

De relatie tussen chronische pijn en depressie (II): Therapeutische aspecten

door B. Van Houdenhove en P. Knapen

'Jae 't draeghen onderling,
trekt zoetheidt uit de smarten'.
(P.C. Hooft)

Samenvatting

In dit afsluitende deel wordt de therapeutische betekenis van de antidepressiva bij chronische pijn systematisch en kritisch besproken. Eerst wordt een overzicht gegeven van de klinische studies op dit vlak. Vervolgens wordt de aandacht gevestigd op enkele controversiële gegevens, meer bepaald in verband met indicatiestelling, produkten, latentietijd, mono- of combinatietherapie en neveneffecten. Hierna worden de hypothesen besproken met betrekking tot de werkingsmechanismen en worden ook enkele kritische bedenkingen geformuleerd met betrekking tot de research. Alvorens praktische conclusies worden getrokken, wordt nog het belang van psychotherapeutische aspecten bij elke chronische pijnbehandeling onderstreept.

Inleiding

In 1960 stelden Paoli en medewerkers toevallig vast dat imipramine toegediend aan twee MS-patiënten en een ischiaspatiënt die aan een depressie leden, ook een analgetisch effect had. Hierna deden ze een therapeutische proef met imipramine (3 x 25 mg IM) bij 21 chronische pijnpatiënten, en constateerden bij 14 onder hen reeds vanaf de vierde injectie een vermindering van de pijn. Sedert deze mededeling is er heel wat onderzoek verricht naar de werking van antidepressiva bij chronische pijn, al dan niet gepaard met een (manifeste) depressie. Ook het klinisch gebruik van deze middelen geraakt meer en meer in zwang, tenminste in gespecialiseerde centra zoals bij voorbeeld pijnklinieken, want de doorsneepracticus heeft over het algemeen nog maar weinig weet van deze therapeutische mogelijkheid.

Hoewel op dit ogenblik zo goed als vaststaat dat antidepressiva, algemeen gesproken, een gunstig effect bij chronische pijnproblemen kunnen hebben, blijven rond deze topic toch meerdere vraagtekens bestaan, zowel met betrekking tot de concrete klinische toepassing als met betrekking tot de veronderstelde werkingsmechanismen. In deel II van dit artikel zullen we proberen de huidige stand van de kennis hier rond samen te vatten en kritisch te bespreken.

Het feit dat aldus de klemtoon wordt gelegd op de medicamenteuze antidepressieve behandeling van de chronische pijnproblematiek mag niet doen vergeten dat aan de relatie chronische pijn/depressie ook belangrijke psychotherapeutische aspecten verbonden zijn: we zullen hieraan, op het einde van dit artikel, eveneens de nodige aandacht besteden.

Overzicht van de klinische onderzoeken met antidepressiva bij chronische pijn

Wanneer men de literatuur van de voorbije 20 jaar nagaat, valt eerst en vooral op dat onderzoeken met antidepressiva werden uitgevoerd bij zeer verschillende types van chronische pijnpatiënten. Bij sommige auteurs ging het om pijnproblemen die vooral psychogeen waren gede-termineerd, in andere gevallen om min of meer duidelijke organische of 'gemengde' pijntoestanden. Verder stelden bepaalde onderzoekers als voorwaarde dat een geassocieerde depressie aanwezig was, terwijl andere onderzoekers juist patiënten met manifeste depressieve verschijnselen uitsloten. Ten slotte werden zowel onderzoeken gedaan bij patiënten die pijn hadden ter hoogte van een specifieke lichaamsplaats, als bij groepen met diverse pijnproblemen.

Om enige ordening in deze chaos te brengen zullen we hier de verschillende onderzoeken catalogeren volgens de gebruikte preparaten (onder de vorm van monotherapie, in combinatie met andere psychotropica of in een vergelijkende setting). Steeds zullen we een expliciet onderscheid maken tussen gecontroleerde en ongecontroleerde studies, we zullen ook aangeven over welk type van pijnprobleem het gaat, en – indien de auteurs het tenminste vermelden – welke relatie er bestaat tussen het pijnprobleem en een eventuele depressieve factor (zie tabel).

Samenvattend kan het volgende worden gesteld:

1. De globale therapeutische resultaten van de open studies zijn, met alle onderzochte preparaten, gunstig tot zeer gunstig te noemen, zowel op het vlak van de pijn als op het vlak van de eventueel geassocieerde depressie.
2. Wat de globale resultaten van de gecontroleerde studies betreft, spreken 21 onderzoekers van min of meer gunstige effecten, terwijl 4 onderzoekers geen enkel positief effect vaststelden (Jenkins e.a., 1976, met 75 mg imipramine; Ganvir e.a., 1980, met 25 mg clomipramine; Evans e.a., 1973, met 150 mg doxepine; Pilowski e.a., 1982, met 150 mg amitriptyline).
3. In 10 gecontroleerde studies wordt vermeld dat de pijnvermindering gekoppeld was aan de verbetering van de geassocieerde depressie: Diamond en Baltes (1971), Diamond (1975), Ward e.a. (1979), Alcock e.a. (1982), Blumer e.a. (1980), Turkington (1980), Okasha e.a. (1973), Lascelles (1966), Dahl e.a. (1981) en Hameroff e.a. (1984); de laatste twee

auteurs merken wel expliciet de kortere latentietijd van de pijnvermindering op.

4. In 6 gecontroleerde studies vond men een pijnvermindering die niet noodzakelijk samenging met een verbetering van de depressie: Couch en Hassanein (1979), Watson e.a. (1982), Lance en Curran (1964), Johansson en Von Knorring (1979), Mathew (1981) en Feinmann (1983).

5. In de drie gecontroleerde studies waarin patiënten met een manifeste depressie werden uitgesloten (Gomersall-Stuart, 1973; McDonald-Scott, 1969; Gringas, 1976), bereikte men, globaal genomen, gunstige therapeutische resultaten.

6. Een vergelijking van het therapeutisch effect bij psychogene, organische of onduidelijke gemengde pijnproblemen is moeilijk te maken, omwille van nosologische en methodologische problemen (zie verder). Toch blijken de globale resultaten in deze groepen niet op grote onderlinge verschillen te wijzen.

Bespreking van enkele controversiële gegevens

Wanneer we het beschikbare onderzoeksmateriaal met betrekking tot de medicamenteuze antidepressieve behandeling van chronische pijn meer in detail bekijken, worden we geconfronteerd met heel wat onduidelijkheden, tegenstrijdigheden en onbeantwoorde vragen. Op een aantal van deze controversiële aspecten gaan we nu dieper in, meer bepaald: de indicatiestelling, voorkeurpreparaten, latentietijd, doseringsschemata, toedieningsduur, monotherapie of combinatietherapie, en nevenwerkingen.

Indicatiestelling – Uiteraard is het van groot belang om, in verband met een accurate indicatiestelling, die factoren te kennen die toelaten predicties te maken met betrekking tot het resultaat van een antidepressieve behandeling bij chronische pijn. Welnu, uit de verschillende onderzoeken blijkt dat men op dit vlak weinig met zekerheid kan zeggen. Theoretisch zou men aan volgende factoren een prognostische waarde kunnen toekennen: (1) de duur van het pijnprobleem; (2) de mate waarin de pijn psychogeen en/of somatisch determinéerd is; (3) de mate waarin het pijnprobleem te maken heeft met een geassocieerde of 'onderliggende' depressie.

