei zwischen den drei Kategorien leichter Schmerz, mäßiger Schmerz und schwerer Schmerz unterschieden wird (Wehling und Burkhardt 2011).

In *Stufe I* werden die Nichtopioid-Analgetika zusammengefasst. Medikamente dieser Stufe sind „non-steroidal-anti-inflammatory drugs“ (NSAIDs, im Deutschen= nichtsteroidale Antirheumatika) wie Diclofenac oder Ibuprofen, Anilinderivate wie z.B. Paracetamol und Metamizol. Die Medikamente der Stufe I werden eingesetzt bei leichten bis mäßigen Schmerzen. Die Schmerztherapie sollte stets mit dieser Stufe beginnen. Dabei ist es erforderlich, dass der behandelnde Arzt die Unterschiede in Wirkungsspektrum und Pharmakologie dieser Präparate kennt und bei der Auswahl berücksichtigt. Alle Medikamente der Stufe I unterliegen dem Ceiling- Effekt. Das bedeutet, dass ab einer bestimmten Dosis eine weitere Dosissteigerung keine Steigerung der analgetischen Wirkung mit sich bringt. Ist dennoch eine stärkere Analgesie erforderlich, so wechselt die Therapie zur Stufe II.

In *Stufe II* werden schwach wirkende Opioide eingesetzt, wie Codein, Dihydrocodein, Tramadol und Tilidin/Naloxon zur Linderung mäßiger bis starker Schmerzen. Obwohl es bei den meisten Opioidanalgetika keinen Ceiling- Effekt gibt, wurde im Hinblick auf unerwünschte Nebeneffekte eine Höchstdosis definiert. Erzielt eine Therapie mit dieser Dosierung keine ausreichende Analgesie, so erfolgt ein Wechsel zu Stufe III.

Die Medikamente in *Stufe III*, wie Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Oxycodon werden bei stärksten Schmerzen angewendet (Benrath et al. 2012).

Die häufigsten nach dem WHO-Schema verschriebenen Medikamente in Europa sind die nichtsteroidalen Antirheumatika (43-44%) und Opioide (22,4-23%). Die häufigsten Co-Analgetika bei chronisch neuropathischen Schmerzen sind Antiepileptika (50,7%) und Antidepressiva (28,7%) (Reid et al. 2011).

Ein realistisches Therapieziel bei chronischen Schmerzerkrankungen ist eine Schmerzreduktion von 30-50%. Schmerzfreiheit als Therapieziel ist unrealistisch, deshalb steht die Förderung der Lebensqualität trotz weiterhin vorhandener Schmerzen im Vordergrund. Während man beim akuten Schmerz eine Schmerzfreiheit anstrebt, sind die Behandlungsziele beim chronischen Schmerz die Minderung der Schmerzen bis zur Erträglichkeitsschwelle, ein besserer Umgang mit dem Schmerz und die Reduzierung der schmerzbedingten Beeinträchtigung. Allerdings unterbleibt eine wirksame Schmerzbehandlung beim chronischen Schmerz oft, da Fehurteile über das Abhängigkeitspotenzial von Opioiden weit verbreitet sind und weil ein multidisziplinärer Behandlungsansatz von vielen Ärzten nicht für effektiv gehalten wird (Kröner-Herwig et al. 2011).

In einer deutschen Studie in der Primärversorgung von Frißem et al. wurde u.a. untersucht, welche Form der Schmerztherapie von den Patienten als effektiv empfunden wurde. Die

Untersuchungen ergaben, dass neben den eigenen Bemühungen der Patienten (z.B. körperliche Aktivität) die Behandlung mit Schmerzmedikamenten als effektivste Methode zur Schmerzlinderung angegeben (65%) wurde, allerdings hielten auch 24,7% der Patienten keine von den vorhandenen Methoden zur Schmerzreduktion (Akupunktur, Medikamente, Krankengymnastik etc.) für hilfreich (Frießem et al. 2009). 20-40 % der Patienten sprechen nur unzureichend auf eine medikamentöse Therapie an oder leiden an nicht tolerablen Nebenwirkungen, was die Effektivität der Analgetika wiederum mindert (Kröner-Herwig, 2011).

Patienten mit chronischen Schmerzen, die medikamentös behandelt werden, erhalten oftmals nur eine unzureichende Therapie, beklagen eine zu geringe Schmerzlinderung und sind unzufrieden mit der Behandlung. Vielfach scheinen aktuelle Empfehlungen und Forschungsergebnisse nicht in die Praxis umgesetzt zu werden (Wolff et al. 2011).

In einer groß angelegten europäischen Studie von Breivik et al. gaben 69% der Befragten an, eine Schmerzbehandlung zu erhalten. Der Anteil, der keine Therapie erhielt, gab dafür folgende Gründe an: Selbstmanagement der Schmerzen, zu geringe Schmerzstärke oder die Patienten waren der Meinung, es kann nichts weiter zur Linderung der Schmerzen getan werden. 21% der 4839 Befragten hatten noch nie verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen. 26% haben verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen, die Einnahme allerdings gestoppt. Die Gründe dafür waren, dass 19% mit den Schmerzen leben und ihr Leben ohne Medikamente führen wollten oder dass der Schmerz für sie als nicht schlimm genug empfunden wurde (15%), allerdings gaben auch 14% Nebenwirkungen der Schmerzmedikamente als Grund an. Von den Patienten, die Schmerzmedikamente einnahmen, nahmen 65% ein bis zwei und 10% vier oder mehr verschiedene Präparate ein.

In Deutschland nahmen 54% der Patienten als Schmerzmittel NSARs ein, 20% schwache Opioide, 8% COX-2 Inhibitoren, 4% starke Opioide und 2% Paracetamol. 45% der Behandelten waren der Meinung, dass ihre aktuelle Medikation effektiv sei. Etwa zwei Drittel der Patienten waren aufgrund der möglichen Medikamentennebenwirkungen besorgt, über die Hälfte würde lieber Medikamente für ihre eigentliche Erkrankung einnehmen als für den Schmerz, 40% hatten Angst, von ihren Schmerzmedikamenten abhängig zu werden und weitere 40% wären bereit ihr ganzes Geld für eine Schmerztherapie auszugeben, von der sie wüssten, dass sie ihnen wirklich helfen würde (Breivik et al. 2006).

In der Studie von Agüera-Ortiz et al. an 3.566 ambulant behandelten psychiatrischen Patienten in Spanien zeigte sich, dass 96,4% der teilnehmenden Patienten eine pharmakologische Behandlung erhielten, davon erhielten 3,1% nur Analgetika, 43,8% nur

Psychopharmaka und 49,5% beides zusammen. Den Patienten, die als Medikation nur Analgetika verschrieben bekamen oder die Kombination aus Analgetika und Psychopharmaka, wurden am häufigsten nichtsteroidale Antirheumatika verschrieben (94,4%), während 15,4% der Patienten Opioide verschrieben bekamen (Agüera-Ortiz et al. 2011).

Eine Assoziation zwischen der Stärke der Schmerzmedikation und dem Vorhandensein von psychischen Erkrankungen, wie z.B. Depression, wurde bisher in nur wenigen Arbeiten beschrieben (Sullivan et al. 2005) (Breckenridge und Clark 2003). Aus diesem Grund soll dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

#### 2.4 Assoziation von Schmerz und Depression

Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität und sind signifikant assoziiert mit Angst und Depression (Reid et al. 2011). Prospektive Studien fanden Assoziationen zwischen Schmerz und Depression, welche sich durch zwei verschiedene Wege ausdrücken: Chronischer Schmerz erhöht das Risiko für das Auftreten von depressiven Symptomen (Konsequenz-Hypothese) (Chou und Chi 2005) und umgekehrt erhöht das Vorhandensein von depressiven Symptomen das Risiko, dass Schmerz sich im Laufe der Zeit manifestiert (Vorgeschichten-Hypothese) (Reid et al. 2003). Die Wahrscheinlichkeit von Schmerzen erwies sich als doppelt so hoch bei Befragten mit einer Major Depression im Vergleich zu Gesunden (Demyttenaere et al. 2006). Die klinische Beobachtung zeigt ebenfalls, dass besonders bei älteren Patienten Schmerz auch ein Symptom bzw. ein Prädiktor einer Depression sein kann. Die Depression nimmt Einfluss auf verschiedene Bereiche, wie Affektion, Verhalten und führt zu körperlich sichtbaren und spürbaren Veränderungen (Appetit, Gewicht, Schlaf, sexuelles Interesse) (Torta und Munari 2010). Tripp et al. fanden heraus, dass Patienten, die die höchste Schmerzstärke mit einer hohen schmerzbezogenen Behinderung angaben, einen schlechteren Gesundheitszustand hatten, einen verstärkten Medikamentenverbrauch und eine größere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie eine erhöhte Assoziation von Depression als Patienten mit einer geringeren Schmerzstärke und einer geringeren schmerzbezogenen Beeinträchtigung (Tripp et al. 2006).

Es gibt eine Assoziation zwischen einer chronischen Schmerzstörung und psychiatrischen Erkrankungen, eine stärkere Assoziation besteht bei Depression. Der Stress, der durch den Schmerz entsteht, führt zu einem höheren emotionalen Stress (Tunks et al. 2008), dieser wiederum macht den Betroffenen anfälliger für psychische Störungen.

Häufigste psychische Komorbiditäten bei Schmerz im Alter sind Schlafstörungen, depressive Verstimmungen und Ängste. Depressive Verstimmungen verstärken das Schmerzerleben, sie sind mit katastrophisierendem Denken sowie mit Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit und Passivität verbunden und erschweren daher die Mitarbeit in der Therapie, vor allem aber auch den Einsatz von Selbsthilfetechniken zur Bewältigung des Schmerzes (Kröner-Herwig et al. 2011).

Depressionen manifestieren sich bei älteren Menschen häufig untypisch. Im Vergleich zu jüngeren Patienten äußern sich Depressionen bei Älteren nicht selten zunächst über somatische Beschwerden, wodurch die affektive Verstimmung selbst in den Hintergrund des klinischen Symptoms treten kann (Heok und Ho 2008). Besonders wenn bei einem Patienten keine psychiatrische Vorgeschichte existiert, lassen sich die behandelnden Ärzte oft von den somatischen Beschwerden leiten (Wehling und Burkhardt 2011).

In der Studie von Agüera-Ortiz et al. mit 3.566 Patienten betrug die Prävalenz von Schmerz bei Patienten mit einer depressiven Störung 59,1%. Die Schmerzprävalenz war bei Frauen höher (63,8% vs. 47,5%) als bei Männern und bei Personen über 50 Jahre im Gegensatz zu den Teilnehmern unter 50 Jahren (54,8% vs. 45,2%). Unter den Schmerzpatienten konnte eine Korrelation beobachtet werden zwischen der Schmerzintensität und der Intensität der Depression, d.h. eine höhere Schmerzintensität bei Patienten mit einer schweren Depression. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die Dauer von depressiven Episoden bei Schmerzpatienten verlängert war (16,9 Monate). Bei 43% der depressiven Patienten mit Schmerz gab es keine bekannte Ursache für die Schmerzen (Agüera-Ortiz et al. 2011).

Wenn man Schmerzpatienten fragte, ob man bei ihnen im Rahmen der Schmerzabklärung eine Depression diagnostizierte, beantworteten 21% die Frage mit „ja“ (Breivik et al. 2006).

Eine Verschlechterung des Schmerzes während eines vorangegangenen Zeitintervalls erhöht das Risiko einer schweren Depression und eine Verbesserung des Schmerzes ist hingegen mit einer weniger schweren Depression assoziiert. Ebenso kann postuliert werden, dass Veränderungen in der Stärke der Depression einen ähnlichen prognostischen Effekt auf den nachfolgenden Schmerz haben (Kroenke et al. 2011).

Bei Miller et al. betrug die Prävalenz des chronischen Schmerzes 21,9% unter den 1.179 befragten Patienten einer Telefonbefragung im US-Bundesstaat Michigan. Von den Patienten mit angegebenem chronischem Schmerz hatten 35% als Komorbidität eine Depression. Patienten mit chronischen Schmerzen oder mit einer Depression und chronischen Schmerzen waren größtenteils Frauen, ältere Patienten, weniger als Vollzeit beschäftigt und hatten eine geringere Bildung (Miller und Cano 2009).

Es besteht eine größere Assoziation zwischen Schmerz und Depression bei Frauen als bei Männern (Bonnewyn et al. 2009). Frauen verschlimmern schmerzbezogene Symptome und sind pessimistischer, was das schmerzbezogene Outcome betrifft (Keefe et al. 2000).

Es wird davon ausgegangen, dass chronischer Schmerz und Depression in einem Zusammenhang stehen. Es fehlen jedoch vor allem bei den älteren Patienten mit mehreren chronischen Erkrankungen Untersuchungen, die diesen Zusammenhang belegen.

### 2.5 Antidepressiva in der Behandlung der Depression und als Co-Analgetika

Die Anwendung von Antidepressiva als Co-Analgetika kann bei bestimmten Beschwerdebildern zu einer Schmerzlinderung führen. In niedrigerer Dosierung als bei der Behandlung von Depressionen üblich können die Präparate einen schmerzlindernden Effekt haben. Die Schmerzlinderung ist unabhängig von einer vorbestehenden Depression. Der Mechanismus wird durch die präsynaptische Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) und damit einer Verstärkung der absteigenden schmerzhemmenden Bahnen erklärt (Kröner-Herwig et al. 2011). Im absteigenden schmerzhemmenden System wirken Trizyklika sowohl spinal als auch supraspinal. Spinal kommt es zu einer Hemmung der Schmerzwahrnehmung im Hinterhorn des Rückenmarks und supraspinal wird die Schmerzweiterleitung inhibiert (Leuner und Mueller 2008). Weitere neurobiologisch untermauerte analgetische Wirkmechanismen sind die Antagonisierung vermehrt exprimierter NMDA-Rezeptoren (Antagonisierung der neuronalen Sensibilisierung), indirekte Aktivierung der Opioid-induzierten Antinozizeption und die Erhöhung der affektiven Schmerztoleranz (Bach 2011). Unter den Antidepressiva gelten die nichtselektiven trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Desipramin) als die am besten analgetisch wirksamsten. Hauptindikationsgebiet sind neuropathische Schmerzen (Kröner-Herwig et al. 2011). Es wird vermutet, dass trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin effektiver wirken als selektive Reuptake-Inhibitoren, da beide Transmitter, sowohl Serotonin wie auch Noradrenalin eine wichtige Rolle in der Schmerzwahrnehmung spielen. Ein weiterer Vorteil dieser Medikation ist die Linderung anderer Symptome bei Patienten mit chronischem Schmerz, wie z.B. Schlafstörungen (Ryder und Stannard 2005). In der Studie von Vyas et al. zeigte sich, dass depressive Patienten mit nur einer Erkrankung in 26,1% der Fälle keine Depressionsbehandlung bekamen und zu

52,3% eine Behandlung mit Antidepressiva, während depressive Patienten mit mehreren Erkrankungen zu 18% keine Depressionsbehandlung bekamen und zu 61,1% eine Behandlung mit Antidepressiva. Ebenfalls auffällig war, dass junge Patienten im Alter von

22-39 Jahren im Gegensatz zu älteren Patienten  $\geq 65$  Jahren weniger Antidepressiva verschrieben bekamen (33,9% vs. 68,8%), dafür erhielten sie häufiger eine psychotherapeutische Behandlung als die Älteren (32,3% vs. 13,5%). Die trizyklischen Antidepressiva waren die ersten Medikamente zur Schmerzreduzierung im Zusammenhang mit Postzosterneuralgie und bei peripherer diabetischer Neuropathie, allerdings sind sie aufgrund ihrer negativen Effekte oft bei älteren Patienten kontraindiziert. Neuere pharmakologische Studien zeigen, dass insbesondere die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sehr effektiv in der Behandlung verschiedener neuropathischer Erkrankungen und der Fibromyalgie sind, bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil, als es bei den trizyklischen Antidepressiva der Fall ist (AGS-Panel 2009). Antidepressiva als Co-Analgetika bieten die Möglichkeit, klassische Analgetika einzusparen, um dadurch Nebenwirkungen zu vermindern bzw. die Wirkung der Analgetika zu intensivieren (Bach 2011).

### **3. Ziele der Arbeit**

Bei älteren, multimorbiden Patienten gibt es ein großes Forschungsdefizit, welches darauf zurückzuführen ist, dass Patienten häufig aufgrund von Mehrfacherkrankungen und ihres hohen Alters aus Studien ausgeschlossen werden. Daraus ergeben sich wiederum Schwierigkeiten in der Behandlung, da Erkenntnisse speziell für diese Patienten fehlen.

Multimorbidität wird durch die demografische Entwicklung und die Zunahme chronischer Erkrankungen zu einem wesentlichen Punkt in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung.

Chronischer Schmerz ist ein wichtiges gesundheitliches und gesellschaftliches Problem, welches zunehmend an Bedeutung gewinnt. Es sind bessere Kenntnisse zur Entstehung von chronischem Schmerz nötig, sowie zu dessen Risikofaktoren und zum Therapiebedarf. Insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten in der Primärversorgung wurden diese Zusammenhänge noch wenig untersucht.

Chronischer Schmerz führt zu psychischen Veränderungen und fördert Angst und Depression. Depressionen verstärken das Schmerzerleben und wirken sich negativ auf die Bewältigung des Schmerzes aus.

Zur Einnahme von Schmerzmedikation und Antidepressiva bei multimorbiden Patienten über 65 Jahre liegen in diesem Zusammenhang bislang nur unzureichende Daten vor. Multimorbidität, hohes Alter und chronischer Schmerz sind eng miteinander verknüpft und sollten in ihrem Zusammenhang näher analysiert werden.

Vor diesem wissenschaftlichen Hintergrund wird in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen Schmerzmedikation, Schmerzstärke und Depression sowie die sekundär betrachtete Einnahme von Antidepressiva bei multimorbiden, älteren Patienten untersucht. Wie häufig treten chronische Schmerzen bei älteren multimorbiden Patienten in der Primärversorgung auf und wie werden diese behandelt? Gibt es Zusammenhänge mit dem Vorhandensein von Depression? Besteht ein Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der Schmerzstärke?

Abschließend soll die Arbeit zur Diskussion stellen, ob bei der ärztlichen Beurteilung der Schmerzstärke und bei der Verordnung von Schmerzmedikamenten das Vorliegen einer Depression berücksichtigt werden sollte.

## **4 Methodik**

### 4.1 Studienbeschreibung

#### 4.1.1 Allgemeines zur MultiCare-Studie

Die MultiCare Studie ist eine längsschnittliche, multizentrische nicht bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie von multimorbiden Patienten im Alter von 65 Jahren und älter in der hausärztlichen Versorgung. Es beteiligen sich acht Studienzentren in Deutschland an der Erhebung der Daten (Hamburg-Eppendorf, Bonn, Düsseldorf, Frankfurt am Main, Jena, Leipzig, Mannheim und München). Die geplante Studiendauer liegt bei zwölf Jahren mit insgesamt neun Erhebungswellen. Die Follow-up-Erhebungen werden in einem Intervall von jeweils 15 Monaten durchgeführt. Die Fragestellungen der MultiCare 1- Studie sind zum einen die Identifikation von (häufigen) Krankheitskombinationen („Multimorbiditätsmuster“) bei den älteren Hausarztpatienten, sowie die Beobachtung der Entwicklung dieser Muster und der musterinternen Interaktionen im Zeitverlauf. Außerdem beschäftigt sich die Studie mit der Analyse der Beziehung zwischen psychischen und somatischen Faktoren in diesen Mustern. Weitere Ziele sind die Identifikation von Prädiktoren für den Verlauf der verschiedenen Multimorbiditätsmuster, Untersuchung der somatischen, psychischen und sozialen Folgen der Muster für die Patienten und die Analyse der Inanspruchnahme der Gesundheitsleistungen und der Kosten.

Erhobene Variablen sind Daten zur Morbidität, funktionellem Status, Ressourcen und Risikofaktoren, sowie soziodemografische Daten (Tab. 1). Die Methoden der MultiCare Studie wurden im publizierten Studienprotokoll detailliert beschrieben (Schäfer et al. 2009).

Erhobene Variablen (exemplarische Auswahl)	
Morbidity	46 Krankheitsgruppen (Hausarztinterviews)
	Vergleichbare Daten aus Patienteninterviews
Funktioneller Status	Pflegebedürftigkeit (Barthel-Index), Instrumental activities of daily living (IADL)
	Kognitive Einschränkungen (CERAD)
	Schmerz (Graded Chronic Pain Scale)
Ressourcen + Risikofaktoren	Körperliche Aktivität (IPAQ), Ernährung
	Raucherstatus, Alkoholkonsum
	Selbstwirksamkeit, Depression (GDS)
Soziodemographie	Alter, Geschlecht, Familienstand
	Bildung, früherer Beruf, Einkommen

Tab. 1: Erhobene Variablen mit Beispielen

Das Projekt wird im Rahmen des Verbundes "Gesundheit im Alter" vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (FKZ 01ET0729). Die Studie wird in Übereinstimmung mit der Helsinki Deklaration durchgeführt. Das Ethikvotum wurde gemäß der Helsinki Deklaration erteilt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer im Februar 2008 geprüft und im November 2008 ergänzt. (Bearbeitungsnummer 2881).

#### 4.1.2 Studienablauf

Die Untersuchung beruhte einerseits auf umfassenden Interviews bei den Patienten zu Hause, andererseits auf Datenerhebungen bei den Hausärzten. Die Daten wurden mit Hilfe von Hausarztfragebögen, Patientenfragebögen, Basisdokumentationsbögen und Chart-Review (ICD-10 Patientendiagnosen des letzten Quartals) erhoben.

In jedem der acht oben genannten Studienzentren wurden Hausärzte für die Studie rekrutiert. Den ersten Zugang zu den Hausärzten bildete ein bestehendes Netzwerk aus circa 140 Hausarztpraxen in den teilnehmenden Studienzentren der AgeCoDe-Studie. Die multizentrische Studie „German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients“ untersuchte wie häufig leichte kognitive Beeinträchtigungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) bei Hausarztpatienten auftreten und welche Risikofaktoren sich erkennen

lassen. Wurden noch weitere Hausarztpraxen für die Datenerhebung benötigt, erfolgte die weitere Rekrutierung aus der Gesamtliste aller Hausärzte in der betreffenden Stadt.

Die Voraussetzungen für den Hausarzt zur Teilnahme an der MultiCare Studie waren zum einen das Abschließen eines Vertrags mit dem Institut für Allgemeinmedizin in Hamburg Eppendorf. Zum anderen sollte beachtet werden, dass die Hausärzte nicht älter als 60 Jahre alt sind und möglichst nicht in den nächsten sechs Jahren (besser zwölf Jahren) in den Ruhestand gehen, um einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie vorzubeugen. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss der Hausärzte war die Verwendung einer Praxissoftware.

Die Patienten wurden zufällig aus der hausärztlichen Patientenkartei ausgewählt. Der Hausarzt (bzw. eine medizinische Fachangestellte) erstellte eine Gesamtliste aller Patienten der Hausarztpraxis nach den Einschlusskriterien der Studie (Tab. 2). Bei Ausschluss von Patienten wurden die Gründe des Ausschlusses sowie Alter, Geschlecht und Morbidität des Patienten gespeichert, um den möglichen Selektionsfehler (Bias) zu berechnen (Tab. 3).

Basierend auf dieser Patientenliste erzeugte der Untersucher sukzessive eine Zufallsauswahl, bei der möglichst insgesamt 50 Patienten ausgewählt werden sollten. Lag kein Ausschlussgrund vor, wurde der Patient als potenzieller Studienteilnehmer gekennzeichnet. Anschließend wurden alle Studienteilnehmer angeschrieben und um Teilnahme an der Studie gebeten. Pro Praxis sollten möglichst 25 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Bestand bei einem Patienten Interesse an der Studie teilzunehmen, konsultierte er seinen Hausarzt. Der Hausarzt informierte ihn über die Studie und legte dem Patienten eine Einverständniserklärung in doppelter Ausfertigung zur Unterschrift vor. Die zweite Ausfertigung der Einverständniserklärungen verblieb beim Patienten, die Erste wurde an das Studienzentrum gefaxt. Das Original verblieb beim Hausarzt.

Nach Einverständnis des Patienten wurden vom Hausarzt (bzw. der Arzthelferin) Gewicht, Größe, Bauchumfang und Hüftumfang des Patienten bestimmt und in den Basisdokumentationsbogen eingetragen. Anschließend vereinbarte der Untersucher mit den Patienten einen Termin für das Baseline-Interview. Nach erfolgreicher Terminvereinbarung fand die Untersuchung meist in der Wohnung des Patienten statt. Nach den Patienteninterviews befragte der Untersucher den Hausarzt anhand des Hausarztfragebogens zu jedem teilnehmenden Patienten. Im Anschluss wurden die ausgefüllten Erhebungsmaterialien mit Patientendaten (Basisdokumentationsbögen, Kontaktbögen, Hausarztfragebögen, Patientenfragebögen) in die EDV-Maske eingegeben. Die Patientendaten

wurden dabei pseudonymisiert. Eine schematische Darstellung des Studienablaufs befindet sich im Anhang (siehe 9.1).

Einschlusskriterien
➤ $\geq$ drei Erkrankungen aus 46 Krankheitsgruppen
➤ Alter zwischen 65 und 84 Jahren
➤ $\geq$ ein Hausarztkontakt im letzten Quartal

Tab. 2: Einschlusskriterien für Patienten

Ausschlusskriterien
➤ Unterbringung in einem Pflegeheim
➤ Patient ist beim Hausarzt nicht ausreichend bekannt (z.B. in Vertretung behandelt)
➤ Teilnahme an anderen wissenschaftlichen Studien zum aktuellen Zeitpunkt
➤ nicht befragbare Patienten (z.B. Blindheit, Taubheit)
➤ nicht einwilligungsfähige Patienten (z.B. Demenz)
➤ finales Krankheitsstadium (zu erwartender Tod in den nächsten drei Monaten)

Tab. 3: Ausschlusskriterien für Patienten

#### 4.1.3 Stichprobe

Die Patientenrekrutierung erfolgte in insgesamt 158 Hausarztpraxen. In Jena konnten 247 Patienten in zehn Hausarztpraxen rekrutiert werden.

Die für diese Arbeit verwendeten Daten stammen aus der Baseline-Erhebung, die im Zeitraum von Juli 2008 bis Oktober 2009 durchgeführt wurde. Mit der Auswertung der Baseline-Daten wurde im Februar 2011 begonnen. Es lagen Daten von 3.189 multimorbiden Patienten vor. Die Altersspanne der Kohorte lag bei 65 bis 84 Jahren. Die Teilnehmer mussten an mindestens drei chronischen Erkrankungen aus einer Liste mit 46 Krankheitsgruppen erkrankt sein. Ausgangspunkt für die Auswahl der 46 zu untersuchenden chronischen Krankheiten waren die Ergebnisse des „ADT-Panel“ (Abrechnungsdatenträger) des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung, aus denen die häufigsten in der Hausarztpraxis gestellten Diagnosen extrahiert wurden. Die Frage, ob eine Krankheit der Gruppe der chronischen zugeordnet werden konnte, wurde auf der Basis des „wissenschaftlichen Gutachtens für die Auswahl von 50-80 Krankheiten zur Berücksichtigung im morbiditäts-orientierten Risikostrukturausgleiches“ entschieden. Schließlich wurde die Liste durch alle chronischen Krankheiten in der GEK-Datei (Gmünder Ersatzkasse) ergänzt, die eine Prävalenz von  $\geq 1\%$  in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre aufwiesen.

