

# «Wenn der Schmerz nicht nachlässt» - Chronifizierung akuter Schmerzen

**Benno Rehberg-Klug**

Assistant professor,  
head, unit of ENT, cervicofacial, reconstructive and ambulatory surgery,  
head, unit of pain medicine

*Division of Anaesthesiology*

*Department of Anaesthesiology, Pharmacology, Intensive Care and Emergency Medicine*

*Geneva University Hospitals*

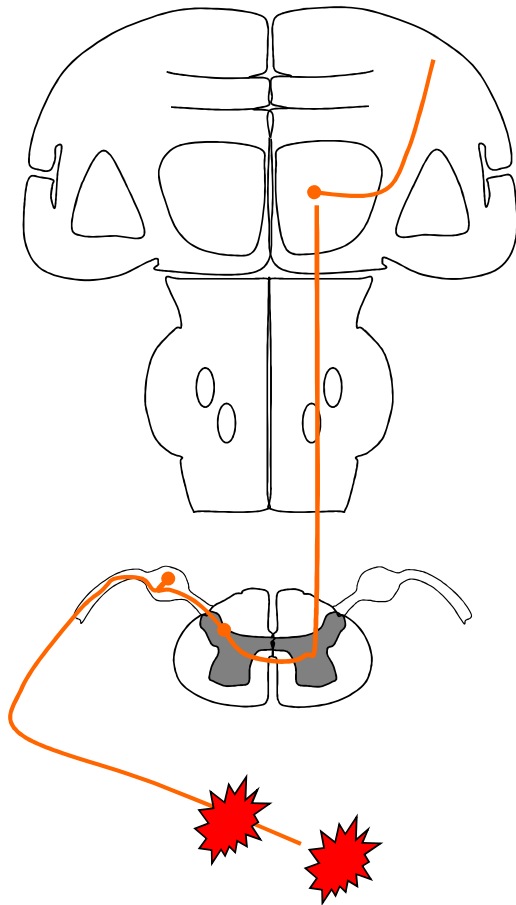
# Plan

- Mechanismen der Sensibilisierung durch akuten Schmerzen
- Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung
- Aktuelle Modelle der Schmerzchronifizierung
- Prophylaxe der Schmerzchronifizierung

# Der Übergang akuter in chronische Schmerzen

Akut	Chronisch (>3 Monate)
Akute Rückenschmerzen	Chronische Rückenschmerzen
Akute postoperative Schmerzen	Chronische postoperative Schmerzen
Akute schmerzhaftes Zoster-Neuropathie	Chronische postherpetische Schmerzen
-	Chronische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie
-	Fibromyalgie
-	Osteoarthritis

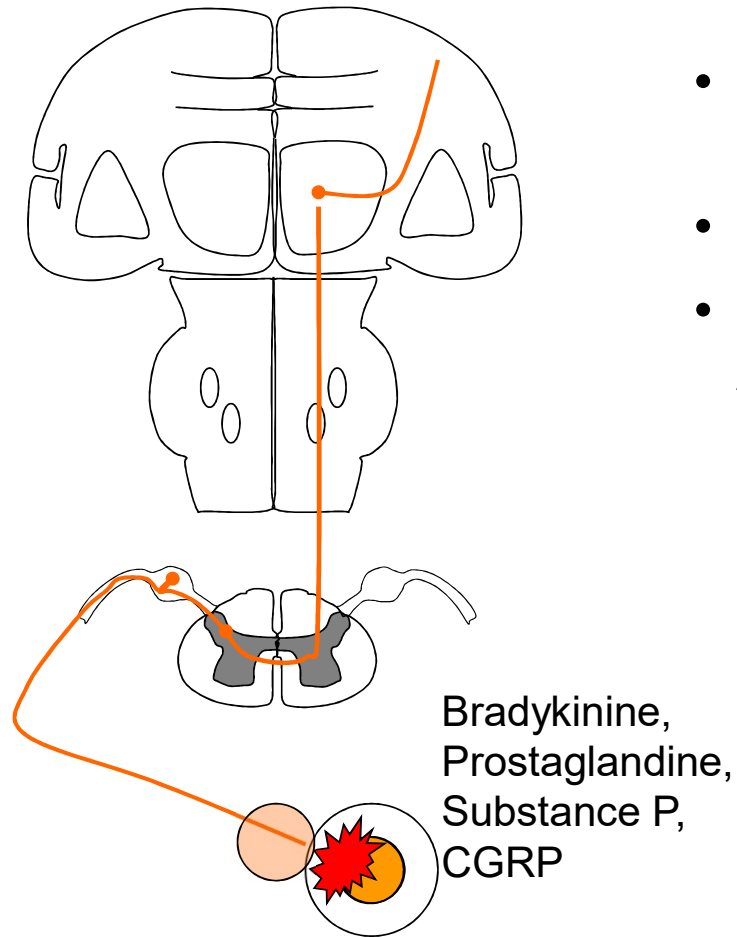
# Akutschmerz: periphere und zentrale Sensibilisierung