Wat de duur van de pijn betreft, stelt zich direct al het probleem dat er geen uniforme en algemeen geaccepteerde definitie van de term 'chronisch' bestaat. De meeste onderzoekers richten zich wel naar Sternbachs (1974) voorstel om een pijn chronisch te noemen als ze minstens 6 maanden duurt. Dit neemt echter niet weg dat bij voorbeeld Mathew (1980) en Lindsay en Wyckoff (1981) reeds van chronische pijn spreken vanaf 3 maanden, terwijl Gringas (1976) enkel patiënten behandelde die meer dan 1 jaar pijn hadden. In ieder geval kunnen uit de factor

Produkt	Auteur	Type pijn	N	Dosis (mg)	Psych. meting Depr.	Angst	Effect pijn ↓	Effect depr. ↓	Effect samen- gaand
Type studie									
Amitriptyline Gecontrol. studies	Diamond (1971)	spanningshoofd.	56	10-25	+	+	+	+	+
	Gomersall-Stuart (1973)	migraine	20	10-60	+	+	16/20	+	
	Couch (1979)	migraine	100	100	+	+	+	+	-
	Mathew (1981)	migraine	340				42%		
	Watson (1982)	mixed headache	375	25-75	+	+	60%	+	-
		post-herpet.	24	75	+	+	66%		-
		neuralgie							
	Pilowski (1982)	niet organ. pijn	32	150	+	+	-	-	-
	Woodforde (1965)	postherpet. neuralgie	14	100	+	+	11/14		+
Open studies									
	Gessel (1975)	myofasciale pijn	8	100	+	+	4/8	+	+
	Beckner (1975)	diverse pijn		tot 300			+		-
	Couch (1976)	migraine	110	100	+	+	72% id. als		-
	Pluvinage (1978)	migraine	26		+	+	R/dihydergot		-
		psychog. hoofd.	74	75-100			53/74		
	Scott-Tyler (1980)	posttraumat. hoofd.	23	75-250	+	+	21/23		
Imipramine									
Gecontrol.									

studie	Galvii (1980)	atralgie migraine	74	25	60% +		
<i>Open studies</i>	Regalado (1977) Noone (1977)		46 8	10-25 30			
<i>Doxepine</i>							
<i>Gecontrol. studies</i>	Evans (1973) Mörland (1979) Ward (1979) Hamcroff (1984)	diverse organ. pijn diverse hoofdp. chron. pijn + depressie chron. rugpijn + depressie	18 23 16 60	150 100 150 200	- + + +	+ + +	- + +
<i>Zimeldine</i>							
<i>Gecontrol. studie</i>	Johansson (1979)	organische pijn psychog. pijn	13 27	200	p < 0,01	+	-
<i>Dothiepine</i>							
<i>Gecontrol. studie</i>	Feinmann (1983)	atyp. faciale pijn	93	150	71%	+	-
<i>IMAO</i>							
<i>Gecontrol. studie</i>	Lascelles (1966)	atyp. faciale pijn	40	45	75%	+	+

* uitsluiting van depressie

Produkt	Auteur	Type pijn	N	Dosis (mg)	Psych. meting Depr.	Angst	Effect / pijn	Effect / depr.	Effect samen- gaand
Type studie									
Combinatietherapie									
<i>Gecontrol. studie</i>									
Amitriptyline + perhenazine	Diamond (1975)	psychog. hoofdp. + depressie	50	25 2	+	+	+	+	+
<i>Open studies</i>									
Amitriptyline + phenothiazine	Taub (1973)	postherpet. neuralgie	5	50-100	+		5/5		
Amitriptyline + lithium	Tyber (1974)	schouderpijn	56	75	+		44/56	+	+
Amitriptyline + chlordiazepoxide	Moore (1975)	atyp. faciale pijn	58				52/58		
Amitriptyline + perphenazine	Sherwin (1979)	spanningshoofdp.	14	100-200 8-64	+		10/14	+	+
	Clarke (1981)	benigne chron. pijn	120	75 2			tot 68%		-
Amitriptyline + trifluoperazine	Duthie (1977)	diverse organ. pijn	12	75			8/12		
Nortriptyline + carbamazepine	Hatangi (1976)	postherpet. neuralgie	34	50-100			27/34		

Amitriptyline vs. diverse	Lance en Curran (1964)	spanningshoofd. 280	30-75	+	+	+	-
Amitriptyline vs. doxepine vs. diazepam	Okasha (1973)	psychog. hoofd. 80	30-50	+	+	+	+
Amitriptyline vs. clomipramine	Carasso (1979)	diverse chron. pijn 67	30-110 20-75		+	+	-
Amitriptyline vs. imipramine vs. chlordiazepoxide	Singh (1971)	psychog. pijn 60			+	+	
Amitriptyline vs. imipramine vs. diazepam	Turkington (1980)	diabet. neuro- pathie 59	100	+	+	+	+
Amitriptyline vs. imipramine	Blumer (1980)	pain-prone disorder 129	150-300		62%		+
Amitriptyline vs. dothiepine	Dahl (1981)	gemask. depr. 40	150	+	+	+	+
Doxepine vs. desipramine	Ward (1984)	chron. rugpijn + depressie 36	188 173	+	50%	40%	
<i>Open studie</i>							
Amitriptyline vs. imipramine vs. doxepine vs. desipramine	Lindsay en Wyckoff (1981)	diverse chron. pijn 196	150-300	+	44-78%	+	+

'duur' geen consistente prognostische conclusies worden getrokken.

Wat de prognostische waarde van de psychogene en/of somatische determinatie betreft, stuit men op de moeilijkheid dat slechts enkele onderzoekers hierover expliciet informatie geven (organische pijnpatiënten bij Evans e.a., 1973; Duthie, 1976; en Kocher, 1976; psychogene pijnpatiënten bij voorbeeld bij Okasha e.a., 1973; en Feinmann, 1983; en beide types bij Johansson en Von Knorring, 1979). In veruit de meeste gevallen moet men het stellen met de suggestie 'dat de chronische pijn van duistere oorsprong is' – wat impliciet inhoudt dat men het relatieve aandeel van psychische en organische factoren moeilijk kan afschatten. Overigens dient gezegd dat de nodige epistemologische en ook praktisch-klinische bezwaren kunnen worden aangevoerd tegen een rigide dichotome scheiding: organisch/psychogeen (zie b.v. Menges, 1982). Hoe dan ook blijkt uit de besproken onderzoeken dat met antidepressiva globaal vergelijkbare therapeutische resultaten werden bekomen bij zowel organische, psychogene als bij vermoedelijk gemengde chronische pijnproblemen: naar indicatiestelling toe lijkt dit criterium dan ook weinig prognostische betekenis te hebben. Dit neemt niet weg dat sommige klinici erop wijzen dat, hoe meer een chronische pijnproblematiek samenhangt met een complexe psychologische determinatie, zoals: onderliggende persoonlijkheidsproblematiek, secundaire ziektewinst, tendens tot poly-operaties e.d., hoe minder resultaat men van een behandeling met antidepressiva moet verwachten (zie b.v. Wörz en Lendle, 1980; Roy, 1982-83).