Die einzelnen ICD-10 Kodierungen für chronische Krankheiten wurden durch eine Gruppe von Fachärzten für Allgemeinmedizin zu Diagnosegruppen zusammengefasst. (Beispiel: F00-F03, F05.1, G30, G31 und R45 wurden als „Demenz“ gruppiert.) Das Ergebnis dieser Prozedur war eine Liste mit 46 einzelnen Krankheitsgruppen, die alle häufigen chronischen, psychischen und somatischen Krankheiten beinhaltet.

## 4.2 Messinstrumente

Im Folgenden werden die für die vorliegende Arbeit relevanten Fragebögen erläutert. Alle verwendeten Fragebögen sind im Anhang aufgeführt (siehe 9.2 und 9.3).

### 4.2.1 Graded Chronic Pain Scale

Die Graded Chronic Pain Scale (GCPS) ist eine Methode zur Einstufung der Schwere der chronischen Schmerzen für den Einsatz in Studien mit Schmerzpatienten in der Primärversorgung.

Die GCPS misst den Schmerz in den Dimensionen Schmerzintensität und schmerzbedingte Beeinträchtigung. Die Schmerzintensität der letzten vier Wochen wird mithilfe von drei Items auf der Basis einer Numerischen Rating Skala mit den Ausprägungen 0-10 erhoben. Ein Wert von 0 bedeutet keinen Schmerz, ein Wert von 10 bedeutet stärkster vorstellbarer Schmerz. Durch Bildung des arithmetischen Mittels der Items 1 bis 3 multipliziert mit 10 ergibt sich ein Testwert zwischen 0-100 Punkten, der die charakteristische Schmerzstärke („Characteristic Pain Intensity“) widerspiegelt.

Die schmerzbedingte Beeinträchtigung („Disability Score“) in den letzten drei Monaten wird ebenfalls durch drei Items erhoben. Der Disability Score wird berechnet durch das arithmetische Mittel der Items 6 bis 8 und mit 10 multipliziert. Der Disability Score wird so gruppiert 0-29=0 Punkte, 30-49=1 Punkt, 50-69=2 Punkte,  $\geq 70=3$  Punkte.

Die „Disability Points“ bilden sich aus der Summe der gruppierten Schmerztage („Disability days“) aus Item 5 und dem gruppierten Disability Score. Die Schmerztage in Item 5 werden folgendermaßen gruppiert: 0-6 Tage= 0 Punkte, 7-14 Tage= 1 Punkt, 15-30 Tage= 2 Punkte,  $\geq 31$  Tage= 3 Punkte. Damit sind die Tage gemeint, an denen man in den letzten 3 Monaten, aufgrund der Schmerzen nicht den üblichen Aktivitäten nachgehen konnte („Disability days“). Die Disability Points beschreiben letztendlich die schmerzbedingte Beeinträchtigung. Der Gesamtscore „Grade“ ist eine Klassifizierung der chronischen Schmerzen insgesamt: Grade 0= in den letzten sechs Monaten keine Schmerzprobleme

Grade I= „Characteristic Pain Intensity“ kleiner als 50 und „Disability Points“ kleiner als 3  
Grade II=„Characteristic Pain Intensity“  $\geq$  50 und „Disability Points“ kleiner als 3.

Grade III= „Disability Points“ 3 oder 4 unabhängig von der „Characteristic Pain Intensity“

Grade IV= „Disability Points“ 5 oder 6 unabhängig von der „Characteristic Pain Intensity“

Durch diese Scoring-Regeln wurde die Schmerzintensität in vier hierarchische Klassen eingeteilt: Grad I, geringe Behinderung- niedrige Intensität; Grad II, geringe Behinderung- hohe Intensität; Grad III, hohe Behinderung- moderat eingeschränkt und Grad IV, hohe Behinderung- stark eingeschränkt.

Die GCPS wurde 1992 von von Korff entwickelt und in einer bevölkerungsrepräsentativen Studie validiert (Von Korff et al. 1992). Die Skala wurde in Bezug auf ihre Validität und Reliabilität in verschiedenen Populationen, einschließlich der Primärversorgung, evaluiert (Smith et al. 1997, Smith et al. 2001). Die GCPS wird international eingesetzt und ist zudem ein wesentlicher Bestandteil des „Deutschen Schmerz-Fragebogens“ der von der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. und von der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes empfohlen wird.

Da in dieser Arbeit die Schmerzintensität einzeln betrachtet werden sollte, spielte die Einteilung in Schmerzgrade und die schmerzbedingte Beeinträchtigung keine weitere Rolle für die Auswertung der Daten.

#### 4.2.2 Geriatric Depression Scale (GDS)

Die GDS-15 ist ein international anerkanntes und standardisiertes Screeningverfahren von Sheikh und Yesavage (1986) zur Erfassung der depressiven Symptomatik. Aus ursprünglich 100 Fragen wurden zunächst 30 und schlussendlich 15 Fragen für eine repräsentative Kurzform entwickelt (Sheikh und Yesavage 1986). Die Übersetzung der amerikanischen Originalfassung erfolgte 1994 durch die Arbeitsgruppe "Geriatrisches Assessment"(AGAST). Aufgrund der schriftlichen Form und der gebundenen Beantwortung der einzelnen Fragen (dichotomes Antwortformat mit "ja" und "nein") sind Durchführungs- und Auswertungsobjektivität gegeben. Für die Kurzform liegt der Cut-Off bei 6 Punkten. Eine erreichte Punkteanzahl, die über dem angegebenen Cut-Off-Wert liegt, lässt auf eine depressive Symptomatik schließen. Sie liefert somit erste Hinweise auf bestehende psychische Symptome einer depressiven Verstimmung. Bei einem auffälligen GDS-Wert ist eine weiterführende Diagnostik zur endgültigen Abklärung nötig.

Gezählt werden die „Nein“-Antworten bei den Fragen 1, 5, 7, 11, 13, und die „Ja“-Antworten der übrigen Fragen mit jeweils einem Punkt. Somit ergibt sich eine maximale Punktzahl von 15.

0 - 5 Punkte: normal, keine wesentliche depressive Symptomatik

6 - 10 Punkte: leichte und mäßige Depression, leichte depressive Symptomatik

11 - 15 Punkte: schwere Depression, schwere depressive Symptomatik

In der Baseline-Erhebung von Multicare werden die Werte der GDS wie folgt interpretiert:

0-5 Punkte → unauffällig,  $\geq 6$  Punkte → depressive Störung wahrscheinlich.

In einer aktuellen Metaanalyse von Mitchell et al. lagen die Sensitivität der GDS-15 bei 81,3% und die Spezifität bei 78,4%. Von 100 zu testenden Personen würde der Fragebogen zwölf Personen (korrekt) als depressiv einstufen, drei als falsch-negativ, 67 (korrekt) als gesund und 18 Personen als falsch-positiv. Insgesamt werden 79 Patienten richtig eingestuft und 21 falsch eingestuft. Die GDS-15 hat eine bessere Performance als die Detektionsrate des Allgemeinmediziners allein (Mitchell et al. 2010).

Die Validität und Reliabilität der deutschen Version der Geriatric Depression Scale wurde 1999 von Gauggel und Birkner an 43 Patienten im Alter zwischen 60 bis 87 Jahren während ihres stationären Aufenthaltes auf einer psychiatrischen oder chirurgischen Station untersucht. Die GDS-15 konnte bei einem kritischen Wert von 6 die beste Sensitivität (84.0 %) und Spezifität (88.9 %) erzielen. Die mittlere Trennschärfe (0.49), die mittlere Fragebogenschwierigkeit ( $P = 43$ ) und die hohe innere Konsistenz (Cronbach alpha = 0.91) weisen die deutsche Version der GDS insgesamt als Fragebogen mit guten psychometrischen Eigenschaften aus (Gauggel und Birkner 1999).

#### 4.3 Statistische Auswertung und Aufbereitung der Daten

Die Bearbeitung und die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 20 und Microsoft Excel 2010.

Zu Beginn der Arbeit wurden die beiden Datensätze der Baseline-Erhebung, zum einen die allgemeinen Patientendaten und zum anderen die Medikamentendaten fusioniert, um die für die Arbeit interessanten Variablen miteinander in Verbindung zu bringen. Aus den Medikamentendaten wurde unter Anwendung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Klassifikation (ATC-Code) des wissenschaftlichen Instituts der AOK die Schmerzmedikation extrahiert. Da sekundär der Zusammenhang zwischen Antidepressiva, Schmerzstärke und Schmerzmedikation betrachtet werden sollte, wurden die Antidepressiva ebenfalls mit den

ATC-Codes aus dem Medikamentendatensatz selektiert. Die sonstige Medikation wurde außer Acht gelassen, da diese irrelevant für die Fragestellung der Arbeit war.

Die Einteilung der Schmerzmedikation erfolgte nach dem WHO-Stufenschema der Schmerztherapie und gliederte sich wie folgt in Nicht-Opioid, schwaches Opioid und starkes Opioid auf (Abb. 2). Falls Patienten Analgetika aus verschiedenen Stufen einnahmen, wurde für die Analyse die jeweils höchste Stufe gewählt.

		<b>Stufe III</b>	<b>Adjuvante Medikation</b> - Laxantien - Antiemetika  <b>Co-Analgetika</b> - Antidepressiva - Antikonvulsiva - Glukokortikoide - Bisphosphonate
	<b>Stufe II</b>	<b>Starkes Opioid</b>  ± Nicht-Opioid Analgetika  z.B. Morphin, Methadon, Fentanyl	
<b>Stufe I</b>	<b>Schwaches Opioid</b>  ± Nicht-Opioid Analgetika  z.B. Tramadol, Tilidin	<b>Nicht-Opioid Analgetika</b>  z.B. Metamizol, Paracetamol, NSAR	

Abb. 2: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung bezüglich der subjektiven Schmerzstärke diente die Characteristic Pain Intensity (CPI) aus dem ersten Teil der Graded Chronic Pain Scale. Zur besseren Veranschaulichung und Vergleichbarkeit wurde die intervallskalierte Skala der CPI, die einen Testwert von 0-100 Punkten annehmen kann, in eine ordinale Variable mit vier Ausprägungen eingeteilt. 0-3,32 Punkte: Patienten ohne Schmerz, 3,33-49,9 Punkte: Patienten mit leichten Schmerzen, 50,0-70,0 Punkte: Patienten mit mäßigen Schmerzen und 70,1-100 Punkte: Patienten mit schwerem Schmerz. Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an die Studie von Breivik 2006 (Breivik et al. 2006).

Die Geriatric Depression Scale wurde in ihrer ursprünglichen Form nach Sheikh und Yesavage eingeteilt (Sheikh und Yesavage 1986). 0-5 Punkte gelten als normal; es gibt keine wesentliche depressive Symptomatik, 6-10 Punkte besagen, dass der Patient eine leichte bis mäßige Depression aufweist und 11-15 Punkte deuten darauf hin, dass der Patient eine schwere Depression hat bzw. eine schwere depressive Symptomatik aufzeigt.

Patienten, bei denen keine Angaben zur Schmerzintensität und Depressivität erhoben werden konnten, wurden ausgeschlossen und nicht in die Analysen einbezogen.

#### 4.3.1 Deskriptive Analyse der Gesamtkohorte

Den ersten Grundstein der Arbeit bildete die Deskription der Kohorte, die die Häufigkeitsverteilung der Variablen Schmerzstärke, Schmerzmedikation, Depression, Antidepressiva sowie weiterer möglicher Confounder aufzeigte. Als mögliche Confounder wurden in der vorliegenden Arbeit Alter, Geschlecht, Familienstand, Bildung (nach CASMIN 3-stufig → aus den Variablen höchster allgemeinbildender Schulabschluss und höchster beruflicher Ausbildungsabschluss wurde eine Variable mit drei Ausprägungen generiert) und Krankheitscount (Anzahl der Erkrankungen/Patient) untersucht.

##### 4.3.1.1 Deskriptive Analyse der einzelnen Gruppen

Zunächst wurde die Gesamtkohorte beschrieben. Um die Daten differenzierter zu veranschaulichen, wurde die Kohorte in vier Gruppen hinsichtlich Schmerzstärke und Schmerzmedikation untergliedert (Abb. 3) und nach denselben Gesichtspunkten wie die Gesamtkohorte beschrieben. Als nichtparametrische Testverfahren wurde zum einen der Mann-Whitney-U-Test angewendet, der die vier Gruppen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz der Variablen Alter, höchster allgemeinbildender Schulabschluss und Krankheitscount verglich und zum anderen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet, der auf den Zusammenhang der Variablen Geschlecht, Familienstand und CASMIN 3-stufig testete.

#### 4.3.2 Klassifizierungsbäume

Durch eine Baumanalyse wurden die Strukturen der Beziehungen zwischen den Variablen verdeutlicht und es sollten Variablen herausgefunden werden, die für eine bestimmte Schmerzstärke bzw. Schmerzmedikation sprechen. Hier wurde zunächst die unabhängige Variable gesucht, die die besten Aufteilungen der anderen unabhängigen Variablen in Bezug zur abhängigen Variable ermöglichte. Dieser Teilungsprozess wurde so lange fortgesetzt bis, eine Stoppregel den weiteren Teilungsprozess unterbrach.

#### 4.3.3 Kontingenztafelanalysen und Korrelationsanalysen

Zur Untersuchung der Beziehungen zwischen Schmerzstärke, Schmerzmedikation, Depression und sekundär betrachteter Einnahme von Antidepressiva wurde die Kontingenztafelanalyse angewendet. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde hier überprüft, ob die gefundenen Verteilungen der Variablen unabhängig voneinander sind ( $H_0$ =Nullhypothese), also kein Zusammenhang zwischen ihnen besteht oder ob sie abhängig voneinander sind und ein Zusammenhang zwischen ihnen besteht ( $H_1$ =Alternativhypothese). Um etwas über die Stärke und die Richtung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Merkmalen zu erfahren, wurden die Kontingenzkoeffizienten Cramérs V, Phi-Koeffizient und Eta, sowie die Korrelationskoeffizienten Kendall Tau b/c und Spearman berechnet und interpretiert.

#### 4.3.4 Modell der ordinalen logistischen Regression

Den Abschluss der statistischen Analysen bildeten die ordinale logistische Regression und die multinomiale logistische Regression. Voraussetzung für die ordinale logistische Regression war das proportionale Odds Ratio. Zur Überprüfung der Annahme der proportionalen Odds wurde für die abhängige Variable Schmerzstärke ein Parallelitätstest für Linien durchgeführt. Bezüglich der Schmerzstärke war dieser Test nicht signifikant, man konnte davon ausgehen, dass die Odds proportional sind und entsprechend die ordinale logistische Regression angewendet werden konnte.

Durch die Anwendung der ordinalen logistischen Regression ließe sich der Einfluss der erklärenden Variablen wie Depression, Antidepressiva, Schmerzmedikation, Alter, Geschlecht und Bildung auf die Zielvariable Schmerzstärke untersuchen. Bei diesem Verfahren wurde eine mathematische Gleichung aufgestellt, mit der die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses in Abhängigkeit von mehreren signifikanten Einflussgrößen für jeden Einzelfall geschätzt werden konnte.

#### 4.3.5 Modell der multinomialen logistischen Regression

Da es sich bei der Schmerzmedikation um eine kategoriale Variable handelte, bot sich aufgrund ihrer Datenstruktur die Anwendung einer multinomialen logistischen Regression an. Bei der multinomialen Regression wird für jede Kategorie im Vergleich zu einer Referenzkategorie der abhängigen Variable ein binäres Logit-Modell erstellt. In Abhängigkeit von den Kategorien der abhängigen Variable wird für jede unabhängige Variable ein eigener Schätzer errechnet.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf 5% gesetzt.

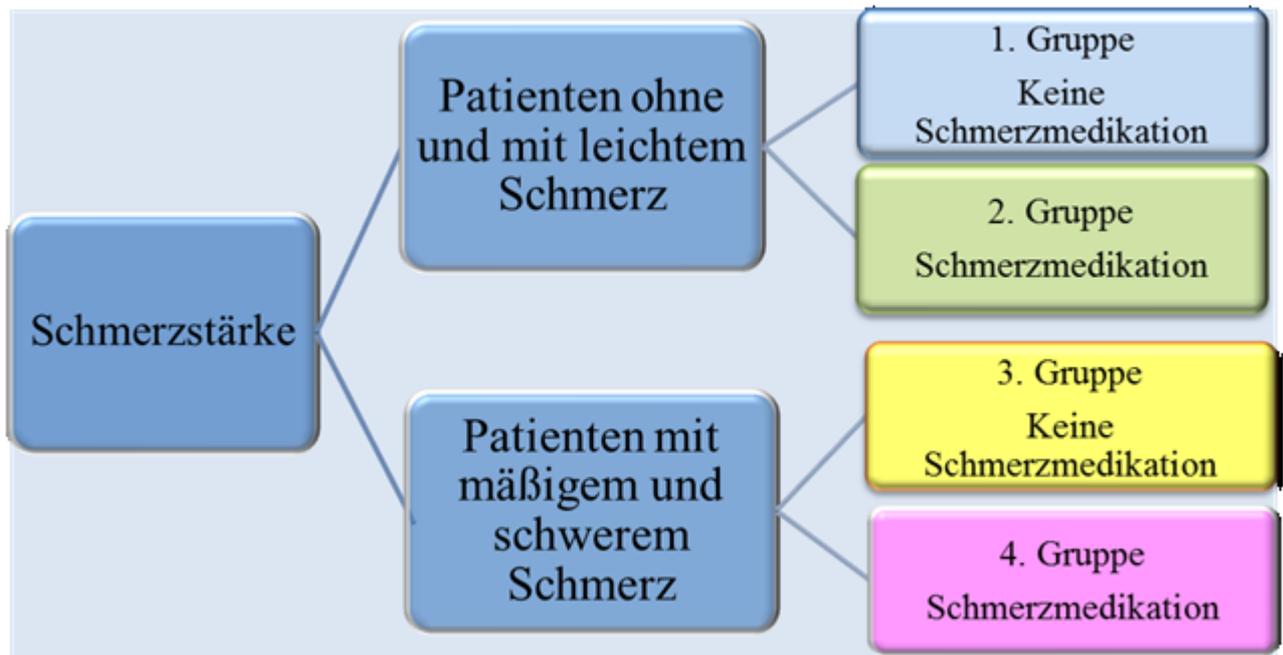


Abb. 3: Aufteilung der Gesamtkohorte in vier Gruppen

Die Aufteilung erfolgte zunächst hinsichtlich Schmerzstärke → Patienten ohne und mit leichtem Schmerz (CPI 0- 49,9) und Patienten mit mäßigem und schwerem Schmerz (CPI 50,0-100); anschließend wurden die Patienten bezüglich ihrer Schmerzmedikation (Schmerzmedikationseinnahme ja/nein) eingeteilt.

## **5 Ergebnisse**

### 5.1 Beschreibung der Studienpopulation

#### 5.1.1 Beschreibung der Gesamtkohorte

Von den 3.189 Patienten wurden insgesamt 3.160 Patienten in die Analysen einbezogen. 29 Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen keine Angaben zur Depressivität (GDS) und/oder zur Schmerzstärke (CPI) vorlagen.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $74,37 \pm 5,2$  Jahre (Abb. 4). 1.720 (54,4%) waren im Alter zwischen 65-74 Jahren und 1.440 (45,6%) waren 75 Jahre oder älter.

1.284 (40,6%) der Teilnehmer waren männlichen und 1.876 (59,4%) waren weiblichen Geschlechts (Abb. 5).

1.776 (56,2%) waren verheiratet und lebten mit ihrem Ehepartner(in) zusammen, 871 (27,6%) waren verwitwet, 188 (5,9%) der Patienten waren ledig, 253 (8%) waren geschieden und 72 (2,3%) waren verheiratet, lebten aber von ihrem Ehepartner(in) getrennt.

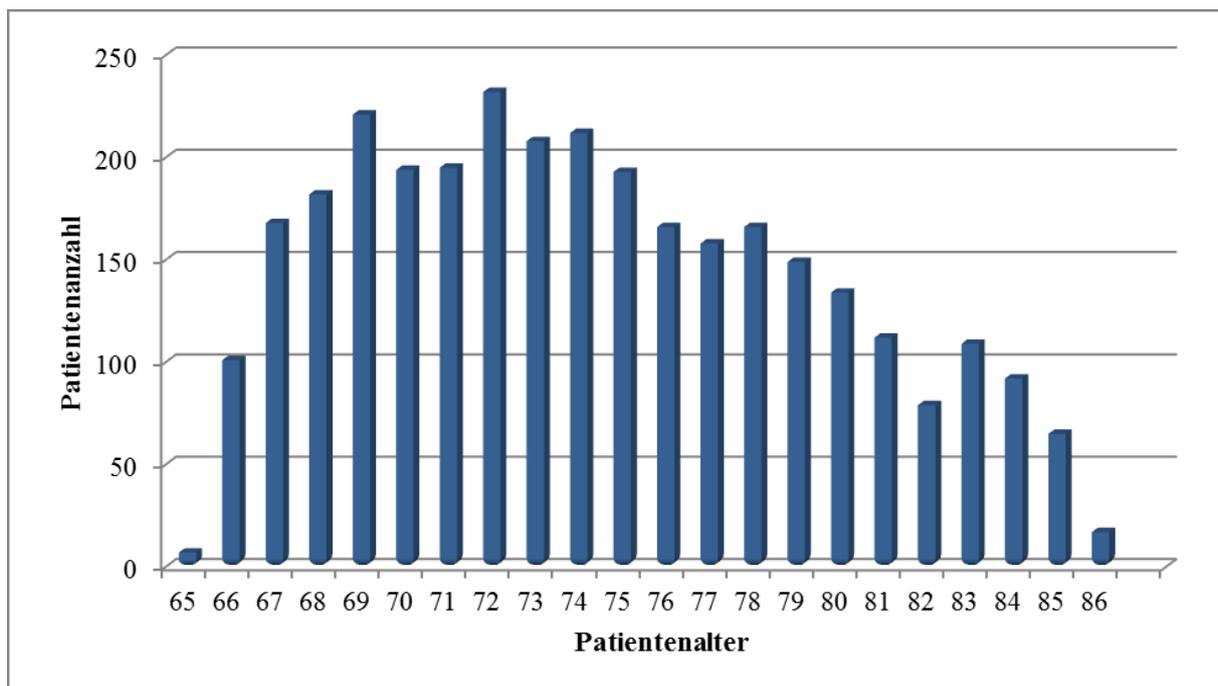


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters (Jahre) in der Gesamtkohorte (n=3.160)

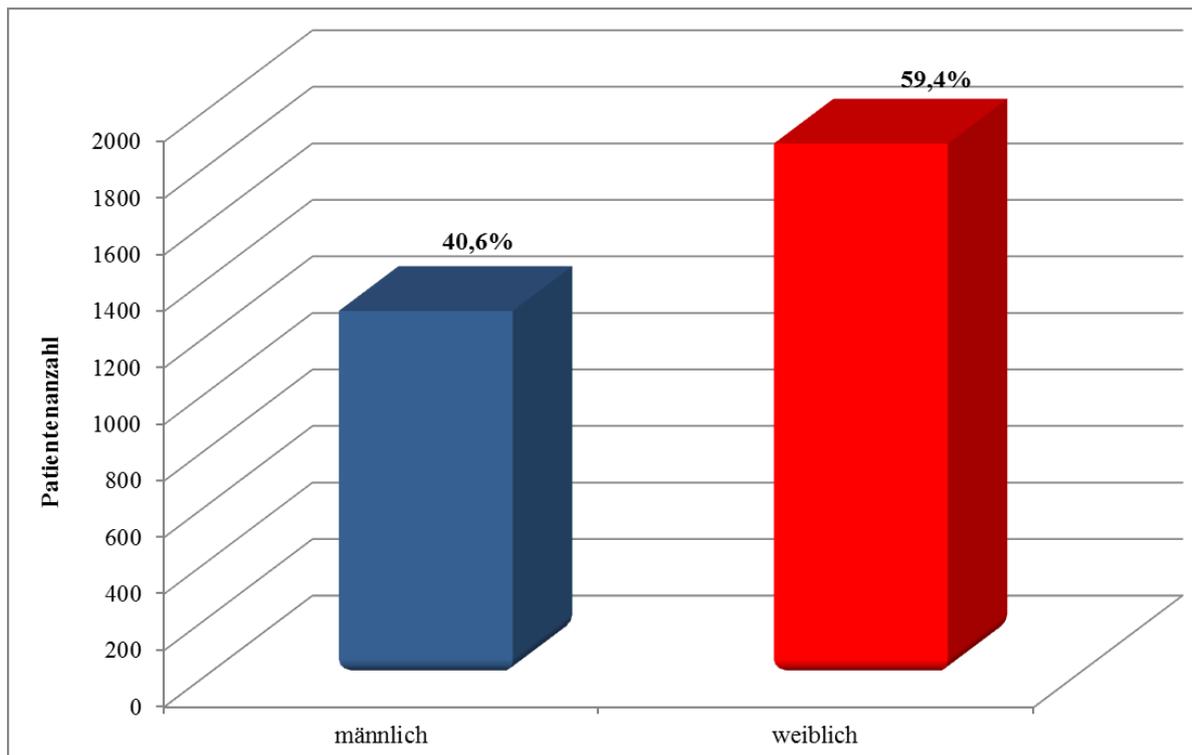


Abb. 5: Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte (n=3.160)

Der häufigste Schulabschluss war der Hauptschulabschluss (bzw. Volksschulabschluss) bei 1.892 (59,9%) Patienten, gefolgt vom Realschulabschluss (mittlere Reife) bei 535 (16,9%), 344 (10,9%) besaßen die allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife/Abitur, 201 (6,4%) hatten einen Abschluss der Polytechnischen Oberschule 10. Klasse, 66 (2,1%) die Fachhochschulreife, 102 (3,2%) sind von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss und 17 Patienten (0,5%) hatten einen anderen Schulabschluss.

Betrachtet man die Einteilung in die Bildungsgruppen nach CASMIN 3-stufig wurden, 1.970 (62,3%) der Patienten in die niedrige Bildungsgruppe eingeteilt, 849 (26,9%) in die mittlere Bildungsgruppe und 341 (10,8%) in die hohe Bildungsgruppe (Abb. 6).

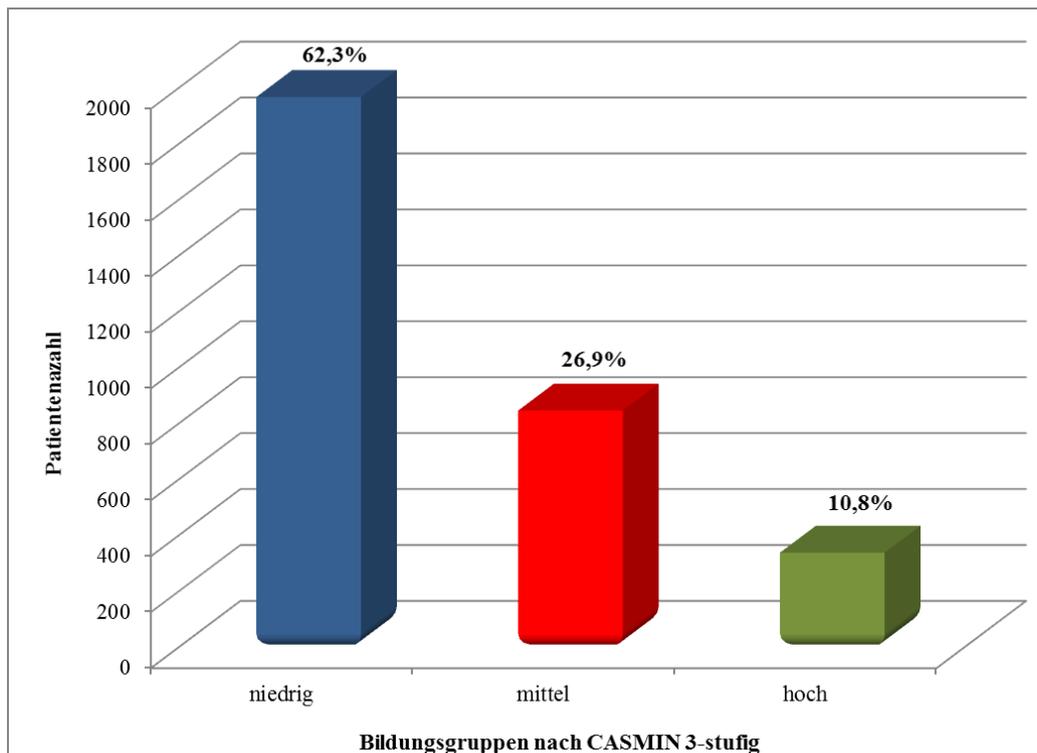


Abb. 6: Einteilung in Bildungsgruppen nach CASMIN 3-stufig in der Gesamtkohorte (n=3.160)

Im Mittel lag der Krankheitscount (Anzahl der Erkrankungen pro Patient) bei  $7,04 \pm 2,47$  Erkrankungen (Abb. 7). Das Krankheitsmaximum mit 20 Erkrankungen bildete ein Patient der Kohorte. 2.731 (86,4%) der Patienten litten an fünf oder mehr Erkrankungen.