Akute postoperative Schmerzen werden verursacht durch

- A) Eine Entzündungsreaktion
- B) Verletzungen zumindest kleiner Nervenfasern

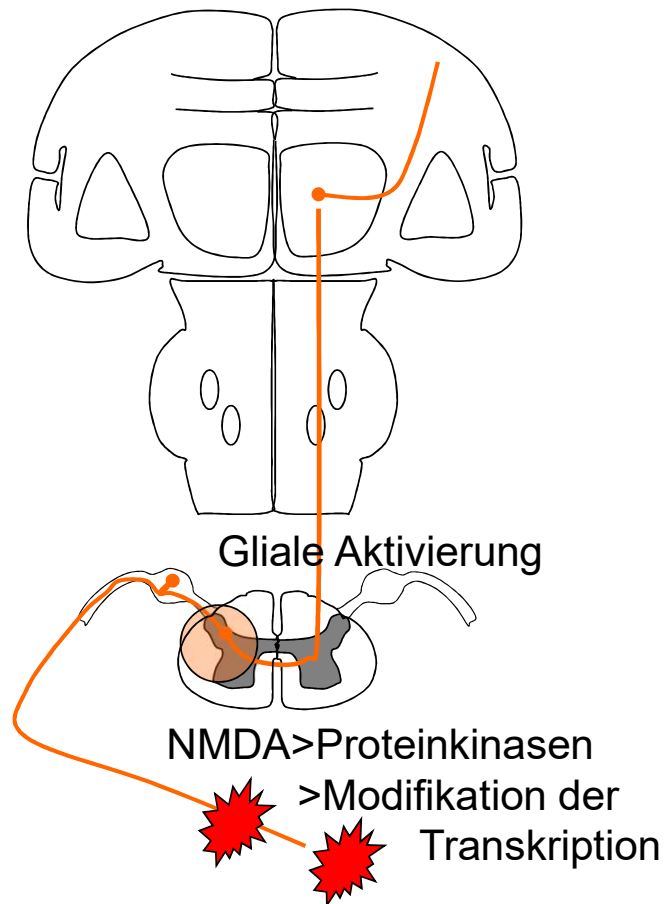
# Periphere Sensibilisierung



- Induziert durch die Entzündungsreaktion und die Verletzung von Nervenfasern
- Reduzierte Reizschwelle von Nozizeptoren
- Ist limitiert auf das primäre Innervations-Areal spinaler Neurone – primäre Hyperalgesie



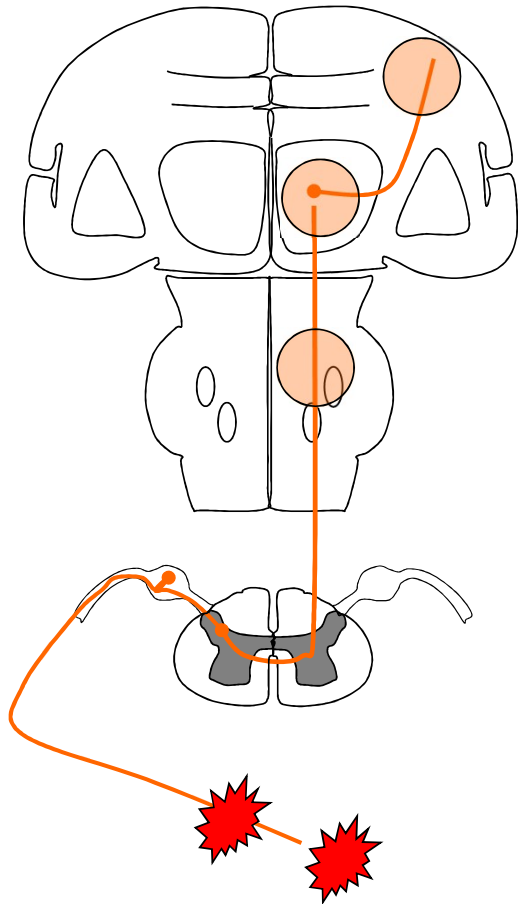
# Zentrale Sensibilisierung - spinale Mechanismen



- Induziert durch langanhaltenden nozizeptiven Input
- Modifikation der Funktion von Hinterhorn-Neuronen
- Vergrößerung der rezeptiven Felder und Aktivierung benachbarter Neurone- sekundäre Hyperalgesie



# Zentrale Sensibilisierung - zerebrale Mechanismen



- Induziert durch langanhaltenden massiven nozizeptiven Input
- Verstärkung der Antworten auf der Ebene von Hirnstamm, Thalamus und Kortex
- generalisierte Hyperalgesie



Aber akute Schmerzen werden nicht für jeden Patienten chronisch!

**Welche Faktoren bestimmen das Risiko?**





# Genetische Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung

- Chronische Schmerzen sind zu etwa 30 % erblich bedingt
- Die Erbllichkeit ist polygen
- Derzeit bekannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) haben nur einen begrenzten Einfluss auf das individuelle Risiko
- Chronischer Schmerz, Depression und Neurotizismus haben eine gemeinsame genetische Basis
- Verschiedene Arten von chronischen Schmerzen (z. B. chronischer postoperativer Schmerz und Fibromyalgie) haben eine teilweise gemeinsame genetische Basis

Chidambaran V et al.: J. Pain 21 (2020): 2-24

Meng W et al.: Europ. J.of Human Genetics 28, 358–366(2020)

Van Reij et al.: Neurogenetics 21 (2020) 205-215

# Geschlecht als Risikofaktor der Schmerzchronifizierung

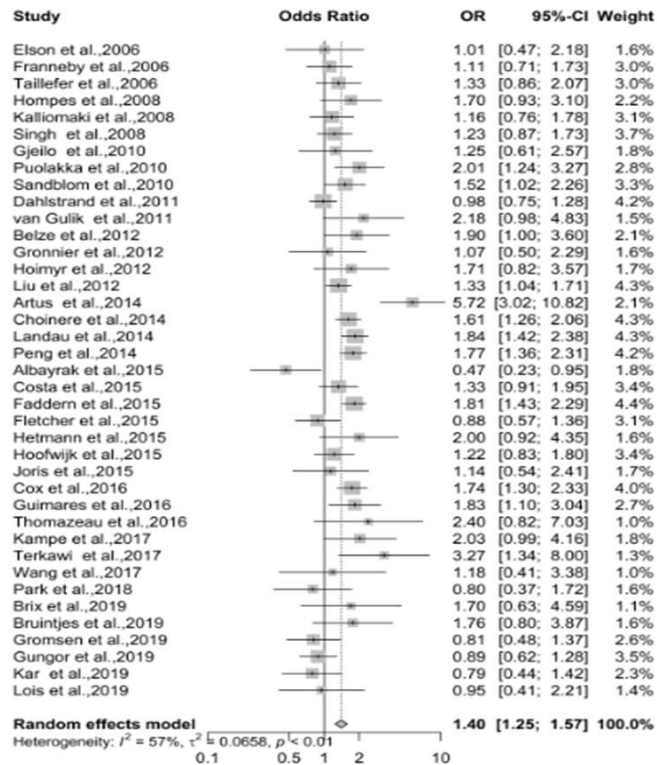
- Die Prävalenz chronischer Schmerzen ist bei Frauen höher

