

SMEF

Forum Médical Suisse

Forum Medico Svizzero

FMS

Schweizerisches Medizin-Forum

Swiss Medical Forum

23.11.2011



Supplementum 57

Chronische neuropathische Schmerzen

Empfehlungen der Arbeitsgruppe (Special Interest Group, SIG)
der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS)

Susanne Renaud, Marie Besson, Christine Cedraschi, Gunther Landmann,
Marc R. Suter, Ethan Taub, Ulrich Buettner

Chronische neuropathische Schmerzen

**Empfehlungen der Arbeitsgruppe (Special Interest Group, SIG)
der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS)**

Susanne Renaud, Marie Besson, Christine Cedraschi, Gunther Landmann,
Marc R. Suter, Ethan Taub, Ulrich Buettner

Supplementum 57
ad Schweizerisches Medizin-Forum Heft 47/2011

IMPRESSUM

**Swiss Medical Forum –
Schweizerisches Medizin-Forum**
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Farnsburgerstrasse 8, 4132 MuttENZ
Tel. +41 (0)61 467 85 55
Fax +41 (0)61 467 85 56
smf@emh.ch, www.medicalforum.ch

Verlag
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Postfach, 4010 Basel, www.emh.ch

Publizistische Leitung
Dr. Natalie Marty

Managing editor
Dr. Nadine Leyser

Redaktionsassistentin
Ruth Schindler

Lektorat
Dr. Susanne Redle
Dr. Martin Sonderegger

Herstellung
Schwabe AG, MuttENZ

Inserate
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Ariane Furrer
Assistentin Inserateregie
Farnsburgerstrasse 8
CH-4132 MuttENZ
Tel. +41 (0)61 467 85 88
Fax +41 (0)61 467 85 56
afurrer@emh.ch

Marketing EMH
Thomas Gierl M.A.
Leiter Marketing und Kommunikation
Farnsburgerstrasse 8
CH-4132 MuttENZ
Tel. +41 (0)61 467 85 49
Fax +41 (0)61 467 85 56
tgierl@emh.ch

Abonnemente FMH-Mitglieder
FMH
Verbindung der Schweizer Ärztinnen
und Ärzte
Elfenstrasse 18, 3000 Bern 15
Tel. +41 (0)31 359 11 11
Fax +41 (0)31 359 11 12
fmh@hin.ch

Andere Abonnemente
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG,
Abonnemente
Farnsburgerstrasse 8, 4132 MuttENZ
Tel. +41 (0)61 467 85 75
Fax +41 (0)61 467 85 76
abo@emh.ch

ISSN: Printversion: 1424-3784
Elektronische Ausgabe: 1424-4020

Erscheint jeden Mittwoch

© EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH), 2011.
Das Schweizerische Medizin-Forum ist eine
Open-Access-Publikation von EMH. Entsprechend
gewährt EMH allen Nutzern auf der Basis der
Creative-Commons-Lizenz «Namensnennung – Keine
kommerzielle Nutzung – Keine Bearbeitung 2.5
Schweiz» das zeitlich unbeschränkte Recht, das Werk
zu vervielfältigen, zu verbreiten und öffentlich
zugänglich zu machen unter den *Bedingungen*, dass
(1) der Name des Autors genannt wird, (2) das Werk
nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird
und (3) das Werk in keiner Weise bearbeitet oder
in anderer Weise verändert wird. Die kommerzielle
Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger

Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen
Vereinbarung zulässig.
Creative-Commons-Lizenz: Kurzform:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/>;
ausführlicher Lizenzvertrag von CC:
[http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de)
[legalcode.de](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de)

Hinweis: Die Angaben über Dosierungsanweisungen
und Applikationsformen erfolgen ausserhalb der
Verantwortung von Redaktion und Verlag. Derartige
Angaben sind im Einzelfall auf ihre Richtigkeit zu
überprüfen.

Zu Gunsten einer besseren Lesbarkeit wird
in unseren Artikeln nur die männliche Form
verwendet. Die weibliche Form ist immer
mitgemeint.



Offizielles Fortbildungsorgan
der Schweizerischen Gesellschaft
für Innere Medizin


Chronische neuropathische Schmerzen

Empfehlungen der Arbeitsgruppe (Special Interest Group, SIG) der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS)


Susanne Renaud^a, Marie Besson^b, Christine Cedraschi^c, Gunther Landmann^d, Marc R. Suter^e, Ethan Taub^f, Ulrich Buettner^g

Diagnostik neuropathischer Schmerzen

Definition neuropathischer Schmerzen

Aktuell wird angenommen, dass neuropathische Schmerzen durch eine Schädigung oder Erkrankung afferenter somatosensorischer Bahnen im peripheren oder zentralen Nervensystem entstehen [1]. Beispiele für einen neuropathischen Schmerz nach peripherer Schädigung sind Mononeuropathien (z.B. nach traumatischer Nervenverletzung), Polyneuropathien (z.B. bei Diabetes mellitus) oder Radikulopathien nach Bandscheibenvorfall. Das CRPS II (*complex regional pain syndrome*) entsteht nach einer peripheren Nervenverletzung. Ein zentraler neuropathischer Schmerz kann z.B. nach einem Rückenmarkstrauma mit Querschnittslähmung oder beispielsweise nach einem Schlaganfall mit Betroffensein des Thalamus oder des insulären Kortex auftreten (Tab. 1 ). Für die Diagnosestellung eines neuropathischen Schmerzes müssen anamnestische Daten, klinische Befunde und apparative Methoden herangezogen werden.

Anamnese und klinische Untersuchung

Prinzipiell ist bei jedem Schmerz differentialdiagnostisch an einen neuropathischen Schmerz zu denken. Dazu sollten anamnestisch Angaben zu Schmerzcharakter, Schmerzstärke, Schmerzlokalisation, zum zeitlichen Verlauf (Beginn, Dauer) und zu sensorischen Negativ- bzw. Positivphänomenen (Tab. 2 ) erhoben werden [2–4]. Weiterhin sollte nach neurologischen Erkrankungen (Schlaganfall, Herpes Zoster, Multiple Sklerose), nach Traumata (Nervenverletzung, Bandscheibenvorfall), nach Komorbiditäten (Diabetes, Depression, Angststörung) sowie nach möglichen toxischen Einflussfaktoren (Alkohol, Medikamente) gefahndet werden. Gezielt muss nach neurologischen Ausfällen (z.B. sensorisch, motorisch u.a.) gefragt werden.

Negative sensorische Phänomene bezeichnen den Ausfall einer sensorischen Qualität wie eine Hypästhesie, eine Hypalgesie, eine Hypästhesie auf Warm- oder Kältereize oder eine Pallhypästhesie (Verminderung des Vibrationsempfindens). Positive sensorische Phänomene können Parästhesien (Kribbeln, Ameisenlaufen), Dysästhesien (unangenehme Parästhesien), spontane Schmerzen wie brennende Dauerschmerzen, einschliessende Schmerzattacken oder ein Steifigkeits- bzw. ein Einengungsgefühl sein. Auch evozierte Schmerzen wie die Allodynie und die Hyperalgesie zählen zu den positiven sensorischen Phänomenen. Bei der Allodynie kommt es zum Auslösen einer schmerzhaften Empfindung auf einen nichtschmerzhaften Reiz wie z.B. durch Fingerdruck oder Druck mit einem stumpfen Gegen-

stand (statisch mechanische Allodynie) oder durch einen Berührungsreiz mit einem Pinsel oder Watteträger (dynamisch mechanische Allodynie). Eine Allodynie kann auch durch nichtschmerzhaftes Warm- bzw. Kältereize (Wärme- bzw. Kälteallodynie) hervorgerufen werden. Bei der Pinprickhyperalgesie löst ein leicht schmerzhafter Nadelstichreiz (handelsübliche Pinpricks) eine stark schmerzhaft empfundene Aus. Eine Hitze- oder Kältehyperalgesie lässt sich im klinischen Alltag kaum verifizieren.

In der klinischen Untersuchung muss bei jedem Patienten nach negativen sensorischen Phänomenen sowie nach einer Allodynie und Hyperalgesie gefahndet werden. Die sensorische Testung des Schmerzgebietes kann dermatomweise im Seitenvergleich erfolgen, bei symmetrischen Prozessen wie beispielsweise bei einer distal symmetrischen Polyneuropathie im Vergleich von proximal gegenüber distal. Für die Prüfung der Pallästhesie wird üblicherweise die 128-Hz-Stimmgabel mit der 8/8-Graduierung verwendet.

Zur Erfassung der Schmerzstärke hat sich die Verwendung der numerischen Ratingskala (NRS 0/10 – kein Schmerz, 10/10 – stärkster vorstellbarer Schmerz) bewährt.

Als Screeningmethode für das Vorliegen neuropathischer Symptome kommt im deutschsprachigen Raum der Paindetect-Fragebogen [3] zur Anwendung und im französischsprachigen Sprachraum der DN4 [5].

Apparative Diagnostik

Elektro-neurographie und Elektromyographie

Diesen Verfahren kommt in der Diagnosestellung einer Mononeuropathie, Polyneuropathie oder Radikulopathie eine grosse Bedeutung zu. Eine Läsion speziell der schmerzleitenden nozizeptiven Aδ- und C-Fasern kann hiermit jedoch nicht demonstriert werden. Die motorische Neurographie und die Elektromyographie können

Die Publikation dieses Supplementheftes wurde durch Druckkostenbeiträge der Firmen Pfizer AG, Grünenthal AG, Mundipharma AG und des Kantonsospitals Aarau ermöglicht.

^a Hôpital Neuchâtelois Pourtalès, Service de Neurologie, Neuchâtel

^b Centre multidisciplinaire d'étude et de traitement de la douleur, service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève

^c Service de Médecine Interne de Réhabilitation, Hôpitaux Universitaires de Genève

^d Zentrum für Schmerzmedizin, Schweizer Paraplegikerzentrum, Nottwil

^e Unité d'antalgie, service d'anesthésiologie, CHUV, Lausanne

^f Neurochirurgische Universitätsklinik, Universitätsspital Basel

^g Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau AG

Tabelle 1. Überblick über die Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome.

Peripherer Schädigungsort			Zentraler Schädigungsort	
Peripherer Nerv	Hirnnerv	Nervenwurzel	Rückenmark	Gehirn
Mononeuropathien	Neuralgien	Wurzelkompressionssyndrome	Syringomyelie	Multiple
Engpasssyndrome	(Trigeminusneuralgie)	Radikulitis	Ischämie	Sklerose
Polyneuropathien	Neuropathien	Postherpetische Neuralgie	Trauma/ Querschnittlähmung	Thalamusläsion
Small-fibre-Neuropathie			Tumor	
Plexusläsionen				
CRPS II				
Phantomschmerz				

Tabelle 2. Übersicht über die sensorischen Negativ- und Positivphänomene.