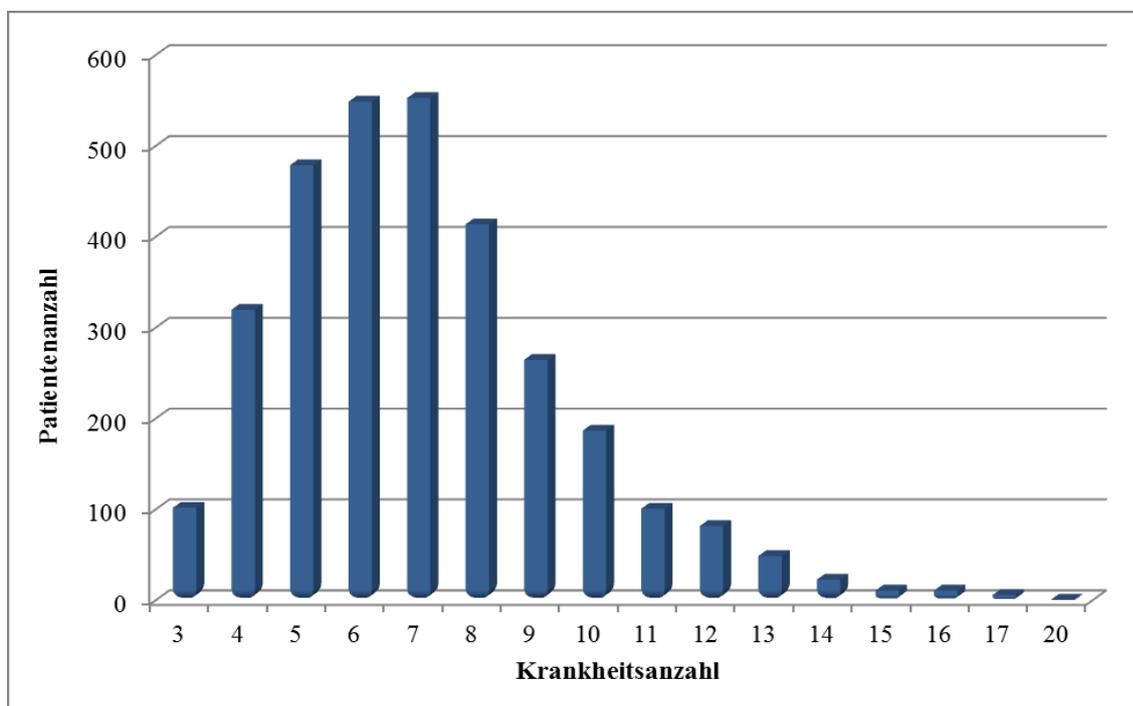


Abb. 7: Anzahl der Krankheiten in der Gesamtkohorte (n=3.160)

680 (21,5%) Patienten gaben an, in den letzten vier Wochen nicht unter Schmerzen gelitten zu haben, 1.461 (46,2%) hatten leichte Schmerzen, 768 (24,3%) der Patienten litten unter mäßigem Schmerz und 251 (7,9%) unter schwerem Schmerz (Abb. 8).

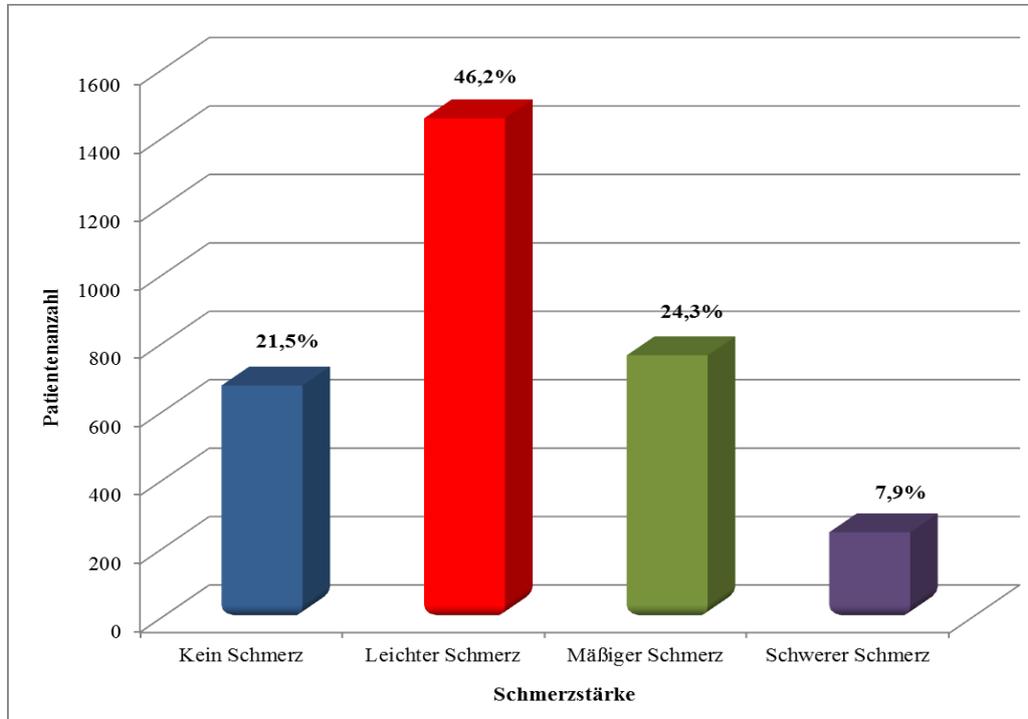


Abb. 8: Verteilung der Schmerzstärke in der Gesamtkohorte (n=3.160)

Bei der Verteilung der Depression zeigte sich, dass 2.755 (87,2%) Patienten nach der Geriatric Depression Scale als unauffällig eingestuft wurden, sie wiesen also keine Depression auf, 349 (11%) hatten eine leichte bis mäßige Depression und 56 (1,8%) litten unter einer schweren Depression (Abb. 9).

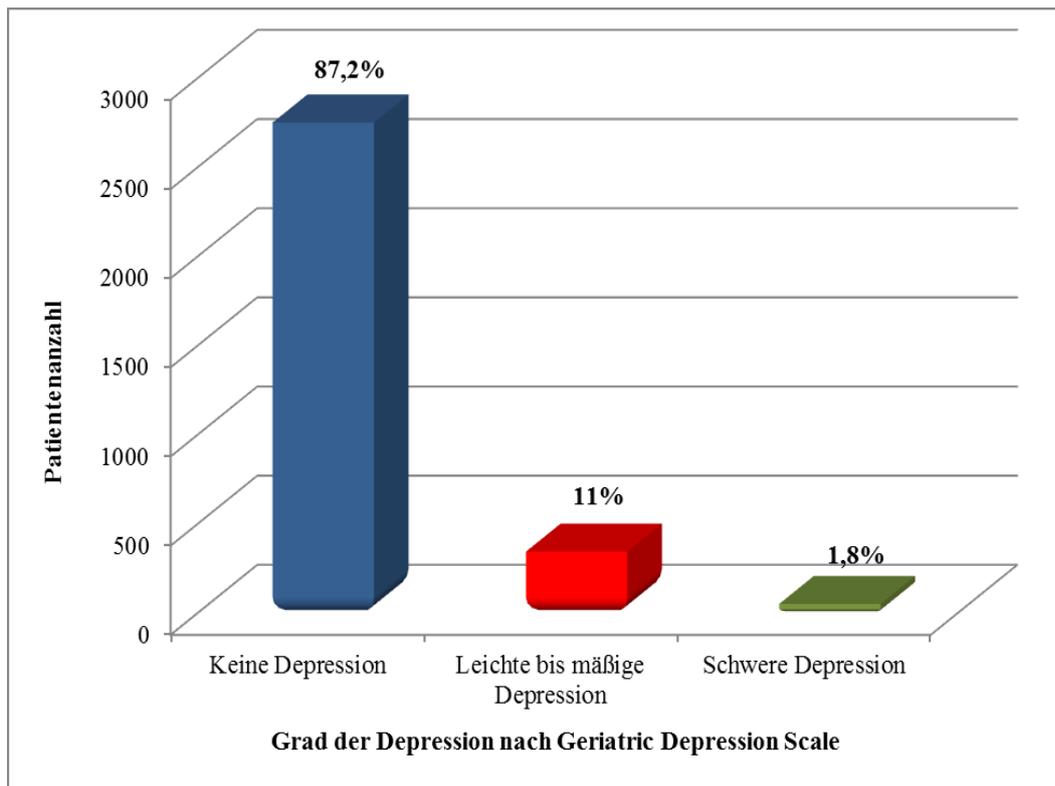


Abb. 9: Einstufung Grad der Depression nach Geriatric Depression Scale (n=3.160)

Schmerzmedikamente wurden von 1.276 Patienten (40,4%) eingenommen, während 1.884 Patienten (59,6%) keine Schmerzmedikamente einnahmen.

In der Gesamtkohorte wurden im Mittel  $0,56 \pm 0,81$  Schmerzmedikamente eingenommen. Betrachtet man nur die Patienten, die Schmerzmedikamente einnahmen, so wurden im Mittel  $1,4 \pm 0,67$  Schmerzmedikamente eingenommen. Das Maximum lag bei sieben Schmerzmedikamenten pro Patient (Abb. 10).

Von den 1.276 Patienten, die Schmerzmedikamente einnahmen, war die Verteilung der Schmerzmedikation bezüglich des WHO-Stufenschemas wie folgt: 1.011 (79,2%) nahmen Nicht-Opioide, 197 (15,4%) schwache Opioide und 68 (5,4%) starke Opioide ein (Abb. 11).

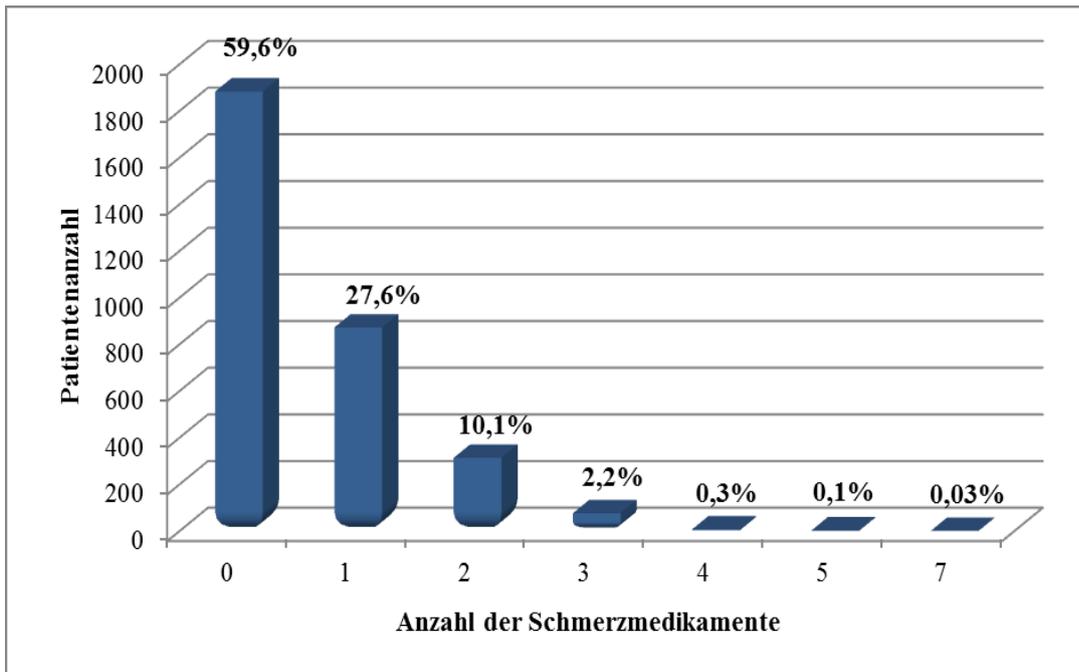


Abb. 10: Anzahl der Schmerzmedikamente pro Patient (n=3.160)

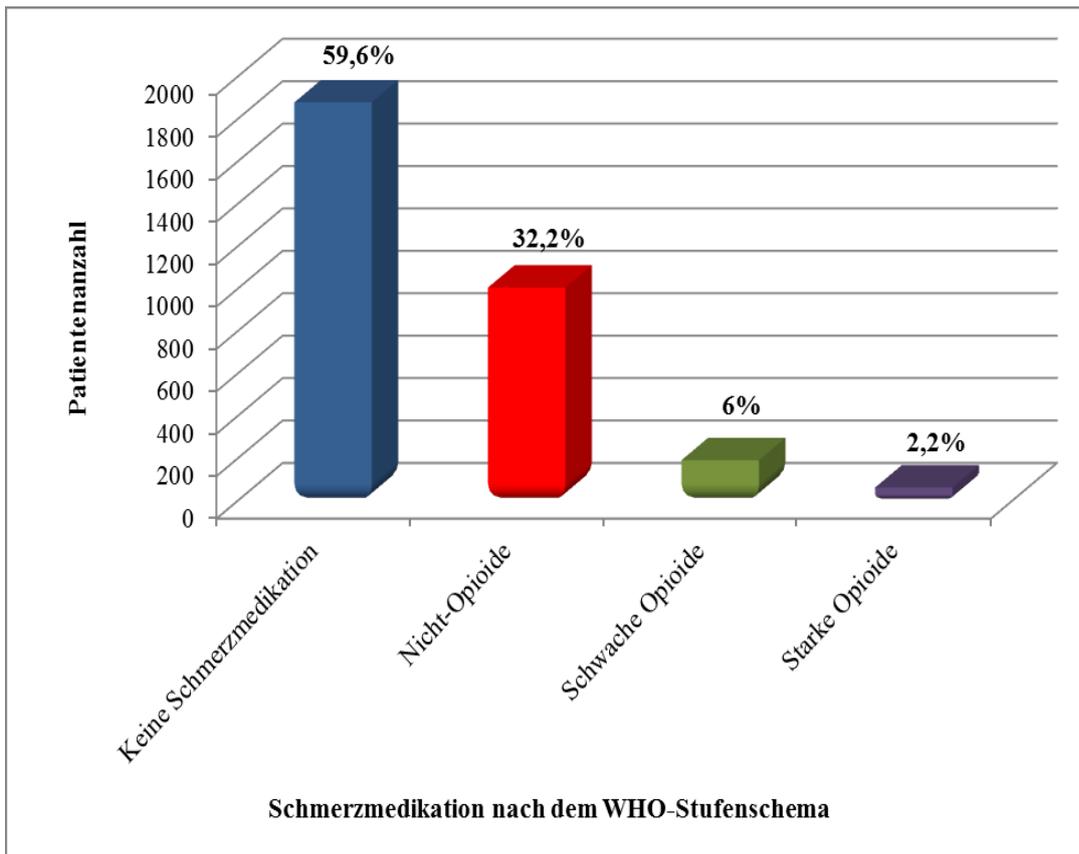


Abb. 11: Einnahme der Schmerzmedikation nach dem WHO-Stufenschema (n=3.160)

344 (10,9%) der Patienten nahmen Antidepressiva ein, 2.816 (89,1%) nahmen keine Antidepressiva ein (Abb.12). Am häufigsten mit 7,3% (n=230) wurden trizyklische Antidepressiva eingenommen gefolgt von den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern mit 2,9% (n=91) und mit 1,3% (n=41) von den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern.

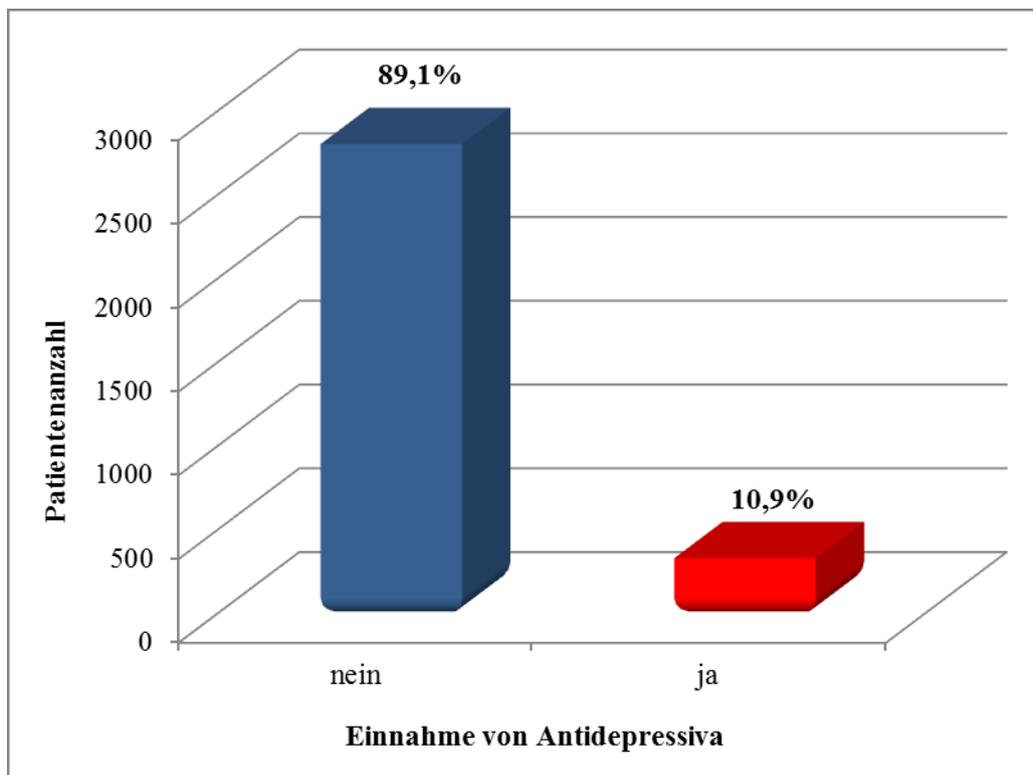


Abb. 12: Einnahme von Antidepressiva (n=3.160)

Die fünf Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz in der Studienpopulation waren: Bluthochdruck bei 2.461 Patienten (77,9%), fettmetabole Störungen bei 1.851 Patienten (58,6%), chronischen Rückenschmerzen bei 1.567 Patienten (49,6%), Gelenkarthrose bei 1.370 Patienten (43,4%) und Diabetes mellitus bei 1.188 Patienten (37,6%).

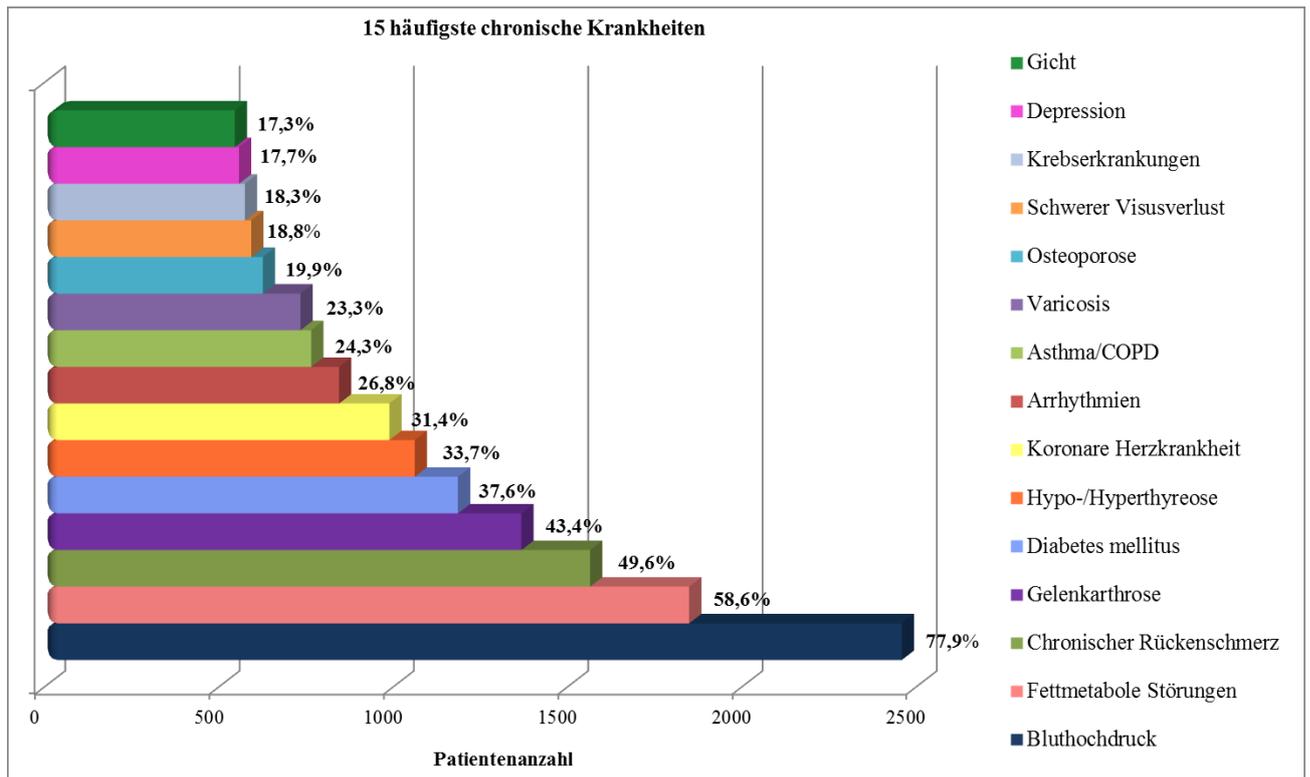


Abb. 13: Die 15 häufigsten chronischen Krankheiten der Patienten aus dem Hausarztbogen mit 46 Krankheiten (n=3.160)

### 5.1.2 Beschreibung der in vier Gruppen aufgeteilten Kohorte

Die Studienpopulation wurde hinsichtlich Schmerzstärke und Schmerzmedikation in vier Gruppen eingeteilt, um in erster Linie Unterschiede zwischen den Gruppen darstellen zu können und um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Abbildung 14 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patientenverteilung in der jeweiligen Gruppe.

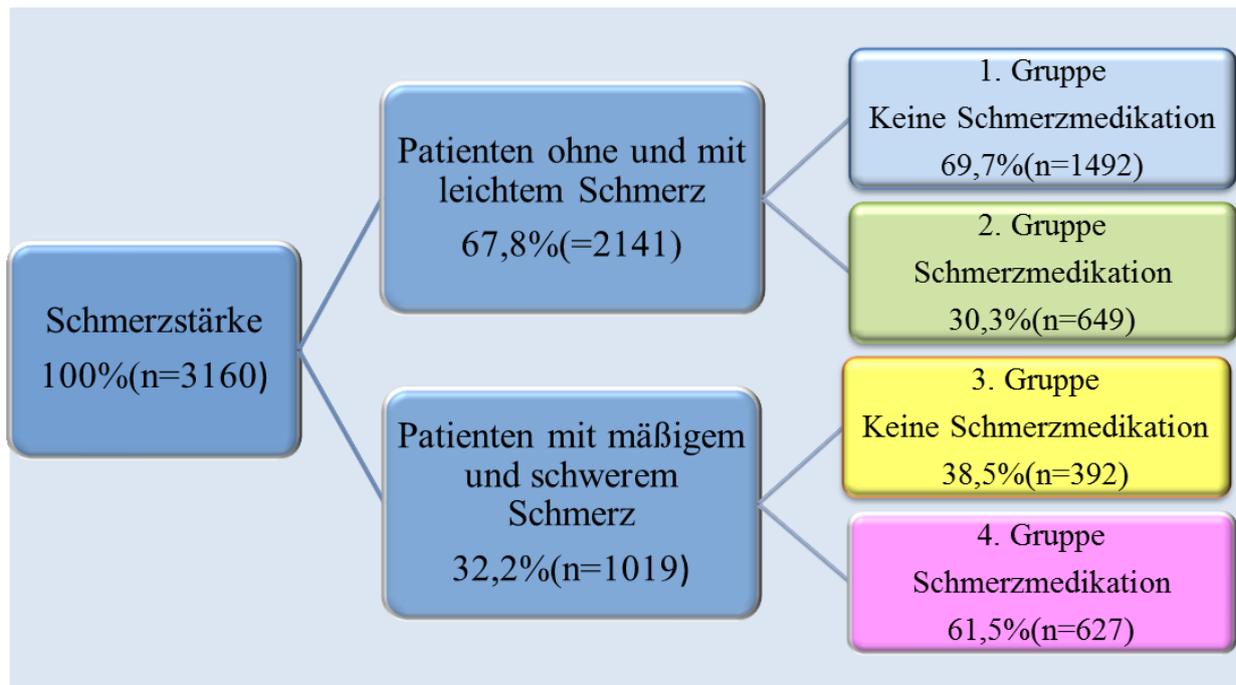


Abb. 14: Untergliederung der Studienpopulation in vier Gruppen mit Angaben zu den jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten der Patientenverteilung in den Gruppen

In der Gruppe 1 befanden sich die Patienten, die keinen bzw. leichten Schmerz angaben und keine Schmerzmedikation einnahmen. Von den 1.492 Patienten waren 49,5% männliche und 50,5% weibliche Patienten zu verzeichnen. Das durchschnittliche Alter betrug  $74,27 \pm 5,16$  Jahre. Gruppe 1 stellte die größte Gruppe dar.

Gruppe 2 setzte sich aus 649 Patienten zusammen, die unter Schmerzmedikation keinen bzw. leichten Schmerz angaben. 34,8% waren in dieser Gruppe männlich und 65,2% weiblich. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe lag bei  $74,48 \pm 5,33$  Jahren.

Patienten mit Schmerzen, aber ohne Schmerzmedikation bildeten Gruppe 3. In dieser Gruppe gab es 35,7% männliche und 64,3% weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter bei den 392 Patienten betrug  $74,49 \pm 5,23$  Jahre.

Die letzte Gruppe 4 setzte sich aus Patienten zusammen, die unter Schmerzen litten und die Schmerzmedikamente einnahmen. Bei der Geschlechterverteilung waren 26,2% männliche und 73,8% weibliche Patienten in dieser Gruppe vertreten. Hier lag das Durchschnittsalter bei  $74,41 \pm 5,13$  Jahren. Gruppe 4 hatte eine Gruppenstärke von 627 Patienten.