Condition	Overall Point Prevalence*	Female: Male Ratio*
Migraine headache	12%–20%	2–3:1
Chronic tension-type headache	2%–5%	2:1
Low back pain	4%–33%	1.2:1
Irritable bowel syndrome	15%–20%	1.5:1
Temporomandibular disorder	4%–12%	2:1
Fibromyalgia	2%–4%	6:1
Chronic widespread pain	10.6%–13%	1.5–2:1
Arthritis	21.6%	1.4–1.6:1

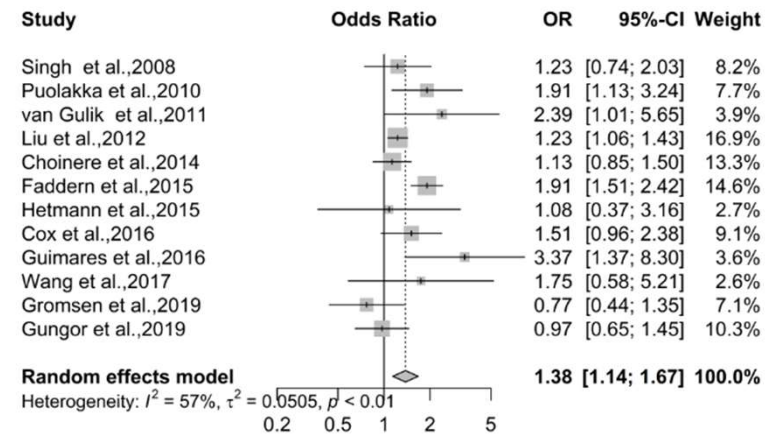
# Geschlecht als Risikofaktor der Schmerzchronifizierung

- Frauen haben ein höheres Risiko einer Chronifizierung postoperativer Schmerzen, aber die OR beträgt nur 1,4

Unadjusted OR  
N=39



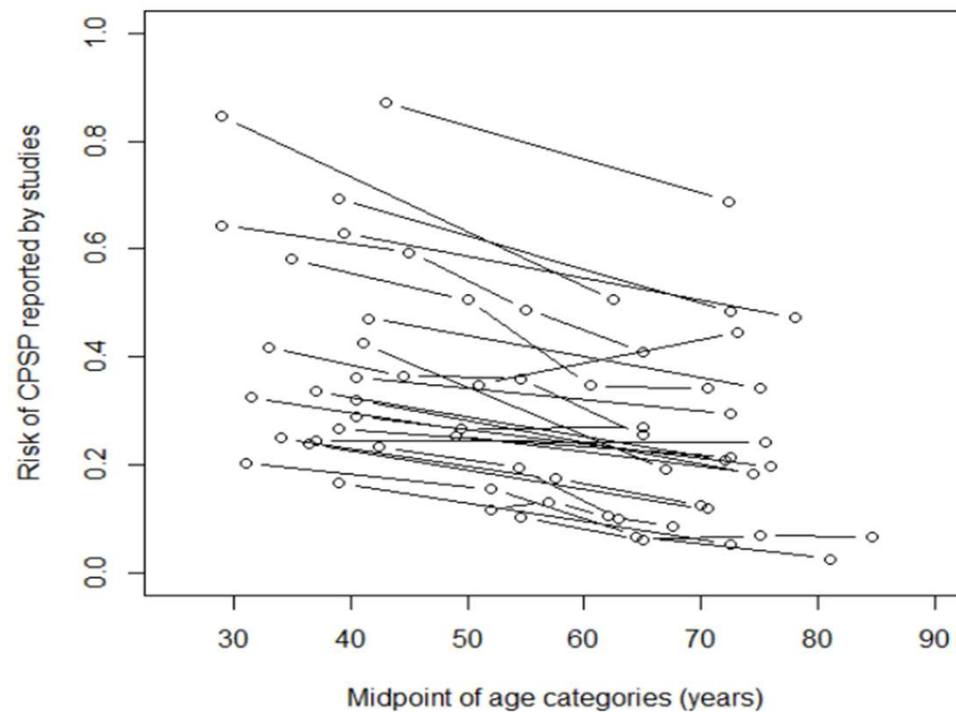
adjusted OR  
N=12



Andreoletti, H., et al: A systematic review and meta-analysis of three risk factors for chronic postsurgical pain: age, sex and preoperative pain. *Minerva Anestesiol* (2022)

# Alter als Risikofaktor der Schmerzchronifizierung

- Die Prävalenz chronischer Schmerzen nimmt mit dem Alter zu
  - Rustoen T et al.: (Clin J Pain 2005;21:513–523)
- aber: Das Risiko einer Chronifizierung postoperativer Schmerzen nimmt mit zunehmendem Alter ab



Andreoletti, H., et al: A systematic review and meta-analysis of three risk factors for chronic postsurgical pain: age, sex and preoperative pain. *Minerva Anestesiol* (2022)