Ten slotte, wat een eventuele geassocieerde depressieve factor betreft, mag men niet uit het oog verliezen dat het zowel kan gaan om een reactieve (of secundaire) depressie, als om een depressief syndroom dat aan de oorsprong ligt van de pijn (en door deze laatste eventueel wordt 'gemaskeerd'). Beide types van geassocieerde depressie vormen in ieder geval een duidelijke indicatie voor een behandeling met antidepressiva (zie b.v. Lindsay en Wyckoff, 1981); volgens sommige auteurs (o.m. Walsh, 1983) is dit zelfs de *enige* indicatie. Bij een reactieve depressie zal het resultaat op de pijn waarschijnlijk eerder wisselend zijn (zie b.v. Evans e.a., 1973), terwijl een pijnprobleem dat een onderliggende depressie 'maskeert', theoretisch zeer goed op een antidepressieve kuur moet reageren (zie b.v. Dahl e.a., 1982; en Turkington, 1980). Volgens Blumer e.a. (1980) is in dit verband een positieve familiale anamnese voor depressie een gunstig prognostisch gegeven, terwijl Feinmann (1983) veel belang hecht aan de aanwezigheid van 'depressogene' psychotraumatische gebeurtenissen.

Voorkeurpreparaten – Rekening houdend met de resultaten van de vergelijkende onderzoeken, kan worden aangenomen dat geen enkel antidepressivum bij de behandeling van chronische pijn duidelijk meer effectief is dan het ander. Wel is het ontegensprekelijk zo dat de meeste auteurs de voorkeur geven aan een tertiair amine (b.v. amitriptyline,

imipramine, clomipramine, doxepine) waarvan bekend is dat ze overwegend de serotine re-uptake blokkeren (serotonine blijkt inderdaad een belangrijke rol te spelen in de pijnmediatie en de pijnmodulatie, zie verder). Sommige auteurs vonden een zekere evidentie voor de theoretisch aantrekkelijke veronderstelling dat, hoe sterker en selectiever de serotonerge werking van een bepaald antidepressivum, hoe effectiever het zou zijn bij chronische pijn. Zo vermelden Blumer e.a. (1980) expliciet de meerwaarde van amitryptiline ten opzichte van imipramine, en Ward e.a. (1984) vinden een meer uitgesproken pijnreductie met doxepine dan met desipramine. Op basis van hun vergelijkend onderzoek hebben Lindsay en Wyckoff (1981) nochtans alle redenen om aan de therapeutische relevantie van de opsplitsing 'serotonerg-noradrenerg' te twijfelen. Ook Kocher (1982) en Pöldinger (1983) hechten geen belang aan dit onderscheid, en raden bij voorbeeld naast clomipramine ook het tetracyclisch en exclusief noradrenerge maprotiline aan. Overigens wordt de hypothese van een scherpe opsplitsing tussen het serotonerg en noradrenerg systeem in het licht van de moderne monoaminen-research steeds meer verlaten.

Doseringsschemata – Een andere opvallende vaststelling die zich naar aanleiding van de verschillende onderzoeken opdringt, is het feit dat de auteurs het helemaal niet eens zijn over de optimale dosering. Deze varieert namelijk van een minimale dosis van bij voorbeeld 10 mg amitryptiline (Diamond en Baltes, 1971) tot 300 mg amitryptiline (Blumer e.a., 1980). Bij het overlopen van de globale literatuur krijgt men enigszins de indruk dat lagere dosissen relatief minder gunstige resultaten opleveren. Toch blijft dit een omstreden punt want, hoewel volgens Blumer e.a. (1980) en Ward e.a. (1979) de resultaten beter zijn wanneer na een aanvankelijke non-respons de dosis wordt opgevoerd, beweren andere onderzoekers, bij voorbeeld Pluvinage (1978), dat er geen enkele dosis-respons-correlatie kan worden vastgesteld. Zo ook verkregen Clarke e.a. (1981) met amitryptiline + perphenazine in lage dosering even goede resultaten als Sherwin (1979) met dezelfde combinatie in een hogere dosering (er waren wel duidelijke verschillen in de patiëntengroepen).

Dit ontbreken van vaste richtlijnen betreffende de dosering hangt ongetwijfeld samen met de onzekerheden op het vlak van de werkingsmechanismen. Immers: indien de antidepressiva een rechtstreekse analgetische werking zouden bezitten, dan zou het aannemelijk zijn dat ze deze werking reeds bij lagere dosissen kunnen uitoefenen; indien hun pijnverminderend effect echter langs een omweg van het antidepressief effect optreedt, is vanzelfsprekend een klassieke 'kuur' met voldoende hoge dosering vereist. Hoewel er argumenten bestaan voor beide visies (zie verder) zijn hierover zeker geen definitieve uitspraken mogelijk.

Latentietijd – Zoals bekend komt het specifiek antidepressief effect van de klassieke tricyclische antidepressiva slechts ten volle tot ontwikkeling na minimaal 2 weken tot 3 à 4 weken: deze latentietijd zou samenhangen met de specifieke farmacokinetische eigenschappen van deze produkten. Welnu, uit de besproken onderzoeken blijkt dat het pijnverminderend effect van de antidepressiva in veel gevallen reeds na een kortere latentietijd optreedt. Zo spraken Paoli e.a. (1960) in hun historisch artikel van een effect na 2 dagen. Gessel (1975) en Hameroff e.a. (1984) vermelden een effect na ± 1 week, Duthie (1977) en Regalado (1977) stellen pijnvermindering vast binnen de 2 weken, en ook Lindsay en Wyckoff (1981) noteerden dat het analgetisch effect soms al vóór het antidepressief effect optrad. Ten slotte vonden sommige auteurs dat het ene preparaat vlugger pijnverminderend werkte dan het andere, bij voorbeeld Dahl e.a. (1981) die uitdrukkelijk een sneller effect van dothiepine ten opzichte van amitryptiline vermelden.

Deze globale trend tot een kortere latentietijd is ongetwijfeld een belangrijk gegeven in de discussie rond de werkingsmechanismen van antidepressiva bij chronische pijn. Met name betekent dit een bijkomend argument voor de hypothese dat de analgetische effecten (geheel of gedeeltelijk) los zouden staan van de antidepressieve werking. Vooral onderzoeken waarin werd vastgesteld dat, bij dezelfde patiënten, de geassocieerde depressie slechts opklaarde nadat reeds pijnvermindering was opgetreden (cfr. Lindsay en Wyckoff, 1981) zijn op dit punt significant, hoewel hieruit vanzelfsprekend niet kan worden geconcludeerd dat de pijnvermindering enkel op een rechtstreeks analgetisch effect zou berusten (zie verder).

Toedieningsduur – Ook op dit vlak biedt de onderzoeksliteratuur weinig houvast. Als globale tendens komt wel naar voren dat bij patiënten, die gunstig reageerden op antidepressiva, een grote kans op terugval bestaat wanneer de medicatie wordt gestaakt. Zo vindt Feinmann (1983) een relaps bij 39% van de patiënten die de antidepressiva weglieten na ongeveer 1 jaar inname. Blumer en Heilbronn (1981) vermelden in hun follow-up-studie na 2 jaar, dat 33% terug verslechterde na stopzetten van de medicatie (tegenover 14% verslechtering bij de patiënten die ze verder bleven nemen); deze auteurs pleiten dan ook voor een jarenlange voortzetting van de antidepressieve behandeling. Zij worden op dit punt nochtans niet gesteund door Duthie (1977), die een poging tot stoppen adviseert na 3 à 6 maanden.