Weitere Variablen wie Familienstand, Bildung und Krankheitscount sind in Tabelle 4 aufgelistet (Tab. 4). Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt um die vier Patientengruppen hinsichtlich Geschlecht, Familienstand und CASMIN 3-stufig zu vergleichen. Der Mann-Whitney-U-Test fand bei den Variablen Alter, höchster allgemeinbildender Schulabschluss und Krankheitsanzahl Anwendung (Tab. 5).

	<b>Gesamtkohorte</b>	<b>1. Gruppe</b> Kein Schmerz/ keine Schmerz- medikation	<b>2. Gruppe</b> Kein Schmerz/ Schmerz- medikation	<b>3. Gruppe</b> Schmerz/ keine Schmerz- medikation	<b>4. Gruppe</b> Schmerz/ Schmerz- medikation
	<b>n=3.160</b>	n=1.492	n=649	n=392	n=627
<b>Geschlecht**</b>					
weiblich	<b>n=1.876 (59,4%)</b>	738 (49,5%)	423 (65,2%)	252 (64,3%)	463 (73,8%)
männlich	<b>n=1.284 (40,6%)</b>	754 (50,5%)	226 (34,8%)	140 (35,7%)	164 (26,2%)
<b>Alter (Jahre) ± SD</b>	<b>74,37 ± 5,2</b>	74,27 ± 5,16	74,48 ± 5,33	74,49 ± 5,23	74,41 ± 5,13
<b>Familienstand*</b>					
verheiratet mit Partner	<b>n=1.776 (56,2%)</b>	897 (60,1%)	339 (52,2%)	211 (53,6%)	329 (52,5%)
verwitwet	<b>n=871 (27,6%)</b>	365 (24,5%)	194 (29,9%)	116 (29,6%)	196 (31,3%)
ledig	<b>n=188 (5,9%)</b>	90 (6%)	47 (7,2%)	21 (5,4%)	30 (4,8%)
geschieden	<b>n=253 (8%)</b>	107 (7,2%)	50 (7,7%)	37 (9,4%)	59 (9,4%)
verheiratet ohne Partner	<b>n=72 (2,3%)</b>	33 (2,2%)	19 (2,9%)	7 (1,8%)	13 (2,1%)
<b>Schulabschluss**</b>					
ohne Abschluss	<b>n=102 (3,3%)</b>	37 (2,5%)	25 (3,9%)	14 (3,6%)	26 (4,1%)
Hauptschulabschluss	<b>n=1892 (59,9%)</b>	840 (56,3%)	364 (56,1%)	252 (64,3%)	436 (69,5%)
Realschulabschluss	<b>n=535 (16,9%)</b>	265 (17,8%)	116 (17,9%)	61 (15,6%)	93 (14,8%)
Polytechnische Oberschule	<b>n=201 (6,4%)</b>	115 (7,7%)	34 (5,2%)	27 (6,9%)	25 (4%)
Fachhochschulreife	<b>n=66 (2,1%)</b>	33 (2,2%)	14 (2,2%)	7 (1,8%)	12 (1,9%)
Abitur	<b>n=344 (10,9%)</b>	194 (13%)	88 (13,6%)	29 (7,4%)	33 (5,3%)
anderer Schulabschluss	<b>n=17 (0,5%)</b>	6 (0,4%)	7 (1,1%)	2 (0,5%)	2 (0,3%)
<b>CASMIN 3-stufig</b>					
niedrige Bildungsstufe	<b>n=1970 (62,3%)</b>	935 (62,7%)	379 (58,4%)	254 (64,8%)	402 (64,1%)
mittlere Bildungsstufe	<b>n=849 (26,9%)</b>	390 (26,1%)	190 (29,3%)	110 (28,1%)	159 (25,4%)
hohe Bildungsstufe	<b>n=341 (10,8%)</b>	167 (11,2%)	80 (12,3%)	28 (7,1%)	66 (10,5%)
<b>Krankheitscount ++</b>	<b>7,04 ± 2,47</b>	6,73 ± 2,3	6,99 ± 2,38	7,28 ± 2,51	7,68 ± 2,74

\*\* Chi-Quadrat Test p <0,001

\* Chi-Quadrat Test p <0,05

++ Kruskal-Wallis-Test p <0,001

Tab. 4: Darstellung der möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Familienstand, Bildung, Krankheitsanzahl in der Gesamtkohorte und in den vier Patientengruppen

	Gruppe 1/2	Gruppe 1/3	Gruppe 1/4	Gruppe 2/3	Gruppe 2/4	Gruppe 3/4
<b>Geschlecht</b>	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	0,770	< 0,001*	0,001*
<b>Alter</b>	0,416	0,523	0,448	0,991	0,913	0,988
<b>Familienstand</b>	0,016**	0,096	0,003**	0,461	0,248	0,967
<b>Schulabschluss</b>	0,511	< 0,001*	< 0,001*	0,009**	< 0,001*	0,032**
<b>CASMIN 3-stufig</b>	0,175	0,062	0,807	0,017**	0,111	0,159
<b>Krankheitscount</b>	0,016**	< 0,001*	< 0,001*	0,071	< 0,001*	0,019**

\* hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Gruppen hinsichtlich des jeweiligen Confounders

\*\* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen hinsichtlich des jeweiligen Confounders

Tab. 5: Vergleich der vier Patientengruppen untereinander hinsichtlich der Confounder. Darstellung der asymptotischen Signifikanz (2-seitig) des Mann-Whitney-U-Tests und der Chi-Quadrat-Tests.

Hinsichtlich der für diese Arbeit interessanten Variablen Schmerzstärke, Schmerzmedikation, Depression und Antidepressiva unterschieden sich die Gruppen wie folgt.

Bezüglich der Schmerzstärke wurden Gruppe 1 und 2 und Gruppe 3 und 4 verglichen, aufgrund der Einteilung kein bzw. leichter Schmerz in Gruppe 1 und 2 (Schmerzstärke 0-49,9: kein Schmerz + leichter Schmerz) und Schmerz in Gruppe 3 und 4 (Schmerzstärke 50,0-100: mäßiger Schmerz + starker Schmerz).

In Gruppe 1 befanden sich mehr Patienten, die keinen Schmerz (38,3%) angaben im Vergleich zu Gruppe 2 mit 16,6% (Abb. 15). Es lag ein statistisch hoch signifikanter Unterschied vor ( $p < 0,001$ ).

In Gruppe 3 gaben weniger Patienten starken Schmerz (16,8%) an, als in Gruppe 4. In dieser Gruppe litten 29,5% unter starkem Schmerz (Abb. 16). Gruppe 3 und Gruppe 4 unterschieden sich hoch signifikant in der Schmerzstärke ( $p < 0,001$ ).

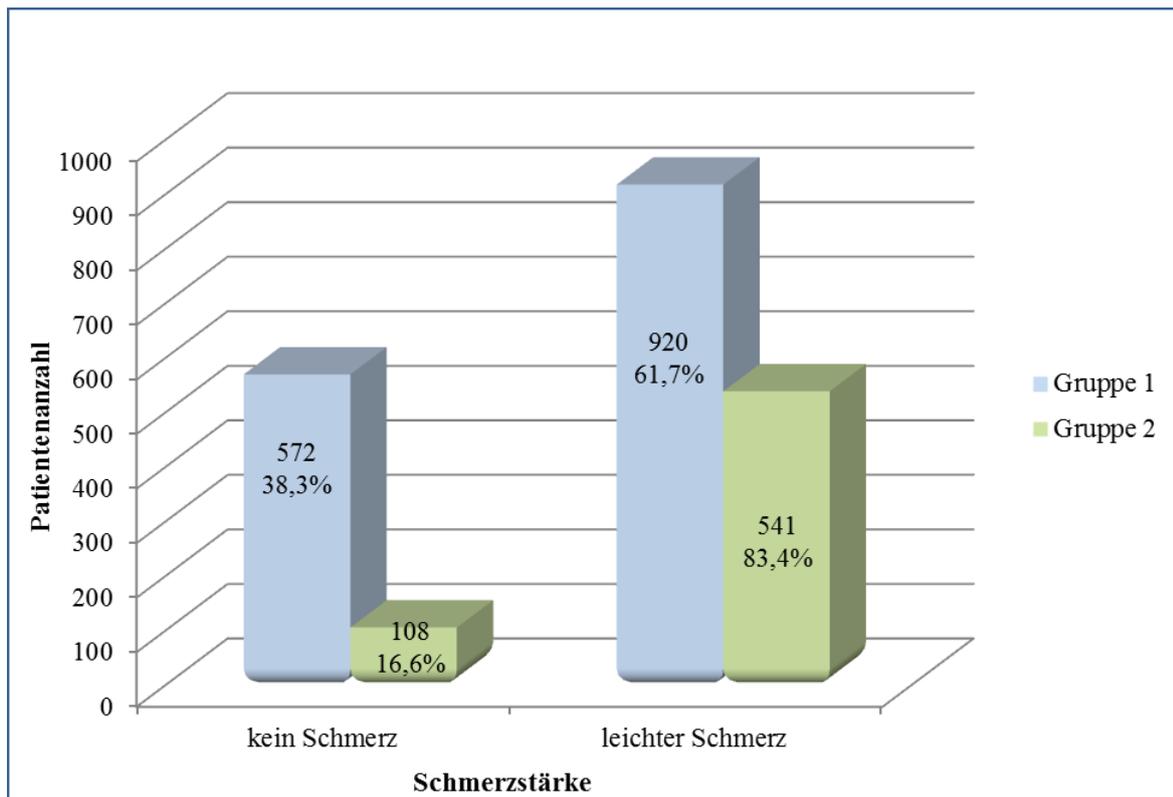


Abb. 15: Schmerzstärke der Gruppe 1 und 2 im Vergleich (n=2.141)  
 Gruppe 1: Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz und ohne Schmerzmedikation  
 Gruppe 2: Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz und Schmerzmedikation

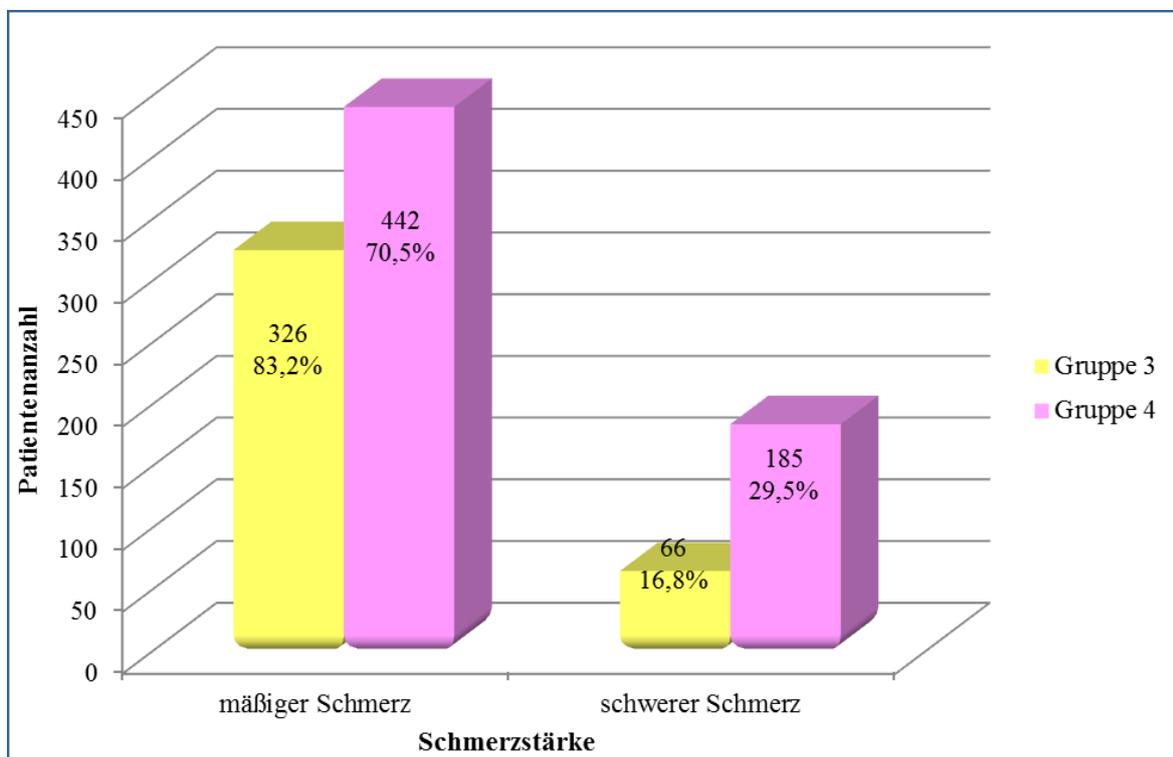


Abb. 16: Schmerzstärke der Gruppe 3 und 4 im Vergleich (n=1.019)  
 Gruppe 3: Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz und keine Schmerzmedikation  
 Gruppe 4: Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz und Schmerzmedikation

Bei der Einnahme der Schmerzmedikation zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 4. In Gruppe 2 nahmen die Patienten mehr Nicht-Opioide (89,7% vs. 69,7%) ein, während in Gruppe 4 mehr schwache (21,7% vs. 8,2%) und starke Opioide (8,6% vs. 2,2%) eingenommen wurden (Abb. 17). Es lag ein hoch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Schmerzmedikation vor ( $p < 0,001$ ).

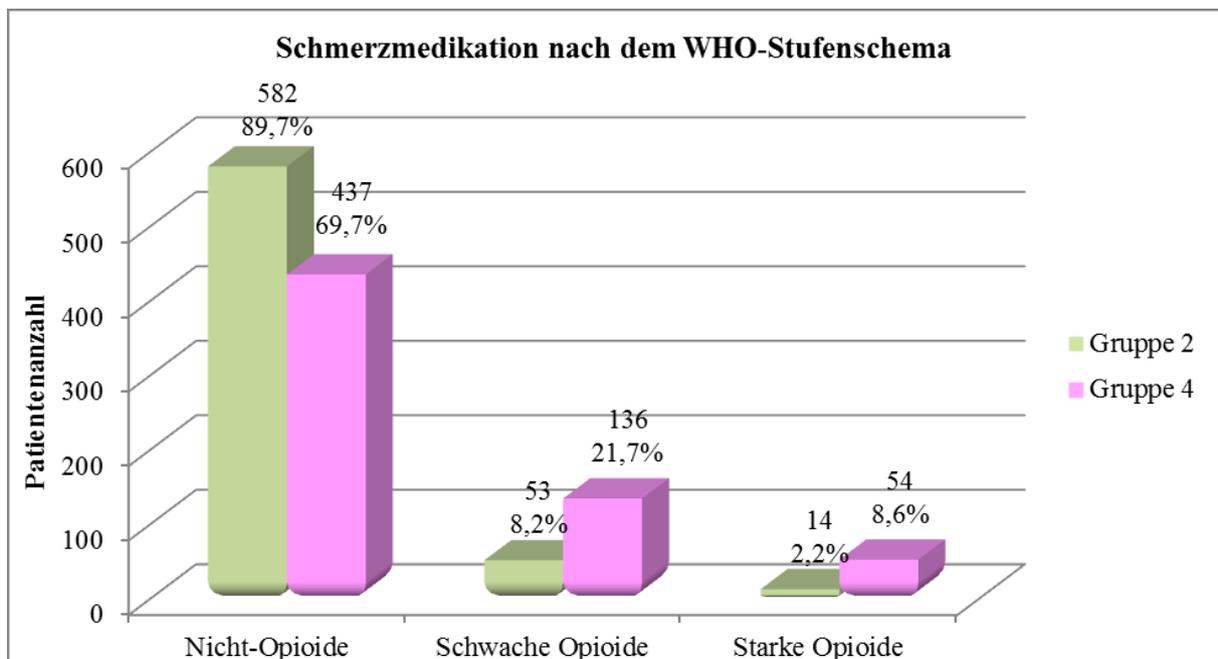


Abb. 17: Schmerzmedikation der Gruppe 2 und 4 im Vergleich (n=1.276)  
 Gruppe 2: Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz und Schmerzmedikation  
 Gruppe 4: Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz und Schmerzmedikation

Bei 92,2% der Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz, ohne Schmerzmedikation (Gruppe 1) lag keine Depression vor. Am häufigsten unter Depression (leichte bis schwere Depression) litten die Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz, mit der Einnahme von Schmerzmedikation (Gruppe 4) mit 23,3%, gefolgt von Gruppe 3 mit 17,6% ( $p < 0,001$ ) (Abb. 18).

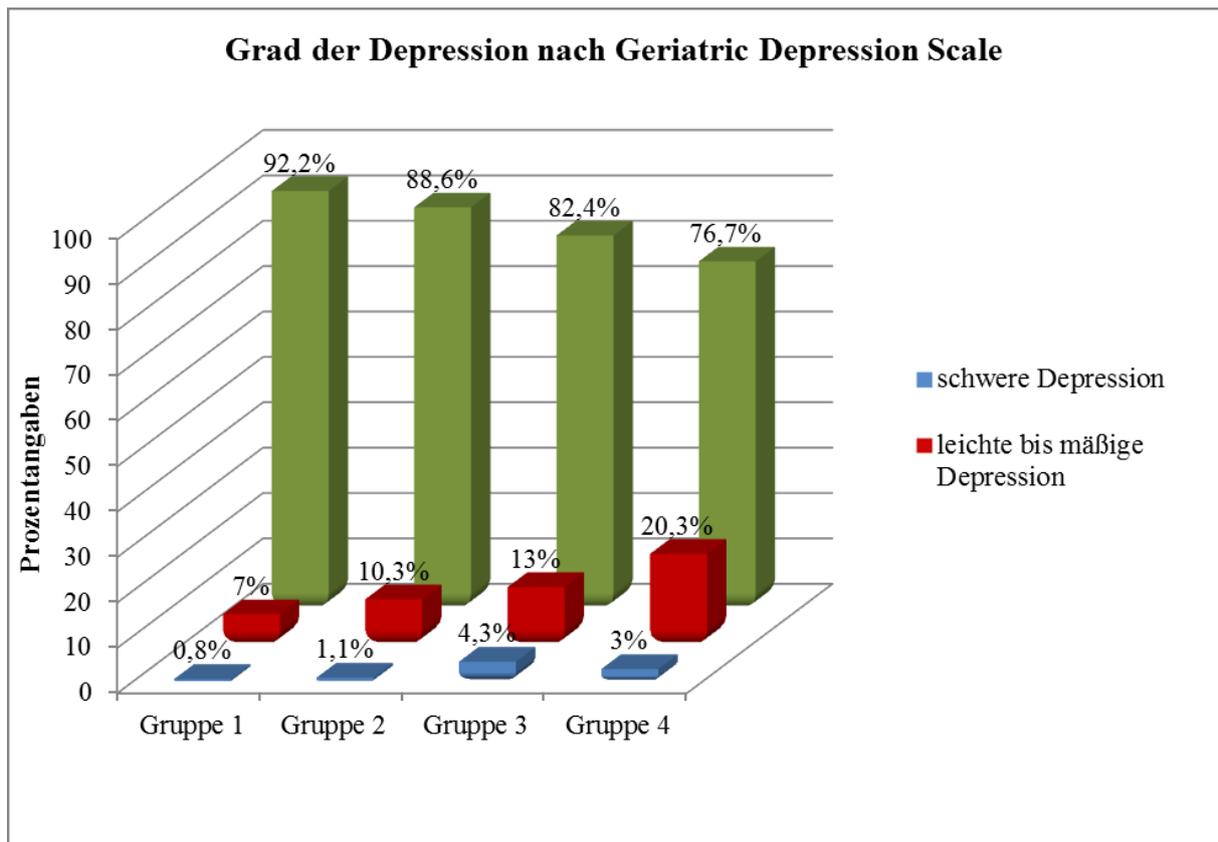


Abb. 18: Grad der Depression nach Geriatric Depression Scale in den vier Gruppen im Vergleich (n=3.160)

8,1% Patienten der Gruppe 1 nahmen Antidepressiva ein, während in Gruppe 4 17,4% der Patienten Antidepressiva einnahmen ( $p < 0,001$ ) (Abb. 19).

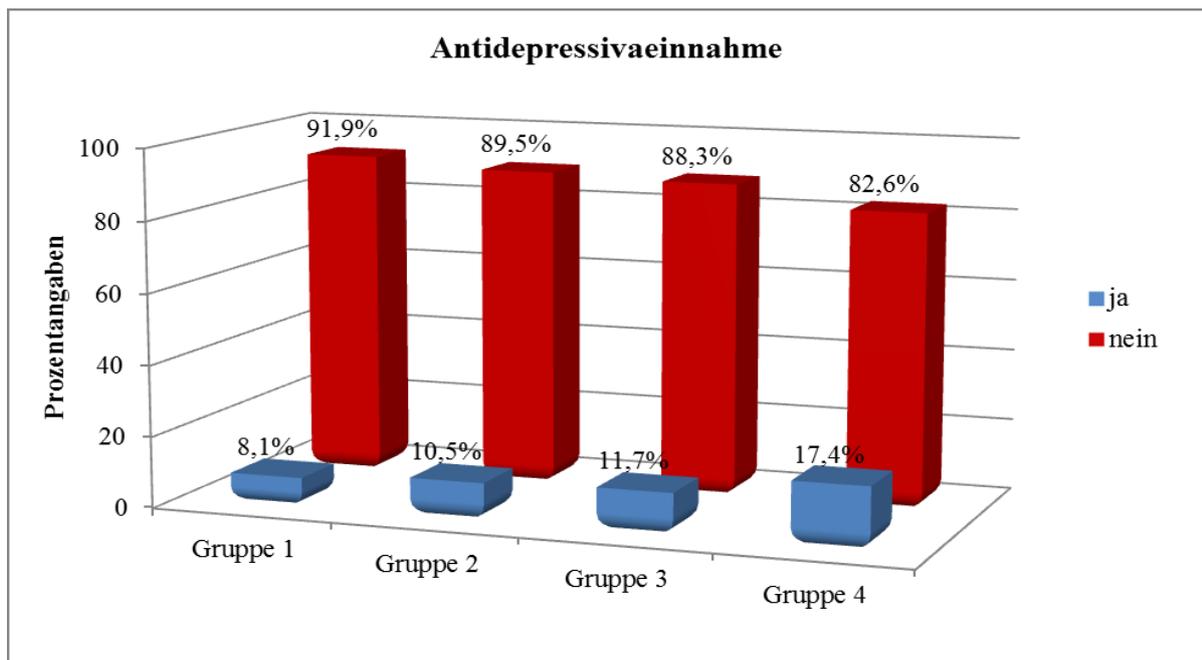


Abb. 19: Einnahme von Antidepressiva in den vier Gruppen im Vergleich (n=3.160)

## 5.2 Klassifizierungsbäume

### 5.2.1 Schmerzstärke

Die Schmerzstärke als abhängige Variable bildete den Startknoten des Klassifizierungsbaums. Die Schmerzmedikation war der wichtigste Prädiktor, die Variable mit dem stärksten Einfluss auf die vorherzusagende Schmerzstärke ( $p < 0,001$ ).

Im Knoten 1 (keine Schmerzmedikation) fielen deutlich mehr Patienten in die Kategorie Nicht-Schmerzpatient mit 79,2%, als im Knoten 2 (Nicht-Opioide) mit 57,1% und im Knoten 3 (Opioide) mit 26,1%. Umgekehrt verhielt es sich mit den Schmerzpatienten, hier befanden sich 73,9% im Knoten 3, 42,9% im Knoten 2 und 20,8% im Knoten 1.

Die Depression übte den zweitstärksten Einfluss auf die abhängige Variable aus. In der Ebene 2 gab es mit 37,3% im Knoten 5 mehr Schmerzpatienten mit der Kombination keine Schmerzmedikation und Depression, als mit 19% im Knoten 4 Schmerzpatienten mit der Kombination keine Schmerzmedikation und keine Depression ( $p < 0,001$ ).

Ähnlich verhielt es sich mit der Schmerzmedikation Nicht-Opioide und Opioide und dem Vorhandensein einer Depression. 59,2% der Patienten im Knoten 7, die als Schmerzmedikation Nicht-Opioide einnahmen und unter Depression litten, waren Schmerzpatienten und 39,9% der Patienten im Knoten 6 mit einem Nicht-Opioide als Medikation und keiner Depression hatten Schmerzen ( $p < 0,001$ ). Von den Patienten im Knoten 9 mit der Kombination Opioide und dem Vorhandensein einer Depression hatten 84,1% Schmerzen, 70,6% der Patienten im Knoten 8 mit Opioide aber ohne vorhandene Depression waren Schmerzpatienten ( $p < 0,05$ ).

Bezüglich der Antidepressiva-Einnahme in der Ebene 3 lieferte nur der Knoten 6 noch eine mögliche Aufteilung der Äste ( $p < 0,05$ ). 52,4% der Patienten, die als Schmerzmedikation Nicht-Opioide einnahmen, die anhand der GDS keinen Anhalt auf eine symptomatische Depression hatten und ein Antidepressivum einnahmen, hatten bei dieser Kombinationsreihenfolge Schmerzen, während es ohne Antidepressivum 38,6% Patienten mit Schmerzen gab (Abb. 20).

Der Risikoschätzer besagt, dass 72,7% der Fälle für die Vorhersagen richtig klassifiziert wurden.

### 5.2.2 Schmerzmedikation

Den Startknoten bildete die abhängige Variable Schmerzmedikation. Den stärksten Einfluss auf die Schmerzmedikation hatte die Schmerzstärke ( $p < 0,001$ ). Im ersten Knoten mit der Aufzweigung Nicht-Schmerzpatient fielen mehr Patienten als im Knoten 2 mit der Aufzweigung Schmerzpatient (69,7% vs. 38,5%) in die Kategorie keine Schmerzmedikation, umgekehrt verhält es sich mit der Zuordnung zur Kategorie Nicht-Opioid, hier konnten weniger Patienten mit der Aufzweigung Nicht-Schmerzpatient (27,2% vs. 42,9%) und mehr Patienten mit der Aufzweigung Schmerzpatient zugeordnet werden und weniger Patienten im Knoten 1 (3,1% vs. 18,6%) als im Knoten 2 fielen in die Kategorie Opioid.

Aufteilungsvariable der Ebene 2 war die Antidepressiva-Einnahme. Schmerzpatienten ohne Einnahme von Antidepressiva nahmen häufiger keine Schmerzmedikation (40%) als Patienten mit Einnahme von Antidepressiva (29,7%). Mehr Opioide wurden bei den Patienten genommen, die zusätzlich noch Antidepressiva einnahmen (30,3%) im Gegensatz zu den Patienten, die kein Antidepressivum eingenommen haben (16,6%) ( $p < 0,001$ ).

Ebene 3, die das Vorhandensein einer Depression darstellte, ermöglichte nur eine Aufzweigung im Knoten 5 ( $p < 0,05$ ). Schmerzpatienten, die kein Antidepressivum einnahmen und bei denen eine Depression vorhanden war, nahmen mehr Opioide (22,6% vs. 15,1%) ein. Ein geringerer Anteil der Patienten aus dieser Gruppe hatten keine Schmerzmedikation (31,7% vs. 42%) im Vergleich zu den Schmerzpatienten, ohne Antidepressivum und ohne Depression (Abb. 21).

Der Risikoschätzer besagt, dass 61% der Fälle für die Vorhersage richtig klassifiziert wurden.