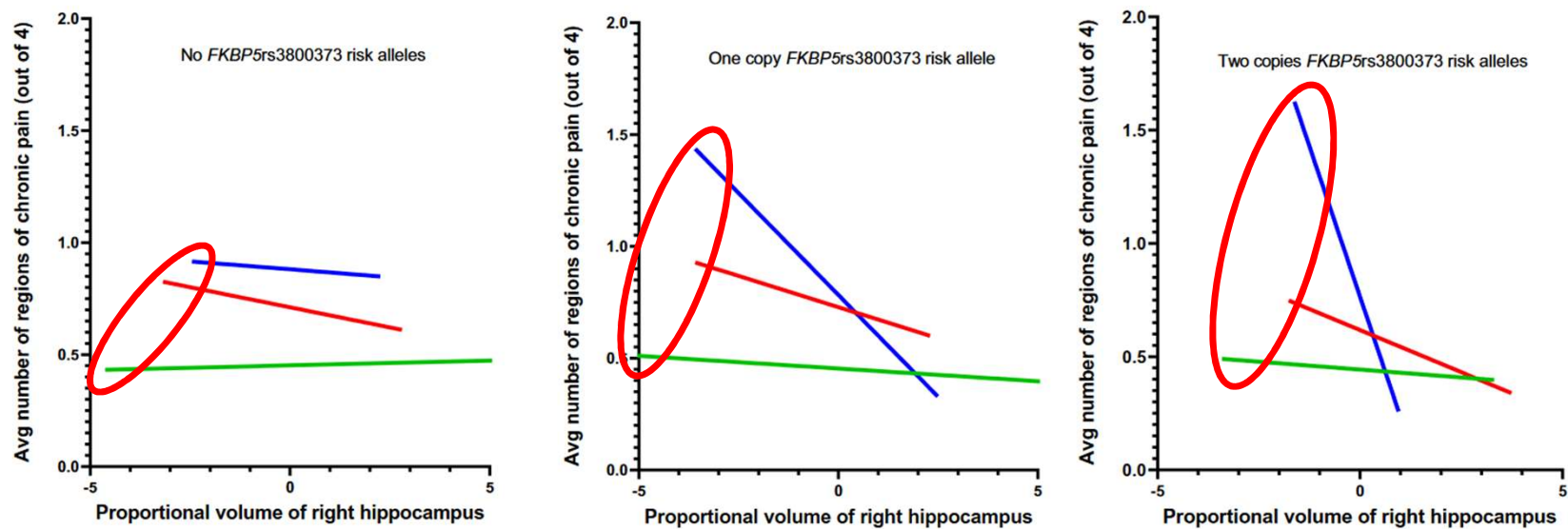
# Umweltfaktoren und Risiko der Schmerzchronifizierung:

- Ein geschwächtes Immunsystem ist ein Risikofaktor für chronische Schmerzen nach einer Herpes-Zoster-Infektion
- Körperliche Faktoren sind eher unwichtig
- Die Anzahl **traumatischer Kindheitserlebnisse** korreliert mit dem Risiko für chronische Schmerzen im Erwachsenenalter

You, D. S., Albu, S., Lisenbardt, H., & Meagher, M. W. (2019). Cumulative Childhood Adversity as a Risk Factor for Common Chronic Pain Conditions in Young Adults. *Pain Medicine*, 20(3), 486–494

# Interaktion von genetischer Disposition und Umwelt (traumatische Kindheitserlebnisse)

- Das Stress-Gen FKBP5 ist assoziiert mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen, wenn traumatische Kindheitserlebnisse vorliegen:



Kohorte von 25.280 Personen  
in der UK Biobank

— No trauma    — Single trauma type    — Multiple trauma types

Lobo, J. J., et al: Hippocampal volume, FKBP5 genetic risk alleles, and childhood trauma interact to increase vulnerability to chronic multisite musculoskeletal pain. *Sci Rep* **12**, 6511 (2022).

# Psychologische Faktoren und Risiko der Schmerzchronifizierung :

- psychischer «Distress»: Depressionen und Angststörungen sind bekannte Begleiterkrankungen chronischer Schmerzen,
- aber diese Faktoren sind auch als **prädiktive Faktoren** bekannt für:
  - Rückenschmerzen
  - andere chronische muskuloskelettale Schmerzen
  - die Umwandlung von episodischer in chronische Migräne
  - chronische postoperative Schmerzen

Edwards, R. R., et al. (2016). The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 17(9 Suppl), T70-92.

Giusti, E. M., Lacerenza, M., Manzoni, G. M., & Castelnuovo, G. (2020). Psychological and psychosocial predictors of chronic post-surgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2021 Jan;162(1):10-30

# Psychologische Faktoren und Risiko der Schmerzchronifizierung :

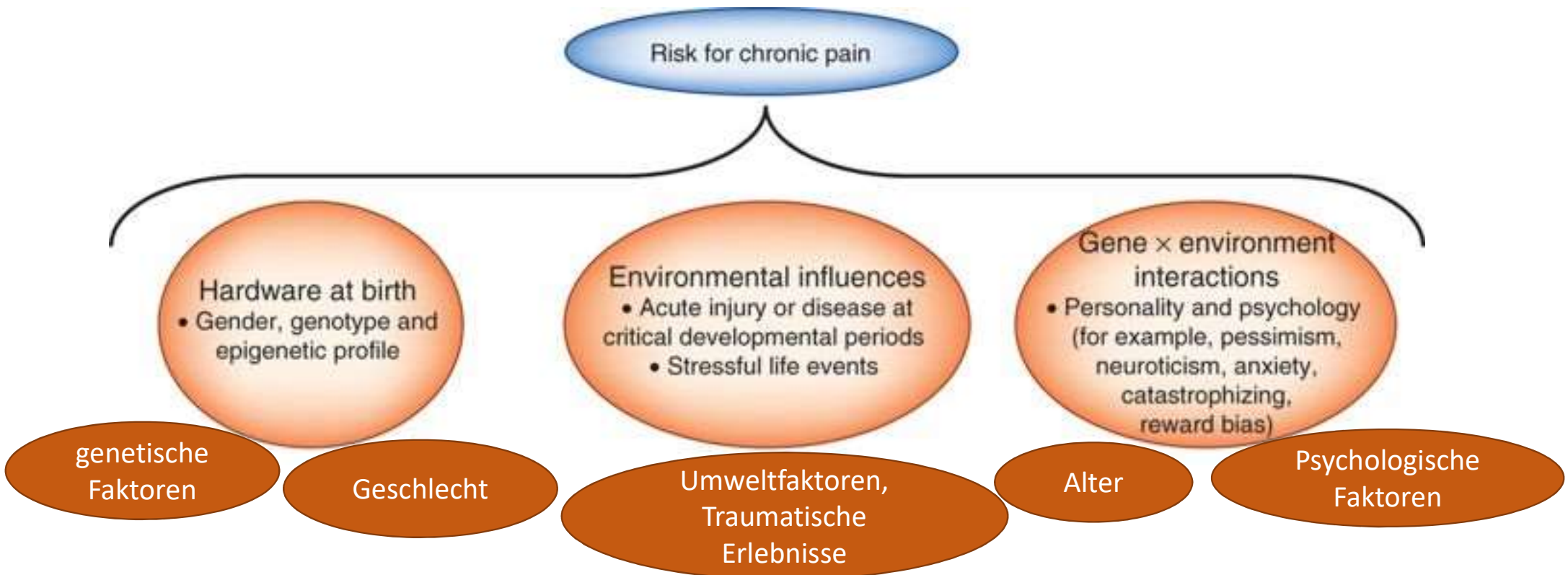
- Konzept der «yellow flags» bei Rückenschmerzen
  - Glaube, dass körperliche Aktivität schlecht für chronische Schmerzen ist
  - Arbeitsplatzprobleme, geringe Arbeitszufriedenheit
  - Probleme mit finanziellen Ansprüchen und Entschädigungen
  - Fehlende soziale Unterstützung
  - Überfürsorgliche Familie