Sensorische Negativphänomene	Sensorische Positivphänomene
Hypästhesie	Parästhesien
Hypalgesie	– Kribbeln, Ameisenlaufen
Thermhypästhesie	
Pallhypästhesie	Dysästhesien
	– Unangenehme Parästhesien
	Spontane Schmerzen
	– Brennende Dauerschmerzen
	– Einschliessende Schmerzattacken
	– Steifigkeitsgefühl, Ringgefühl
	Evozierte Schmerzen
	– Allodynie
	Statisch mechanische Allodynie
	Dynamisch mechanische Allodynie
	Thermische Allodynie
	– Hyperalgesie
	Pinprickhyperalgesie
	Kältehyperalgesie
	Hitzehyperalgesie

eine Läsion efferenter motorischer A α -Fasern nachweisen. Die sensible Neurographie untersucht die Funktion afferenter sensibler A β -Fasern als Teil des somatosensorischen Systems. Beide Verfahren erhöhen insgesamt bei Nachweis pathologischer Befunde die Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines neuropathischen Schmerzes, indem sie eine Läsion im Nervensystem demonstrieren.

Somatosensibel evozierte Potentiale

Die somatosensibel evozierten Potentiale erfassen die sensible Reizleitung von den Mechanorezeptoren in der Peripherie, über die peripheren schnellleitenden sensiblen Nervenfasern (A β -Fasern), die Hinterstränge des Rückenmarkes, den Hirnstamm, den Thalamus bis hin zum somatosensorischen Kortex. Pathologische Befunde finden sich beispielsweise bei einer Läsion der genannten Bahnen peripher wie zum Beispiel bei einer Radikulopathie oder einer Polyneuropathie. Zusätzlich lassen sich pathologische Befunde bei einer zentralen Schädigung wie durch entzündliche Erkrankungen (Multiple Sklerose), durch strukturelle Läsionen (durch eine Raumforderung, eine Syrinx, eine Rückenmark- oder Querschnittläsion), durch eine ischämische Läsion oder durch metabolische Schädigungen demonstrieren. Die nozizeptiven A δ - und C-Fasern werden durch die Untersuchung allerdings nicht erfasst.

Diagnostik des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem kann an der Genese neuropathischer Schmerzen beteiligt sein, wie zum Beispiel beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) oder beim sympathisch unterhaltenen Schmerz. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des vegetativen Systems sollte versucht werden, eine solche Läsion zu verifizieren. Dazu gehört der leicht anzuwendende Ninyhydrin-Schweisstest, wo Schweißsekret auf Papier erfasst und gefärbt wird. Andere Messverfahren wie die sympathische Hautantwort (*sympathetic skin response*, SSR) werden wegen der schlechten Reproduzierbarkeit nur vereinzelt angewendet. Die Infrarotthermographie zur Messung der Hauttemperatur steht nur in wenigen Zentren zur Verfügung.

Spezielle diagnostische Untersuchungsmethoden der kleinen nozizeptiven Fasern

Hierzu gehören die quantitative sensorische Testung (QST), die laserevozierten Potentiale (LEP) sowie die Hautbiopsie.

Quantitative sensorische Testung

Bei der quantitativen sensorischen Testung [6] werden definierte thermische (mittels Thermode), taktile (Von-Frey-Filamente) sowie mechanische Reize (spezielle Nadelreize) appliziert und die Detektionsschwellen sowie die Schmerzschwellen für diese Empfindungen erfasst. Hierbei handelt es sich um ein psychophysisches Verfahren, da man auf subjektive Angaben des Patienten angewiesen ist. Die Kooperation des Patienten ist nötig. Mit dieser Untersuchung kann man die Funktion der verschiedenen Nervenfasertypen wie A β -, A δ - und C-Fasern beurteilen sowie sensorische Negativ- und Positiv-Phänomene (Allodynie, Pinprickhyperalgesie, Wind-up-Phänomen) demonstrieren. Die wichtigste Indikation ist die Small-fibre-Neuropathie. Bei klinisch unklaren Krankheitsbildern hilft die Methode, ein neuropathisches Schmerzsyndrom zu untermauern oder weitgehend auszuschliessen. Zusätzlich erlaubt die Methode eine mechanismusbasierte Therapieplanung. Die quantitative sensorische Testung ist als aufwendige Methode nur in speziellen Zentren verfügbar.

Laserevozierte Potentiale (LEP)

Bei dieser Methode wird durch die Applikation eines Laserreizes auf die Haut die Funktion der nozizeptiven Bahnsysteme (A δ - und C-Fasern und deren zentrale Weiterleitung) beurteilt [7]. Diese aufwendige und kos-

tenintensive Methode ist ebenfalls nur in wenigen Zentren verfügbar. Sie ist zur Diagnostik peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen geeignet [8].

Hautbiopsie

Die Hautstanzbiopsie stellt die intraepidermalen dünnen Nervenfasern histologisch dar. Bei Neuropathien kann eine stark verminderte oder fehlende intraepidermale Innervation nachgewiesen werden [9]. Hauptindikation ist die Small-fibre-Neuropathie. Diese Untersuchung sollte an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden.

Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik (Röntgen, Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie) bei neuropathischen Schmerzen erlaubt morphologische Veränderungen (Bandscheibenvorfall, Syringomyelie, entzündliche Läsionen wie bei Multipler Sklerose, einen Thalamusinfarkt oder eine Rückenmarkläsion bei Querschnittlähmung u.a.) nachzuweisen. Insofern ist sie ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen.

Spezielle diagnostische Verfahren wie die funktionelle Bildgebung (PET, fMRI) zeigen in Studien Veränderungen der Aktivität in den schmerzverarbeitenden Zentren des Zentralnervensystems wie beispielsweise im Thalamus, in der Inselregion, dem Gyrus cinguli etc. Aktuell sind diese Methoden Gegenstand der Forschung. Ein klinischer Einsatz ist zurzeit noch nicht sinnvoll [8].

Labormedizinische Untersuchungen

Typische laborchemische Veränderungen bei neuropathischen Schmerzen sind bisher nicht bekannt. In Abhängigkeit des vorliegenden Krankheitsbildes bzw. der zugrunde liegenden Krankheitsursache (Polyneuropathie, Polyneuritis u.a.) können Laboruntersuchungen inklusive Liquoruntersuchungen sinnvoll und richtungsweisend sein [10]. Bei Polyneuropathien sollte nach einem Diabetes mellitus, einer Schilddrüsenfunktionsstörung, einer Hypertriglyzeridämie, einem Vitamin-B₁₂- bzw. Folsäuremangel, einer Leber- und Nierenfunktionsstörung, nach Entzündungszeichen, einem Malignomhinweis sowie einer Paraproteinämie gesucht werden. Bei positiver Anamnese sollte ein Borrelentiter durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf eine Bindegeweberkrankung (Rheumatoide Arthritis, Kollagenose) ist eine entsprechende Diagnostik erforderlich.

Grundprinzipien der Therapie

Die Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen orientiert sich an folgenden Prinzipien:

1. Adaptierte Anwendung nichtmedikamentöser Verfahren inklusive physikalischer und psychologischer Mittel.
2. Anpassung einer medikamentösen Behandlung unter Berücksichtigung von Schwere, Art und Dauer der Schmerzen.
3. Ausführliche Dokumentation der Schmerzen mit Schmerzfragebogen.

4. Bei drohender Chronifizierung interdisziplinäre Therapieplanung unter Berücksichtigung physikalischer, psychologischer, konservativer und invasiver medikamentöser und chirurgischer Therapie.
5. Zeitkontingente Medikamentengabe.
6. Berücksichtigung von Plasmahalbwertszeiten und Dauer des analgetischen Effektes.
7. Titration einer Dosis, die adäquate Befreiung von Schmerzen verspricht (24 Std./die).
8. Frühe Behandlung der Nebenwirkungen, im Idealfall zusammen mit der Schmerztherapie (z.B. Gabe von Laxantien und Antiemetika mit Opioiden).
9. «Ceiling»-Effekt beachten (Dosissteigerung über Grenzdosis hinaus führt bei vielen Medikamenten nicht zu weiterer analgetischer Wirkung, sondern nur zu verstärkten Nebenwirkungen).
10. Bei Opioiden Einsatz retardierter Präparate oder kontinuierliche Applikation (zur Vermeidung von Toleranz und Abhängigkeit; → siehe spezielle Empfehlungen).

Prophylaxe chronischer Schmerzen

Eine möglichst frühzeitige und vollständige Schmerzunterdrückung mit Ansatz auf verschiedenen Ebenen des schmerzverarbeitenden Systems ist der wichtigste Weg zur Verhinderung maladaptiver Neuroplastizität und damit chronischer Schmerzen.

Bio-psycho-soziales Therapiekonzept

Da die Dekonditionierung (Passivität) einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung chronischer Schmerzen leistet, sollte die schrittweise (Re-)Konditionierung (Aktivierung) auf verschiedenen Ebenen Teil des Behandlungskonzepts sein. Dieses besteht aus den unten stichwortartig angeführten drei Säulen, die je nach der Situation unterschiedlich zu gewichten sind:

Körperliche Aktivität und Relaxation

Physikalische und physiotherapeutische Anwendungen, daneben keine Null-Aktivität, Regelmässigkeit, Handlungsmaximen selbst bestimmen.

Psychosoziale Aktivität

Dem Schmerz «offensiv verstehend» begegnen, keine ängstliche Vermeidungsreaktion, Zielsetzung ist die schrittweise Wiederherstellung des Selbstwertes, konstante Arzt-Patienten-Beziehung, evtl. begleitende verhaltensorientierte Psychotherapie und Einbezug des Lebenspartners.

Interdisziplinarität und Kombinationstherapien

Ein wichtiges bisher nicht berücksichtigtes Grundprinzip der Therapie ist der interdisziplinäre Ansatz bei der Therapie chronischer Schmerzen zum frühestmöglichen Zeitpunkt.

Eine konsequente Schmerztherapie erfordert bei chronischen neuropathischen Schmerzen ein Setting von Therapeuten aus verschiedenen medizinischen Fach-

richtungen unter Einschluss von Psychiatern/Psychologen und Physiotherapeuten. Erst dieser Ansatz erlaubt im Sinne des bio-psycho-sozialen Ansatzes eine erfolgversprechende Therapie ohne frühzeitige Eskalation der therapeutischen Massnahmen.