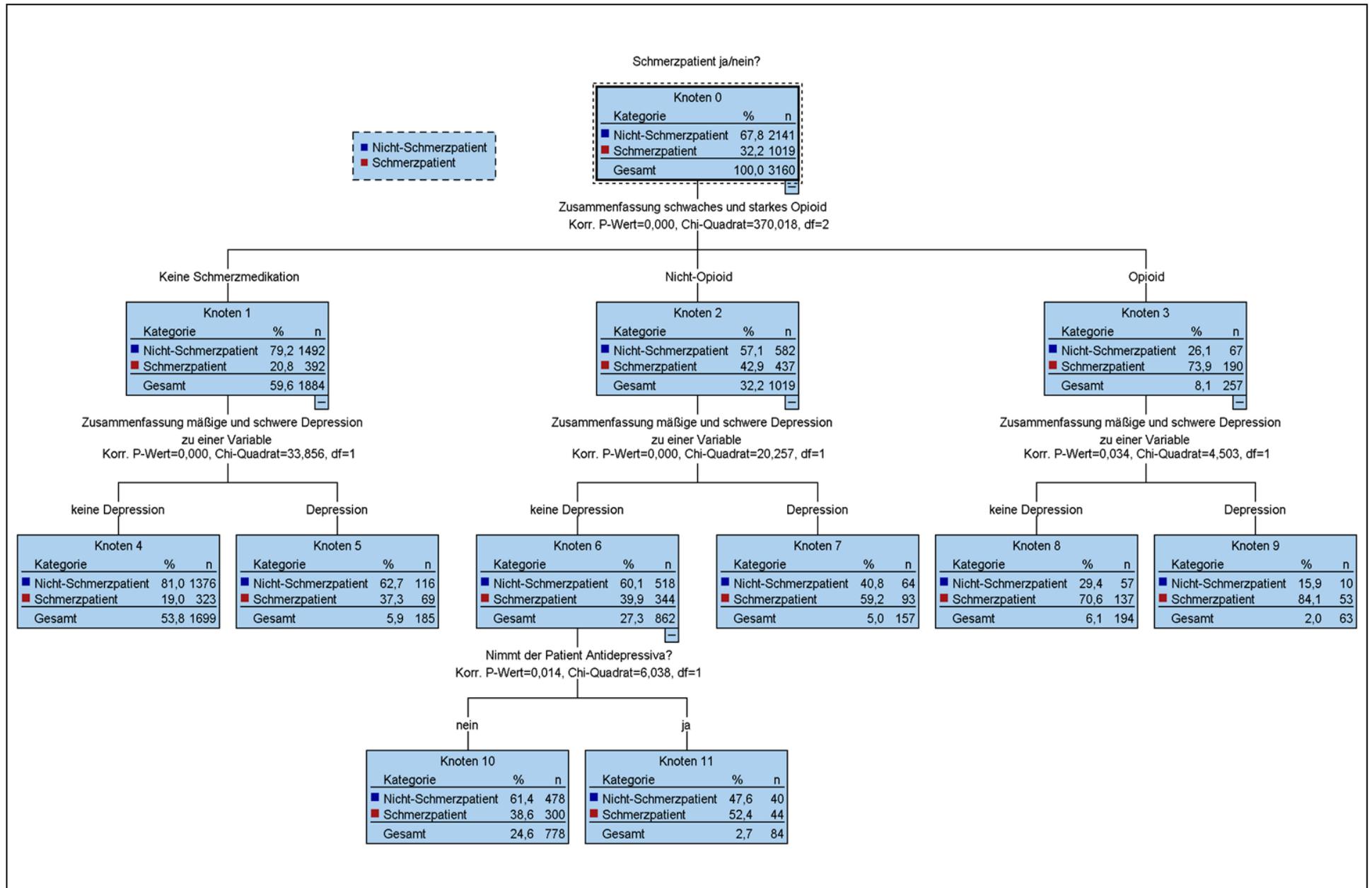


Abb. 20: Klassifizierungsbaum mit der Schmerzstärke als abhängige Variable

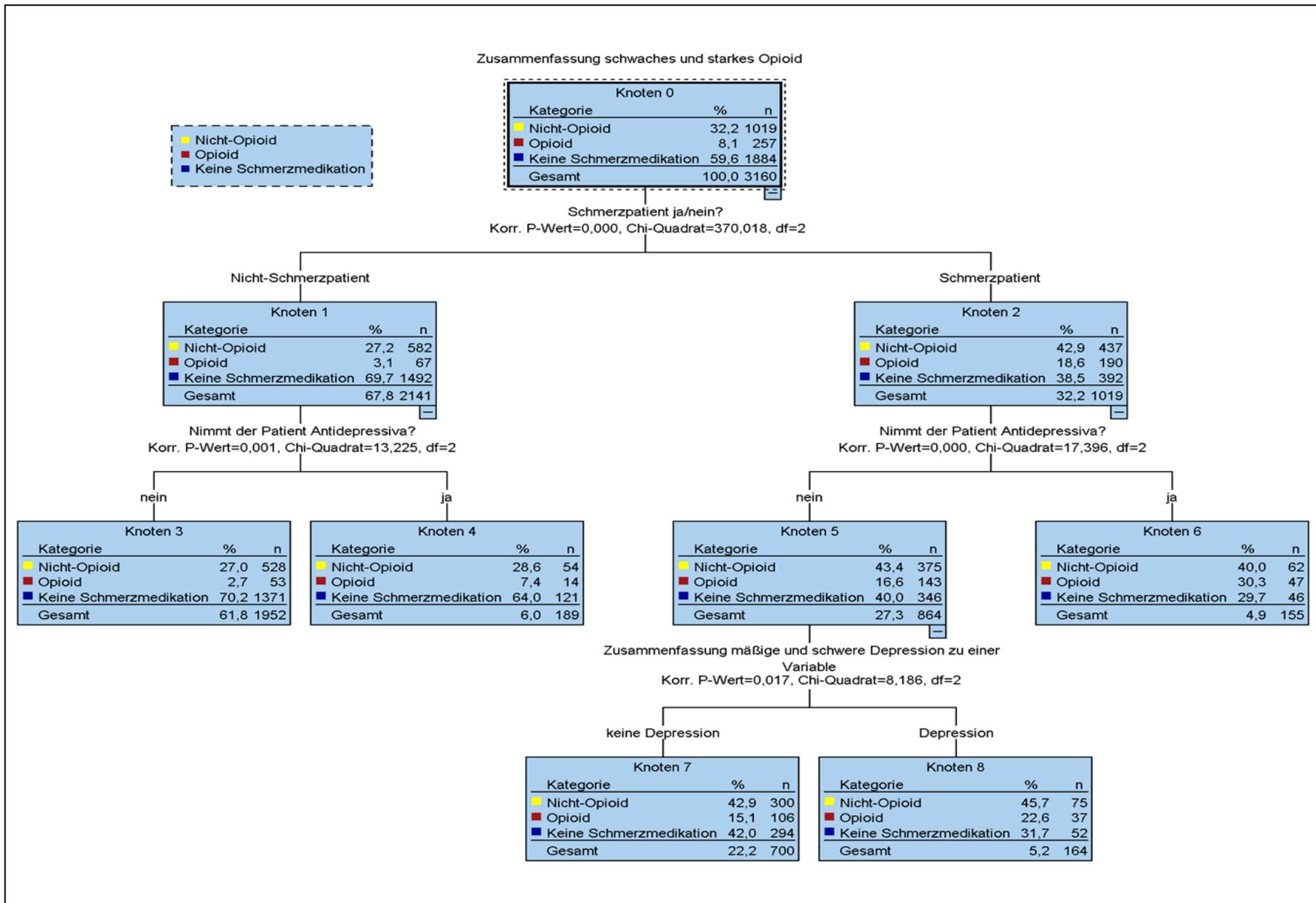


Abb. 21: Klassifizierungsbaum mit der Schmerzmedikation als abhängige Variable

## 5.3 Kontingenztafelanalysen und Korrelationsanalysen

### 5.3.1 Schmerzstärke

#### *Assoziation zwischen Schmerzstärke und Confoundern*

Die höchste positive Assoziation mit der Schmerzstärke hatte das Geschlecht (Phi 0,152;  $p < 0,001$ ), gefolgt vom Krankheitscount (Eta 0,184;  $p < 0,001$ ). Eine geringe Assoziation fand sich beim Familienstand (Kendall-Tau-b 0,046;  $p < 0,05$ ). Negativ assoziiert mit der Schmerzstärke war die Schulbildung (Kendall-Tau-b -0,099;  $p < 0,001$ ). Zwischen Schmerzstärke und Patientenalter war kein Zusammenhang vorhanden ( $p = 0,057$ ).

#### *Assoziation zwischen Schmerzstärke und Schmerzmedikation nach dem WHO-Stufenschema*

Zwischen der Schmerzstärke und der Schmerzmedikation bestand ein gering positiver Zusammenhang (Kendall-Tau-b 0,340), der allerdings hoch signifikant war ( $p < 0,001$ ) (Abb. 22). Von den Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz ( $n=2.141$ ) nahmen 3,1% Opiode ein, während 19% der Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz ( $n=1.019$ ) Opiode einnahmen.

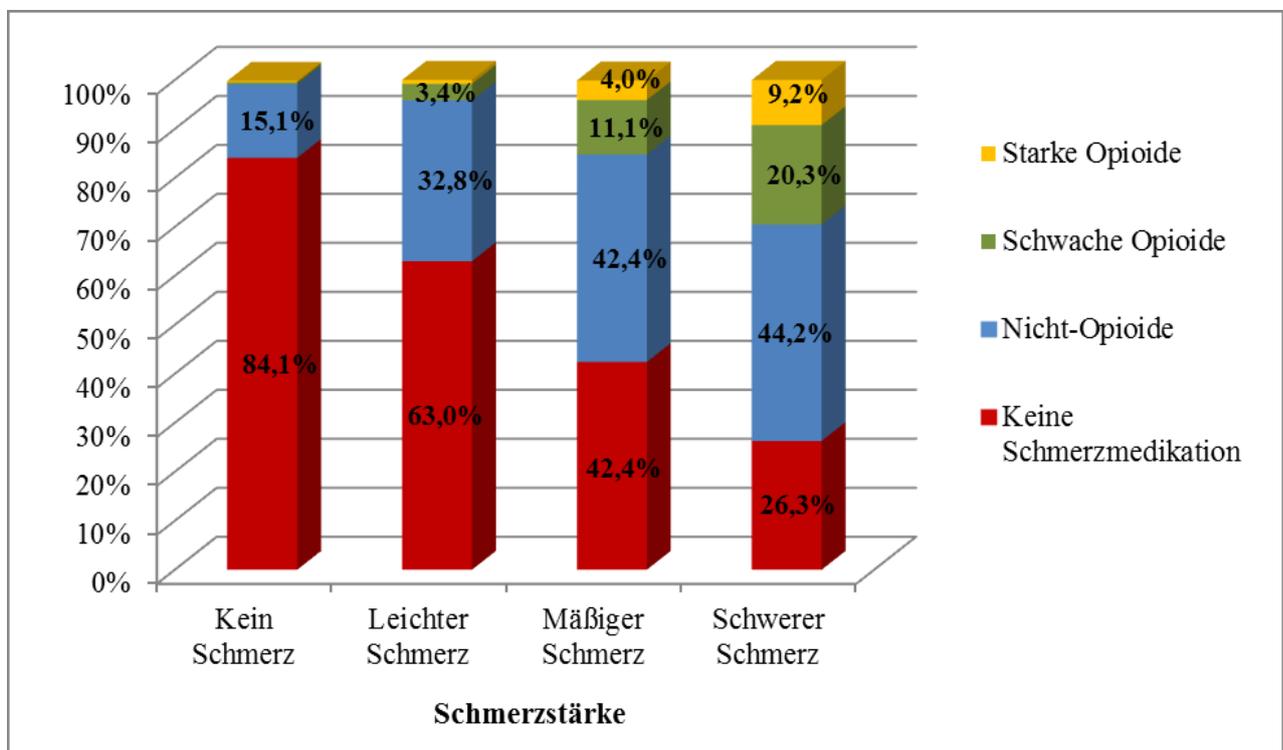


Abb. 22: Darstellung der Schmerzstärke und die dazugehörige Schmerzmedikation ( $n=3.160$ )

### *Assoziation zwischen Schmerzstärke und dem Vorhandensein einer Depression*

Zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Schmerzstärke bestand ein gering positiver Zusammenhang (Kendall-Tau-b 0,166), dieser war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) (Abb. 23). Bei den Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz ( $n=1.019$ ) litten 21,1% unter einer Depression, während Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz ( $n=2.141$ ) zu 8,9% eine Depression aufwiesen.

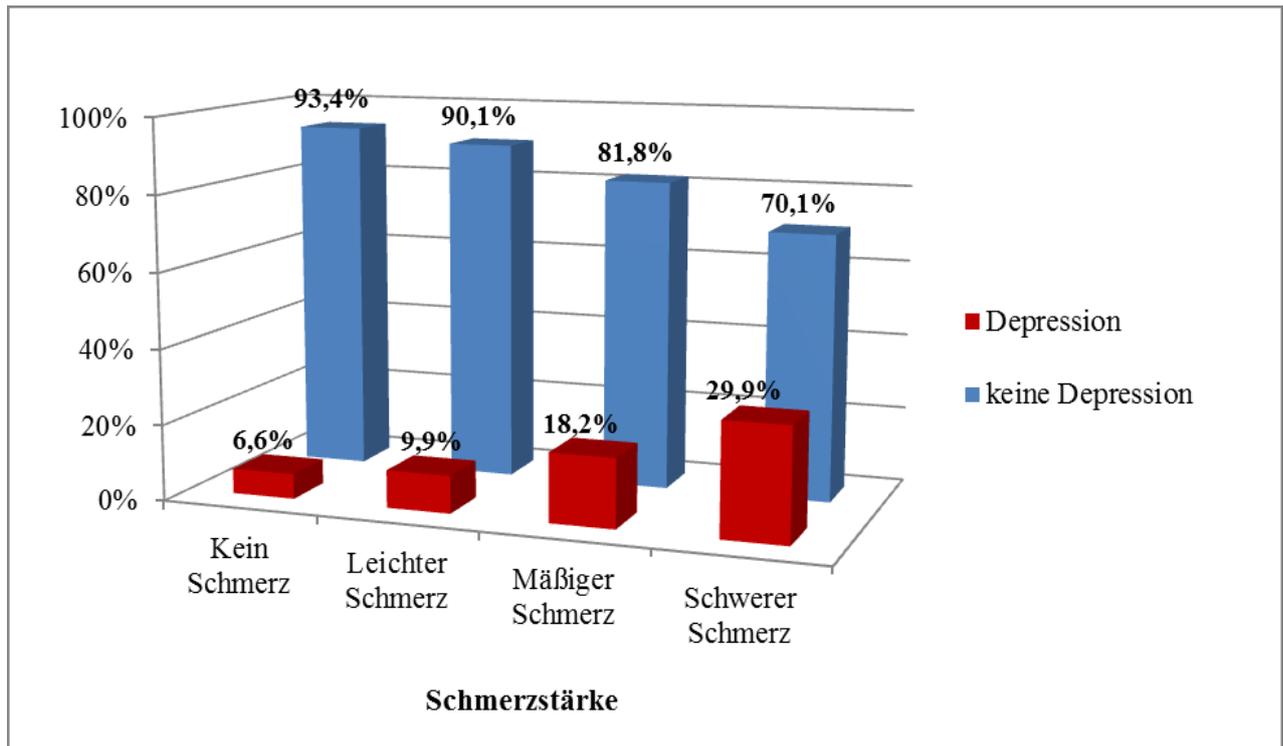


Abb. 23: Darstellung des Auftretens einer Depression in einer der vier Schmerzkategorien ( $n=3.160$ )

### *Assoziation zwischen Schmerzstärke und Vorhandensein einer Depression stratifiziert nach Schmerzmedikation*

Um genauere Erkenntnisse aus den Daten zu gewinnen und Unterschiede in den einzelnen Kategorien aufzudecken, wurde die Assoziation zwischen Schmerzstärke und Depression unter dem Gesichtspunkt einer vergleichbaren Schmerzmedikation betrachtet (Tab.6).

Schmerzmedikation	Keine	Nicht-Opioid	Schwaches Opioid	Starkes Opioid
Chi-Quadrat nach Pearson	<0,001	<0,001	0,325	0,122
Kendall-Tau-b	0,121	0,144	0,108	0,233
Kendall-Tau-c	0,081	0,119	0,101	0,251
Anzahl der gültigen Fälle	1.884	1.019	189	68

Tab. 6: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzstärke und Depression stratifiziert nach WHO-Stufe der Schmerzmedikation

#### *Assoziation zwischen Schmerzstärke und der Einnahme von Antidepressiva*

Zwischen der Schmerzstärke und der Einnahme eines Antidepressivums zeigte sich ein geringer positiver Zusammenhang (Phi 0,117), der allerdings hoch signifikant war ( $p < 0,001$ ) (Abb. 24). 8,8% der Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz ( $n=2.141$ ) nahmen ein Antidepressivum ein, während 15,2% der Patienten mit mäßigem bzw. schwerem Schmerz ( $n=1.019$ ) ein Antidepressivum einnahmen.

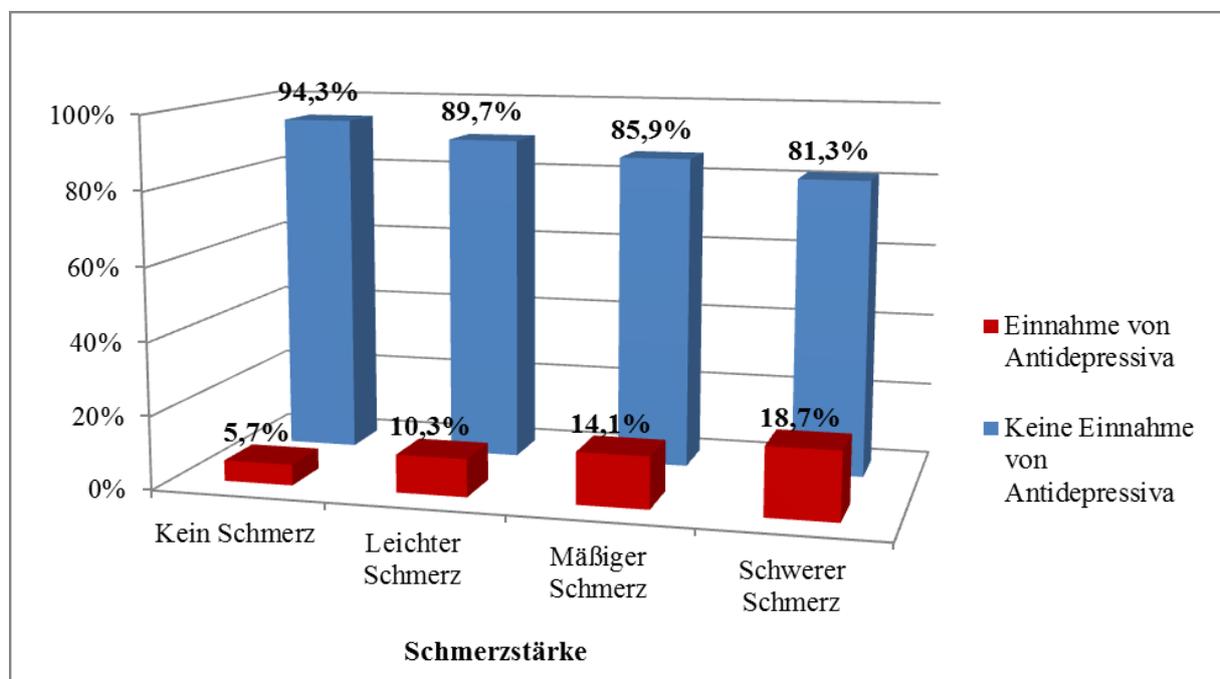


Abb. 24: Einnahme von Antidepressiva in einer der vier Schmerzkategorien (n=3.160)

*Assoziation zwischen Schmerzstärke und der Einnahme von Antidepressiva stratifiziert nach Schmerzmedikation*

Um genauere Erkenntnisse aus den Daten zu gewinnen, wurde die Assoziation zwischen Schmerzstärke und der Einnahme von Antidepressiva unter dem Gesichtspunkt der gleichen Schmerzmedikation betrachtet (Tab.7).

Schmerzmedikation	Keine	Nicht-Opioid	Schwaches Opioid	Starkes Opioid
Chi-Quadrat nach Pearson	<0,05	<0,05	0,370	0,729
Phi	0,052	0,076	0,065	-0,42
Anzahl der gültigen Fälle	1.884	1.019	189	68

Tab. 7: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzstärke und Einnahme von Antidepressiva stratifiziert nach WHO-Stufe der Schmerzmedikation

5.3.2 Schmerzmedikation

*Assoziation zwischen Schmerzmedikation und Confounder*

Die höchste positive Assoziation mit der Schmerzmedikation zeigte sich beim Krankheitscount (Eta 0,139;  $p < 0,001$ ), gefolgt vom Patientenalter (Eta 0,120;  $p < 0,05$ ). Eine geringe Assoziation fand sich beim Geschlecht (Phi 0,169;  $p = 0,001$ ). Negativ assoziiert mit der Schmerzmedikation war die Schulbildung (Kendall-Tau-b -0,066;  $p < 0,05$ ). Zwischen Schmerzmedikation und Familienstand bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,234$ ).

*Assoziation zwischen Schmerzmedikation und der Schmerzstärke*

Zwischen der Schmerzmedikation und der Schmerzstärke zeigte sich ein gering positiver, aber hoch signifikanter Zusammenhang (Kendall-Tau-b 0,340;  $p < 0,001$ ) (Abb. 25). 3,5% der Patienten ohne Schmerzmedikation litten unter schwerem Schmerz, während 33,8% der Patienten, die starke Opioide als Schmerzmedikation einnahmen, unter schwerem Schmerz litten.

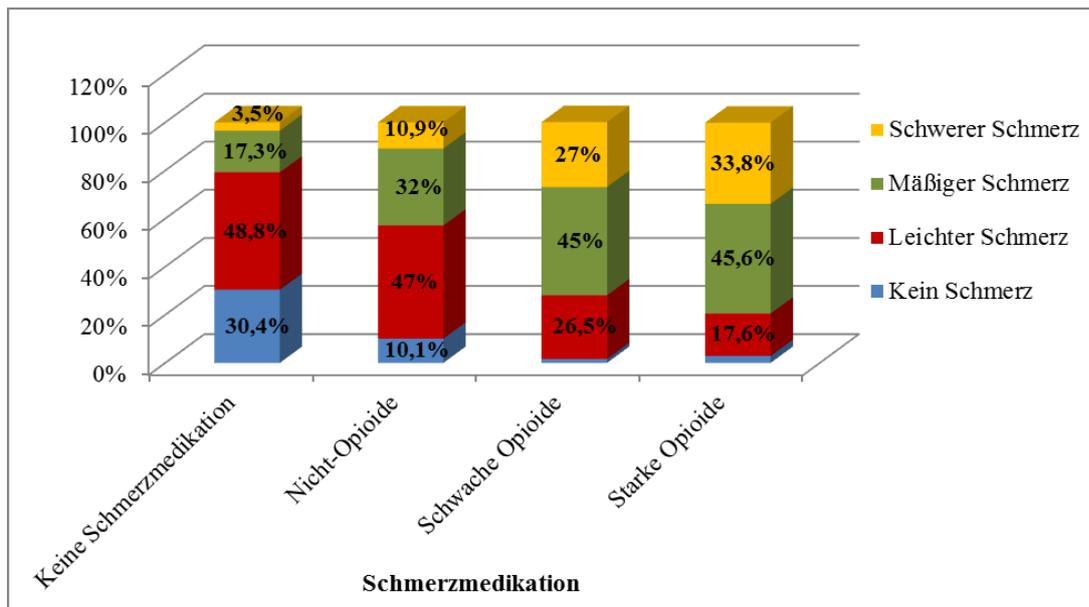


Abb. 25: Darstellung der Schmerzmedikation (WHO-Stufen) und der dazugehörigen Schmerzstärke (n=3.160)

#### *Assoziation zwischen Schmerzmedikation und dem Vorhandensein einer Depression*

Zwischen der Schmerzmedikation und dem Vorhandensein einer Depression bestand ein gering positiver Zusammenhang (Kendall-Tau-b 0,117), der allerdings hoch signifikant war ( $p < 0,001$ ) (Abb. 26). 9,8% der Patienten, die keine Schmerzmedikamente einnahmen, wiesen eine Depression auf, während 33,8% der Patienten mit starken Opioiden als Schmerzmedikation unter einer Depression litten.

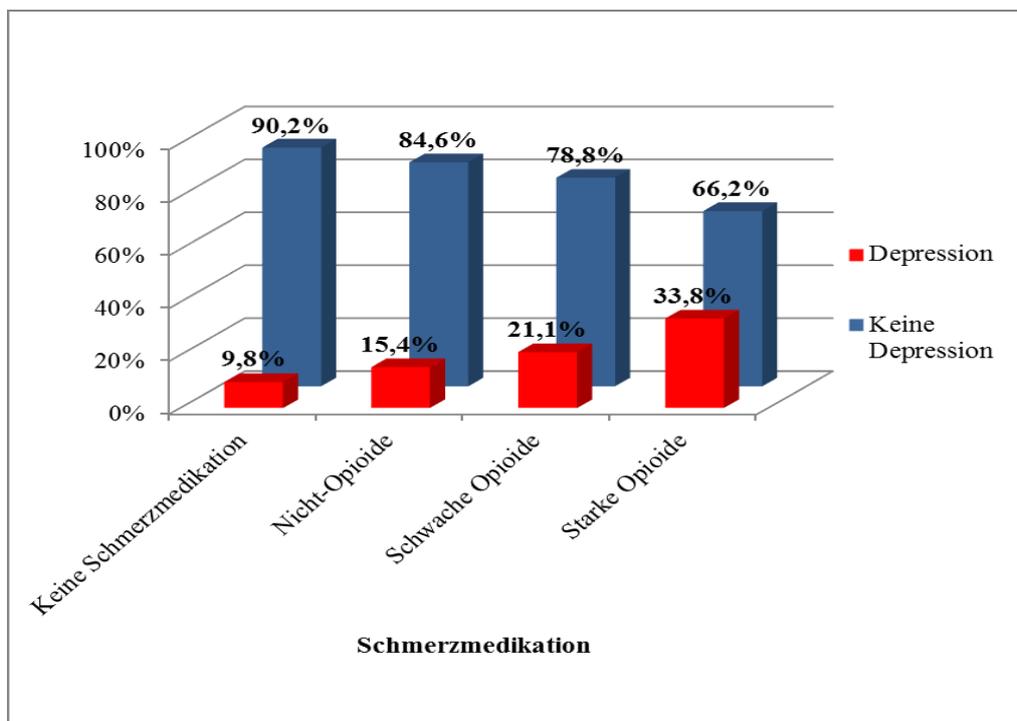


Abb. 26: Darstellung des Vorliegens einer Depression in den vier Schmerzmedikationsgruppen (n=3.160)

*Assoziation zwischen Schmerzmedikation und Vorhandensein einer Depression stratifiziert nach Schmerzstärke*

Um genauere Erkenntnisse aus den Daten zu gewinnen, wurde die Assoziation zwischen Schmerzmedikation und Depression unter dem Gesichtspunkt einer vergleichbaren Schmerzstärke betrachtet, um Unterschiede in den einzelnen Kategorien aufzudecken (Tab.8).