Kendall NA, et al: Guide to Assessing Psychosocial Yellow Flags in Acute Low Back Pain: Risk Factors for Long-Term Disability and Work Loss. Wellington, New Zealand: Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee; 1997

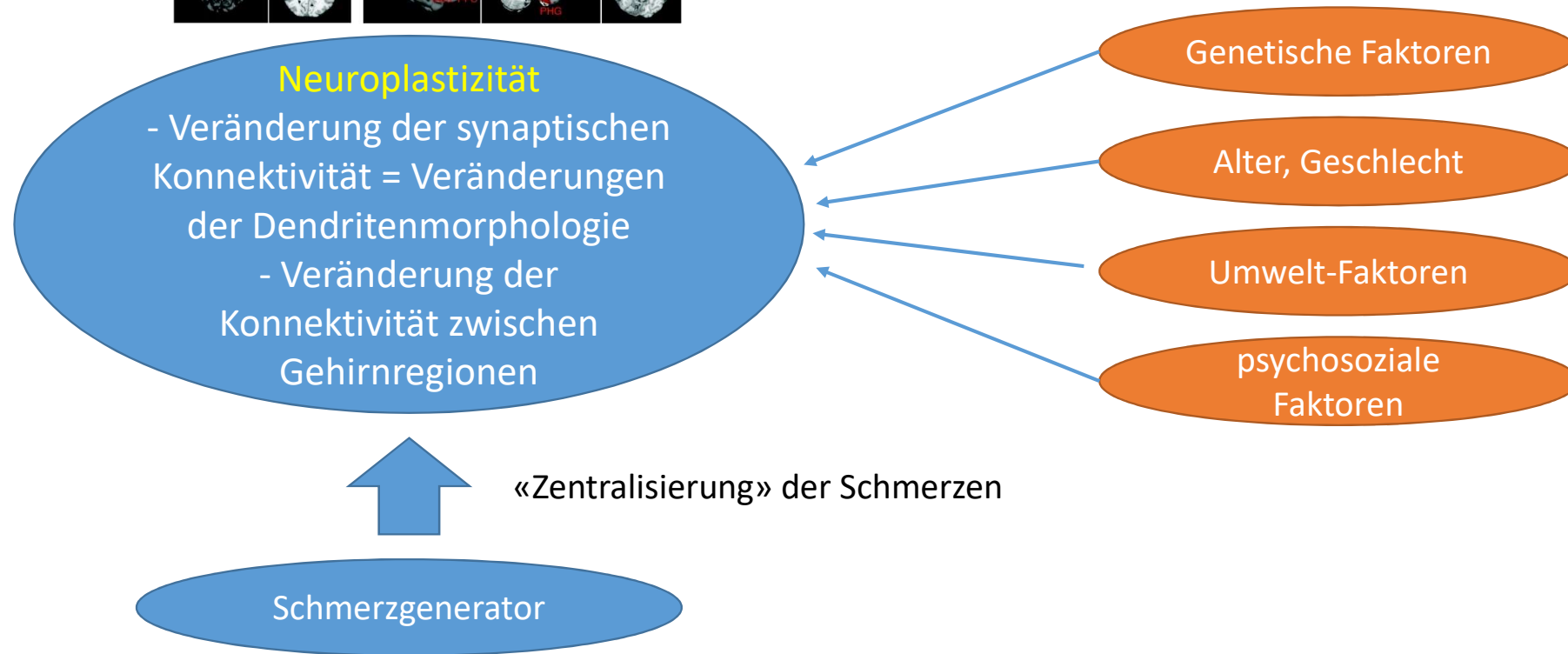


# Das bio-psycho-soziale Modell der Schmerz-Vulnerabilität



Denk F, McMahon SB, Tracey I: Pain vulnerability: A neurobiological perspective. Nat Neurosci 17:192-200, 2014