Monotherapie of combinatietherapie – Vooreerst kan worden gesteld dat een combinatie met benzodiazepinen weinig nuttig is of zelfs af te raden, niet alleen omwille van het risico op gewenning en verslaving, maar ook omdat deze stoffen een antiserotonine effect hebben en dus theoretisch de pijnperceptie negatief beïnvloeden (Hendler, 1982).

Wat de mogelijke voordelen van de combinatie antidepressiva/neuroleptica betreft, lopen de meningen nogal uiteen. In de wat oudere literatuur verschenen meldingen van het pijnverbeterende effect van phenothiazinen, zoals levopromazine (geciteerd door Kocher, 1982) en periciazine. Merksey en Hester (1972) bij voorbeeld wezen op hun gunstige klinische ervaringen met dit laatste produkt. McGee en Alexander (1979) zijn echter van mening dat de phenothiazinen (met uitzondering van methotrimeprazine) geen rechtstreekse analgetische werking hebben. Studies met combinaties van antidepressiva en phenothiazinen lijken in ieder geval niet tot duidelijk betere effecten te leiden dan deze met alleen antidepressiva. Uitzondering hierop vormen de neuralgische pijnsyndromen, die beter schijnen te reageren op een combinatie met neuroleptica (maar het probleem is dat praktisch al de studies met combinatiepreparaten ongecontroleerd zijn).

Nochtans zijn, in de Duitstalige literatuur, gezaghebbende auteurs als Kocher (1982) en Pöldinger (1983) sterke voorstanders van een combinatietherapie. De beide auteurs verkiezen dan wel de associatie met een butyrofenone (met name haloperidol), omwille van het recent bewezen (weliswaar zwak) opiaatagonisme van deze stof. Als voordeel van een dergelijke combinatie vermelden ze nog: de mogelijkheid tot verlaging van de globale dosissen, de verbreding van het werkingsspectrum en het feit dat beide types van medicatie wederzijds potentiërend werken. Volgens recente Amerikaanse auteurs (zie b.v. Bakris en Zorumski, 1983) wegen deze voordelen niet op tegen belangrijke nadelen (oversedatie, risico op tardieve dyskinesie) en kiest men over het algemeen beter een monotherapie.

Nevenwerkingen – Belangrijk voor de aanvaardbaarheid van een medicamenteuze antidepressieve behandeling in de praktijk, en de 'compliance' van de patiënten, is ongetwijfeld de mate waarin deze medicatie ongewenste nevenwerkingen vertoont. In de meeste besproken onderzoeken wordt hierover melding gedaan. Zo noteren Evans e.a. (1973) met 150 mg doxepine 1 drop-out (t.g.o. 2 drop-outs in de placebogroep); Mørland e.a. (1979) signaleren met 100 mg doxepine 4 drop-outs, 10 patiënten met 'verdraaglijke' en 4 patiënten zonder nevenverschijnselen. Gringas (1976) vond met 50 à 75 mg imipramine veel nevenwerkingen (voornamelijk droge mond, hoofdpijn, constipatie), terwijl Jenkins e.a. (1976) met hetzelfde preparaat en dezelfde dosering weinig neveneffecten rapporteerden. Ganvire e.a. (1980) stelden vast dat er met clomipramine in minimale dosis (25 mg) 5 drop-outs waren (versus 2 met placebo) ten gevolge van hinderlijke nevenwerkingen. Duthie (1977) vond met 75 mg amitryptiline + trifluoperazine weinig nevenwerkingen; Clarke (1981) had met het combinatiepreparaat amitryptiline + perphenazine 8% drop-outs, terwijl Dahl e.a. (1981) vermelden dat met amitryptiline de nevenwerkingen dubbel zo hoog lagen als met dothiepine. Blum e.a. (1980) ten slotte wezen erop dat in

hun patiëntengroep de nevenverschijnselen parallel liepen aan een verhoging van de dosering.

Dergelijke vrij disparate vaststellingen suggereren dat de nevenwerkingen en de 'compliance' van de patiënt, hoewel zeker gedeeltelijk samenhangend met de aard van het produkt en de dosering, toch ook sterk bepaald zijn door allerlei andere specifieke factoren, zoals bij voorbeeld de arts-patiëntrelatie (zie verder).

Hypothesen rond de werkingsmechanismen van antidepressiva bij chronische pijn

De meeste auteurs zijn het erover eens dat de positieve therapeutische resultaten van antidepressiva bij chronische pijn kunnen berusten op de gecombineerde werking van meerdere factoren, waarvoor telkens een aantal argumenten kunnen worden aangegeven.

1. *Er kan een verandering optreden in de pijnbeleving.* Kocher (1982) legt hierop sterk de nadruk en spreekt van een 'Schmerzdistanzierung' of een 'Entpersönlichung' van de pijn, dat wil zeggen een emotionele afstandsname ten opzichte van de pijn die gepaard gaat met een vermindering van angst, spanning, prikkelbaarheid, enzovoort. Een belangrijk argument in dit verband is het feit dat ook neuroleptica (die enkel een sederende werking hebben) pijn gunstig kunnen beïnvloeden.

2. *Er kan een specifiek therapeutisch effect optreden op de 'secondaire' depressie.* Voor auteurs als Walsh (1983) bestaat de gunstige werking van antidepressiva bij chronische pijn zelfs uitsluitend in het verdwijnen van de depressie die met een aanslepend pijnprobleem gepaard gaat. Compatibel met deze hypothese zijn in elk geval het groot aantal onderzoeken waaruit blijkt dat de verbetering van de pijn volledig parallel loopt met de afname van de depressie (b.v. Okasha, 1983; Tyber, 1984; e.a.).

3. *Er kan een specifiek therapeutisch effect optreden op de 'onderliggende' depressie.* Theoretisch zou men kunnen stellen dat bij een volledig verdwijnen van de pijn door een antidepressieve therapie, het 'post factum' bewijs is geleverd dat de pijn in feite een symptomatische manifestatie was van een gemaskeerd depressief syndroom (zie b.v. Turkington, 1980). Met Van Praag (1973) moet men er echter steeds op bedacht zijn dat de antidepressiva een min of meer uitgesproken neuroleptisch effect kunnen hebben en dus ook op die manier pijn in sterke mate kunnen beïnvloeden (cfr. factor 1).

4. *De therapeutische effecten kunnen berusten op een reële analgesie.* Meerdere auteurs zijn van mening dat tricyclische antidepressiva een reël analgetisch potentieel bezitten. Het mechanisme van deze analgesie zou, algemeen gesteld, hierin bestaan dat de antidepressiva de centrale stofwisseling van serotonine en noradrenaline wijzigen en aldus hun invloed laten gelden op de serotonerge en noradrenerge

pijninhiberende banen van het CZS: deze laatste spelen een belangrijke rol in de nociceptie en in het analgetisch effect van de opiaten en de endorfinen.