Schmerzstärke	Kein Schmerz	Leichter Schmerz	Mäßiger Schmerz	Schwerer Schmerz
Chi-Quadrat nach Pearson	0,967	<0,05	<0,05	<0,05
Kendall-Tau-b	0,012	0,06	0,080	0,023
Kendall-Tau-c	0,003	0,027	0,053	0,019
Anzahl der gültigen Fälle	680	1.461	768	251

Tab. 8: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzmedikation und Depression stratifiziert nach Schmerzstärke

*Assoziation zwischen Schmerzmedikation und der Einnahme von Antidepressiva*

Zwischen der Schmerzmedikation und der Einnahme eines Antidepressivums zeigte sich ein geringer positiver, aber hoch signifikanter Zusammenhang (Phi 0,128;  $p < 0,001$ ) (Abb. 27). 8,9% der Patienten ohne Einnahme von Schmerzmedikamenten ( $n=1.884$ ) nahmen ein Antidepressivum ein. Von den Patienten mit der Schmerzmedikation Nicht-Opioide ( $n=1.019$ ) nahmen 11,4% ein Antidepressivum ein. 25% der Patienten, die als Schmerzmedikation starke Opioide ( $n=68$ ) einnahmen, nahmen zusätzlich ein Antidepressivum ein.

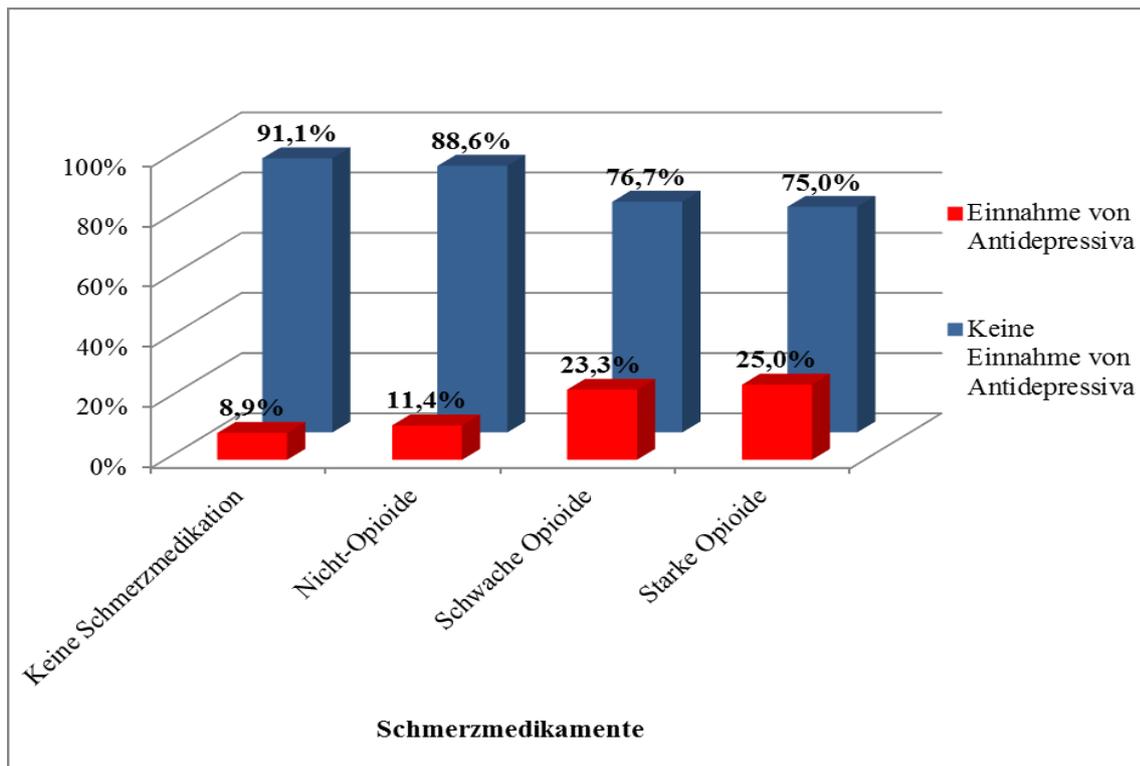


Abb. 27: Einnahme von Antidepressiva in den vier Schmerzmedikationsgruppen (n=3.160)

*Assoziation zwischen Schmerzmedikation und der Einnahme von Antidepressiva stratifiziert nach Schmerzstärke*

Um genauere Erkenntnisse aus den Daten zu gewinnen, wurde die Assoziation zwischen Schmerzmedikation und der Einnahme von Antidepressiva unter dem Gesichtspunkt der gleichen Schmerzstärke betrachtet (Tab.9).

Schmerzstärke	Keinen Schmerz	Leichter Schmerz	Mäßiger Schmerz	Schwerer Schmerz
Chi-Quadrat nach Pearson	0,764	0,05	0,112	0,001
Phi	0,028	0,085	0,076	0,231
Anzahl der gültigen Fälle	680	1.461	768	251

Tab. 9: Prüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerzmedikation und Einnahme von Antidepressiva stratifiziert nach Schmerzstärke

## 5.4 Modell der ordinalen logistischen Regression

In die Modelle wurden die Einflussvariablen Depression, Antidepressiva und Schmerzmedikation, sowie die Confounder Alter, Geschlecht und Bildung einbezogen.

Für die einzelnen Modelle wurde eine passende Verknüpfungsfunktion ausgewählt und die Entscheidung durch Parallelitätstests überprüft.

Tests zur Modellanpassung, Anpassungsgüte und zur Varianzaufklärung lieferten Aussagen darüber, wie gut das Modell gewählt wurde und inwiefern es die gewünschten Ergebnisse richtig abbildete. Die Odds Ratio (OR) ließ sich mithilfe der Lageschätzer der Einflussfaktoren berechnen. Die OR wurde mit dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall ausgegeben.

### 5.4.1 Schmerzstärke

Als Zielvariable wurde die Schmerzstärke mit den Ausprägungen kein Schmerz, leichter Schmerz, mäßiger Schmerz und schwerer Schmerz eingesetzt. Einflussfaktoren in dem Modell waren Depression (Vorhandensein Depression ja/nein), Einnahme von Antidepressiva (Einnahme ja/nein), Schmerzmedikation (keine Schmerzmedikation, Nicht-Opioide, Opioide), Patientenalter (65-74 Jahre, 75+), Geschlecht und die Bildungsgruppen nach CASMIN 3-stufig (hoch, mittel, niedrig). Als Verknüpfungsfunktion wurde Logit gewählt.

Der Prädiktor Depression hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Schmerzstärke und bewirkte eine höhere Zustimmung zu starkem Schmerz (Lageschätzer -0,767;  $p < 0,001$ ).

Patienten mit einer Depression hatten eine 2,15-fach höhere Wahrscheinlichkeit unter stärkeren Schmerzen zu leiden als Patienten ohne vorhandene Depression (95% CI 1,76-2,63).

Die Einnahme von Antidepressiva hatte einen signifikanten Einfluss auf die Schmerzstärke und bewirkte eine höhere Zustimmung zu starkem Schmerz (Lageschätzer -0,324;  $p < 0,05$ ).

Patienten, die ein Antidepressivum einnahmen, hatten eine 1,38-fach höhere Chance für stärkeren Schmerz als Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen (95% CI 1,1-1,71).

Der Einflussfaktor Schmerzmedikation hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf Schmerzstärke und bewirkte eine höhere Zustimmung zu starkem Schmerz (Lageschätzer Opioide -2,257, Lageschätzer Nicht-Opioide -1,053;  $p < 0,001$ ).

Patienten, die als Schmerzmedikation Opioide (schwache+ starke Opioide) einnahmen hatten, eine 9,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit für stärkeren Schmerz als Patienten, die keine Schmerzmedikation einnahmen (95% CI 7,37-12,39). Patienten, die Nicht-Opioide

eingekommen haben, hatten eine 2,87-fach höhere Chance für stärkere Schmerzen als Patienten, die keine Schmerzmedikation eingenommen haben (95% CI 2,4-3,3).

Das männliche Geschlecht hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die Schmerzstärke und bewirkt eine höhere Zustimmung zu keinem Schmerz (Lageschätzer 0,679;  $p < 0,001$ ).

Männliche Patienten hatten eine 0,57-fache Chance (also um 47% niedriger) unter starken Schmerzen zu leiden, als weibliche Patienten (95% CI 0,50-0,66).

Die Bildungsstufe hohe Bildung hatte einen signifikanten Einfluss auf die Schmerzstärke (Lageschätzer 0,289;  $p < 0,05$ ). Eine hohe Bildung bewirkte eine höhere Zustimmung zu keinem Schmerz. Bei Patienten mit einer hohen Bildung war die Chance 0,75-mal so groß (25% geringer) unter starken Schmerzen zu leiden als bei Patienten mit einer niedrigen Bildung (95% CI 0,60-0,93).

Das Patientenalter ( $p = 0,376$ ) und die mittlere Bildungsstufe nach Casmin ( $p = 0,554$ ) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Schmerzstärke.

Die Einflussfaktoren brachten eine signifikante Verbesserung der Modellinformation ( $p < 0,001$ ). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ein Test für die Anpassungsgüte zeigte, dass das Modell geeignet war, um die Daten adäquat abzubilden ( $p = 0,493$ ).

Um den Einfluss der erklärenden Variablen auf die Schmerzstärke bei Patienten mit vergleichbarer Schmerzmedikation genauer zu untersuchen, wurden stratifizierte Modelle konstruiert, die einen Vergleich zwischen Patienten mit derselben WHO-Stufe der Schmerzmedikation erlaubten (Tab. 10).

Zwischen den verschiedenen Schmerzmedikationsgruppen zeigten sich Unterschiede. Depressive Patienten, die keine Schmerzmedikation einnahmen, hatten eine 2,17-fach höhere Chance unter starkem Schmerz zu leiden, als Patienten ohne vorhandene Depression (95% CI 1,63-2,9). Nahmen die Patienten Nicht-Opioide ein, war die Chance bei vorhandener Depression um 2,14-fach erhöht unter starkem Schmerz zu leiden als bei Patienten ohne Depression (95% CI 1,55-2,95). Patienten mit einer Depression, die Opioide einnahmen, hatten eine 2,2-fach höhere Wahrscheinlichkeit unter starkem Schmerz zu leiden, als Patienten ohne vorhandene Depression (95% CI 1,27-3,83).

Patienten die keine Schmerzmedikation einnahmen aber in der Medikation ein Antidepressivum aufwiesen, hatten eine 1,36-fach höhere Chance für stärkeren Schmerz, als Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen (95% CI 1,01-1,85). Weder bei den Patienten die Nicht-Opioide noch bei den Patienten die Opioide einnahmen, war der Einfluss der Antidepressiva-Einnahme auf die Schmerzstärke signifikant.

	Schmerzmedikation	Keine Schmerzmedikation				Nicht-Opioide				Opioide				
		n=1.884				n=1.019				n=257				
		Schätzer	Odds Ratio	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz	Schätzer	Odds Ratio	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz	Schätzer	Odds Ratio	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz	
Schwellenschätzer	Schwere Schmerz	-3,763			< 0,001	-2,550			< 0,001	-1,435			< 0,001	
	Mäßiger Schmerz	-1,745			< 0,001	-0,684			< 0,001	0,667			< 0,05	
	Leichter Schmerz	0,504			< 0,001	1,851			< 0,001	3,632			< 0,001	
Lageschätzer	Depression	-0,776	2,17	1,63 - 2,9	< 0,001	-0,759	2,14	1,55 - 2,95	< 0,001	-0,792	2,2	1,27 - 3,83	< 0,05	
	Keine Depression	0(a)				0(a)				0(a)				
	Antidepressivum	-0,310	1,36	1,01 - 1,85	< 0,05	-0,307	1,36	0,94 - 1,96	0,098	-0,389	1,48	0,85 - 2,55	0,164	
	Kein Antidepressivum	0(a)				0(a)				0(a)				
	Alter 65-74 Jahre	-0,055	1,06	0,88 - 1,25	0,535	-0,004	1	0,79 - 1,26	0,974	-0,335	1,4	0,88 - 2,2	0,158	
	Alter ≥ 75 Jahre	0(a)				0(a)				0(a)				
	Männlich	0,589	0,6	0,47 - 0,66	< 0,001	0,427	0,65	0,50 - 0,84	0,001	0,724	0,5	0,3 - 0,81	0,006	
	Weiblich	0(a)				0(a)				0(a)				
	Bildung: hoch	0,343	0,71	0,53 - 0,95	< 0,05	0,339	0,71	0,48 - 1,04	0,081	-0,186	1,2	0,59 - 2,44	0,606	
	Bildung: mittel	-0,043	1,04	0,86 - 1,27	0,668	0,07	0,93	0,71 - 1,22	0,606	0,626	0,53	0,31 - 0,91	0,021	
	Bildung: niedrig	0(a)				0(a)				0(a)				
	(a) Dieser Parameter wird auf Null gesetzt, weil er redundant ist													

Tab. 10: Modell der ordinalen logistischen Regression

Einfluss der erklärenden Variablen auf die Schmerzstärke unter Betrachtung der vergleichbaren Schmerzmedikation

Die Referenzkategorie der abhängigen Variable wird durch die Ausprägung *kein Schmerz* gebildet.

## 5.5 Modell der multinomialen logistischen Regression

Es wurden zwei multinomiale logistische Regressionsmodelle generiert. Unabhängige Variablen waren in beiden Modellen: Vorhandensein einer Depression, Einnahme von Antidepressiva, Schmerzstärke, Patientenalter, Geschlecht und Bildung nach CASMIN 3-stufig. In dem ersten Modell bildete *keine Schmerzmedikation* die Referenzkategorie der abhängigen Variable (Tab. 11) und im zweiten Modell bildeten *Opioid*e die Referenzkategorie (Tab. 12).

Tests zur Modellanpassung, Anpassungsgüte und zur Varianzaufklärung lieferten Aussagen darüber, wie gut das Modell gewählt wurde und inwiefern es die gewünschten Ergebnisse richtig abgebildet hat. Die Odds Ratio wurde aus dem Regressionskoeffizienten B der unabhängigen Variablen berechnet und als  $\text{Exp}(B)$  im Modell mit dazugehörigen 95% Konfidenzintervall ausgegeben.

### 5.5.1 Schmerzmedikation: Referenzkategorie keine Schmerzmedikation

#### *Opioid*e im Vergleich zu keine Schmerzmedikation

So lag die Wahrscheinlichkeit einer Einnahme von Opioiden im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation bei depressiven Patienten 1,62 (bzw. um 62%) höher als bei nicht-depressiven Patienten ( $p < 0,05$ ; 95% CI 1,14-2,3).

Nahmen Patienten zusätzlich ein Antidepressivum ein, war deren Chance Opioid einzunehmen im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation um 2,3-fach höher als bei Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen ( $p < 0,001$ ; 95% CI 1,6-3,29).

Schmerzpatienten hatten eine 9,48-fach höhere Chance Opioid einzunehmen im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation als Patienten ohne Schmerz ( $p < 0,001$ ; 95% CI 6,97-12,88).

Die Chance, dass ältere Patienten ( $\geq 75$  Jahre) Opioid einnahmen im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation, war 1,47-fach größer als bei jüngeren Patienten (65-74 Jahre) ( $p < 0,05$ ; 95% CI 1,11-1,95). Weibliche Patienten hatten eine 1,52-fach höhere Chance Opioid einzunehmen im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation als männliche Patienten ( $p < 0,05$ ; 95% CI 1,12-2,05).

#### *Nicht-Opioid*e im Vergleich zu keine Schmerzmedikation

Bei einer Einnahme von Nicht-Opioiden vs. keine Schmerzmedikation lag die Wahrscheinlichkeit bei depressiven Patienten um den Faktor 1,29 (bzw. um 29%) höher als bei nicht-depressiven Patienten ( $p < 0,05$ ; 95% CI 1,02-1,64).

Schmerzpatienten hatten eine 2,6-fach höhere Chance Nicht-Opioide einzunehmen im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation als schmerzfreie Patienten ( $p < 0,001$ ; 95% CI 2,2-3,09).

Weibliche Patienten hatten eine 1,78-fach höhere Wahrscheinlichkeit Nicht-Opioide einzunehmen im Vergleich zu keiner Schmerzmedikation als männliche Patienten ( $p < 0,001$ ; 95% CI 1,51-2,11).

Die Einflussfaktoren brachten eine signifikante Verbesserung der Modellinformation ( $p < 0,001$ ). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ein Test für die Anpassungsgüte zeigte, dass das Modell geeignet war, um die Daten adäquat abzubilden ( $p = 0,900$ ).

Referenzkategorie: <i>keine Schmerzmedikation</i> (n=1884)								
	Nicht-Opioid				Opioid			
	n=1.019				n=257			
	B	Exp(B)	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz	B	Exp(B)	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz
Depression	0,257	1,3	1,02 – 1,6	< 0,05	0,480	1,62	1,14 - 2,3	< 0,001
Keine Depression	0(a)				0(a)			
Antidepressiva	0,067	1,07	0,82 – 1,39	0,616	0,831	2,3	1,6 - 3,3	< 0,001
Keine Antidepressiva	0(a)				0(a)			
Kein Schmerz	-0,957	0,38	0,32 – 0,46	< 0,001	-2,24	0,11	0,08 - 0,14	< 0,001
Schmerz	0(a)				0(a)			
Alter 65-74 Jahre	-0,096	0,91	0,78 - 1,1	0,236	-0,387	0,68	0,51 - 0,9	< 0,05
Alter ≥ 75 Jahre	0(a)				0(a)			
Männlich	-0,579	0,56	0,48 – 0,66	< 0,001	-0,416	0,66	0,49 – 0,89	< 0,05
Weiblich	0(a)				0(a)			
Bildung: hoch	0,147	1,16	0,89 - 1,5	0,267	0,501	1,65	1,1 - 2,55	< 0,05
Bildung: mittel	0,056	1,1	0,88 - 1,27	0,548	0,206	1,23	0,89 - 1,7	0,205
Bildung: niedrig	0(a)				0(a)			

(a) Dieser Parameter wird auf Null gesetzt, weil er redundant ist

Tab. 11: Multinomiale logistische Regression *Referenzkategorie keine Schmerzmedikation*

Einfluss der erklärenden Variablen auf die Schmerzmedikation. Keine Schmerzmedikation ist hier die Referenzkategorie der abhängigen Variable.

Die Variable Schmerzstärke ist zusammengefasst zu: kein Schmerz (CPI 0-49,9); Schmerz (CPI 50,0-100). Ist B negativ deutet dies daraufhin, dass die unabhängige Variable eher der Referenzkategorie (*keine Schmerzmedikation*) angehört. Bei positivem B gehört sie eher der Bezugsgruppe (Nicht-Opioid/Opioid) an.

### 5.5.2 Schmerzmedikation: Referenzkategorie Opioide

#### *Keine Schmerzmedikation im Vergleich zu Opioiden*

So lag die Wahrscheinlichkeit für die Einnahme von keiner Schmerzmedikation im Vergleich zur Opioid-Einnahme bei depressiven Patienten um den Faktor 0,62 geringer gegenüber den nicht-depressiven Patienten ( $p < 0,05$ ; 95% CI 0,44-0,88).

Nahmen Patienten zusätzlich ein Antidepressivum ein, war deren Chance, keine Schmerzmedikation einzunehmen im Vergleich zu Opioiden um 0,44-fach geringer als bei Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen ( $p < 0,001$ ; 95% CI 0,3-0,63).

Die Chance von Patienten, die keinen bzw. leichten Schmerz angaben, keine Schmerzmedikation einzunehmen im Vergleich zu Opioiden, war um 9,47-fach größer, gegenüber den Patienten mit Schmerz ( $p < 0,001$ ; 95% CI 6,97-12,88).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ältere Patienten keine Schmerzmedikation einnahmen im Vergleich zu Opioiden war um 0,68-fach geringer, als bei jüngeren Patienten ( $p < 0,05$ ; 95% CI 0,51-0,9).

#### *Nicht-Opioide im Vergleich zu Opioiden*

Nahmen Patienten kein Antidepressivum ein, hatten sie eine 2,14-fach höhere Chance Nicht-Opioide einzunehmen im Vergleich zur Einnahme von Opioiden, als Patienten die ein Antidepressivum einnahmen ( $p < 0,001$ ; 95% CI 1,5-3,1).

Die Wahrscheinlichkeit von schmerzfreien Patienten, Nicht-Opioide einzunehmen im Vergleich zu Opioiden war um 3,63-fach größer, als bei Patienten mit Schmerz ( $p < 0,001$ ; 95% CI 2,67-4,97).

Die Chance, dass ältere Patienten Nicht-Opioide einnahmen im Vergleich zu Opioiden war um 0,75-fach geringer, als bei jüngeren Patienten ( $p < 0,05$ ; 95% CI 0,56-0,99).

Die Einflussfaktoren brachten eine signifikante Verbesserung der Modellinformation ( $p < 0,001$ ). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ein Test für die Anpassungsgüte zeigte, dass das Modell geeignet war, um die Daten adäquat abzubilden ( $p = 0,900$ ).

Referenzkategorie: <i>Opioid</i> (n=257)								
	Keine Schmerzmedikation				Nicht-Opioid			
	n=1.884				n=1.019			
	B	Exp(B)	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz	B	Exp(B)	Konfidenzintervall 95%	Signifikanz
Depression	-0,480	0,62	0,44 - 0,88	< 0,05	-0,223	0,8	0,57 - 1,13	0,210
Keine Depression	0(a)				0(a)			
Antidepressiva	-0,831	0,44	0,3 - 0,63	< 0,001	-0,764	0,47	0,33 - 0,67	< 0,001
Keine Antidepressiva	0(a)				0(a)			
Kein Schmerz	2,24	9,47	6,97 - 12,88	< 0,001	1,29	3,63	2,67 - 4,97	< 0,001
Schmerz	0(a)				0(a)			
Alter 65-74 Jahre	0,387	1,47	1,11 - 1,95	< 0,05	0,291	1,33	1 - 1,78	< 0,05
Alter 75+	0(a)				0(a)			
Männlich	0,416	1,51	1,12 - 2,1	< 0,05	-0,163	0,85	0,62 - 1,16	0,306
Weiblich	0(a)				0(a)			
Bildung: hoch	-0,501	0,61	0,39 - 0,93	< 0,05	-0,353	0,7	0,45 - 1,1	0,114
Bildung: mittel	-0,206	0,81	0,59 - 1,12	0,205	-0,150	0,86	0,62 - 1,19	0,361
Bildung: niedrig	0(a)				0(a)			

(a) Dieser Parameter wird auf Null gesetzt, weil er redundant ist

Tab. 12: Multinomiale logistische Regression *Referenzkategorie Opioid*

Einfluss der erklärenden Variablen auf die Schmerzmedikation. Opioid ist hier die Referenzkategorie der abhängigen Variable.

Die Variable Schmerzstärke ist zusammengefasst zu: kein/leichter Schmerz (CPI 0-49,9); Schmerz (CPI 50,0-100). Ist B negativ deutet dies daraufhin, dass die unabhängige Variable eher der Referenzgruppe (*Opioid*) angehört. Bei positivem B gehört sie eher der Bezugsgruppe an (Keine Schmerzmedikation/Nicht-Opioid).

## **6 Diskussion**

In der vorliegenden Studie mit 3.160 multimorbiden, älteren Patienten wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Schmerzstärke, Schmerzmedikation, Depression und der Einnahme von Antidepressiva besteht. Es zeigte sich, dass 32,2% der Patienten unter mäßigen bis schweren Schmerz litten und dass 40,4% der Studienpopulation Schmerzmedikamente einnahmen, die den verschiedenen WHO-Stufen der medikamentösen Schmerztherapie zugeordnet werden können. Eine positive Korrelation wurde zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der berichteten Schmerzintensität sowie der Stärke der Schmerzmedikation bestätigt. Die sekundär betrachtete Einnahme eines Antidepressivums korrelierte positiv mit der Schmerzintensität und der Stärke der eingenommenen Schmerzmedikation, dies widersprach einer der Hypothesen der Arbeit. Die Ergebnisse sollen nun in den nachfolgenden Diskussionskapiteln mit Bezug zur Fragestellung der Arbeit interpretiert und mit der gegenwärtigen Literatur diskutiert werden.

### **6.1 Inhaltliche Diskussion**

#### **6.1.1 Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und Stärke der eingenommenen Schmerzmedikation**

Es konnte anhand der durchgeführten Kontingenztafel- und Korrelationsanalyse ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und der Stärke der eingenommenen Schmerzmedikation nachgewiesen werden. So nahmen Patienten mit einer höheren Schmerzintensität häufiger Opioide ein als Patienten mit geringeren Schmerzintensitäten. Diese Patienten wiederum nahmen vermehrt Nicht-Opioide bzw. keine Schmerzmedikation ein. Für dieses Ergebnis kommen verschiedene Ursachen in Betracht. Zum einen sind die Opioide im Therapieregime die letzte Instanz der Schmerzbehandlung und da es bei zunehmender Schmerzdauer auf somatischer und psychosozialer Ebene zu Chronifizierungsvorgängen kommt (Bach 2011), wird die Schmerzintensität trotz der höchstmöglichen Stärke des Schmerzmedikaments häufig nicht vermindert, zudem lassen sich Patienten von ihren zugrunde liegenden (unbehandelten) Schmerzen leiten. Zum anderen spiegelt diese Verteilung die Verordnung von Schmerzmedikamenten auf der Grundlage der medikamentösen Schmerztherapie nach dem Stufenschema der WHO aus dem Jahr 1996 ab, welches sich nach der Schwere der Schmerzen richtet und u.a. besagt, je stärker der Schmerz ist, umso höher sollte die Schmerzmedikationsstufe im Schema gewählt werden (WHO 1996).

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigten. So wurde in der Studie von Taylor-Stokes et al. gezeigt, dass Opioid-Verschreibungen mit steigender Schmerzstärke zunahmen, während nichtsteroidale Antirheumatika mit zunehmender Schmerzstärke weniger verschrieben wurden. Das letztgenannte Ergebnis war nur im Vergleich zwischen schwerem und leichtem Schmerz signifikant (Taylor-Stokes et al. 2011). In den Arbeiten von Müller-Schwefe und Toblin et al. konnten ebenfalls positive Korrelationen zwischen Schmerzintensität und Schmerzmedikation gefunden werden (Müller-Schwefe 2011, Toblin et al. 2011).

*In unserer Studie nahmen nur 0,8% der Patienten mit leichtem Schmerz starke Opioide ein, während 9,2% der Patienten mit schwerem Schmerz starke Opioide einnahmen. Die Einnahme von Nicht-Opoiden unterscheidet sich in den beiden Schmerzkategorien. Hier nahmen 32,8% der Patienten mit leichtem Schmerz und 44,2% der Patienten mit schwerem Schmerz Nicht-Opioide ein.* Eine mögliche Erklärung für die hohe Einnahme von Nicht-Opoiden in der Schmerzkategorie schwerer Schmerz könnte sein, dass es dem empfohlenen Vorgehen in der Praxis entspricht, dass alle Patienten, auch die mit starkem Schmerz, zuerst ein Analgetikum der Stufe I erhalten. Bei ausbleibender Schmerzlinderung wird dieses dann mit einem Analgetikum aus der nächsthöheren Stufe kombiniert, um eine bessere Analgesie zu erzielen. Bei den Patienten mit leichtem Schmerz wäre es denkbar, dass hier zunächst ein abwartendes Vorgehen eine Rolle spielt und deshalb zunächst auf die Gabe von Schmerzmittel verzichtet wird, was den hohen Anteil (63%) von Patienten in dieser Gruppe erklären würde, die keine Schmerzmedikation einnehmen.

Vergleicht man die oben genannten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der Studie von Müller-Schwefe bezüglich der Einnahme von Opoiden bei starkem Schmerz, so zeigte sich dort, dass 15% der Patienten mit leichtem Schmerz und 34% der Patienten mit schwerem Schmerz starke Opioide einnahmen (Müller-Schwefe 2011). Die Tendenz ist zwar gleich, dennoch ist eine Vergleichbarkeit nur eingeschränkt gegeben, da es sich in der Studie von Müller-Schwefe um ein Patientenkollektiv aus verschiedenen Fachbereichen handelt. Neben hausärztlich behandelten Patienten finden sich hier ebenso Patienten aus spezialisierten Schmerzpraxen und orthopädischen Praxen wieder. Da die Schmerzmedikation in Bezug zur Schmerzintensität für das gesamte Kollektiv erhoben wurde, unabhängig von dem verschreibenden Facharzt, könnten daraus die höheren Opioid-Einnahmen bei Patienten mit leichtem bzw. schwerem Schmerz resultieren.