Der gleichzeitige Einsatz mehrerer Pharmaka aus verschiedenen Substanzgruppen kann rational und effizient sein, ohne dass von einer Polypharmakologie geredet werden muss. So macht es Sinn, Kombinationen von Kanalblockern mit Antidepressiva einzusetzen oder Kanalblocker zusammen mit Opioiden zu verwenden. In jedem Fall müssen mögliche Interaktionen beachtet werden, die zu Wirkungsverlusten oder -steigerungen führen können.

Medikamentöse Behandlung neuropathischer Schmerzen

Ein Merkmal neuropathischer Schmerzen besteht, unabhängig von ihrer Ursache, in der Resistenz gegenüber «klassischen» Schmerzmitteln wie Paracetamol oder nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten und einer partiellen Resistenz gegen Opiode. Folglich sind Antidepressiva und Antikonvulsiva die beiden wichtigsten Medikamentenklassen, die derzeit hier angewendet werden. Die Behandlung des neuropathischen Schmerzes bleibt jedoch eine Herausforderung für den Hausarzt, weil trotz adäquater Behandlung die Linderung der Symptome bei der Mehrheit der Patienten nur partiell gelingt [11]. Einer der Gründe ist zweifellos das Nebenwirkungsprofil bestimmter Antidepressiva oder Antikonvulsiva sowie die Vorstellung, die manche Patienten von ihnen haben, die die Compliance einschränken [12].

Trotz der Bemühungen einer immer detaillierteren Beschreibung der pathophysiologischen Mechanismen und der Erforschung von Medikamenten, die eine immer feinere Modulation verschiedener Zielgruppen erlauben, ist die klinische Entwicklung dieser Verbindungen bis heute ziemlich enttäuschend geblieben.

Diese Feststellung erklärt sich durch die Vielfältigkeit und die Komplexität ihrer Wirkmechanismen sowie durch die Schwierigkeit, sie klinisch zu prüfen und mit einer spezifischen Schmerzkrankheit in Verbindung zu bringen. Ebenfalls stellt sich die Frage der Generalisierbarkeit der in klinischen Entitäten – wie der diabetischen Polyneuropathie oder der postherpetischen Neuralgie – erhaltenen Resultate im Hinblick auf neuropathische Schmerzen anderen Ursprungs. Schliesslich muss in der gesamten Behandlung die interindividuelle Variabilität des Ansprechens auf Analgetika in einer konkreten klinischen Situation bedacht werden, die unter experimentellen Bedingungen unterschätzt wird [13].

Infolgedessen gibt es nur wenige Neuigkeiten in den aktuellen amerikanischen, europäischen und kanadischen Empfehlungen [14–16].

Antidepressiva

Die Wirksamkeit der Antidepressiva und speziell der trizyklischen Antidepressiva (TAD) in der Behandlung peripherer sowie zentraler neuropathischer Schmerzen

wurde ausführlich untersucht, und ihr klinischer Gebrauch ist häufig. Diese Substanzen werden wegen ihrer analgetischen Wirkung unabhängig von ihrer stimmungssteigernden Wirkung angewendet; dennoch bieten ihre Wirkung auf die Stimmungslage und ihre sedativen Eigenschaften je nach dem klinischen Kontext zusätzliche Vorteile. Die Wirksamkeit der TAD-Therapie wurde in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen und vor kurzem durch eine Metaanalyse bestätigt (Tab. 3) [17]. Die Anwendung der Antidepressiva wird allerdings durch ihre Verträglichkeit und ihre Sicherheit eingeschränkt, vor allem bei älteren Menschen. Sedierung, Mundtrockenheit, Adaptationsstörungen und Verstopfung sind unerwünschte Wirkungen, die häufig zum Abbruch führen. Ausserdem sind TAD bei Patienten mit einem Glaukom, bei Herzrhythmusstörungen oder einer Prostatahyperplasie kontraindiziert.

Unter den TAD wurden Amitriptylin, Clomipramin und Imipramin am häufigsten untersucht und angewendet. Die wirksame Dosis variiert zwischen 25 und 125 mg pro Tag (Tab. 4). Dabei ist anzumerken, dass Imipramin den Vorteil hat, in Tropfenform vorzuliegen, was eine minutiöse Anpassung der Dosierung bei Patienten mit geringer Toleranz gegenüber unerwünschten Wirkungen ermöglicht. Wie bei der antidepressiven Wirkung kommt es auch beim Eintreten der analgetischen Wirkung zu einer gewissen Verzögerung. Schliesslich ist interessant anzumerken, dass für alle Substanzen eine Marktzulassung (AMM) als Analgetikum vorliegt, mit Ausnahme von Amitriptylin in der pharmazeutischen Spezialität Tryptizol®. Die Behandlung mit Tryptizol® kann daher durch die Basisversicherung eingeschränkt werden, die von Saroten® nicht. Die Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin sind Alternativen zu den TAD. Es besteht jedoch eine gewisse Reserve, diese Substanzen wie TAD anzuwenden, wobei insbesondere Bedenken gegenüber Duloxetin bestehen; diese Substanzen können jedoch den Vorteil haben, besser verträglich zu sein als die TAD.

Die Wirksamkeit von Venlafaxin bei der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen verschiedenen Ursprungs hat sich mit einem der der TAD vergleichbaren NNT erwiesen (Tab. 3). Nervosität und Übelkeit sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Ausserdem kann Venlafaxin im kardiovaskulären Bereich einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks herbeiführen und wirkt zudem – wie auch die TAD – arrhythmogen. Die wirksame Dosis von Venlafaxin variiert zwischen 75 und 225 mg pro Tag (Tab. 4).

Die Wirksamkeit von Duloxetin hat sich in drei kontrollierten randomisierten Studien für die diabetische Neuropathie gezeigt (Tab. 3). Die Verzögerung des Wirkungseintritts war in diesen Studien kürzer im Vergleich zu den TAD, und die Wirkungskurve unterschied sich von Placebo bereits in der ersten Behandlungswoche. Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg pro Tag, und eine Erhöhung der Dosis scheint keinen analgetischen Vorteil zu bieten (Tab. 4) [18–20].

Was die Frage der Erstattung durch die Versicherung in der Schweiz anbelangt, verfügt Venlafaxin als Analgeti-

Tabelle 3. Wirkungen und Nebenwirkungen der wichtigsten Substanzen zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes (heterogene Studien zur Pathologie [13, 89, 90]).

Substanzen	Wirksamkeit NNT	Nebenwirkungen
Trizyklische Antidepressiva	3,1 (2,7–3,7)	Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Gewichtszunahme NNH 14,7 (10,2–25,2)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	6,8 (3,4–441)	Übelkeit NNH 14,7 (10,2–25,2)
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	5,5 (3,4–14) Venlafaxin 3,1 (2,2–5,1) Duloxetin 5,2 (3,8–8,3)	Übelkeit NNH SNRI 16,0 (10,9–29,5)
Gabapentin/Pregabalin	4,7 (4,0–5,6) Gabapentin: 4,3 (3,5–5,7) Pregabalin: 3,7 (3,2–4,4)	Schläfrigkeit, Schwindel, periphere Ödeme NNH Gabapentin 26,1 (14,1–170) NNH Pregabalin 7,4 (6,0–9,5)
Carbamazepin	2,5 (CI 2,0–3,4). (Trigeminusneuralgie)	Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Unwohlsein/Schwindel, Ataxie 3,7 (CI 2,4–7,8)
Morphin	2,5 (1,9–3,4)	Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Unwohlsein/Schwindel NNH 17,1 (10–66)
Tramadol	3,9 (2,7–6,7)	Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Unwohlsein/Schwindel, Krämpfe NNH 9,0 (6–18)
Oxycodon	2,6 (1,9–4,1)	Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Unwohlsein/Schwindel NNH nicht verfügbar
Cannabinoide	NNT nicht verfügbar	Übelkeit/Erbrechen, psychomimetische Wirkungen NNH nicht verfügbar

NNT: numbers needed to treat, Anzahl der Behandlungen (mit 95%-Konfidenzintervall), um bei einem Patienten eine Verbesserung von >50% zu erreichen; NNH: numbers needed to harm, Anzahl der Behandlungen (mit 95%-Konfidenzintervall), bis ein Patient die Behandlung aufgrund unerwünschter Wirkungen beendet.

Tabelle 4. Empfehlungen für die Praxis.

	Initiale Dosis	Erhaltungsdosis	Anmerkungen
Amitriptylin	10–25 mg/Tag	25–125 mg/Tag	In einer Dosis am Abend wegen potentieller Sedierung Kontraindiziert bei Rhythmusstörungen, schwerer Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahyperplasie Saroten® hat eine Zulassung für Schmerz, Tryptizol® hat keine Zulassung für Schmerz
Venlafaxin	37,5–75 mg/Tag	75–225 mg/Tag	Bei Hochdruckpatienten nicht empfohlen
Duloxetin	30 mg/Tag	60 mg/Tag	
Gabapentin	100 mg/Tag	1800 mg/Tag	Anwendung in 3 Dosen. Beginn mit 100 mg abends wegen potentieller Sedierung Absorptionsprofil ist nicht linear, Wirkung weniger vorhersagbar als mit Pregabalin Generika verfügbar
Pregabalin	50–75 mg/Tag	150–600 mg/Tag	Wird in 2 Dosen gegeben. Beginn mit einer Dosis abends wegen potentieller Sedierung
Carbamazepin	200–400 mg/Tag	800–1000 mg/Tag	Initiale Dosis von 100 mg bei älteren Patienten Enzymatische Induktion von CYP4503A4, 2C9: CAVE Medikamentenwechselwirkungen
Tramadol	25–50 mg 3× /Tag	Individuelle Titration, Maximum 400 mg/Tag	Tramadol hat auch eine mononaminerge Aktivität: CAVE Risiko für Serotonin-Syndrom in Verbindung mit anderen serotoninen Substanzen
Morphin	Individuelle Titration	Individuelle Titration	
Lidocain 5%	1 Pflaster, 1 Applikation pro Tag	Max. 3 Pflaster pro Tag	Manchmal Allodynie
Capsaicin	Konzentration von 0,025 bis 0,075%	3–4 Applikationen pro Tag	Magistralpräparat Brennen zu Beginn der Behandlung

kum über keine Marktzulassung (AMM), während Duloxetine sie besitzt.