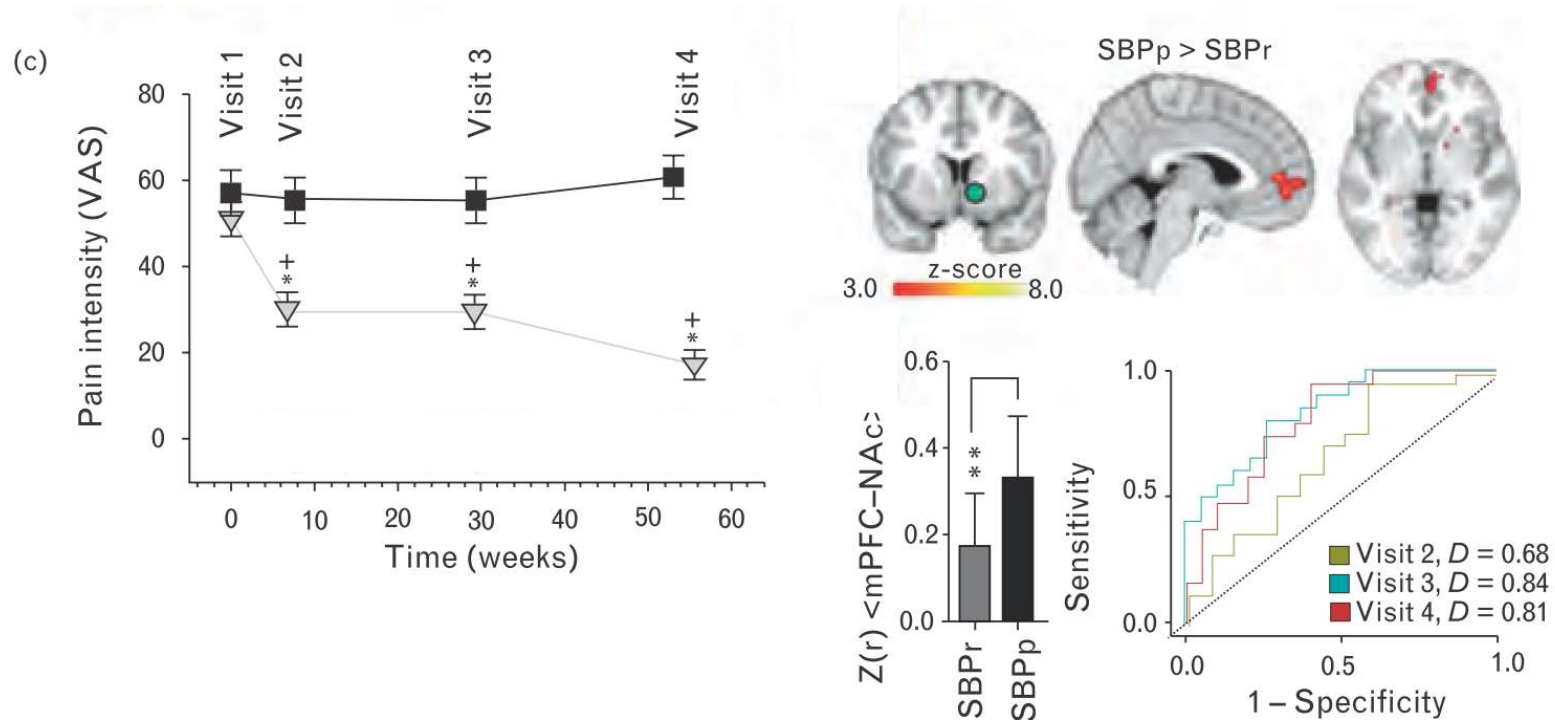
# aktuelle Modelle der Schmerzchronifizierung



Borsook D et al: when pain gets stuck.... Pain 159 (2018) 2421–2436

Kuner R, Flor H: structural plasticity.... Nature Rev Neurosci 18 (2017) 20-30

# aktuelle Modelle der Schmerzchronifizierung



Die **Konnektivität** zwischen dem **medialen präfrontalen Kortex (mPFC)** und dem **Nucleus accumbens** ist prädiktiv für den Übergang von einer Episode akuter Rückenschmerzen zu chronischen Rückenschmerzen

Baliki MN, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci.* 2012

Löffler M, et al. Corticostriatal circuits in the transition to chronic back pain: The predictive role of reward learning. *Cell Rep Med.* 2022 Jul 19;3(7):100677.

Bosak N, et al. Brain Connectivity Predicts Chronic Pain in Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Ann Neurol.* 2022 Nov;92(5):819–33.

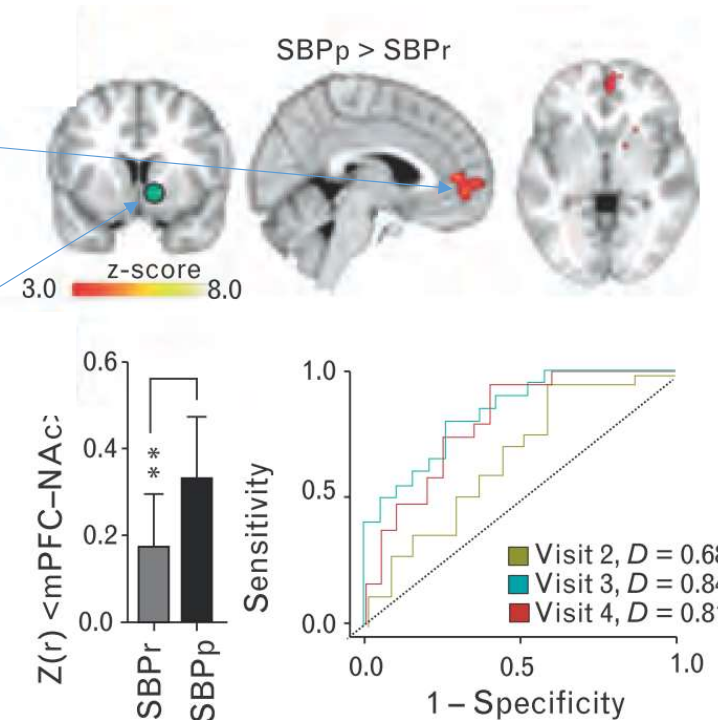
# Schmerzchronifizierung als Prozess des emotionalen Lernens

prefrontaler Kortex (mPFC)