Argumenten voor deze directe analgetische werking vindt men vooreerst in de klinische vaststelling dat er een pijnvermindering kan optreden bij patiënten die geen klinische verschijnselen van depressie vertonen (zie b.v. Gringas, 1976 en McDonald Scott, 1969). Daarnaast stelt men in een aantal studies een pijnreductie vast die niet parallel loopt aan de verbetering van de geassocieerde depressie (zie b.v. Couch en Hassanein, 1979 en Watson, 1982). Verder werd in meerdere studies aangetoond dat een analgetisch effect reeds optrad met bijzonder lage dosissen (zie b.v. Regalado, 1977 en Diamond en Baltes, 1971), of na een duidelijk kortere latentietijd dan het geval is bij de behandeling van een depressie (zie b.v. Paoli e.a., 1960 en Hameroff e.a., 1984). Ten slotte werd een rechtstreekse analgetische werking van tricyclische antidepressiva ook bewezen in allerlei dierexperimenten (zie b.v. Spiegel e.a., 1982).

Neurochemische evidentie voor het analgetisch potentieel van de antidepressiva betreft vooral de rol van het serotonine. In dit verband dient opgemerkt dat de meest gebruikte antidepressiva in de besproken studies serotonine re-uptake-inhibitoren zijn. Serotonine zou met name een belangrijke rol spelen in het pijninhiberend feedback-circuit dat vertrekt van de peri-aqueductale grijze area, en verder loopt via de serotonerge nucleus raphe magnus, die zich projecteert op de primaire sensorische pijn-input areas, zoals lamina I en V van de spinale dorsale hoorn. Ter hoogte van dit pijninhiberend feedback-circuit zouden interacties plaatsvinden zowel met noradrenerge neurotransmitters als met het systeem van de endorfinen (Basbaum en Fields, 1980; voor meer details, zie deel I van dit artikel).

5. *De therapeutische effecten zijn van placebo-aard.* Theoretisch is het namelijk denkbaar dat specifieke elementen als: de toegenomen aandacht van de clinicus/onderzoeker, en ook allerlei suggestieve effecten een rol spelen in de pijnvermindering die door antidepressiva wordt teweeggebracht. Sommige auteurs (b.v. Evans e.a., 1973) kwamen inderdaad, in het kader van een gecontroleerd onderzoek, tot een dergelijke conclusie; Walsh (1983) stelt in dit verband dat patiënten met kankerpijn zelfs in 60% van de gevallen reageren op placebo! Andere auteurs nochtans, zoals Duthie (1977), wijzen erop dat chronische pijnpatiënten meestal weinig vatbaar zijn voor placebo-effecten: hun lange voorgeschiedenis en de daardoor ontstane scepsis ten opzichte van nieuwe behandelingen, zou hiervoor verantwoordelijk zijn. Inderdaad is opvallend dat in studies waar placebo-responders werden uitgesloten, het aantal van dergelijke uitsluitingen zeer laag is.

Kritische bemerkingen bij de research in verband met antidepressiva en chronische pijn

Men kan aannemen dat de nogal verschillende en soms contradictorische resultaten van de besproken onderzoeken gedeeltelijk te maken hebben met de complexiteit van het fenomeen 'chronische pijn', waarin meestal zowel psychische als lichamelijke factoren, in moeilijk te bepalen proporties, samen een rol spelen. Objectief-wetenschappelijk onderzoek op dit vlak wordt dan ook bemoeilijkt door nosologische, diagnostische en 'assessment'-problemen. Hetzelfde geldt overigens voor het depressiefenomeen, waarvan we de problemen rond nosologie en diagnostiek reeds aan de orde hebben gesteld in deel I van dit artikel. Zo blijft het de vraag of er niet verschillende categorieën van chronische pijnpatiënten (en a fortiori 'depressieve' chronische pijnpatiënten) bestaan, die onderling niet helemaal vergelijkbaar zijn, en dus wellicht ook verschillend reageren op een behandeling met antidepressiva. De therapeutische resultaten zijn bovendien moeilijk vergelijkbaar wegens het gebrek aan uniforme meetinstrumenten: sommige onderzoekers leiden bij voorbeeld een vermindering van de pijn af uit de notities die de patiënt maakt op een 'visual analogue scale' (Pilowski e.a., 1982), terwijl anderen een verminderd analgeticagebruik als criterium nemen (Beckner en Idsvoog, 1975). En wat de eventueel geassocieerde depressie betreft, maken sommigen gebruik van (al dan niet zelf geconstrueerde) depressieschalen (Pilowski e.a., 1982) terwijl anderen zich voornamelijk op klinische vaststellingen baseren (Blumer e.a., 1980).

Daarnaast kan nog worden opgemerkt dat in vele studies een aantal interessante gegevens ontbreken, zoals bij voorbeeld het vermelden van het tijdstip waarop men een analgetische werking begint vast te stellen, het exact beschrijven van de toedieningsschema's, het aangeven welke de precieze relatie is tussen de effecten op de pijn en de depressie, enzovoort.

Toekomstige research dient dan ook, ons inziens, allereerst meer aandacht te besteden aan een accurate nosologische en diagnostische aflijning (waarin ook gegevens als: houding tegenover de pijn, 'quality of life', attributiestijl, enz. dienen betrokken te worden). Verder dient gewerkt te worden met zo homogeen mogelijke onderzoeksgroepen, met gestandaardiseerde meetinstrumenten, en bij voorkeur in een dubbel-blind cross-over design. Interessante topics voor verder onderzoek lijken te zijn: de al dan niet dosisafhankelijkheid van de therapeutische effecten, en systematische vergelijkingen tussen preparaten waarvan men, althans theoretisch, een verschillend effect kan verwachten, bij voorbeeld noradrenerge versus serotonerge.

Psychotherapeutische aspecten

Allereerst kan men stellen dat in een medicamenteuze antidepressieve behandeling van chronische pijnpatiënten altijd ook de arts-patiëntrelatie moet betrokken worden: door zich te beperken tot een simpel voorschrift van medicatie, zonder empathische aandacht voor de angsten, de verwachtingen, de weerstanden, enz. van de patiënt, zou de arts een van zijn belangrijkste therapeutische wapens uit handen geven.

Sommige auteurs leggen de nadruk op het belang van een meer specifieke psychotherapeutische benadering van patiënten met een 'depressieve' pijnproblematiek. Zo stelt Aldrich (1983) dat men bij pijn die als 'somatisch depressie-equivalent' wordt beschouwd, niet zo maar antidepressiva moet geven, zonder zich eerst af te vragen over welke soort depressie het gaat en wat de etiologie ervan is. Indien bij voorbeeld een gesomatiseerde rouwreactie aan de grondslag ligt, bestaat de voorkeursbehandeling juist niet in antidepressiva, maar in het aangaan van een gespreksrelatie, met de bedoeling de patiënt te begeleiden bij een betere rouwverwerking. We kunnen in dit verband opmerken dat we in onze eigen praktijk een aantal gevallen zagen van somatische rouwpathologie (meestal pijnklachten) die mede door een langdurige medicamenteuze therapie met tranquillizers en antidepressiva waren veroorzaakt en in stand gehouden; het afschaffen van deze medicatie, gevolgd door een psychotherapeutische benadering volgens de principes van Ramsay (1975), leidde bij de meesten onder hen tot een gunstige afwikkeling van het geblokkeerde rouwproces en tot het verdwijnen van de pijn.