Serotoninwiederaufnahmehemmer sind weniger wirksam als TAD und Venlafaxin (und vielleicht als Duloxetine). Wenn es Alternativen gibt, sollten sie daher nicht als erste Wahl unter den Antidepressiva in Betracht gezogen werden [13].

Antiepileptika

Antiepileptika sind eine Alternative zu Antidepressiva. Die am häufigsten angewendeten Antiepileptika sind derzeit Gabapentin und Pregabalin, einerseits weil ihre Wirksamkeit Gegenstand zahlreicher RCT war, andererseits wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils (Tab. 3) [13]. Beide Substanzen haben ebenfalls ihre Wirksamkeit bei Schmerzen zentralen Ursprungs nach einer Verletzung des Rückenmarks bewiesen. Der prinzipielle Vorteil von Pregabalin gegenüber Gabapentin beruht auf seinen pharmakokinetischen Eigenschaften. Während Gabapentin ein nichtlineares und dosisunabhängiges Absorptionsprofil aufweist, was den Behandlungsbeginn erschwert – manche Patienten sprechen schon auf geringe Dosen an, während andere höhere Dosen benötigen –, weist Pregabalin ein lineares Absorptionsprofil und eine Bioverfügbarkeit von 90% auf, was seine Wirkung sehr vorhersagbar macht. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Gabapentin und Pregabalin sind Schläfrigkeit und Schwindelgefühle sowie Gewichtszunahme unter Pregabalin. Ausserdem beobachtet man gelegentlich Ödeme der unteren Gliedmassen, die zum Absetzen des Medikaments führen können. Beide Antiepileptika werden von den Versicherern erstattet.

Carbamazepin bleibt die Referenzbehandlung bei der Trigeminusneuralgie und bewirkt eine signifikante Verbesserung bei Dosierungen zwischen 0,6 und 1,2 g pro Tag (selten sind noch höhere Dosen bis 2,4 g möglich). Die Wirkung stellt sich sehr schnell ein [21]. Bei anderen Schmerzleiden wie der diabetischen Polyneuropathie und der postherpetischen Neuralgie ist die Wirksamkeit von Carbamazepin der von Gabapentin und Pregabalin nicht überlegen. Auch sein Verträglichkeitsprofil ist weniger gut. Zudem induziert Carbamazepin die hepatischen Cytochrome p450 der Familie 3A4 und 2C9, wodurch es zu medikamentösen Wechselwirkungen mit zahlreichen Substanzen kommen kann. Bei Patienten mit Mehrfachmedikation kann sich Carbamazepin deshalb als schwierig in der Anwendung erweisen. Oxcarbazepin ist eine Alternative, die zwar weniger wirksam als Carbamazepin, aber häufig besser verträglich ist [14]. Oxcarbazepin wirkt induzierend gegenüber CYP3A4 und hemmend gegenüber CYP2C19 und kann daher bei Patienten mit Mehrfachmedikation ebenfalls zu klinisch signifikanten medikamentösen Wechselwirkungen führen. Unter Carbamazepin und besonders unter Oxcarbazepin sollten die Natriumwerte kontrolliert werden, da häufig eine Hyponatriämie auftritt.

Neue Antiepileptika wie Lamotrigin und Topiramate haben bislang noch keine überzeugenden Ergebnisse erzielt und sollten nicht als erste Wahl in Betracht gezogen werden.

Opiode

Im klinischen Alltag stellt man häufig fest, dass Opiode nicht sehr wirksam in der Behandlung neuropathischer Schmerzen sind. Diese Beobachtungen entsprechen den pathophysiologischen Veränderungen nach einer Nervenläsion mit einer Verminderung der μ -Rezeptorexpression im Bereich des Rückenmarks oder einer Modulierung der analgetischen Opioid-Aktivität durch Cholecystokinine, einem Peptid mit pro-nozizeptiver Aktivität. Nichtsdestotrotz haben Opiode in den neuen amerikanischen und europäischen Empfehlungen einen Platz als Therapeutika der ersten Wahl bei neuropathischen Schmerzen, und ihre Wirksamkeit war Gegenstand zahlreicher RCT und Metaanalysen [14, 15]. Der NNT in der Literatur beträgt 2,5 (95% CI 1,9–3,4) (Tab. 3) [22]. Man sollte diese Zahl allerdings nuancieren, indem man erwähnt, dass bei den Patienten in diesen Studien sehr häufig Nebenwirkungen auftraten (numbers needed to harm – NNH für Übelkeit: 4,2; für Verstopfung: 4,2; für Schwindel: 7,1 und für Verwirrtheit: 6,2) und dass die Rate der aktiven Therapieabbrüche mehr als doppelt so hoch war wie bei Placebo [22]. Zudem stammen diese Zahlen aus einer Anwendung über durchschnittlich 28 Tage, und es liegen keine Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit vor. Auch wurde die Problematik der Verträglichkeit und sogar der oft chronischen Abhängigkeit bei dieser neuen Indikation nicht untersucht.

Unter den Opioiden sind bestimmte Substanzen von besonderem Interesse. Tramadol verfügt über einen doppelten Wirkmechanismus. Während der Metabolit (M1) für die opioide Wirkung verantwortlich ist, wirkt die Muttersubstanz monoaminerg und verstärkt, wie die Antidepressiva, die absteigenden Inhibitionssysteme, welche die Schmerzüberleitung regulieren [23]. Tapentadol ist ebenfalls ein Analgetikum mit einem doppelten Wirkmechanismus, im Wesentlichen ein Opioidagonist und ein Noradrenalinwiederaufnahmehemmer. Diese Besonderheit sowie Tierversuche weisen auf eine Wirksamkeit beim neuropathischen Schmerz hin. Allerdings wurde Tapentadol noch nicht beim Menschen getestet, ausser bei akuten postoperativen Schmerzen, Schmerzen in Verbindung mit Arthrose oder bei Lumbalgien. Angesichts der schwachen opioiden Wirkung sollten sich auch die Nebenwirkungen in Grenzen halten [24, 25].

Wegen seiner antagonistischen Wirkung gegenüber dem NMDA-Rezeptor, dem wichtigsten an der Verstärkung des Schmerzsignals beteiligten Rezeptor, ist Methadon ebenfalls eine interessante Substanz bei unerträglichen neuropathischen Schmerzen. Trotz dieses theoretischen Interesses sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Methadon lückenhaft. Ausserdem führen die Schwierigkeit der Dosisanpassung zu Beginn der Behandlung und einige seiner unerwünschten Nebenwirkungen (insbesondere die Verlängerung des QT-Intervalls) dazu, dass Methadon in den aktuellen Richtlinien nur vierte Wahl darstellt. Zusätzlich hat Methadon bei bestimmten Patienten die negative Konnotation einer Substitutionsbehandlung.

Schliesslich hat sich die Wirksamkeit von Oxycodon bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie in zwei RCT erwiesen. Die Frage, ob Oxycodon einen speziellen

Vorteil beim neuropathischen Schmerz besitzt und ob dies pharmakokinetisch oder pharmakodynamisch begründet werden kann, wird derzeit in der Literatur diskutiert [26]. Dabei ist anzumerken, dass dieses Opioid in Kombination mit Naloxon verfügbar ist, wodurch die Obstipation in Grenzen gehalten werden kann.

Es gibt kein Schema oder eine Standarddosierung für den Beginn einer Opioidbehandlung. Man strebt eine wirksame Minimaldosis an und versucht, unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit und Obstipation zu vermeiden. Der Aspekt der Schläfrigkeit muss ebenfalls bedacht werden, wenn mitunter höhere Dosen erforderlich sind. Unter den klassischen Analgetika, die für intensive und langfristige Schmerzen indiziert sind, stellt sich die Frage der Erstattung für die Opiode nicht.

Cannabinoide

Cannabinoide sind derzeit in der Schweiz nicht registriert. Die potentielle Rolle der Cannabinoide in der Behandlung neuropathischer Schmerzen hat ein reges Interesse hervorgerufen, obwohl trotz vielversprechender Ergebnisse bei Tieren die klinische Wirkung der Cannabinoide kontrovers bleibt. Man schreibt ihnen in den wenigen zur Verfügung stehenden Studien eine analgetische Wirkung vergleichbar mit einem schwachen Opioid zu, vor allem bei Schmerzen oder Schlafstörungen in Verbindung mit Multipler Sklerose [27–30]. Der schwache analgetische Effekt steht sehr häufigen Nebenwirkungen gegenüber – hauptsächlich gastrointestinalen und psychomimetischen –, die in vielen Fällen zum Absetzen des Medikaments führen. Ausserdem ist das potentielle Risiko für eine Psychose bei der Langzeitanwendung beunruhigend. Folglich werden Cannabinoide aufgrund dieses wenig günstigen Risiko/Nutzen-Profiles erst als vierte Behandlungslinie in den verschiedenen Leitlinien in Betracht gezogen.

Topische Therapien

Neben den systemischen Behandlungsmöglichkeiten wurde auch eine gewisse Anzahl topischer Therapien untersucht. Topische Therapien sind vor allem indiziert, wenn Überempfindlichkeitsercheinungen wie eine Allodynie im Vordergrund stehen. Ausserdem garantiert die schwach ausgeprägte systemische Passage analgetischer Substanzen bei topischer Anwendung ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Zur topischen Behandlung wird am häufigsten Lidocain als Pflaster oder als Gel angewendet. Die Nebenwirkungen von topischem Lidocain (in Form von 5%-Pflastern oder als -Gel) beschränken sich auf eine milde Hautreaktion (Blässe, Rötung oder lokale Ödeme). Systemische Nebenwirkungen sind selten und können bei Überdosierung oder einer Leberinsuffizienz auftreten. Ebenfalls zu beobachten sind Nebenwirkungen, die das Zentralnervensystem betreffen, wie Unwohlsein, Schwindel, Krämpfe, oder sich auf das Herz-Kreislauf-System beziehen, wie Bradykardie oder Hypotension [31].

Angesichts dieses Sicherheitsprofils zählen die Autoren der neuen amerikanischen und europäischen Empfehlungen 5%-iges Lidocain als Pflaster oder Gel in maximalen Dosierungen von drei Pflastern in 12 Stunden

oder vier Pflastern in 18 Stunden zu den Therapien der ersten Wahl bei peripheren lokalisierten neuropathischen Schmerzen, mit eingeschränkter Indikation bei Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse I und schwerer hepatischer Insuffizienz.