- Emotionale Bewertung von Schmerz

Nucleus accumbens

- Teil des limbischen Lern-Systems



Die **Konnektivität** zwischen dem **medialen präfrontalen Kortex (mPFC)** und dem **Nucleus accumbens** ist prädiktiv für den Übergang von einer Episode akuter Rückenschmerzen zu chronischen Rückenschmerzen

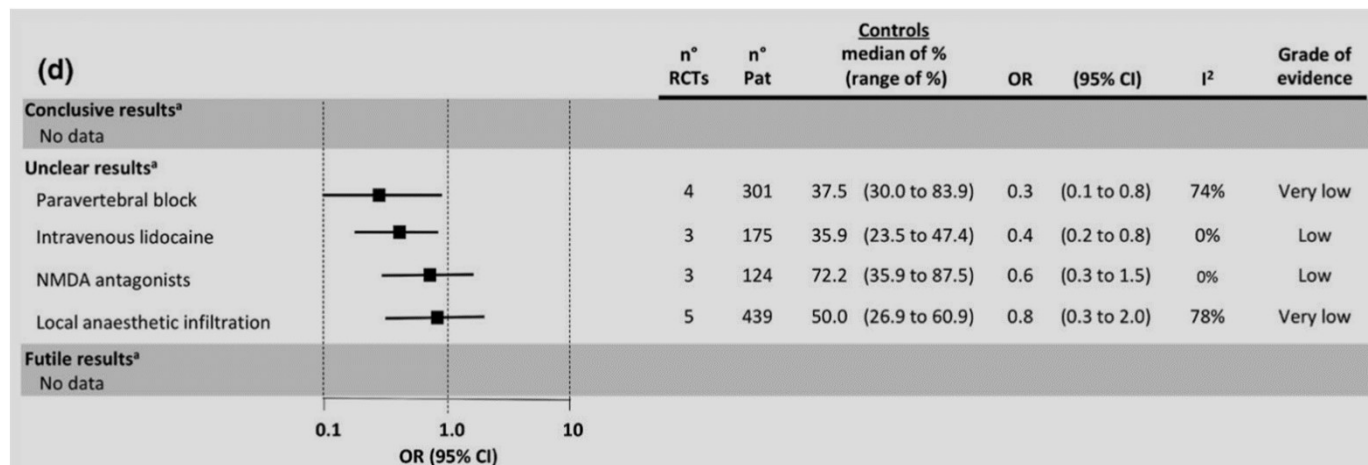
Baliki MN, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. Nat Neurosci. 2012

Löffler M, et al. Corticostriatal circuits in the transition to chronic back pain: The predictive role of reward learning. Cell Rep Med. 2022 Jul 19;3(7):100677.

Bosak N, et al. Brain Connectivity Predicts Chronic Pain in Acute Mild Traumatic Brain Injury. Ann Neurol. 2022 Nov;92(5):819–33.

# Prävention von Schmerzchronifizierung

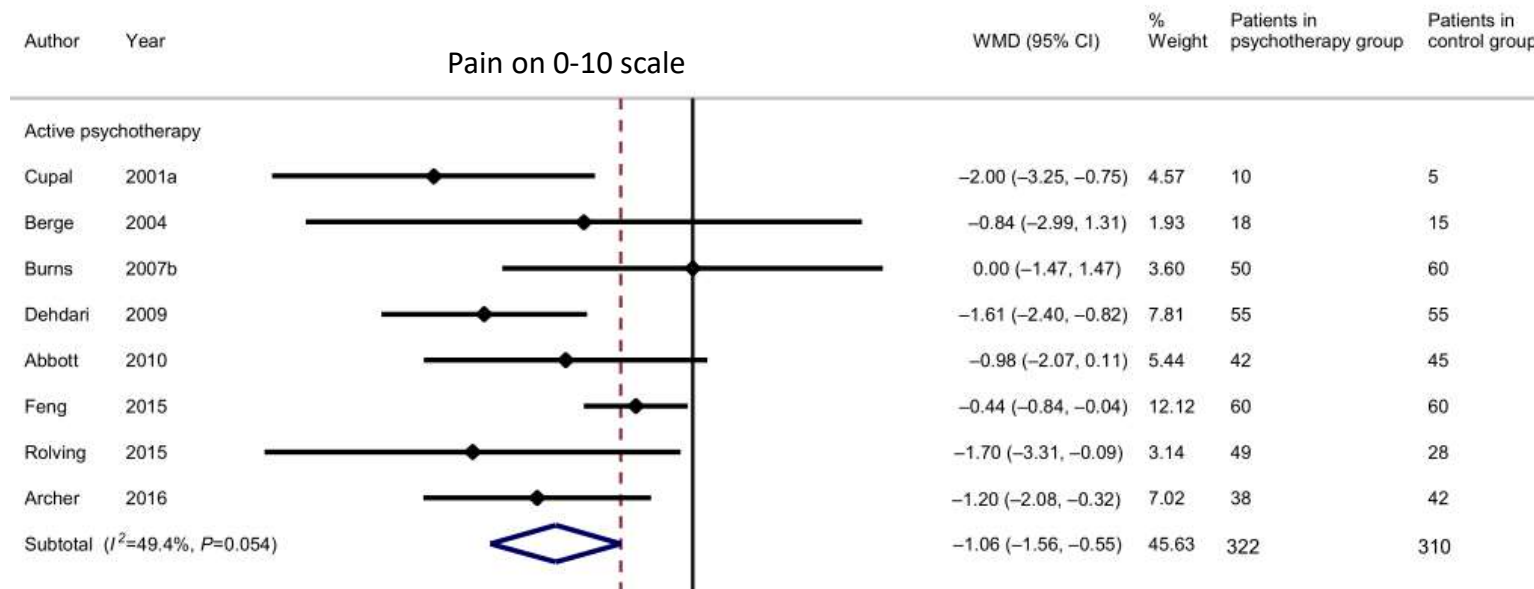
- Für die Chronifizierung von Rückenschmerzen gibt es derzeit keine spezifische pharmakologische oder interventionelle Prophylaxe
- Zur Vorbeugung einer postoperativen Schmerzchronifizierung, z.B. nach Brustkrebsoperationen, gibt es einen geringen prophylaktischen Effekt von Regionalanalgesie und intravenösem Lidocain:



Lepot A, et al: . Preventing pain after breast surgery: A systematic review with meta-analyses and trial-sequential analyses. Eur J Pain. 2021 Jan;25(1):5-22

# Prävention von Schmerzchronifizierung

- **psychologische Interventionen** zur Vorbeugung von chronischen postoperativen Schmerzen:



Wang et al: Perioperative psychotherapy for persistent post-surgical pain and physical impairment: a meta-analysis of randomised trials. Br J Anaesth. 2018 Jun;120(6):1304-1314.