*Die in dieser Studie gefundene neunfach höhere Chance, Opioide bei mäßigem und schwerem Schmerz einzunehmen,* wurde auch in der Studie von Toblin et al. bestätigt. Dort war die

Medikamentenklasse der Opioide die einzige Klasse der Analgetika, die signifikant in einem linearen Trend mit der Schwere der Schmerzintensität assoziiert war. Unter den Befragten mit schwerem Schmerz war es 4,9-fach wahrscheinlicher Opioide einzunehmen verglichen mit Befragten, die nur unter leichtem Schmerz litten (Toblin et al. 2011). Die Wahrscheinlichkeit bei einer höheren Schmerzintensität eine stärkere Schmerzmedikation einzunehmen ist bei der vorliegenden Arbeit wesentlich höher als bei Toblin et al. Eine mögliche Ursache könnte die Einbeziehung auch der Patienten ohne Schmerz in unsere Analysen sein, während sich die Analyse von Toblin et al. nur auf die Patienten mit leichtem Schmerz bezieht. Außerdem ist zu erwähnen, dass die oben genannte Arbeit sich keinem standardisierten Messinstrument zur Erfassung der Schmerzintensität bediente, sondern sich lediglich auf den Selbstreport der Patienten berief. Dadurch können die Grenzen zwischen den einzelnen Schmerzkategorien eventuell nicht trennscharf abgebildet und die Ergebnisse somit nicht exakt dargestellt werden.

An dieser Stelle werden die gefundenen Ergebnisse noch einmal kritisch betrachtet. Patienten mit schwerem Schmerz nehmen stärkere Schmerzmedikamente. Das kann zum einen daran liegen, dass die Patienten bereits maximal therapiert wurden und trotz des starken Analgetikums weiterhin unter schwerem Schmerz leiden, eine entscheidende Rolle könnte hier die Chronifizierung des Schmerzes spielen. Denkbar wäre auch, dass Patienten Opioide verschrieben bekommen haben, diese aber aus unterschiedlichen Gründen, wie in der Arbeit von Breivik et al. beschrieben nicht oder nur unregelmäßig eingenommen haben und deshalb weiterhin unter starken Schmerzen leiden. Gründe waren zum einen die Angst vor den Nebenwirkungen und zum anderen die Angst davor von den verschriebenen Schmerzmedikamenten abhängig zu werden (Breivik et al. 2006).

#### 6.1.2 Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Schmerzstärke

Zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Schmerzstärke des Patienten konnte ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang identifiziert werden. Es ließ sich damit die Annahme bestätigen, dass Patienten mit einer Depression eine höhere Schmerzstärke aufweisen, als Patienten ohne eine Depression. Wie in vorangegangenen Arbeiten von Tripp et al. und Tunks et al. zeigte sich auch hier eine erhöhte Assoziation zwischen Depression und chronischem Schmerz (Tripp et al. 2006, Tunks et al. 2008).

Dieser Zusammenhang könnte sich zum einen durch den erhöhten emotionalen Stress erklären, der durch den Schmerz hervorgerufen wird. Dieser Stress wiederum erhöht das Risiko des Betroffenen, anfälliger für psychische Erkrankungen zu sein. Zum anderen kann

der chronische Schmerz zu einer sozialen Isolation der Patienten führen. Er erschwert es dem Betroffenen, aktiv am Leben teilzunehmen und zieht eine Vielzahl von Einschränkungen mit sich, welche die Lebensqualität deutlich einschränken können. Das birgt das Risiko, den emotionalen Zustand des Patienten zu verschlimmern und kann dann zu einer Depression führen (Kröner-Herwig et al. 2011).

Kritisch anzumerken ist, dass diese Querschnittserhebung keine Rückschlüsse auf die zeitliche Beziehung zwischen Depression und chronischem Schmerz erlaubt, sondern nur den Ist-Zustand abbildet. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass trotz des bekannten Zusammenhangs zwischen diesen beiden Entitäten, die Frage nach der zeitlichen Abfolge der beiden Störungen noch nicht abschließend geklärt ist, da aktuell erst wenige prospektive Studien zu dieser Thematik vorliegen (Chou 2007, Kroenke et al. 2011).

*In unserer Studie zeigte sich eine hohe Prävalenz der Depression bei Patienten mit Schmerz im Vergleich zu Patienten ohne Schmerz. Bei den Patienten, die unter mäßigem bis schwerem Schmerz litten, konnte festgestellt werden, dass 21,1% eine Depression aufwiesen, während nur 8,9% der Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz unter einer Depression litten.* Diese Ergebnisse gehen konform mit den Resultaten anderer Untersuchungen, bei denen die Schmerzintensität ebenfalls positiv mit der Schwere der Depression korreliert ist (Ohayon und Schatzberg 2010, Agüera-Ortiz et al. 2011).

In der Untersuchung von Ohayon und Schatzberg konnte festgestellt werden, dass 66,3% der Patienten mit einer Major Depression von chronischem Schmerz berichteten. Es wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer Depression verglichen mit nicht depressiven Patienten ihren Schmerz häufiger als schwer bis unerträglich einstufen (64,8% vs. 42,5%) (Ohayon und Schatzberg 2010). Denkbar wäre hier, dass depressive Patienten ihre Schmerzstärke in den Befragungen generell höher einordnen als nicht depressive Schmerzpatienten. Gründe dafür könnten ein erhöhter Leidensdruck der depressiven Patienten sein oder auch eine herabgesetzte Schmerzschwelle aufgrund der Depression.

Bei der in dieser Arbeit durchgeführten ordinal logistischen Regression hatte der Prädiktor Depression einen statistisch signifikanten positiven Einfluss auf die Schmerzstärke. Patienten mit einer Depression hatten eine zweimal höhere Chance unter starken Schmerzen zu leiden als Patienten ohne vorhandene Depression. In der Studie von Demyttenaere et al. erwies sich die Wahrscheinlichkeit von Schmerzen ebenfalls als doppelt so hoch bei Befragten mit einer Major Depression im Vergleich zu Gesunden (Demyttenaere et al. 2006).

In einer chinesischen Längsschnittuntersuchung von Chou, mit zwei Erhebungszeitpunkten innerhalb von zwei Jahren, zeigten Patienten, die zu Beginn der Untersuchung keine

Depression, aber Schmerz aufwies, eine mehr als zweifach höhere Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren unter einer Depression zu leiden. Ebenfalls wurde festgestellt, dass Patienten, die zu Beginn der Untersuchung von keinem Schmerz berichteten, aber unter einer Depression litten, eine mehr als zweifach höhere Wahrscheinlichkeit aufwies, nach zwei Jahren unter Schmerz zu leiden als Patienten ohne eine Depression zu Beginn der Erhebung (Chou 2007). Die Vergleichbarkeit ist jedoch nur eingeschränkt gegeben, da sich das Studiendesign der oben genannten Untersuchung von dieser Arbeit unterscheidet. Dennoch ist es interessant zu sehen, dass Patienten mit Schmerz ein höheres Risiko haben, im Laufe der Zeit eine Depression zu entwickeln und dass auch Patienten mit einer Depression ein ähnlich erhöhtes Risiko haben, über die Zeit Schmerz zu entwickeln.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Hypothese, dass chronischer Schmerz und das Vorhandensein einer Depression positiv miteinander korrelieren. Diese Resultate unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden Betrachtung und Diagnostik des Patienten durch den behandelnden Arzt. Depression und chronischer Schmerz sollten nicht als eigenständige unabhängige Entitäten betrachtet werden, sondern als ein gemeinsamer Ansatzpunkt für die Behandlung als Gesamtproblem.

Ein interessanter Ansatz wäre es, durch weitere statistische Verfahren und v.a. Längsschnittuntersuchungen die Beziehung der beiden Variablen tiefer gehend zu betrachten, wie in einer aktuellen Arbeit von Fahland et al. Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem direkten bzw. dem indirekten Einfluss von Schmerz auf die Depression. Als statistisches Verfahren kam hier eine Pfadanalyse zum Einsatz, um Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen zu studieren (Fahland et al. 2012).

### 6.1.3 Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der eingenommenen Schmerzmedikation

Es gibt ein breites Spektrum an Arbeiten, die sich mit der Beziehung und der Wechselwirkung von Depression mit Schmerz und mit dem Zusammenhang von Schmerz und Schmerzmedikation beschäftigen (Agüera-Ortiz et al. 2011, Toblin et al. 2011, Müller-Schwefe 2011), aber in nur wenigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Depression und Schmerzmedikation untersucht (Breckenridge und Clark 2003, Sullivan et al. 2005). Auf der einen Seite steht die Schmerzmedikation als wichtiger Grundpfeiler der Therapie von Schmerz, die nach den Ergebnissen unserer und auch anderer Arbeiten positiv mit der Schmerzstärke korreliert ist (Taylor-Stokes et al. 2011, Müller-Schwefe 2011). Auf der

anderen Seite steht die Depression als psychische Erkrankung, die ebenfalls einen bedeutsamen Einfluss auf die Schmerzstärke ausübt. Es stellte sich deshalb die Frage, ob es nicht auch einen Zusammenhang zwischen Depression und Schmerzmedikation gibt und wenn ja, welche Richtung und welche Stärke dieser Zusammenhang hat.

*In der vorliegenden Untersuchung konnte zwischen dem Vorhandensein einer Depression und Stärke der eingenommenen Schmerzmedikation (Opioide versus Nicht-Opioide bzw. keine Schmerzmedikation) ein positiver, hoch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Das kann zum einen dadurch begründet sein, dass depressive Patienten stärkere Schmerzmedikamente benötigen, weil sie stärkere Schmerzen empfinden als Patienten, die nicht unter einer Depression leiden. Es wäre aber auch denkbar, dass der behandelnde Arzt, der die Schmerzmedikamente verschreibt, bei depressiven Patienten eher zu einem stärkeren Analgetikum greift. Sei es durch eine leidende, Hilfe suchende Haltung des Patienten gegenüber dem Arzt, welche ihm vermittelt, schnell und effektiv zu behandeln, ohne vorgeschaltete andere Therapieversuche, die den Leidensweg eventuell verlängern. Oder es könnte dadurch bedingt sein, dass Patienten mit schwerem Schmerz und Depression wahrscheinlich schon länger mit dieser Komorbidität leben und über die Zeit versucht haben, die Schmerzen mit steigender Stärke der Analgetika zu lindern.*

*Betrachtet man die Ergebnisse unserer Analysen genauer, so litten 9,8% der Patienten ohne Schmerzmedikation, 15,4% der Patienten mit Nicht-Opioiden und 24,5% der Patienten mit der Einnahme von Opioiden unter einer Depression. In einer kalifornischen Studie aus dem Jahr 2003 von Breckenridge und Clark mit dem Ziel, spezielle Charakteristiken von Patienten mit Opioid-Einnahme und von Patienten mit Nicht-Opioid Einnahme zu identifizieren, zeigte sich, dass aus der Patientengruppe, die Nicht-Opioide einnahmen, 20% unter einer Major Depression litten und in der Patientengruppe, die Opioide einnahmen, 65% der Patienten unter einer Major Depression litten (Breckenridge und Clark 2003). Einschränkungen in der Vergleichbarkeit ergeben sich hier in der kleinen Fallzahl von je 100 Patienten pro Gruppe und der Studienpopulation, die ausschließlich aus Veteranen bestand. Eine weitere Ursache für das gehäufte Auftreten der Depression in der Patientengruppe mit Einnahme von Opioiden könnte sein, dass in der Untersuchung das Vorhandensein einer Depression nicht durch ein Messinstrument erhoben wurde, sondern die Information aus gesammelten Computerdaten, die Ärzte in den Untersuchungen der Patienten erhoben haben, gewonnen wurde, ohne nähere Angaben darüber zu machen, wie es dort zur Diagnose Depression kam.*

Sullivan et al. fanden in ihrer Studie über den Zusammenhang von Opioid-Einnahme und psychischen Störungen in der Allgemeinbevölkerung der USA, dass Patienten, die keine

Opioide einnahmen, zu 8,4% unter einer Major Depression litten, während Patienten, die Opiode einnahmen, zu 30,1% unter Major Depression litten (Sullivan et al. 2005). Diese Resultate gehen mit den Ergebnissen unserer Untersuchung konform.

Um den Einfluss der Depression auf die Schmerzmedikation zu untersuchen, wendeten wir aufgrund des kategorialen Charakters der Schmerzmedikation die multinomiale Regression an. *Betrachtet man die Einnahme von Opioiden und nimmt als Referenzkategorie die Einnahme keiner Schmerzmedikation, so zeigte sich, dass Patienten mit einer Depression eine 1,62-fach höhere Chance hatten, Opiode einzunehmen, im Vergleich zu Patienten ohne Depression. Betrachtet man hingegen die Einnahme von Nicht-Opioiden und nimmt als Referenzkategorie die Einnahme keiner Schmerzmedikation, relativiert sich diese Chance. So wiesen Patienten mit einer Depression nur eine 1,29-fach höhere Chance auf Nicht-Opiode einzunehmen, im Vergleich zu den nicht depressiven Patienten.* Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass Patienten, die Nicht-Opiode einnehmen, sich von den Patienten ohne Schmerzmedikation bezüglich des Auftretens einer Depression nicht wesentlich unterscheiden. In der Untersuchung von Sullivan et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit psychischen Störungen, wie Depression oder generalisierte Angststörung, häufiger Opiode einnahmen als Patienten ohne diese Störungen. Patienten mit einer Depression hatten dort sogar eine 4,7-fach höhere Wahrscheinlichkeit Opiode einzunehmen als nicht depressive Patienten. Interessant zu erwähnen ist hier, dass sich die Wahrscheinlichkeit für die Einnahme von Opioiden mit der Anzahl der psychischer Störungen erhöhte (Sullivan et al. 2005).

In der Studie von Sullivan et al. wurden nur Patienten mit einer schweren Depression eingeschlossen, während in unsere Studie Patienten mit leichter bis schwerer Depression untersucht wurden, was die stark erhöhte Wahrscheinlichkeit (4,7-fach) für die Opioid-Einnahme in der Studie von Sullivan et al. gegenüber der Wahrscheinlichkeit in unserer Studie (1,62-fach) erklären könnte.

*Betrachtet man die Einnahme von Nicht-Opioiden und nimmt als Referenzkategorie die Einnahme von Opioiden, so fand sich kein signifikanter Einfluss der Depression auf die Schmerzmedikation. Die Chance nicht depressiver Patienten wäre bei vorhandener Signifikanz, um 1,25-fach höher Nicht-Opiode einzunehmen, als bei Patienten mit einer Depression.*

In der Vergleichsstudie zwischen Opioid und Nicht-Opioid Gruppe von Breckenridge und Clark zeigte sich, dass Patienten mit einer Depression eine achtfach höhere Chance hatten, Opiode als Schmerzmedikation einzunehmen als Patienten ohne Depression (Breckenridge und Clark 2003). Das Risiko wird hier ebenfalls wesentlich höher angegeben als in den

Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Eine Erklärung dafür könnte die Art der Erhebung sein, die zur Diagnose einer Depression geführt hat. Es wurde kein valides Messinstrument, wie in der vorliegenden Arbeit verwendet, sondern die Daten zu psychologischen Erkrankungen wurden aus den medizinischen Unterlagen der Patienten extrahiert. Denkbar wäre auch, dass das erhöhte Risiko auf die hohe Rate an Depression von 65% unter den Patienten mit Einnahme von Opioiden schließen lässt.

Es lässt sich also festhalten, dass es eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der eingenommenen Schmerzmedikation gibt. Für den klinischen Bereich wäre es durchaus denkbar, dass die Konstellation von Depression und starker Schmerzmedikation auf ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten der Schmerzchronifizierung hinweist und besondere Aufmerksamkeit bedarf. Die Zusammenhänge sollten jedoch in weiteren Studien auch qualitativ untersucht werden.

#### 6.1.4 Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der Schmerzstärke

Es gilt heute als erwiesen, dass Antidepressiva neben ihrer primären antidepressiven Wirkung eine eigenständige schmerzhemmende Wirkung haben. Im Stufenschema der WHO werden Antidepressiva daher in die Sparte der „Co-Analgetika“ eingeordnet. Sie werden v.a. bei neuropathischen und bei krankheits- und schmerzbedingter Depression empfohlen (Flöter und Zimmermann 2003). Viele Studien belegen einen schmerzhemmenden Effekt der Antidepressiva und den Nutzen einer Anwendung in der Schmerztherapie (Jann und Slade 2007, Chan et al. 2009).

Es wurde zu Beginn der Arbeit angenommen, dass Patienten, die ein Antidepressivum einnehmen, eine geringere Schmerzstärke aufweisen, als Patienten, die kein Antidepressivum einnehmen. Diese Annahme wurde in den Kontingenz- und Korrelationsanalysen allerdings widerlegt. *Zwischen der Schmerzstärke und der Einnahme eines Antidepressivums wurde ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang festgestellt. Das deutet daraufhin, dass sich die Einnahme eines Antidepressivums in dieser Arbeit negativ (d.h. erhöhend) auf die Schmerzstärke auswirkt, bzw. dass Patienten, die ein Antidepressivum einnehmen, insgesamt stärkere Schmerzen angeben als Patienten, die kein Antidepressivum einnehmen. So nahmen 8,8% der Patienten mit keinem bzw. leichtem Schmerz ein Antidepressivum ein, während 15,2% der Patienten mit mäßigem bis schwerem Schmerz ein Antidepressivum einnahmen.* Die Betrachtung der Ergebnisse gibt Anlass zur Diskussion, es sind hier verschiedene Interpretationswege möglich. Vorstellbar wäre, dass die Einnahme eines Antidepressivums

nicht über den direkten, sondern über einen indirekten Weg, durch die Verbesserung der depressiven Symptomatik, den Schmerz lindert. Um diesen Aspekt zu erhärten, wäre die Anwendung einer Mediatoranalyse denkbar. Diese könnte einen möglichen Mediatoreffekt der Depression nachweisen, wenn die Beziehung zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der Schmerzstärke durch die Depression vermittelt würde. Eine Untersuchung mit mehreren Messzeitpunkten wäre ebenfalls sinnvoll.

Ein anderer Ansatz betrachtet das Indikationsgebiet der Antidepressiva. Antidepressiva werden bevorzugt, aufgrund ihres Wirkprofils und der guten Schmerzlinderung, bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt (Kröner-Herwig et al. 2011). In unserer Analyse wurden alle Patienten mit Schmerz einbezogen, die spezifische Schmerzerkrankung (Rückenschmerz, Schmerz durch Osteoporose, Neuropathie etc.) wurde dabei außer Acht gelassen. In unserer Studienpopulation litten 14,7% der Befragten unter einer Neuropathie. Es wäre möglich, dass ein Antidepressivum in dieser Gruppe zu einer besseren Schmerzlinderung führen würde, die Wirkung aber aufgrund der geringen Fallzahl und der fehlenden gezielten Betrachtung in den Ergebnissen nicht zum Ausdruck kam.

Die Arbeit von Demyttenaere et al. hatte zum Ziel, klinische Faktoren zu identifizieren, die mit der Einnahme von Antidepressiva und Benzodiazepinen zusammenhängen. Es zeigte sich, dass nur 2,96% der Befragten ohne Schmerz und 7,79% der Befragten mit Schmerz ein Antidepressivum einnahmen (Demyttenaere et al. 2008). Die Ergebnisse variieren leicht von denen dieser Arbeit. Eine mögliche Erklärung könnte das unterschiedliche Studienkollektiv sein. Während Demyttenaere et al. ihre Teilnehmer aus der Allgemeinbevölkerung generierten und auch wesentlich jüngere Teilnehmer (Patienten >18 Jahre) mit einschlossen, sind die Teilnehmer dieser Arbeit über 65 Jahre alt, multimorbide und stammen aus der Primärversorgung. Zudem nahmen nur 4,38% der Stichprobe ein Antidepressivum ein (Demyttenaere et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit nahmen 10,9% der Patienten ein Antidepressivum ein.

Unsere Ergebnisse gehen mit den Resultaten einer Untersuchung von Taylor-Stokes et al. konform. Hier zeigte sich u.a., dass Verschreibungen von Antidepressiva mit zunehmender Schmerzstärke anstiegen (Taylor-Stokes et al. 2011).

*Die in der vorliegenden Arbeit konnte durch die Anwendung der ordinal logistischen Regression gezeigt werden, dass die Einnahme eines Antidepressivums einen signifikanten Zusammenhang mit der Schmerzstärke aufwies und eine höhere Tendenz zu stärkerem Schmerz hatte. Patienten, die ein Antidepressivum einnahmen, hatten eine 1,36-fach höhere Chance für stärkeren Schmerz, als Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen. Die*

Assoziation von Antidepressiva-Einnahme und Schmerzstärke in dieser Studie ist kongruent mit den Ergebnissen von Demyttenaere et al. Darin wurde ebenfalls eine positive Assoziation zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und dem Vorhandensein von Schmerz festgestellt. Befragte mit Schmerzen nahmen 1,99-fach häufiger ein Antidepressivum ein als Patienten ohne Schmerz (Demyttenaere et al. 2008).

Die gefundenen Ergebnisse könnten einen Hinweis darauf liefern, dass die Wirkung der Antidepressiva auf den Schmerz bei multimorbiden, älteren Patienten nicht den gewünschten Effekt der Schmerzlinderung erzielt, so wie dieser in anderen Studien beschrieben wurde (Arnold et al. 2005, Brannan et al. 2005). In der Arbeit von Brannan et al. wurden jüngere (18-79 Jahre) Patienten ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen untersucht. Es zeigte sich, dass durch die Einnahme des Antidepressivums Duloxetin (60 mg) die durchschnittliche Schmerzstärke um 38% ( $p < 0,05$ ) gesenkt wurde, während sich die durchschnittliche Schmerzstärke bei Patienten mit der Einnahme eines Placebos um nur 25% senkte ( $p < 0,05$ ) (Brannan et al. 2005). Arnold et al. untersuchten 354 Frauen über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die Frauen litten unter einer Fibromyalgie mit und ohne Depression. Die Patientinnen erhielten entweder Duloxetin 60 mg einmal am Tag oder Duloxetin 60 mg zweimal am Tag oder Placebo. Es zeigte sich über den genannten Zeitraum eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Schmerzstärke bei den Patientinnen mit Einnahme von Duloxetin (unabhängig von der Dosierung) im Vergleich zu Placebo. Die Besserung der Fibromyalgie-Symptome durch Duloxetin im Vergleich zu Placebo war unabhängig von dem Vorhandensein einer depressiven Störung (Arnold et al. 2005).

Kritisch anzumerken ist aber, dass man mit dieser Querschnittsuntersuchung der vorliegenden Arbeit den therapeutischen Effekt der Antidepressiva nicht untersuchen kann.

Um darüber sichere Aussagen zu machen, sind die Studien von Arnold et al. und Brannan et al. besser geeignet. Diese placebokontrollierten klinischen Medikationsstudien untersuchten gezielt die Wirkung von Antidepressiva bei Patienten mit Schmerzen und Depression.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich dadurch, dass nicht abgebildet werden kann, wie sich die Schmerzstärke bei dem gleichen Patienten mit und ohne Antidepressivum verhält. Hierzu wäre eine Längsschnittuntersuchung bzw. eine klinische Studie sinnvoll.

Um die Wirkung von Antidepressiva auf den Schmerz vor allem bei multimorbiden, älteren Patienten zu untersuchen, wären klinische Medikationsuntersuchungen in dieser Patientengruppe notwendig.

### 6.1.5 Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der eingenommenen Schmerzmedikation

Zu Beginn der Arbeit warf sich die Frage auf, ob die Stärke der Schmerzmedikation bei Einnahme eines Antidepressivums geringer ist. Diese Überlegung begründet sich auf der Annahme, dass Antidepressiva als Co-Analgetika die Möglichkeit bieten, klassische Analgetika einzusparen, um dadurch Nebenwirkungen zu vermindern bzw. die Wirkung der Analgetika zu intensivieren (Bach 2011).

Es gibt bisher nur wenige Arbeiten, wie z.B. die Studie von Sullivan et al., die sich mit dieser Fragestellung beschäftigten.

*In der vorliegenden Untersuchung stellte sich durch die Anwendung der Kontingenz- und Korrelationsanalyse ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der eingenommenen Schmerzmedikation dar. Der zu Beginn angenommene negative Zusammenhang konnte somit nicht bestätigt werden.*

*8,9% der Patienten, die kein Schmerzmedikament einnahmen, nahmen ein Antidepressivum ein. Während 11,4% der Patienten mit einem Analgetikum aus der Gruppe der Nicht-Opioide und 23,7% der Patienten mit einem Analgetikum aus der Gruppe der Opioide ein Antidepressivum einnahmen.* Sullivan et al. untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen psychischen Störungen und der Einnahme von Opioiden. Im Bezug zur Einnahme von Antidepressiva kamen sie zu folgendem Ergebnis: 5,4% der Befragten, die kein Opioid in ihrer Schmerzmedikation hatten, nahmen ein Antidepressivum ein. Von den Befragten, die ein Opioid einnahmen, nahmen 21,8% ein Antidepressivum (Sullivan et al. 2005). Diese Ergebnisse gehen mit denen dieser Arbeit konform.

Es scheint, als ob Patienten, die Antidepressiva einnehmen, insgesamt eine stärkere Schmerzmedikation benötigen würden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass ein Antidepressivum nicht primär zur Schmerzlinderung eingesetzt wurde, sondern in erster Linie zur Behandlung der depressiven Symptomatik. Das Analgetikum wurde dann unabhängig von der Einnahme des Antidepressivums, zur Linderung der Schmerzsymptomatik eingesetzt. Zudem könnte das Antidepressivum ein Marker für eine stärkere Depression sein (therapiebedürftig), die wiederum mit stärkeren Schmerzen bzw. mit einer stärkeren Schmerzangabe einhergeht. Die starken Schmerzen erfordern die Behandlung mit einer stärkeren Schmerzmedikation.

Denkbar wäre auch, dass bei fortschreitender Chronifizierung der Schmerzen weder das eine noch das andere Medikament zur Schmerzlinderung beiträgt.

Es sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass diese Arbeit nicht in der Lage ist, Aussagen über die Effektivität im Bezug zur Schmerzlinderung von Antidepressivum und Analgetikum zu treffen. Eine wirkliche Kausalität kann nicht nachgewiesen werden. Die Arbeit kann aber die Richtung eines Zusammenhangs aufzeigen. Eine direkte Beziehung zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der Schmerzmedikation wird nicht vermutet. Am ehesten wahrscheinlich ist, dass es Mediatoren gibt, die diesen gefundenen positiven Zusammenhang zwischen den beiden Variablen erklären könnten.