Capsaicin wird gelegentlich klinisch wie ein Analgetikum angewendet, vor allem bei Patienten, die an postherpetischer Neuralgie leiden. Es wird aber paradoxerweise auch in der Forschung als Schmerzrezeptor in experimentellen Modellen eingesetzt.

Capsaicin ist der Bestandteil des Cayennepfeffers, der ihm seinen scharfen Geschmack verleiht. Bei der Anlagerung an den Vanilloid-Rezeptor verursacht es eine anfängliche neuronale Reizung, die sich als stechendes und brennendes Gefühl und eine Vasodilatation der Haut bemerkbar macht, die der Substanz P zugeschrieben wird, einem Neuromediator, der von den stimulierten Nervenfasern freigesetzt wird. Diese Reaktion ist die Basis seiner Anwendung zur Schmerzrezeugung unter experimentellen Bedingungen. Im Anschluss an diese anfängliche Stimulierung beobachtet man eine refraktäre Periode, und die Sensibilisierung der Nervenfasern reduziert sich nach wiederholter Anwendung bis hin zu einer dauerhaften Desensibilisierung aufgrund einer Depletion der Substanz P. Diese Desensibilisierung ist die Grundlage der analgetischen Wirkung.

Capsaicin wird in Crèmes in Konzentrationen von 0,025% und 0,075% 3- bis 4-mal täglich zur Behandlung der postherpetischen Neuralgie und diabetischer Neuropathien angewendet, aber auch zur Behandlung von Juckreiz. Es ist als Magistralpräparat verfügbar. Eine neue Pflasterform enthält 8% Capsaicin, was eine verlängerte Wirkung bis zu drei Monaten ermöglicht; die Applikation unter medizinischer Überwachung wird derzeit untersucht, wobei bereits positive Resultate bei der postherpetischen Neuralgie und der Polyneuropathie in Verbindung mit HIV erzielt wurden. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehört ein anfänglicher Schmerz an der Applikationsstelle. Systemische Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Bezüglich der klinischen Wirkung zeigte eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien, die mit einem kleinen Kollektiv von 650 Patienten durchgeführt wurde, einen relativ moderaten bis schwachen Nutzen bei der Anwendung von 0,075% Capsaicin über acht Wochen (RR 1,4; 95% CI 1,2–1,7) im Vergleich zu Placebo. Die NNT für das Erreichen einer 50%-igen Schmerzreduzierung beträgt 5,7 (95% CI 4,0–10). Lokale und anfängliche Nebenwirkungen treten unter Capsaicin häufig auf (54% der Patienten unter Capsaicin im Vergleich zu 15% der Patienten unter Placebo) und führten bei 13% der Patienten zum Abbruch der Behandlung (3% in der Placebo-Gruppe) [32]. Trotz der moderaten bis schwachen Wirkung kann die Anwendung von Capsaicin auf individueller Basis auch sinnvoll sein.

Kombinationen

Die Kombination von Analgetika mit verschiedenen Wirkmechanismen bei der Suche nach einer additiven bis synergistischen Wirkung ist ein rationales Mittel, eine bessere Wirksamkeit bei Begrenzung der Nebenwirkungen zu erreichen. Diese Strategie wird klinisch

oft angewendet, und bestimmte Kombinationen sind Gegenstand randomisierter kontrollierter Studien.

So wurde mit der Kombination aus Morphin (60 mg) und Gabapentin (1200 mg) ein signifikanter Unterschied im täglichen Schmerzniveau im Vergleich zu Morphin allein (120 mg) oder Gabapentin allein (3200 mg) bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie oder postherpetischer Neuralgie nachgewiesen. Ausserdem wurde ein positiver Effekt auf die Lebensqualität der Patienten unter der Kombination beobachtet, als wichtigste Nebenwirkungen wurden Verstopfung, Sedierung und Mundtrockenheit genannt [33].

Die positiven Ergebnisse wurden durch Zufügung von Oxycodon zur Standardbehandlung mit Gabapentin bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie [34] sowie mit Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen verschiedenen Ursprungs ebenfalls erzielt [35]. Die Wirkung der Kombinationstherapie war besser als die der Einzelsubstanzen bezüglich verschiedener Schmerz Aspekte sowie bezüglich der Lebensqualität. Dabei ist anzumerken, dass es sich bei der Studie zu Oxycodon/Pregabalin um eine offene Studie handelte.

Kürzlich wurde die Kombination von Nortriptylin und Gabapentin bis zur maximal verträglichen Dosis (50 mg pro Tag im Durchschnitt für Nortriptylin und 2000 mg täglich für Gabapentin) bei diabetischen Patienten und bei Patienten mit postherpetischen Neuralgien untersucht. Auch hier zeigte sich die Kombination zur Linderung der durchschnittlichen täglichen Schmerzen bei maximal verträglichen Dosen überlegen, allerdings auf Kosten von Mundtrockenheit, die unter Nortriptylin allein ebenso gefunden wurde [36].

Zu vermeidende Medikamentenwechselwirkungen

Pharmakokinetisch betrachtet werden TAD und folglich auch Venlafaxin und Duloxetin im Wesentlichen über die Cytochrome P450 in der Leber abgebaut und können somit mit verschiedenen Inhibitoren oder Induktoren interagieren. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die Blutkonzentrationen der verschiedenen Substanzen sowie ihre klinischen Auswirkungen können nur schwer verallgemeinert werden, wobei die Frage nach einer pharmakokinetischen Wechselwirkung bei jeder Modifizierung der Behandlung und bei Nebenwirkungen gestellt werden muss. Unter den Antiepileptika können Carbamazepin und Oxcarbazepin, die beide Induktoren des CYP 450 sind, bei Patienten mit Mehrfachmedikation klinisch signifikante Wechselwirkungen verursachen. Die Biotransformation von Tramadol in seinen Metaboliten M1 (Opioid) wird durch CYP2D6 beeinflusst. Die Hemmung dieses Pfades durch bestimmte Substanzen (z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) kann das Profil der Substanz verändern, so dass sie mehr monoaminerg und weniger opioid wirkt.

Pharmakodynamisch betrachtet ist die Kombination von Tramadol mit einem Antidepressivum sowie die Kombination zweier Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen aufgrund des erhöhten Risikos eines Serotoninsyndroms zu vermeiden.

Chirurgische und interventionelle Neuromodulation

Da bei weniger als der Hälfte der betroffenen Patienten eine wirksame Schmerzlinderung durch Medikamente allein erreicht werden kann, fassen wir in diesem Kapitel einige chirurgische und interventionelle Eingriffe zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zusammen, welche in spezialisierten Zentren durchgeführt werden können.

Die interventionelle Schmerztherapie zielt auf die neuronalen Strukturen, welche vermutlich für die Entstehung der Schmerzen verantwortlich sind. Sie kann aus einer reversiblen Blockade mit Lokalanästhetika, aus einer Ablation neuronaler Strukturen durch die Anwendung von Radiofrequenzstrom oder neurolytischen Substanzen oder aber in sogenannter Neuromodulation (z.B. Rückenmarkstimulation) bestehen. Eine weitere Methode der interventionellen Schmerztherapie ist die direkte Applikation eines Medikaments an seiner Zielstruktur (wie z.B. bei der neuraxialen Injektion), um die systemischen Nebenwirkungen zu minimieren und die Therapie zu optimieren. Interventionen dieser Art können entweder zu diagnostischen oder zu therapeutischen Zwecken durchgeführt werden [37].

Interventionelle Therapien werden oft erst in Erwägung gezogen, wenn eine konservative Therapie versagt und/oder die angewendeten Medikamente unerträgliche Nebenwirkungen erzeugen. Schmerzlindernde Interventionen sollten als ergänzende Massnahmen zu einer konservativen Behandlung betrachtet werden. Eine interventionelle Therapie kann z.B. eine wirksame Analgesie herbeiführen, wodurch der Patient erst an einer Physiotherapie teilnehmen kann. In drei klinischen Situationen ist es ratsam, ohne langen Verzug den Patienten an ein spezialisiertes Zentrum zuzuweisen, wo multimodale Behandlungsansätze zur Verfügung stehen, und zwar: 1. Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in eine Extremität; 2. Schmerzen, die auf das Versorgungsgebiet eines peripheren Nervs begrenzt sind und 3. Schmerzsyndrome mit vermuteter sympathischer Komponente.

Die Wirksamkeit der interventionellen Therapie gegen chronische neuropathische Schmerzen wird durch die bislang vorhandenen wissenschaftlichen Daten nur schlecht belegt. Diese Situation erklärt sich durch 1. die Inhomogenität der Patientengruppen in den veröffentlichten Studien, welche wiederum eine Folge der unklaren diagnostischen Kriterien für neuropathische Schmerzen ist; 2. die ethischen Probleme mit einer Placeboinjektion als Kontrolle oder als ungeblinderter Prozedur im Vergleich zum systemisch verabreichten Medikament; 3. die Lernkurve aller neu eingeführten Interventionen und 4. die beschränkten Patientenzahlen, da nur diejenigen Patienten in Studien eingeschlossen werden, bei denen die Pharmakotherapie versagt hat. In den meisten Studien wird eine 50%-Reduktion der Schmerz-Scores weiterhin als massgebendes Kriterium für eine erfolgreiche Therapie gewertet, wobei bekanntlich viele Patienten mit weniger als einer 50%-Reduktion der Schmerzen über objektiv messbare befriedigende Resultate berichten [8].

Neuromodulation

Unter diesem Begriff werden diejenigen nichtdestruktiven neurochirurgischen Eingriffe verstanden, deren Ziel es ist, die Funktion des Nervensystems, nicht aber seine Struktur zu verändern. Solche Eingriffe können mehr oder weniger invasiv sein, doch kann die Stimulation fein abgestimmt und wenn notwendig auch ausgeschaltet werden (Adaptibilität, Reversibilität) [38].

Rückenmarkstimulation

Bei der Rückenmarkstimulation (*spinal cord stimulation*, SCS) wird eine Stimulationselektrode in den dorsalen Epiduralraum eingelegt und an einen subkutan implantierten Impulsgenerator verbunden. Diese Methode wird am häufigsten bei Patienten mit dem sog. *failed back surgery syndrome* (für eine Übersicht, siehe [39]; im deutschsprachigen Raum heisst diese Entität oft «Post-Diskotomie-Syndrom» u.dgl.) und bei CRPS Typ I durchgeführt. Für die beiden genannten Indikationen ist die Wirksamkeit der Rückenmarkstimulation wissenschaftlich am besten belegt, mit Erfolgsraten meistens im Bereich von 50 bis 70% für chronische Rücken- und Beinschmerzen sowie CRPS [38, 40, 41]. Die Anwendung der Methode im Rahmen von Fallserien bei weiteren neuropathischen Schmerzen, bei CRPS II, peripheren Nervenverletzungen, diabetischer Polyneuropathie, postherpetischer Neuropathie, Armplexusverletzungen und Schmerzen nach Amputationen (Phantomschmerzen) wurde z.T. positiv beurteilt [38].