Volgens Lesse (1977) is het altijd aangewezen om bij een gemaskeerd depressief syndroom een behandeling met antidepressieve medicatie te combineren met een psychotherapeutische optiek. De auteur spreekt in dit verband over een 'twee-fasentherapie': in een eerste fase, waarin gestart wordt met de antidepressiva, stelt de therapeut zich overwegend ondersteunend en ik-versterkend op; hierbij wordt een intense positieve overdracht nagestreefd die een optimale 'compliance' ten opzichte van de medicamenteuze behandeling zal bevorderen. Naarmate de patiënt echter symptomatische beterschap ondervindt, kan geprobeerd worden om hem geleidelijk te confronteren met een aantal psychodynamische aanknopingspunten van zijn ziek-zijn, bij voorbeeld zijn verdrongen agressieve gevoelens. Jacobs (1983) vermeldt in dit verband gunstige ervaringen met een combinatie van antidepressieve medicatie en groepstherapie. R. Roy (1982-83) beklemtoont dat de 'depressie', die klinici bij chronische pijnpatiënten menen te herkennen, 'vele gezichten' heeft. Wanneer het niet om een manifest of gemaskeerd klinisch-depressief syndroom in eigenlijke zin gaat, vindt de auteur dat aan psychotherapie de voorrang moet worden gegeven. Zo dient met name de 'pain-prone'-patiënt een kans te krijgen

om zijn inter- en intrapsychische conflicten (b.v. rond schuld- en agressiegevoelens) in een inzichtgevende psychotherapie aan bod te brengen en door te werken (Roy neemt op dit vlak duidelijk een andere therapeutische stelling in dan Blumer en Heilbronn (1982) die de alexithymie van deze patiënten als grote hinderpaal zien voor een psychotherapeutische optiek, maar zo goed als alle heil verwachten van de antidepressiva (zie ook deel I)). Vanuit onze eigen therapeutische ervaring kunnen we bevestigen dat het in een aantal gevallen mogelijk is om chronische pijnpatiënten te begeleiden op de weg naar een progressief onder ogen zien en verwerken van de krampachtig verdrongen 'psychische pijn', die samenhangt met vroegkinderlijke psychotraumatische belevingen (zoals affectieve verwaarlozing en misbruik), zware krenkingen van het zelfgevoel in verband met een irrealistisch Ik-ideaal, enz.

Ook vanuit een gedragstherapeutisch kader worden niet-medicamenteuze alternatieven voor de behandeling van depressieve pijnpatiënten geformuleerd. Zo bij voorbeeld vonden Kramlinger e.a. (1983) dat ongeveer 90% van hun patiëntengroep enkel en alleen door het volgen van een intensief 'pain management program' minder depressief werd (dus zonder het innemen van antidepressiva); de auteurs schrijven deze stemmingsverbetering toe aan een reeks mogelijke factoren, zoals: acceptatie van de pijn, gevoel van controle over de pijn, toegenomen inzicht in het pijnprobleem met een meer realistische levensplanning, verwachting van veranderingen in het familiaal milieu ten gevolge van de familietherapie, toegenomen fysieke activiteit, stoppen van deprimerende sedativa en analgetica, wijzigingen in onderliggende biochemische processen en ten slotte: opluchting omdat men de stress van de pijnkliniek kan verlaten! ... Meer specifiek vanuit de leertheoretische visie op depressie als 'learned helplessness' (Seligman, 1975) en 'reinforcement deprivation' (Lewinsohn en Libet, 1972) worden bij dergelijke pijnpatiënten diverse vormen van cognitieve gedragstherapeutische strategieën aangeraden, zoals bij voorbeeld assertiviteitstraining, bij voorkeur in een groepssetting (Herman en Baptiste, 1981), ofwel gebruik gemaakt van operante conditioneringstechnieken (Fordyce, 1978).

Conclusies voor de klinische praktijk

Rekening houdend met de globale klinische ervaring en met het systematisch klinisch onderzoek kunnen we (o.m. met France e.a., 1984) concluderen dat antidepressiva een nuttige therapeutische functie kunnen vervullen in de behandeling van chronische pijnproblemen, ongeacht of deze van organische, psychogene of gemengde/onduidelijke oorsprong zijn. Grote onzekerheden blijven nochtans bestaan met betrekking tot de precieze werkingsmechanismen, zodat over indicatiestelling, prognostische criteria, doseringen, toedieningsduur, enz.

voorlopig geen definitieve uitspraken kunnen worden gedaan.

Zo goed als alle auteurs zijn het erover eens dat een antidepressieve kuur strikt aangewezen is wanneer de patiënt naast pijn ook depressieve verschijnselen vertoont (van welke aard ook), of wanneer men vanuit bepaalde (met name: vegetatieve) aspecten van het klinisch beeld en/of vanuit antecedente of familiale factoren meent te kunnen afleiden dat een onderliggend (gemaskeerd) depressief syndroom aanwezig is. Wat de overige gevallen van chronische pijn betreft, verschillen de meningen, gaande van auteurs als Blumer en Heilbronn (1982) die antidepressiva essentieel achten in de behandeling van elke chronische pijn 'van onduidelijke oorsprong', tot Walsh (1983) die op basis van de 'twijfelachtige' resultaten van de research een uiterst gereserveerde houding aanneemt.

Bij dit alles dient onderstreept dat sommige patiënten met een 'depressieve' chronische pijnproblematiek mogelijks beter geholpen zijn met een psychotherapeutische aanpak (individueel-inzichtgevend, echtpaar-, groeps- of gedragstherapie), waarmee antidepressiva overigens al dan niet kunnen worden gecombineerd. In het kader van een gesomatiseerde rouwreactie zijn antidepressiva in ieder geval af te raden.

Wanneer men tot het instellen van antidepressiva besluit, kunnen twee therapeutische strekkingen worden gevolgd:

1. In het spoor van recente Amerikaanse auteurs (b.v. Bakris en Zorumski, 1983; Burchmann e.a., 1984), opteert men bij voorkeur voor een monotherapie met een tricyclisch antidepressivum in een relatief hoge dosering, bij voorbeeld amitriptyline of doxepine 75 à 150 mg; bij non-respons kan een nog hogere dosis beproefd worden, of overgeschakeld naar een ander tricyclisch antidepressivum, een MAO-remmer, of gecombineerd worden met een neurolepticum zoals haloperidol.

2. In het spoor van Kocher (1982) en Pöldinger (1983) kan men een tricyclisch antidepressivum, in een relatief lage dosis, onmiddellijk combineren met een neurolepticum. Meer bepaald, bij klinische behandeling: beginnen met clomipramine in IV druppelinfuus (25 à 50 mg in 250 ml 5% glucoseoplossing ged. 3 à 4 uur); na een week verdergaan met clomipramine per os 25 mg 3 x per dag, in combinatie met haloperidol 0,5 à 1 mg 3 x per dag. Bij ambulante patiënten: clomipramine per os 25 mg 3 x per dag, in combinatie met haloperidol 0,5 à 1 mg 3 x per dag.