# Prävention von Schmerzchronifizierung

- Basierend auf dem bio-psycho-sozialen Schmerzmodell:

**STarT-G-Fragebogen**

Denken Sie bitte an **die vergangenen zwei Wochen** beim Beantworten der folgenden Fragen:

	Trifft nicht zu	Trifft zu										
1. Im Verlauf der vergangenen zwei Wochen haben meine Rückenschmerzen zeitweise <b>in ein Bein (oder in beide Beine)</b> ausgestrahlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
2. Im Verlauf der vergangenen zwei Wochen hatte ich zeitweise <b>Schulter- oder Nackenschmerzen</b> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
3. Wegen meiner Rückenschmerzen bin ich nur <b>kurze Strecken</b> gegangen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
4. Während der vergangenen zwei Wochen habe ich mich wegen der Rückenschmerzen <b>langsamer als üblich</b> angezogen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
5. Für eine Person in meinem Zustand ist es wirklich nicht ratsam, körperlich aktiv zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
6. Ich mache mir häufig <b>Sorgen</b> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
7. Ich fühle, dass ich <b>schreckliche Rückenschmerzen</b> habe und <b>dass sie nicht mehr besser werden</b> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
8. Im Allgemeinen hatte ich <b>keine Freude</b> an den Dingen, die ich sonst gerne mache.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
9. Insgesamt, wie <b>störend</b> waren Ihre Rückenschmerzen <b>in den vergangenen zwei Wochen</b> ?	<table border="0"> <tr> <td>überhaupt nicht</td> <td>wenig</td> <td>mäßig</td> <td>stark</td> <td>äußerst stark</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		überhaupt nicht	wenig	mäßig	stark	äußerst stark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
überhaupt nicht	wenig	mäßig	stark	äußerst stark								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

## STarT Back: stratified therapy of acute back pain

Low risk	Medium risk	High risk
Edukation und Information	+ Physiotherapie	+ intensive Physiotherapie
Selbst-Management	+ Information zur Arbeitsaufnahme	+ Verhaltenstherapie (cognitive—behavioural therapy)
NSAIDS		

Hill J et al: Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. Lancet 2011 Oct 29;378(9802):1560-71

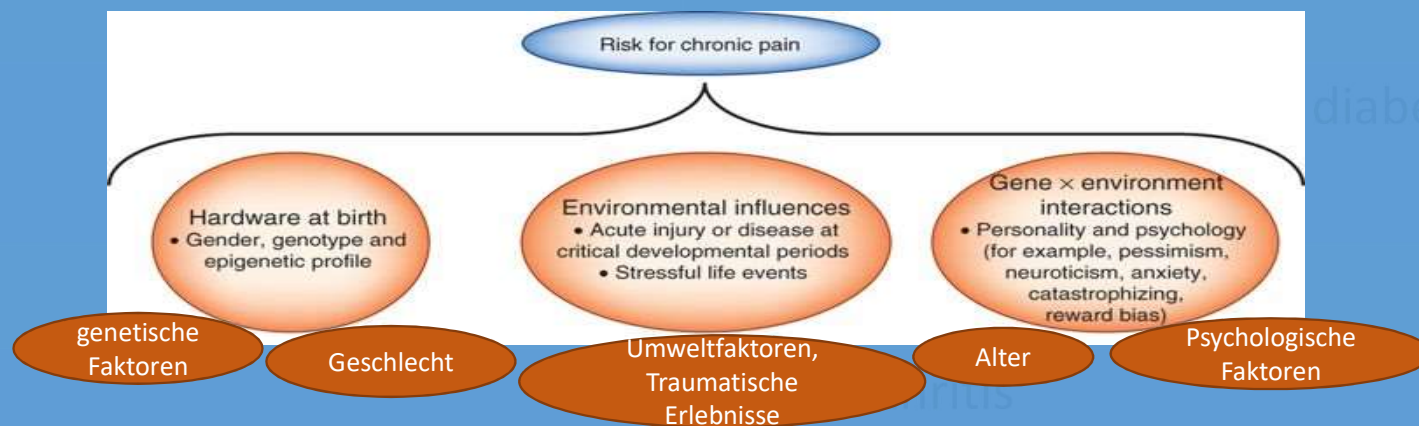
# Zusammenfassung

- Akuter Schmerz führt zu einer Sensibilisierung des Nervensystems auf allen Ebenen (Peripherie, Rückenmark, Gehirn)
- Das Risiko einer Schmerzchronifizierung wird durch biologische, psychologische und soziale Faktoren bestimmt
- Ein aktuelles Modell der Schmerzchronifizierung sieht die Schmerzchronifizierung als einen Prozess emotionalen Lernens
- Die Prävention der Schmerzchronifizierung zielt auf biologische, psychologische und soziale Faktoren ab



Ist «Chronifizierung» das richtige Wort?

Oder muss man es eher den Übergang von einem latenten Risiko in einen aktiven Zustand chronischer Schmerzen nennen?



Butler SH. Pain “chronification”: what is the problem with this model? Scandinavian Journal of Pain. 2023 Apr 1;23(2):419–23.

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!