Bei der Rückenmarkstimulation wird ein kontinuierlicher elektrischer Strom über die implantierte Elektrode in das Rückenmark geleitet. Die strominduzierte Aktivierung afferenter Bahnen im Rückenmark erzeugt eine Parästhesie, welche die Schmerzen im betroffenen Körperareal unterdrückt oder maskiert.

Tiefe Hirnstimulation

Bei der tiefen Hirnstimulation (*deep brain stimulation*, DBS) wird eine Stimulationselektrode in tiefen Hirnstrukturen des Gehirns wie dem Thalamus oder der periaquäduktalen grauen Substanz (PAG) implantiert. Durch moderne Operationstechniken wird die Wirksamkeit solcher Methoden optimiert und gleichzeitig das Risiko einer schwerwiegenden Komplikation (Hirnblutung) auf ca. 1% oder weniger beschränkt. Die tiefe Hirnstimulation wird seit drei Jahrzehnten zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Die vorliegenden Studien sind jedoch klein und überwiegend unkontrolliert. Sie berichten Erfolgsraten bei sonst therapierefraktären Schmerzen wie z.B. Phantomschmerzen oder Anaesthesia dolorosa, die zwischen 20 und 70% variieren [42]. Seit 2001 wird in wenigen Zentren die tiefe Hirnstimulation im Hypothalamus zur Behandlung von therapierefraktären Cluster-Kopfschmerzen durchgeführt. In einer aktuellen randomisierten Doppelblindstudie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Stimulation und Placebo (Sham-Stimulation) beobachtet, wobei 6 von 11 Patienten in der offenen Phase eine langfristige Schmerzlinderung durch die Stimulation erlebten [43]. Die Anwendbarkeit dieser

Methode wird durch das Risiko schwerer neurologischer Komplikationen eingeschränkt.

Motor-Cortex-Stimulation

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass eine elektrische Stimulation der motorischen Hirnrinde analgetisch wirken kann, auch wenn diese Tatsache paradox erscheint. Bei der chirurgischen Methode werden plattenförmige Stimulationselektroden auf der kortikalen Hirnoberfläche in entweder epi- oder subduraler Lage implantiert. In einer Metaanalyse von 244 Publikationen [43] wurde eine mittlere Erfolgsrate von 55% dokumentiert. Im Einzelnen lag die Erfolgsrate bei 54% bei Patienten mit Schmerzen zentralnervösen Ursprungs sowie 68% bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen im Trigeminalbereich. 12% der operierten Patienten erlitten isolierte epileptische Anfälle.

Nichtinvasive Stimulationstechniken

Eine nichtinvasive Methode der Neuromodulation stellt die sog. wiederholte transkranielle magnetische Stimulation (*repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) dar, welche mit einem externen magnetischen Stimulator durchgeführt wird. Es besteht eine günstige kurz andauernde geringe Wirkung bei «post-stroke pain» [38].

Neuraxiale Medikamenteninjektionen

Epidurale Injektionen

Epidurale Steroidinjektionen werden zur Behandlung von Schmerzen spinalen Ursprungs mit Wurzelreizsymptomatik oder bei Spinalkanalstenose durchgeführt. Ältere randomisierte kontrollierte Vergleichsstudien epiduraler Injektionen von Lokalanästhetika kombiniert mit Steroiden oder Kochsalzlösung bei Rückenschmerzsyndromen lieferten Hinweise auf eine bessere Schmerzlinderung mit Steroiden, aber nur in Bezug auf die ausstrahlende Schmerzkomponente und nicht auf die damit vergesellschafteten Rückenschmerzen [45].

Therapeutische oder diagnostische Interventionen wie Facettengelenkinjektionen, Blockaden des Iliosakralgelenks und die Provokationsdiskographie können je nach Patientenanamnese, Untersuchungsbefunden und Röntgenbefunden zur Anwendung kommen. Bei den meisten Studien wird der Schmerz nicht explizit definiert, was die zum Teil widersprüchlichen Daten erklären könnte. Durch eine verbesserte präinterventionelle Diagnostik sollten wirksamere, spezifischere, auf den Schmerzmechanismus besser zugeschnittene Behandlungen gefunden werden [46].

Intrathekale Medikamentenpumpen

Die Anwendung von Pumpen zur intrathekalen Verabreichung von Medikamenten in der Behandlung chronischer (nicht nur neuropathischer) Schmerzen ist in ihrer Wirksamkeit bisher nur durch Beobachtungsstudien und Fallserien belegt [47]. Die häufigsten Indikationen sind therapierefraktäre Rücken- oder Beinschmerzen ohne chirurgisch behandelbare anatomische

Ursache (d.h. Diskushernien, Spinalkanalstenose oder das sog. Failed-back-Syndrom). Sprechen die Schmerzen auf orale oder transdermale Opioide an, jedoch erst bei nichttolerierbaren Dosen, stellt eine intrathekale Pumpe eine sinnvolle Behandlungsoption dar. Die unmittelbare Verabreichung des Medikaments in den Liquor cerebrospinalis erlaubt sehr niedrige Dosierungen einzusetzen, so dass die Schmerzen gelindert werden können, ohne den Patienten zu sedieren.

Opioide sind die Medikamente, die weitaus am häufigsten über solche Pumpen verabreicht werden, wobei Lokalanästhetika, Clonidin und Baclofen (eventuell in Kombination) weitere Optionen darstellen. Wenn das Medikament im Pumpenreservoir verbraucht ist, muss die Pumpe mit einer transkutanen Injektion nachgefüllt werden. Unter den möglichen Pumpenkomplikationen sind Infekte im System mit resultierender Meningitis, mechanische Pumpendysfunktion, Verlagerung, Bruch oder Obstruktion des intrathekalen Katheters zu berücksichtigen. Diese Probleme führen zu einer plötzlichen Unterdosierung mit erneut auftretenden Schmerzen und u.U. Entzugerscheinungen. Solche Ereignisse erfordern eine unverzügliche erneute Zuweisung an den Operateur, um die korrekte Funktion der Pumpe notfalls durch Operation wiederherzustellen.

Die chronische Verabreichung von Morphin über eine intrathekale Pumpe ist auch mit dem Risiko einer Granulombildung an der Katheterspitze belastet [48]. Es handelt sich dabei um ein seltenes Ereignis unbekannter Ursache. Solche Granulome können die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen und unter Umständen eine Kompression der angrenzenden neuronalen Strukturen (Wurzelreizung bis hin zu Paresen und Paraplegie) zur Folge haben. Solche Komplikationen erfordern eine chirurgische Behandlung.

Ziconotid ist ein von einer Meeresschnecke hergeleitetes Neurotoxin, das den Kalziumkanal blockiert. Die intrathekale Verabreichung von Ziconotid ist in der Schweiz für die Behandlung therapierefraktärer neuropathischer Schmerzen zugelassen, sofern die Anwendung von systemischen Medikamenten, intrathekalen Opioiden, oder Lokalanästhetika sich als unwirksam erwiesen oder zu unannehmbaren Nebenwirkungen geführt hat. Die wenigen bisher publizierten einschlägigen Studien belegen eine relativ schwache analgetische Wirkung sowie häufige zentralnervöse Nebenwirkungen (Ataxie, Schwindel, Verwirrung, Halluzinationen). In einer randomisierten Doppelblindstudie [49] bewirkte intrathekales Ziconotid eine mittlere Reduktion der Visual-Analog-Pain-Scores um 14,7%, im Vergleich mit einer mittleren Reduktion um 7,2% durch Placebobehandlung.

Nervenblockaden

Die Blockade eines peripheren Nerven bei einem Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen kann mehreren Zwecken dienen. 1. Diagnostisch: Die vorübergehende Schmerzlinderung zeigt, dass der blockierte Nerv an der Entstehung der Schmerzen beteiligt ist. 2. Therapeutisch: Bei chronischen neuropathischen Schmerzen kann manchmal die durch Nervenblockaden mit Lokalanästhetika erzeugte Schmerzlinderung die spezifische Wirkung der örtlichen Blockade über-

dauern [50]. Auch dann, wenn die Schmerzlinderung nicht lange dauert, kann die Blockade nützlich sein, indem sie den Schmerzentscheidungsmechanismus verstehen hilft, den Patienten beruhigt, eine bessere psychische Bewältigung der schmerzhaften Störung erlaubt oder z.B. eine Physiotherapie bei einem CRPS-Patienten ermöglicht, dessen betroffenes Körperglied durch die Blockade schmerzfrei und entspannt wird. Der Zielpunkt der Injektion kann ein Triggerpunkt oder ein schmerzhaftes Neurom sein oder aber entlang dem Verlauf des betroffenen Nerven liegen.

Sympathikusblockaden

Die Beteiligung des sympathischen Nervensystems bei vielen chronischen Schmerzstörungen wird allgemein angenommen. Der Sympathikus kann entweder zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken blockiert werden. Der Eingriff wird an den lokalisationspezifischen sympathischen Ganglien (das Ganglion stellatum und das oberste Thorakalganglion bei Schmerzen des Kopfes, des Halses und der oberen Extremität; die Ganglia splanchnicum, hypogastricum und impar bei viszeralen Schmerzen; die lumbalen Ganglien bei Schmerzen der unteren Extremitäten) durchgeführt, entweder mit einer Injektion von Lokalanästhetika oder, für einen länger dauernden Effekt, mit neurolytischer oder Radiofrequenzdenervation. Bei Letzterer besteht das Risiko eines Postdenervationsschmerzes. Neuraxiale Methoden sollen gleichzeitig sowohl den Sympathikus als auch die somatischen Afferenzen blockieren.

Spezielle neurochirurgische Methoden

Die heute am häufigsten zur Behandlung neuropathischer Schmerzen angewendeten neurochirurgischen Methoden gehören in die Kategorie «Neuromodulation» und werden weiter oben beschrieben. Gelegentlich können auch andere Methoden nützlich sein, bei denen neuronales Gewebe zur Schmerzlinderung vorsätzlich zerstört (lädiert) wird. Dies ist der Fall z.B. bei der perkutanen läsionellen Behandlung der idiopathischen Trigeminusneuralgie, worauf weiter unten eingegangen wird. Ansonsten gibt es nur wenige läsionelle Operationsarten, die heute überhaupt noch zur Linderung therapierefraktärer Schmerzen durchgeführt werden, da die läsionellen Operationen seit den 1980er Jahren weitgehend durch die weniger riskanten modulierenden Stimulationstechniken ersetzt wurden.