Hoewel er geen echte voorkeurspreparaten bestaan, verdienen de tertiaire aminen met duidelijke serotonerge werking (zoals amitriptyline, doxepine, imipramine, clomipramine) toch wel enige voorkeur. Aangezien de meeste chronische pijnpatiënten (en zeker diegenen met een manifeste of een gemaskeerde depressie) aan ernstige slaapstoornissen lijden, kan het voordelen hebben een antidepressief preparaat te kiezen dat tegelijk ook een goede anxiolytische en sederende werking heeft: in

één avonddosis gegeven, doet het dan tegelijk dienst als hypnoticum (en is het meestal mogelijk om benzodiazepinen of andere hypnotica af te schaffen). In onze eigen klinische praktijk met vooral chronische rugpijnpatiënten hebben we, in dit verband, sinds meerdere jaren gunstige ervaringen met doxepine, maar meer recent ook met nieuwere antidepressiva als dothiepine en lofepramine.

De toedieningsduur ten slotte zal variëren volgens het type van pijnproblematiek en de respons van de patiënt, gaande van een klassieke ongeveer 6 maanden durende 'antidepressieve kuur' tot een levenslange onderhoudsmedicatie.

Een belangrijk probleem voor de concrete praktijk is ten slotte nog de acceptabiliteit van de medicatie en de 'compliance' van de patiënt. Chronische pijnpatiënten zijn meestal weinig bereid om hun probleem in psychologische of psychiatrische termen te zien, vandaar dat een medicatie 'die op het zenuwstelsel werkt' überhaupt op weerstand zal stuiten. De arts dient dan ook voldoende tijd te nemen om de patiënt voor deze medicatie te motiveren en de nodige uitleg te verschaffen rond de voorziene effecten en nevenwerkingen. Onze eigen ervaring heeft ons geleerd dat men de 'rationale' van een antidepressieve therapie aan chronische pijnpatiënten best kan uitleggen in termen van 'een verhoging van de weerstand tegen de pijn' of 'een behandeling van de uitputtingstoestand van het zenuwstelsel als gevolg van de pijn'. Rekening houdend met de actuele neurochemische hypothesen rond depressie en chronische pijn, doen dergelijke 'verklaringen' de waarheid overigens weinig geweld aan. In ieder geval blijkt hieruit nogmaals het grote belang van de arts-patiëntrelatie die, wanneer ze gekenmerkt is door voldoende en op lange termijn volgehouden 'Tijd en Aandacht' (Groen, 1979), voor vele chronische pijnpatiënten misschien nog het beste 'antidepressivum' is.

Literatuur

- Aldrich, C.K. (1983), Commentary on Magni & De Bertolini. *Postgrad. Med.*, 73, 3, 85-89.
- Alcoff, J., E. Jones, P. Rust e.a. (1982), Controlled trial of imipramine for chronic low-back pain. *J. Fam. Pract.*, 14, 5, 841-846.
- Bakris, G.L., & C.F. Zorumski (1983), Chronic pain: a pharmacological review and behavior modification approach. *Postgrad. Med.*, 73, 5, 119-128.
- Basbaum, A.I., & H.L. Fields (1980), Pain control: a new role for the medullary reticular formation. In: J.A. Hobson & M.A.B. Brazier (eds.), *The Reticular Formation Revised*. Raven Press, NY.
- Beckner, T.F., & P. Idsvoog (1975), Drug use and distribution in a pain rehabilitation center. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 32, 285-289.
- Blumer, D., M. Heilbronn, E. Pedrasa e.a. (1980), Systematic treatment of chronic pain with antidepressants. *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 28, 1, 15-21.
- Blumer, D., & M. Heilbronn (1981), Second year follow-up study on systematic treatment of chronic pain with antidepressants. *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 29, 2, 67-68.

- Blumer, D., & M. Heilbronn (1982), Chronic pain as a variant of depressive disease, the pain-prone disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 170, 7, 381-406.
- Bradley, J.J. (1963), Severe localised pain associated with the depressive syndrome. *Br. J. Psychiatry*, 109, 741-745.
- Burchman, S.L., B.L. Crue & N.H. Hendler (1984), Optimal drug therapy for pain. *Patient Care*, March 15, 160-162.
- Carasso, R.L., S. Yehuda & M. Streifler (1979), Clomipramine and amitriptyline in the treatment of severe pain. *Int. J. Neuroscience*, 9, 191-194.
- Clarke, I.M.C. (1981), Amitriptyline and perphenazine (Triptafen DA) in chronic pain. *Anaesthesia*, 36, 210-212.
- Couch, J.R., D.K. Ziegler & R. Hassanein (1976), Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. *Neurology*, 26, 121-127.
- Couch, S.R., & R.S. Hassanein (1979), Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch. Neurol.*, 36, 695-699.
- Dahl, L.E., S.J. Dencker & L. Lundin (1981), A double-blind study of dothiepin hydrochloride (Prothiaden) and amitriptyline in out-patients with masked depression. *J. Int. Med. Res.*, 9, 103-107.
- Diamond, S. (1975), Psychogenic headaches with mixed anxiety and depression. *Illinois Med. J.*, March, 268-269.
- Diamond, S., & B.J. Baltes (1971), Chronic tension headaches – treated with amitriptyline – A double blind study. *Headache*, 11, 110-116.
- Duthie, A.M. (1977), The use of phenothiazines and tricyclic antidepressants in the treatment of intractable pain. *S.A. Med. J.*, 51, 246-247.
- Evans, W., F. Gensler, B. Blackwell e.a. (1973), The effects of antidepressant drugs on pain relief and mood in the chronically ill. *Psychosomatics*, 14, 214-219.
- Feinmann, C. (1983), Psychogenic facial pain: presentation and treatment. *J. Psychosom. Res.*, 27, 5, 403-410.
- Fordyce, W.E. (1978), Learning processes in pain. In: R.A. Sternbach, (ed.), *The Psychology of Pain*, Raven Press, NY, 49-72.
- France, R.D., J.L. Houpt & E.H. Ellinwood (1984), Therapeutic effects of antidepressants in chronic pain. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 6, 55-63.
- Ganvir, P., G. Beaumont & J. Seldrup (1980), A comparative trial of clomipramine and placebo as adjunctive therapy in arthralgia. *J. Int. Med. Res.*, 8, 3, 60-66.
- Gessel, A.H. (1975), EMG biofeedback and tricyclic antidepressants in myofascial pain-dysfunction syndrome: psychological predictors of outcome. *JADA*, 91, 1048-1052.
- Gomersall, J.D., & A. Stuart (1973), Amitriptyline in migraine prophylaxis. *J. Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 36, 684-690.
- Gringas, M.M.B. (1976), A clinical trial of tofranil in rheumatic pain in general practice. *J. Int. Med. Res.*, 4, 2, 41-46.
- Groen, J.J. (1979), Het syndroom van de onbehandelbare pijn. *Ned. T. Geneesk.*, 123, 10, 374-379.
- Hameroff, S.R., R.C. Cork, K. Scherer e.a. (1982), Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J. Clin. Psychiatry*, 43, 8, 22-27.
- Hameroff, S.R., J.L. Weiss, J.C. Lerman e.a. (1984), Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 45, 3, 2, 47-52.
- Hatangdi, V.S., R.A. Boas & E.G. Richard (1976), Post-herpetic neuralgia, management with antiepileptic and tricyclic drugs. In: J.J. Bonica & D. Albe-Fessard (eds.), *Advances in Pain Research*, 1, 583-587, Raven Press, NY.