## 6.2 Methodische Diskussion

Die durchgeführte Untersuchung unterlag einigen methodischen Limitationen, die an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Querschnittsstudie. Es konnten somit keine kausalen Zusammenhänge überprüft werden, da keine Angaben zur zeitlichen Abfolge von Schmerz- und Depressionsentstehung zur Verfügung standen, d.h. im konkreten Fall, dass über Beginn und bisherige Dauer der Schmerzen keine Angaben vorlagen und somit keine Aussage getroffen werden konnte, inwiefern sich der Schmerz durch die Schmerzmedikation verändert. In die Analysen ging demzufolge immer der behandelte Schmerz ein. Ausblickend wird auf den längsschnittlichen Charakter der MultiCare Studie verwiesen, mit insgesamt drei weiteren Erhebungszeitpunkten innerhalb von vier bis fünf Jahren. Bei Aufnahme der Arbeit standen nur die Baseline-Daten zur Verfügung. Fragestellungen, die eine Längsschnittbetrachtung nötig machen, könnten ggf. zu einem späteren Zeitpunkt beantwortet werden. Die Studie umfasste eine selektive Stichprobe aus der Primärversorgung. Das Studienkollektiv der über 65-jährigen multimorbiden Patienten ist nicht bevölkerungsrepräsentativ, dadurch ist eine Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung nur eingeschränkt möglich. Das Patientengut war heterogen, d.h. Patienten hatten unterschiedliche Risikofaktoren, auf die man nicht im Detail eingegangen ist. Es wurde nicht zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz unterschieden und obwohl ein valides Messinstrument, die Graded Chronic Pain Scale zur Anwendung kam, ist das Schmerzempfinden der Patienten subjektiv.

Es erfolgte keine Betrachtung der Medikamentendosierungen und der Anzahl der pro Tag eingenommenen Medikamente. Eine weitere Einschränkung ergab sich bei der Einnahme der Antidepressiva bezüglich ihrer Wirkung auf die Schmerzstärke. Hier sind keine expliziten Schlussfolgerungen möglich, da die Einnahme nicht mit dem Hintergrund der Schmerzlinderung untersucht/erfragt wurde. Das Gleiche gilt für eine kausale

Schlussfolgerung bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Einnahme eines Antidepressivums und der eingenommenen Schmerzmedikation. Es konnte zwar ein hoch signifikanter, positiver Zusammenhang identifiziert werden, dennoch wird ein Mediator, der diesen Zusammenhang bedingt, vermutet.

Ein Vorteil der Arbeit war der große Stichprobenumfang von 3.160 Patienten. Es gab wenig fehlende Werte, diese wurden durch eine Imputation ersetzt. Die Imputation ist ein mathematisch-statistisches Verfahren, mit dem fehlende Daten in statistischen Erhebungen, die sogenannten Antwortausfälle, in der Datenmatrix vervollständigt werden. Positiv zu erwähnen sei auch die Verwendung von validen, objektiven, reliablen Messinstrumenten, wie die Graded Chronic Pain Scale zur Erfassung der Schmerzintensität und die Geriatric Depression Scale zur Erfassung der Depressivität. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über Hausarztpraxen, so wurden Patienten mit eingeschlossen, die aufgrund des Vertrauens zu ihrem Hausarzt an der Studie teilgenommen haben und sich wohl unter anderen Umständen gegen eine Teilnahme entschieden hätten.

## **7 Schlussfolgerung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Schmerzstärke, Schmerzmedikation und Depression sowie die sekundär betrachtete Einnahme eines Antidepressivums zu untersuchen. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Schmerzstärke und der eingenommenen Schmerzmedikation belegt werden. Patienten haben trotz starker Schmerzmedikation höhere Schmerzintensitäten als Patienten, die eine leichtere medikamentöse Analgesie erhalten. Dieses Muster liefert Hinweise darauf, dass ein starkes Analgetikum kein Garant für eine Schmerzlinderung ist. Es sollte in der Therapie von chronischem Schmerz eine umfassendere, effektivere Behandlung angestrebt werden, um das Ziel der Schmerzreduzierung zu erreichen. Ebenso wäre es sinnvoll, die Effektivität des angewendeten Analgetikums in regelmäßigen Abständen durch die Erfassung der Schmerzintensität zu überprüfen und sich ggf. weiterer Behandlungsmethoden zu bedienen.

Der festgestellte positive Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Schmerzstärke deutet auf die starke Komorbidität der beiden Erkrankungen hin. Diese Ergebnisse belegen, wie wichtig ein Screening beider Entitäten, gerade bei der älteren Bevölkerung mit mehreren chronischen Erkrankungen, ist. Dadurch könnte eventuell schon vor bzw. in den Prozess der Schmerzchronifizierung mit geeigneten Methoden eingegriffen werden, damit es nicht zu einer Manifestation, sowohl der depressiven Symptomatik als auch des Schmerzes kommt und auch um dem Betroffenen eventuell einen unnötigen Leidensweg ersparen zu können. Dem behandelnden Arzt sollte ein Messinstrument an die Hand gegeben werden, das einfach, schnell und effektiv beide Erkrankungen erfasst.

Die gefundene positive Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Schmerzmedikation zeigt, dass Patienten mit einer Depression eine stärkere Schmerzmedikation einnehmen als Patienten ohne Depression. Im Hinblick darauf kristallisiert sich heraus, dass man dieser Konstellation aus Depression und starker Schmerzmedikation eine besondere Aufmerksamkeit schenken sollte. Vermutlich lässt sich daraus schließen, dass hier schon ein fortschreitender Chronifizierungsprozess stattgefunden hat. Es bedarf damit einer umfassenden Analyse und Ergreifung des Problems durch den behandelnden Arzt, um das Fortschreiten der Chronifizierung aufzuhalten. Man könnte die Assoziation der beiden Variablen somit als Risikofaktor ansehen.

Um weitere Schlussfolgerungen zu ziehen und die Annahmen zu erhärten, wären weitere Untersuchungen, die diesen Zusammenhang eingehender analysieren, sinnvoll.

Die Annahme, dass Patienten die ein Antidepressivum einnehmen, eine geringere Schmerzstärke aufweisen als Patienten, die kein Antidepressivum einnehmen, konnte nicht bestätigt werden. So zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme des Antidepressivums und der angegebenen Schmerzstärke. Antidepressiva zeigen ihre größte Effektivität bei neuropathischen Schmerzen. Da sich die Untersuchung mit keiner speziellen Schmerzform beschäftigt hat, sondern sich auf den chronischen Schmerz im Allgemeinen bezog, könnte sich daraus die entstandene Diskrepanz zwischen Annahme und Ergebnis erklären. Das Ergebnis könnte aber auch Anlass dazu geben, sich diesen Zusammenhang in weiterführenden, v.a. Längsschnittuntersuchungen, eingehender zu betrachten um eventuell bei genauer Überprüfung einem multimorbiden, alten Menschen ein zusätzliches Medikament zu ersparen, welches seinen Schmerz nicht lindern würde.

In Zusammenschau der gewonnenen Erkenntnisse lässt sich sagen, dass bei der ärztlichen Beurteilung der Schmerzstärke und bei der Verordnung von Schmerzmedikamenten das Vorliegen einer Depression berücksichtigt werden sollte. Die Zusammenhänge sind in ihrer Komplexität noch nicht abschließend geklärt, hierzu sind weitere Forschungen nötig. Dennoch liefern die Ergebnisse Hinweise über die Zusammenhänge zwischen Schmerzstärke, Schmerzmedikation und Depression bei multimorbiden, älteren Patienten in der Primärversorgung.

## **8 Literaturverzeichnis**

- Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, López-Ibor JJ. 2011. Pain as a symptom of depression: Prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *Journal of Affective Disorders*, 130 (1-2):106-112.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. 2005. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119 (1-3):5-15.
- Bach M. 2011. Behandlung chronischer Schmerzen. *Psychopraxis*, 14 (1):8-13.
- Basler H, Grassl C, Griessinger N, Heinrich R, Nehen H, Siegel N. 1999. Schmerz im Alter- Grundlagen der schmerztherapeutischen Versorgung älterer Menschen. *Lukon*.
- Benrath J, Hatzenbühler M, Fresenius M, Heck M. 2012. Repetitorium Schmerztherapie: Zur Vorbereitung auf die Prüfung "spezielle Schmerztherapie". Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Bonnewyn A, Katona C, Bruffaerts R, Haro JM, de Graaf R, Demyttenaere K. 2009. Pain and depression in older people Comorbidity and patterns of help seeking *Journal of Affective Disorders*, 117:193-196
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. 2005. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 39 (1):43-53.
- Breckenridge J, Clark JD. 2003. Patient characteristics associated with opioid versus nonsteroidal anti-inflammatory drug management of chronic low back pain. *The Journal of Pain*, 4 (6):344-350.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10 (4):287-333.
- Chan H, Fam J, Ng B. 2009. Use of Antidepressants in the Treatment of Chronic Pain *Ann Acad Med Singapore*, 38:974-979.
- Chou KL, Chi I. 2005. Reciprocal relationship between pain and depression in elderly Chinese primary care patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20 (10):945-952.
- Chou KL. 2007. Reciprocal relationship between pain and depression in older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Affect Disord*, 102 (1-3):115-123.
- 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*, 92 (2-3):185-193.

- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, De Girolamo G, Gasquet I, Kovess V, Haro JM, Alonso J. 2008. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMED). *J Affect Disord*, 110 (1-2):84-93.
- Fahland R, Kohlmann T, Hasenbring M, Feng Y, Schmidt C. 2012. Which route leads from chronic back pain to depression? A path analysis on direct and indirect effects using the cognitive mediators catastrophizing and helplessness/hopelessness in a general population sample. *Schmerz*, 26 (6):685-691.
- Flöter T, Zimmermann M. 2003. *Der multimorbide Schmerzpatient*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA. 2007. Multimorbidity many challenges. *BMJ*, 334:1016-1017
- Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. 2005. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*, 3 (3):223-228.
- Frettlöh J, Maier C, Gockel H, Zenz M, Hüppe M. 2009. Patientenkollektiv deutscher schmerztherapeutischer Einrichtungen. *Der Schmerz*, 23 (6):576-591.
- Frießem C, Willweber-Strumpf A, Zenz M. 2009. Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006. *BMC Public Health*, 9 (1):299.
- Gauggel S, Birkner B. 1999. Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala. *Zeitschrift für klinische Psychologie*, 28 (1):18-27.
- Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, Fine PG, Dworkin RH, Helme R. 2007. An Interdisciplinary Expert Consensus Statement on Assessment of Pain in Older Persons. *J Clinical Journal of Pain* 23:S1-S43.
- Hansen H, Schäfer I, Schön G, Van den Bussche H. 2010. Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung- Erste Ergebnisse aus der prospektiven Beobachtungsstudie MultiCare. Vortrag 44 Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Dresden.
- Helme RD, Gibson SJ. 2001. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 17:417-431.
- Heok KE, Ho R. 2008. The many faces of geriatric depression. *Curr Opin Psychiatry*, 21 (6):540-545.
- Hodek JM, Ruhe A, Greiner W. 2009. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Multimorbidität im Alter. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 52 (12):1188-1201.
- IASP. 1994. *Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage*. Seattle: IASP Press.

- Jann M, Slade J. 2007. Antidepressant Agents for the Treatment of Chronic Pain and Depression. *Pharmacotherapy*, 27 (11):1571-1587.
- Jones GT, Macfarlane GA. 2005. Epidemiology of pain in older persons. *Progress in Pain Research and Management IASP Press, Seattle* 35:pp3-24.
- Keefe JF, Lefebvre JC, R EJ, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS. 2000. The relationship of gender to pain, pain behaviour and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *J Pain* 87 (3):325-334.
- Kroenke K, Wu J, Bair MJ, Krebs EE, Damush TM, Tu W. 2011. Reciprocal Relationship Between Pain and Depression: A 12-Month Longitudinal Analysis in Primary Care. *The Journal of Pain*, 12 (9):964-973.
- Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P. 2011. *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Leuner K, Mueller WE. 2008. Therapieoption bei chronischen Schmerzen - Trizyklika als Co-Analgetika. *Pharm Unserer Zeit*, 37 (3):220-225.
- Miller LR, Cano A. 2009. Comorbid Chronic Pain and Depression: Who Is at Risk? *The Journal of Pain*, 10 (6):619-627.
- Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. 2010. Diagnostic validity and added value of the geriatric depression scale for depression in primary care: A meta-analysis of GDS30 and GDS15. *Journal of Affective Disorders*, 125 (1-3):10-17.
- Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. 2002. Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *J Pain Res Manag* 7:179-184.
- Müller-Schwefe GH. 2011. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin*, 27 (11):2099-2106.
- Ohayon M, Schatzberg A. 2010. Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res*, 44 (7):454-461.
- Panel AGS. 2009. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57 (8):1331-1346.
- Reid K, Harker J, Bala M, Truyers C, Kellen E, Bekkering G, Kleijnen J. 2011. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research and Opinion*, 27 (2):449-462.
- Reid M, Williams C, Concato J, Tinetti M, Gill T. 2003. Depressive Symptoms as a Risk Factor for Disabling. *J Am Geriatr Soc* 51 (12):1710-1717.
- Ryder S, Stannard C. 2005. Treatment of chronic pain antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 5(1):18-21.

- Schäfer I, Hansen H, Schön G, Maier W, Höfels S, Altiner A, Fuchs A, Gerlach F, Petersen J, Gensichen J, Schulz S, Riedel-Heller S, Luppä M, Wyerer S, Werle S, Bickel H, Barth K, König H, Rudolph A, Wiese B, Prokein J, Bullinger M, von dem Knesebeck O, Eisele M, Kaduszkiewicz H, Wegscheider K, van den Bussche H. 2009. The German MultiCare-study: Patterns of multimorbidity in primary health care – protocol of a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res*, 9:145.
- Schuler MS, Basler HD, Hesselbarth S, Kaluza G, Sohn W, Nikolaus T. 2004. Influence of pain perception, morbidity and mood on functional impairment in elderly chronic pain patients. *Z Gerontol Geriatr*, 37 (4):257-264.
- Sheikh J, Yesavage J. 1986. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology : A Guide to Assessment and Intervention*. New York: The Haworth Press.
- Smith B, Penny K, Elliot A, Chambers W, Smith W. 2001. The Level of Expressed Need - a measure of help-seeking behaviour for chronic pain in the community. *Eur J Pain*, 5 (3):257-266.
- Smith B, Penny K, Purves A, Munro C, Wilson B, Grimshaw J. 1997. The Chronic Pain Grade questionnaire validation and reliability in postal research. *Pain*, 71 (2):141-147.
- Sullivan MD, Edlund MJ, Steffick D, Unutzer J. 2005. Regular use of prescribed opioids: association with common psychiatric disorders. *Pain*, 119 (1-3):95-103.
- Taylor-Stokes G, Lobosco S, Pike J, Sadosky AB, Ross E. 2011. Relationship between patient-reported chronic low back pain severity and medication resources. *Clin Ther*, 33 (11):1739-1748.
- Toblin RL, Mack KA, Perveen G, Paulozzi LJ. 2011. A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs. *Pain*, 152 (6):1249-1255.
- Torta RGV, Munari J. 2010. Symptom cluster: Depression and pain. *Surgical Oncology*, 19 (3):155-159.
- Tripp DA, Van Den Kerkhof EG, McAlister M. 2006. Prevalence and determinants of pain-related disability in urban and rural settings in southeastern Ontario. *Pain Res Manage*, 11:225-233
- Tunks ER, Crook J, Weir R. 2008. Epidemiology of Chronic Pain With Psychological Comorbidity: Prevalence, Risk, Course, and Prognosis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53 (4).
- Uijen AA, van de Lisdonk EH. 2008. Multimorbidity in primary care: Prevalence and trend over the last 20 years. *European Journal of General Practice*, 14 (s1):28-32.
- Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus J. 1996. Comorbidity or multimorbidity what's in a name. *Eur J Gen Pract*, 2 (2):65-70.
- Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. 1998. Multimorbidity in General Practice, prevalence, incidence. *J Clin Epidemiol*, 51 (5):367-375.

- Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, von Leitner E-C, Schäfer I, Schön G. 2011. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*, 11 (1):101.
- Von Korff M, Ormel J, Keefe F, Dworkin SF. 1992. Clinical Section. Grading the severity of chronic pain.
- Vyas A, Sambamoorthi U. 2011. Multimorbidity and depression treatment. *General Hospital Psychiatry*, 33 (3):238-245.
- Wehling M, Burkhardt H. 2011. *Arzneitherapie für Ältere* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- WHO. 1996. World Health Organization. *Cancer Pain Relief, with a guide to opioid availability*. Geneva: World Health Organization.
- Wolff R, Clar C, Lerch C, Kleijnen J. 2011. Epidemiologie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen in Deutschland. *Der Schmerz*, 25 (1):26-44.

## **9 Anhang**

### 9.1 Schematische Darstellung des Studienablaufs

Forschungsvorhaben „Multimorbiditätsmuster in der hausärztlichen Versorgung – eine prospektive Beobachtungsstudie“ (MultiCare Projekt 1)

#### Arbeitsabläufe der Baseline-Erhebung

##### **A) Rekrutierung der Hausärzte**

1. Rekrutierungsmaterialien werden an die Hausarztpraxen versandt
2. Informationsgespräch mit den Hausarztpraxen telefonisch oder persönlich
3. Terminvereinbarung mit der jeweiligen Hausarztpraxis für den ersten Besuch
4. Hausarzt wird gebeten eine Gesamtliste der Patienten zu erstellen
  - Patienten mit dem Geburtsdatum zwischen 1.7.1923 und 30.6.1943
  - Patienten mit mindestens einem Hausarztkontakt im letzten Quartal
    - o Liste mit der Darstellung der Patientendiagnose als ICD-10 Code (Akut- und Dauerdiagnosen)

##### **B) In der Zwischenzeit**

1. Kooperationsvereinbarung wird vorbereitet
2. Erhebungsmaterialien werden vorbereitet
  - 50 Patientenmappen jeweils in Prospekthüllen mit Aufkleber, darauf vermerkt Name, Vorname und Patienten-Identifizierungsnummer, im Ordner abgeheftet, nach Nachnamen alphabetisch sortiert darin jeweils enthalten:
    - o Basisdokumentationsbogen
    - o Kontaktbogen
    - o Einwilligungserklärung (2 Kopien)
    - o Infoblatt für Patienten (beidseitig gedruckt)
  - Checkliste für Hausarztpraxis
3. Vorbereitung der 50 Anschreiben an die Patienten
  - Anschreiben des Hausarztes (auf Briefpapier bzw. mit Briefkopf des Hausarztes gedruckt)
  - Informationsblatt für Patienten
  - Einwilligungserklärung

### C) Erster Besuch des Untersuchers in der Hausarztpraxis

1. Vorlage der Kooperationsvereinbarung zur Unterschrift des Hausarztes
2. Auswahl von 50 Patienten aus der Gesamtliste der in Frage kommenden Patienten
  - Durchnummerierung aller Patienten auf Gesamtliste
  - Erstellung einer Patientenliste, die Auswahl von Patienten erfolgte anhand von Zufallszahlen aus einer randomisierten Liste
  - Überprüfung des Vorhandenseins mindestens 3 der ausgewählten chronischen Erkrankungen
  - Überprüfung der Ausschlusskriterien, wie z.B. Demenz und Wohnen im Pflegeheim
3. Unterschrift des Hausarztes unter Patientenanschreiben
4. Terminvereinbarung für den 2. Hausarztbesuch

### D) In der Zwischenzeit

1. Unterschriebene Kooperationsvereinbarung wird zum Studienzentrum nach Hamburg geschickt
2. Versand der 50 Patientenanschreiben
  - Patient gibt seine Einwilligung zur Studie
  - Termin mit dem Patienten in der Praxis vereinbaren
  - Patient willigt nicht ein oder kann nicht erreicht werden
  - Ausfüllen des Basisdokumentationsbogens unter Frage BB04 ohne Kontaktdaten und Verbleib in der Praxis
3. Vorstellung des Patienten in der Praxis
  - Aufklärungsgespräch mit dem Patienten durch den Hausarzt
  - Einverständniserklärung (2-fach) gemeinsam mit Patienten unterzeichnen
  - Erfassung von Gewicht, Größe, Bauch- und Hüftumfang und Eintragung auf Basisdokumentationsbogen
  - Ausfüllen des Kontaktbogens
4. Vereinbarung von Interviewterminen mit interessierten Patienten beim Patienten zuhause oder in der Hausarztpraxis durch das Studienteam
5. Eintragung von Interviewtermin und Patienten-Identifizierungsnummer (jedem Patienten wurde eine ID zugewiesen zur Anonymisierung der Daten) in Randomisierungsliste
6. Anhand der Randomisierungsliste wurde festgelegt ob die Patienten die Lang- oder Kurzfassung des Fragebogen erhalten
- 7. Durchführung der Patienteninterviews durch das Studienteam**

### **E) Zweiter Besuch des Untersuchers in der Praxis**

1. Ausfüllen des Praxis-Dokumentationsbogens mit Hausarzt oder Arzhelferin
2. Nach der Patientenbefragung gemeinsames Ausfüllen der Hausarztfragebögen mit dem Hausarzt
3. Ausgefüllte Basisdokumentationsbögen ins Studienzentrum mitnehmen

### **F) Nach den Besuchen in der Hausarztpraxis und den Patienteninterviews**

1. Eingabe der Erhebungsmaterialien in die Dateneingabemaske
  - Basisbögen
  - Kontaktbögen
  - Hausarztfragebögen
  - Patientenfragebögen
2. Faxen der Interviewerbögen und Praxisbögen zur Biometrie nach Hannover
3. Bei Rückfragen: Kontrolle der Dateneingabe

## 9.2 Fragebogen Graded Chronic Pain Scale

### GCPS

„Geben Sie im Folgenden an, wie stark Sie Ihre Schmerzen empfinden (unter Ihrer üblichen Medikation). Die Zahlen können Ihnen bei der Einteilung helfen: Ein Wert von 0 bedeutet, Sie haben keine Schmerzen, ein Wert von 10 bedeutet, Sie leiden unter Schmerzen, wie sie für Sie nicht stärker vorstellbar sind. Die Zahlen dazwischen geben Abstufungen der Schmerzstärke an.“

GCPS1 Geben Sie bitte Ihre <u>momentane</u> Schmerzstärke an:												
Kein Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkster vorstellbarer Schmerz
	<input type="checkbox"/>											

GCPS2 Geben Sie jetzt bitte Ihre <u>durchschnittliche</u> Schmerzstärke <u>während der letzten 4 Wochen</u> an:												
Kein Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkster vorstellbarer Schmerz
	<input type="checkbox"/>											

GCPS3 Geben Sie jetzt bitte Ihre <u>größte</u> Schmerzstärke <u>während der letzten 4 Wochen</u> an:												
Kein Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkster vorstellbarer Schmerz
	<input type="checkbox"/>											

GCPS4 Geben Sie jetzt an, welche Schmerzstärke für Sie <u>bei erfolgreicher Behandlung</u> erträglich wäre:												
Kein Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkster vorstellbarer Schmerz
	<input type="checkbox"/>											



**GCPS9 Schmerzregion: Bitte geben Sie an, in welcher Region Ihres Körpers die Schmerzen hauptsächlich auftreten.**

*Anmerkung für Interviewer: Bei Mehrfachangaben bitte alle Schmerzregionen dokumentieren.*

Kopf/Gesicht/Mund

Hals/Nacken

Schulter/Arm/Hand

Brustkorb/obere Rückenhälfte

Bauchbereich

Untere Rückenhälfte/Gesäß

Hüfte/Bein/Fuß

Beckenbereich

Geschlechtsorgane/After

Mehr als 3 Schmerzregionen (bitte oben spezifizieren)

### 9.3 Fragebogen Geriatric Depression Scale

#### Geriatric Depression Scale-15

<b>GDS1</b> Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?	Ja/Nein
<b>GDS2</b> Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben?	Ja/Nein
<b>GDS3</b> Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei unausgefüllt?	Ja/Nein
<b>GDS4</b> Ist Ihnen oft langweilig?	Ja/Nein
<b>GDS5</b> Sind Sie die meiste Zeit guter Laune?	Ja/Nein
<b>GDS6</b> Haben Sie Angst, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen wird?	Ja/Nein
<b>GDS7</b> Fühlen Sie sich die meiste Zeit glücklich? (=zufrieden)	Ja/Nein
<b>GDS8</b> Fühlen Sie sich oft hilflos?	Ja/Nein
<b>GDS9</b> Bleiben Sie lieber zu Hause, anstatt auszugehen und Neues zu unternehmen?	Ja/Nein
<b>GDS10</b> Glauben Sie, mehr Probleme mit dem Gedächtnis zu haben als die meisten anderen?	Ja/Nein
<b>GDS11</b> Finden Sie, es sei schön, jetzt zu leben?	Ja/Nein
<b>GDS12</b> Kommen Sie sich in Ihrem jetzigen Zustand ziemlich wertlos vor?	Ja/Nein
<b>GDS13</b> Fühlen Sie sich voller Energie? ( <i>dem Alter entsprechend</i> )	Ja/Nein
<b>GDS14</b> Finden Sie, dass Ihre Situation hoffnungslos ist?	Ja/Nein
<b>GDS15</b> Glauben Sie, dass es den meisten Leuten besser geht als Ihnen?	Ja/Nein

Anzahl der Antworten in den Kategorien:

Gezählt werden die „Nein“-Antworten bei den Fragen 1, 5, 7, 11, 13 und die „Ja“-Antworten der übrigen Fragen mit jeweils einem Punkt.

0 - 5 Punkte: normal, keine wesentliche depressive Symptomatik

6 - 10 Punkte: leichte und mäßige Depression, leichte depressive Symptomatik

11 - 15 Punkte: schwere Depression, schwere depressive Symptomatik

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Anne Carolin Hammer  
Anschrift: Wunderwaldstraße 27  
99518 Bad Sulza  
Geburtsdatum: 17. Dezember 1986  
Geburtsort: Apolda  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Schule**

07/1997– 06/2003 Staatliche Regelschule, Bad Sulza  
Abschluss: Realschulabschluss (10. Klasse/ Note: 1,6)  
09/2003 – 06/2006 Staatliche Berufsbildende Schule Wirtschaft/ Verwaltung und Ernährung, Weimar (Berufliches Gymnasium)  
Abschluss: Abitur (13. Klasse/ Note: 1,3)

### **Studium**

10/2006 – 03/2014 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Abschluss: September 2008 1. Staatsexamen  
November 2013 2. Staatsexamen

### **Promotion**

seit 2011 am Institut für Allgemeinmedizin der FSU Jena  
Promotionsthema: „Der Zusammenhang zwischen Schmerzmedikation, Schmerzstärke und Depression bei älteren multimorbiden Patienten“

### **Berufliche Tätigkeit**

seit Januar 2014 bis voraussichtlich 2019 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin am Robert-Koch Krankenhaus Apolda

## **Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil., Dipl.-Päd. Jochen Gensichen für die Vergabe des interessanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Ohne ihn wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Freitag für die freundliche, umfassende und jederzeit gewährte Betreuung während der gesamten Zeit sowie die Motivation und das Engagement, das er immer aufbrachte. Ich danke ihm außerdem für die vielen anregenden Diskussionen und für die kritische Überarbeitung der Dissertation.

Norbert Krause danke ich insbesondere für seine kompetente Hilfe bei der Aufbereitung der Daten und die stete Ansprechbarkeit bei Fragen.

Ebenso bin ich Dr. rer. nat. Mario Walther für die kompetente Hilfe bei allen Fragen zur statistischen Analyse zu Dank verpflichtet. Er hatte immer ein offenes Ohr und hat mich bei der statistischen Auswertung und Darstellung mit Rat und Tat unterstützt.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Allgemeinmedizin der Friedrich Schiller-Universität für die anregenden Gespräche und die vielen guten Tipps.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben. Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern Anke und Jörg Hammer, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Meinen herzlichsten Dank möchte ich Christopher Töpel aussprechen, der mir bei allen Fragen rund um das Thema Formatierung zur Seite stand. Meiner Cousine Undine Groß danke ich für die zügige und fachliche Korrektur meiner Arbeit. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. habil. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen

Dr. med. Michael Freitag

Norbert Krause

Dr. rer. nat. Mario Walther

Dr. rer. pol. Antje Freytag

- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bad Sulza, den 12.09.2016

Anne Hammer