Die DREZ-Operation

Hierbei handelt es sich um eine Operation am Rückenmark, bei der das neuronale Gewebe der dorsalen Wurzeintrittszone (*dorsal root entry zone*, DREZ) mikrochirurgisch zerstört wird, um eine Schmerzlinderung ohne Verlust von taktiler oder propriozeptiver Sensibilität herbeizuführen. Die Höhe der Operation (zervikal, thorakal oder lumbal) entspricht der segmentalen Höhe des zu behandelnden schmerzenden Körperareals. Die häufigsten Indikationen sind therapierefraktäre Schmerzen nach traumatischen Verletzungen des Arm-

Tabelle 5. «Yellow flags»: Warnzeichen, die zu Alarmsignalen werden können.

Yellow flags sind psychosoziale Faktoren, die auf ein erhöhtes Risiko hinweisen, dass sich ein Dauerschmerz und eine Beeinträchtigung entwickeln. Dies sind im Einzelnen:

- Emotionale Störungen wie Depression, Angst und gesteigerte körperliche Empfindsamkeit, Stress, Tendenz zu depressiver Verstimmung und sozialer Rückzug
- Unangemessene Einstellungen und Vorstellungen bezüglich der Rückenschmerzen, wie z.B. der Gedanke, dass der Schmerz eine Gefahr darstelle oder dass er zu einer schweren Behinderung führe, oder auch die Erwartungshaltung, dass Lösungen eher in der passiven Behandlung liegen als im persönlichen Engagement
- Unangemessenes Schmerzverhalten, speziell eine angstbedingte Vermeidung oder Reduzierung von Aktivität
- Probleme in Verbindung mit Arbeit (z.B. berufliche Unzufriedenheit oder ein feindliches Arbeitsumfeld) oder Probleme im Zusammenhang mit einer Invaliditätsrente.

plexus, der Wirbelsäule oder der peripheren Nerven, besonders dann, wenn eine nichtdestruktive Operation (Rückenmarkstimulation) bereits ohne Erfolg durchgeführt wurde. Die DREZ-Operation ist komplex und nur in sehr erfahrenen Händen therapeutisch (>50% Schmerzlinderung) bei ca. 5% neurologischen Komplikationen [51].

Perkutane spinale Cordotomie

Die perkutane Cordotomie ist eine neurochirurgische Methode unter Lokalanästhesie, die insbesondere bei Patienten mit malignombedingten Schmerzen erfolgreich angewendet wurde. Eine Cordotomie-Elektrode wird perkutan über eine spinale Punktion in den schmerzleitenden Tractus spinothalamicus eingeführt. Die neuronale Bahn wird mit einem applizierten Radiofrequenzstrom lokal zerstört. Es resultiert in der überwiegenden Mehrheit der Fälle (95%) eine befriedigende Hypalgesie ohne Hypästhesie. Aber häufig kommt es zu neurologischen Komplikationen wie Paresen, Ataxien, Blasen-/Darmstörungen, Dysästhesien, Horner-Syndrom [52].

Dorsale Rhizotomie oder dorsale Ganglionektomie

Bei Schmerzen monoradikulären Ursprungs, z.B. bei einem persistierenden, therapierefraktären postkompressiven Reizsyndrom einer einzelnen lumbalen Nervenwurzel nach Entfernung einer Diskushernie, kann eine dorsale Rhizotomie oder dorsale Ganglionektomie am betroffenen Segment die Schmerzen lindern. Die Erfolgsraten betragen bis zu 59% für die Ganglionektomie [53]. Es handelt sich um eine technisch anspruchsvolle, offene mikroneurochirurgische Operation. Ihre schwerste Komplikation (Dysästhesie im denervierten Bereich) ist sehr häufig [53], jedoch vorübergehend. Seit Ende der 1990er Jahre wird die überwiegende Mehrheit der Patienten, die für solche Operationen qualifizierten, mit einer Rückenmarkstimulation behandelt.

Psychologische Aspekte bei der Behandlung chronischer Schmerzen

Psychologische und soziale Faktoren wurden seit der Entwicklung des psychosozialen Modells des Schmerzes zu einem Objekt zunehmender Aufmerksamkeit im Bereich von Gesundheit und Krankheit. In diesem Modell kann die Schmerzempfindung beim Übergang von der akuten Phase in die Chronifizierung psychologischen und sozialen Variablen den Weg bahnen, die entscheidend für die Funktionsfähigkeit des Betroffenen, aber auch für dessen Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des Subjektes sind, sich in seiner Aktivität und seinem Umfeld zu engagieren. Die Interpretation und das Verständnis der Symptome durch das Individuum moduliert die Schmerzerfahrung, ob neuropathischen oder nozizeptiven Ursprungs. Diese Erfahrung kann mit emotionalen Reaktionen wie Angst, Hilflosigkeit oder Depressionen einhergehen und führt zu Schmerzverhalten. Letzteres beeinflusst wiederum die Aktivitäten und das Engagement des Betroffenen in der privaten, sozialen und beruflichen Sphäre. Das soziale Umfeld des Betroffenen kann die Ausprägung der Symptome und deren Folgeerscheinungen zulassen oder nicht, sie verstärken oder nicht.

Welche Faktoren müssen identifiziert werden?

Obwohl bei der Erforschung von Prädiktoren für die Chronifizierung von Schmerzen zahlreiche psychologische und soziale Faktoren identifiziert wurden, hat sich ihr prognostischer Wert als schwach erwiesen – dies verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit einer multidimensionalen Perspektive, wenn es sich um den Übergang in die Chronifizierung oder die Entwicklung eines Handicaps in Verbindung mit der Persistenz der Schmerzen handelt [54].

Aus dieser Perspektive griff man auf die Arbeitsergebnisse zurück, die in die Entwicklung von *yellow flags* im Bereich der Rückenschmerzen mündeten (Tab. 5) [55]. Diese Risikoindikatoren sind umgruppierte psychologische und soziale Faktoren, deren Auftreten Warnzeichen darstellen bezüglich der Entwicklung oder Installierung des Schmerzes einerseits und eines potentiellen Hindernisses der Wiederherstellung der Gesundheit andererseits. Die *yellow flags* wurden im spezifischen Kontext mit Lumbalgien identifiziert. Sie verdeutlichen aber den allgemeinen Stellenwert emotionaler und kognitiver Bereiche (z.B. Angst, Depression, Hilflosigkeit, Katastrophendenken) im Phänomen Schmerz sowie das Verhalten des Individuums (z.B. Vermeidung von Aktivitäten, sozialer Rückzug) und die Anpassung dieser Reaktionen im weiteren Umfeld (z.B. beruflich, versicherungstechnisch).

Diese Faktoren können die Vulnerabilität, die Veränderung oder Aufrechterhaltung der Symptomatik betreffen und eine Rolle als Determinante des Leidens spielen. Die Bedeutung, die dem Vorhandensein des einen oder anderen Faktors zugemessen wird, ist sicherlich relativ. Beobachtet man aber eine Kombination dieser Faktoren, können die Warnzeichen zu einem Alarmsignal für das Risiko einer Chronifizierung des Schmerzes werden. Unter den psychologischen Faktoren nehmen

Stimmungsstörungen, und speziell Ängste und Depressionen, einen wichtigen Platz ein. Die Depression stellt den häufigsten Faktor in Verbindung mit chronischem Schmerzleiden dar, unabhängig von dessen Ursprung [56–58]. Ihre Prävalenz variiert entsprechend der Rekrutierung der Studienteilnehmer und der Instrumente zur Evaluierung, aber sie erreicht – oder übertrifft – 50% in vielen grossen klinischen Studien [59, 60]. Diese Assoziation kommt häufiger bei Frauen vor und auch bei älteren Menschen [61]. Bei Letzteren sind die Zuordnungen des Unwohlseins zu einem organischen Problem hochprävalent. Somatische Leiden, darunter vorwiegend Schmerzleiden, führen zu Problemen einer Identifizierung depressiver Zustände bei älteren Menschen allgemein und bei denen mit chronischen Schmerzen im Speziellen. Die Natur und die Richtung der Verbindung zwischen Schmerz und Depression bleiben ein kontroverses Thema. Während für die einen die Depression dem Schmerz vorangeht und dabei den prinzipiell verursachenden Faktor darstellt, ist die Depression für die anderen eine Konsequenz des chronischen Schmerzes.

Angesichts der divergierenden Meinungen erscheint es vernünftig, eine eher pragmatische als eine dogmatische Haltung bei der Untersuchung des Kontextes und der Schmerzentwicklung einzunehmen, um einen potentiell depressiven Zustand zu identifizieren und die Behandlung einzuleiten. Diese Identifikation erfolgt jedoch nicht als solche; tatsächlich nimmt die Depression bei diesen Patienten häufig atypische Formen an, wobei Reizbarkeit und neurovegetative Symptome viel manifeste sind als Stimmungsstörungen [63]. In diesen Fällen wird die depressive Komponente der Symptomatik häufig unterschätzt, denn Störungen des Schlafs oder der Libido, Asthenie und der Rückzug von persönlichen und sozialen Interessen werden vom Patienten systematisch dem Syndrom des chronischen Schmerzes zugeschrieben. Allerdings leiden noch lange nicht alle chronischen Schmerzpatienten, die Stimmungsstörungen unterworfen sind, an einer klinisch nachweisbaren Depression. Diese Patienten können verschiedene Grade emotionaler Not wegen der Schmerzen und ihrer Auswirkungen im täglichen Leben erleiden ohne Gefühle der Selbsttherabsetzung und der Einbusse der Selbstachtung, die zum Teil charakteristisch für die Depression sind [64].