- Hendler, N. (1982), The anatomy and psychopharmacology of chronic pain. *J. Clin. Psychiatry*, 43, 8, 13-21.
- Herman, E., & S. Baptiste (1981), Pain control: mastery through group experience. *Pain*, 10, 79-86.
- Jacobs, R. (1983), Psychological aspects of chronic pain. *J. Nat. Med. Assoc.*, 75, 4, 387-391.
- Jenkins, D.G., A.F. Ebbuch & C.D. Evans (1976), Tofranil in the treatment of low-back pain. *J. Int. Med. Res.*, 4, 2, 28-40.
- Johansson, F., & L. von Knorring (1979), A double-blind controlled study of serotonin uptake inhibitor (Zimelidine) versus placebo in chronic pain patients. *Pain*, 7, 69-78.
- Kocher, R. (1976), Use of psychotropic drugs for the treatment of chronic severe pain. *Adv. in Pain Res. & Ther.*, 579-582.
- Kocher, R. (1982), Psychopharmaka bei chronischen Schmerzen. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)*, 71, 45, 1790-1794.
- Kramlinger, K.G., D.W. Swanson & T. Maruta (1983), Are patients with chronic pain depressed? *Am. J. Psychiatry*, 140, 6, 747-749.
- Lascelles, R.G. (1966), Atypical facial pain and depression. *Br. J. Psychiatry*, 112, 651-659.
- Lance, J.W., & D.A. Curran (1964), Treatment of chronic tension headache. *Lancet*, 1, 1236-1239.
- Lesse, S. (1977), Psychotherapy in combination with antidepressant drugs in patients with severe masked depression. *Am. J. Psychother.*, 31, 185-203.
- Lewinsohn, Ph., & S.M. Libet (1972), Pleasant events, activity schedules and depression. *J. Abnorm. Psychol.*, 79, 291-295.
- Lindsay, P.G., & M. Wyckoff (1981), The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics*, 22, 7, 571-577.
- Mathew, N.T. (1981), Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*, 105-109.
- McDonald Scott, W.A. (1969), The relief of pain with an antidepressant in arthritis. *Practitioner*, 202, 802-807.
- McGee, J.C., & M.R. Alexander (1979), Phenothiazine analgesia: fact or fantasy? *Am. J. Hosp. Pharm.*, 36, 5, 633-640.
- Menges, L.J. (1982), Organisch versus psychogeen. *Metamedica*, 61, 178-182.
- Merksey, H., & R.A. Hester (1972), The treatment of chronic pain with psychotropic drugs. *Postgrad. Med. J.*, 48, 594-598.
- Moore, D.S., & F.F. Nally (1975), Atypical facial pain: an analysis of 100 patients with discussion. *J. Canad. Dent. Assn.*, 7, 396-401.
- Mørland, T.J., O.V. Storli & T.E. Mogstad (1979), Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. *Headache*, 382-383.
- Noone, J.F. (1977), Psychotropic drugs and migraine. *J. Int. Med. Res.*, 5, 66-71.
- Okasha, A., H.A. Ghaleb & A. Sadek (1973), A double blind trial for the clinical management of psychogenic headache. *Br. J. Psychiatry*, 122, 181-183.
- Paoli, M.M.F., G. Darcourt & P. Cossa (1960), Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les états douloureux. *Rev. Neurol.*, 102, 5, 38-39.
- Pies, R. (1983), Trazodone and intractable headaches. *J. Clin. Psychiatry*, 44, 8, 317.
- Pilowski, I., E.C. Halett, D.L. Basett e.a. (1982), A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain*, 14, 169-179.
- Pluvinage, R. (1978), Le traitement des migraines et des céphalées psychogènes

- par l'amitryptiline. *Sem. Hôp. Paris*, 54, 21-24, 713-716.
- Pöldinger (1983), Die Bedeutung der Psychopharmaka in den Schmerzbekämpfung. *WMW*, 1, 19-21.
- Praag, H. van (1973), Discussie in: Kielholz (ed.), *La dépression Masquée*, H. Huber, Bern-Stuttgart-Vienna, p. 116.
- Put, T.R. (1974), Traitement des douleurs rebelles à l'aide du flupenthixol et du mélitracène. *Ars Medici*, 29, 1401-1413, Gent.
- Ramsay, R.W. (1975), *The Stress of Bereavement*. Paper presented at the conference on Dimensions of Anxiety and Stress, Oslo.
- Regalado, R.G. (1977), Clomipramine and musculo-skeletal pain in general practice. *J. Int. Med. Res.*, 5, 1, 72-77.
- Roy, R. (1982), Pain-prone patient, a revisited. *Psychother. Psychosom.*, 37, 202-213.
- Roy, R. (1982-83), Many faces of depression in patients with chronic pain. *Int. J. Psychiatry in Medicine*, 12, 2, 109-119.
- Scott Tyler, G., H.E. McNeely & M. Lawrence Dick (1980), Treatment of post-traumatic headache with amitryptiline. *Headache*, 20, 213-216.
- Seligman, M.E.P. (1975), *Helplessness: on Depression, Development and Death*, Freeman, San Francisco.
- Sherwin, D. (1979), New method for treating 'headaches'. *Am. J. Psychiatry*, 136, 1181-1183.
- Singh, G., & H.C. Verma (1971), Drug treatment of chronic intractable pain in patients referred to psychiatry clinic. *J. Indian M.A.*, 56, 341-345.
- Spiegel, K., R. Kalb & G.W. Pasternak (1982), Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann. Neurol.*, 13, 4, 462-465.
- Sternbach, R.A. (1974), *Pain Patients, Traits and Treatment*, Academic Press, NY.
- Taub, A. (1973), Relief of post-herpetic neuralgia with psychotropic drugs. *J. Neurosurgery*, 39, 235-239.
- Turkington, R.W. (1980), Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA*, 243, 1147-1150.
- Tyber, M.A. (1974), Treatment of the painful shoulder syndrome with amitryptiline and lithiumcarbonate. *Can. Med. Assoc. J.*, 111, 137-140.
- Walsh, T.T. (1983), Antidepressants in chronic pain. *Clin. Neuropharmacol.*, 6, 4, 271-295.
- Ward, N.G., V.L. Bloom & R.O. Friedel (1979), The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. *Pain*, 7, 331-341.
- Ward, N., J.A. Bokan, M. Phillips e.a. (1984), Antidepressants in concomitant chronic back pain and depression: doxepin and desipramine compared. *J. Clin. Psychiatr.*, 45, 3, 2, 54-57.
- Watson, C.P., R.J. Evans, K. Reed e.a. (1982), Amitryptiline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology*, 32, 671-673.
- Woodforde, J.M., B. Dwyer, B.W. Mc Elven e.a. (1965), Treatment of post-herpetic neuralgia. *Med. J. Aust.*, 2, 869-872.
- Wörz, R., & R. Lendle (1980), *Schmerz, Psychiatrische Aspekte und Psychotherapeutische Behandlung*, Fischer, Stuttgart-New York.

Schrijvers zijn respectievelijk als adjunct-kliniekhoofd en als arts-assistent psychiatrie verbonden aan het Academisch Psychiatrisch Centrum Salve Mater, 3042 Lovenjoel en de Universitaire Kliniek, 3041 Pellenberg [KU Leuven].