Das bekannte Korrelat der psychologischen Vulnerabilität, das Katastrophendenken, ist charakterisiert durch eine pessimistische Haltung gegenüber sich selbst, gegenüber anderen und gegenüber der Zukunft. Diese kann Gefühle der Ohnmacht bezüglich der Fähigkeit hervorrufen, sich dem realen Leben zu stellen. Es kann zur Furcht vor einer neuen plötzlichen Schmerzepisode führen, Angst vor Bewegung hervorrufen und Vermeidungsverhalten verstärken. Die Vermeidung von Aktivität in Verbindung mit Angst (Angstvermeidung) ist Gegenstand besonderer Beachtung bei der Schmerzproblematik und ihrer Chronifizierung. Die Angst vor dem Schmerz kann eine grössere Beeinträchtigung darstellen als der Schmerz selbst. Sie ist einer der stärksten Prädiktoren sowohl für den körperlichen Zustand als auch für die subjektive Wahrnehmung der Beeinträchti-

gung. Das Vermeidungsverhalten und das Handicap einerseits sowie das Katastrophendenken und die Erhöhung der Schmerzausprägung andererseits treten meist gemeinsam auf, was nochmals die klinische Wichtigkeit dieser beiden Variablen unterstreicht. Ausserdem stellen Katastrophengedanken bezüglich der Schmerzen Hindernisse bei der Entwicklung und Anwendung wirksamer Strategien dar, dem Schmerz zu begegnen. Diese Strategien bilden eine Palette sich ständig verändernder Anstrengungen auf kognitiver und Verhaltensebene, die darauf abzielen, externe Anforderungen und interne Überlegungen wie Übertreibungen oder die Erschöpfung der Ressourcen des Individuums zu meistern [65]. Dabei geht es sowohl um eine Re-Interpretation des Schmerzempfindens als auch um das Praktizieren von Entspannungstechniken oder Sport, oder um die Inanspruchnahme von Hilfe, die das Umfeld im weiteren Sinne bieten kann. Letztendlich beeinflussen auch die Vorstellungen der Patienten zum Thema Schmerz (seinen kontrollierbaren, vorhersagbaren, beeinträchtigenden etc. Charakter) und die Mittel, die sie nutzen, mit ihm umzugehen, ihre Schmerzwahrnehmung und ihre psychosoziale Funktionsfähigkeit.

Welche Behandlung für die psychologischen Faktoren?

Der Stellenwert der therapeutischen Beziehung bei der Entwicklung der Schmerzproblematik wurde mehrfach betont [66]. Die Rolle des Therapeuten wird als essentiell erachtet, wenn es darum geht, die Entwicklung persönlicher Strategien beim Patienten zu unterstützen, sich dem Schmerz und seinen Auswirkungen zu stellen. Dabei muss vermieden werden, dass der Patient denkt, seine Wiederherstellung hänge vor allem von diagnostischen Verfahren und ausgeklügelten Therapien ab [67]. Solche Erwartungshaltungen können sich, einmal installiert, sich als schwierig modifizierbar herausstellen. Darüber hinaus kann ein Fehlschlag bei der Erfüllung dieser Erwartungen zur Enttäuschung führen und die therapeutische Beziehung stören.


Eine psychologische Intervention sollte das Ziel haben, das psychische und physische Wohlbefinden von Patienten mit chronischen Schmerzen durch Einwirken auf zahlreiche Faktoren zu verbessern, indem Strategien entwickelt werden, dem Schmerz zu begegnen und die allgemeine Lebensqualität zu verbessern (Tab. 6 ). Diese Interventionen können individuell oder in der Gruppe erfolgen – zum Beispiel, indem daran gearbeitet wird, dass das Fremdheitsgefühl oder «die Entfremdung» abnimmt, der Ausdruck von Emotionen ermöglicht, aber auch der Austausch unter «Experten» gefördert wird. In dem einen oder anderen Fall geht es auch darum, die Beherrschung des Schmerzes und seiner Folgeerscheinungen sowie das psychische Wohlbefinden zu verbessern. Die grosse Schwierigkeit mit diesen Patienten besteht darin, dass sie oft reserviert gegenüber psychologischen Ansätzen sind. Sie neigen dazu, Somatisches und Psychisches sauber zu trennen, und sind empfindlich gegen alles, was die Ursache ihres Schmerzes in Frage stellt. Sie befürchten auch, dass ihr physischer Schmerz keine Beachtung mehr findet, wenn man über das spricht, was sich auf der psychischen Ebene ereignet.

Tabelle 6. Multimodales Vorgehen bei Patienten mit chronischen Schmerzen.

Psychologische Interventionen, um das psychische und physische Wohlbefinden von Patienten mit chronischen Schmerzen zu verbessern

- durch Behandlung von Ängsten und Depressionen
- durch Verbesserung der persönlichen Betreuung und der therapeutischen Adhärenz
- durch Anhebung des Gefühls der Selbstwirksamkeit und des Selbstbewusstseins
- durch Stressverminderung
- durch Verbesserungen der Strategiepalette, sich dem Schmerz zu stellen und die allgemeine Lebensqualität zu erhöhen.

Verschiedene Ansätze – psychologische, aber auch medikamentöse, physiotherapeutische etc. – können angewendet werden, allein oder in Kombination

- Unterbrechung oder Modulation der Schmerzübermittlung: Pharmakotherapie, Physiotherapie, Entspannung.
- Ausgleich von Stimmungsstörungen: Psychotherapie, Pharmakotherapie
- Modifizierung unangemessener Haltungen und Verhaltensweisen: psychoedukative Ansätze, Physiotherapie, Ergotherapie
- Entwicklung von Fähigkeiten zum Selbstmanagement: Psychotherapie, Selbsthypnose, Entspannung.

Jeder dieser Ansätze sollte von einem Spezialisten auf dem jeweiligen Gebiet ausgeführt werden (Mediziner, Psychologe oder Psychiater, Physiotherapeut usw.).

Die psychologische Betreuung strebt somit eine verbesserte Lebensqualität für den Patienten an, indem er die Kontrolle über das, was ihm widerfährt, wiedererlangt und sich Ressourcen aneignet, dem Schmerz zu begegnen. Ausgehend von bestimmten vom Patienten geschilderten Situationen, besteht die therapeutische Arbeit darin, ihn durch die Beobachtung der Art der auftretenden Schwierigkeiten, aber auch seiner Reaktionen im Umgang mit diesen Schwierigkeiten, anzuleiten und ihn bei der Suche nach Bewältigungsstrategien und der Implementierung der Bewältigungswege zu begleiten. Der Grundgedanke ist also, dass der Patient sein Repertoire an Strategien erweitert und zum Experten in der Anwendung seiner «Antischmerzwerkzeuge» wird [68]. Man weiss beispielsweise, dass Entspannungs- oder Ablenkungstechniken bei erträglichen Schmerzen sehr nützlich sind.

Die Ziele und Mittel müssen auf jeden Patienten individuell zugeschnitten werden. Es kann darum gehen, Ängste gegenüber dem Schmerz zu überwinden, die Lebensweise durch die Wiederaufnahme von Aktivitäten zu verändern, diese Aktivitäten anders auszuführen – oder auch um höhere existentielle Ziele, wie die Akzeptanz, dass man nicht mehr derselbe sein wird, und auch die Entwicklung sinnvoller Ziele. Dafür stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, psychotherapeutische, aber auch körperbetonte Methoden wie z.B. die Entspannung, wobei die Auswahl und die Implementierung von der Problematik des Patienten sowie von der Evaluierung der theoretischen und klinischen Optionen durch den Therapeuten abhängen. Obwohl kognitiven Verhaltensinterventionen normalerweise ein Effekt nachgesagt wird, chronische Schmerzen zu reduzieren, und dies mit niedrigem Kostenaufwand, werden diese Effekte insgesamt eher überschätzt; die «Effektgrösse» bleibt bescheiden (etwa 0,50) [69].

Ausserdem sind die jeweiligen Anteile der verschiedenen Techniken und Behandlungsmethoden oft schwer auseinanderzuhalten, und die «Behandlungsresistenz» zahlreicher Patienten verdeutlicht die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung an die spezifischen Patienteneigenschaften [69].

In einer neuen Chochrane-Review [70] wurde die Wirksamkeit verschiedener psychologischer Interventionen im Rahmen der Versorgung nichtkarzinombedingter chronischer Schmerzen untersucht. In 52 ausgewählten Studien wurden zwei Behandlungsmethoden, die kognitive Verhaltenstherapie und die Verhaltenstherapie, mit zwei Kontrolltherapien verglichen, zum einen mit der üblichen Behandlung (z.B. ohne Behandlungsstruktur, Patienten auf der Warteliste), zum anderen mit einer aktiven Kontrolle (z.B. Physiotherapie, therapeutische Schulung, Medikation). Die Ergebnisse wurden bei einer Studienpopulation von 4781 Teilnehmern anhand von drei Parametern untersucht: dem Schmerz, der Beeinträchtigung und der Stimmungslage, jeweils unmittelbar nach der Behandlung und nach sechs Monaten. Die verschiedenen Wirksamkeitsvergleiche zeigten, dass die kognitive Verhaltenstherapie und die Verhaltenstherapie eine schwache spezifische Wirkung auf den Schmerz und die damit einhergehende Beeinträchtigung ausüben. Beide Ansätze beeinflussen wirksam die Stimmungslage, und die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Veränderungen auch noch sechs Monate nach der Intervention bestehen bleiben. Die Autoren der Review betonten aber auch, dass die Daten bezüglich Qualität oder der Art der Therapien derzeit nicht ausreichen, um ihren Einfluss auf die Ergebnisse zu beurteilen.

Behandlung der häufigsten Erkrankungen, die mit neuropathischen Schmerzen einhergehen (Tab. 7)

Trigeminusneuralgie

Die Klassifizierung der *International Headache Society* (IHS) definiert die Trigeminusneuralgie als unilateralen Gesichtsschmerz mit paroxysmalen Attacken innerhalb eines oder mehrerer Trigeminusäste, welche 1 sec bis 2 min andauern. Der Schmerz ist oft intensiv, scharf, oberflächlich oder hat einen stechenden Charakter. Er wird durch Berühren bestimmter Hautregionen oder durch Tätigkeiten (wie z.B. Rasieren oder Zähneputzen) getriggert. Der Patient ist zwischen den Attacken beschwerdefrei. Das Muster der Attacken ist innerhalb desselben Patienten stereotyp. Die neurologische Untersuchung ist normal, und es kann keine andere Ursache für den Gesichtsschmerz gefunden werden. Die Prävalenz beträgt 4,5/100 000 Personen, davon zweimal so viele Frauen wie Männer. Die wahrscheinliche Ursache ist in der Regel ein Gefäss-Nerven-Kontakt zwischen dem N. trigeminus und meistens der A. cerebelli superior. Demgegenüber tritt die symptomatische Trigeminusneuralgie bei der Multiplen Sklerose oder bei Pathologien an der Schädelbasis auf.

Die Trigeminusneuralgie wird nach wie vor medikamentös am besten mit Antikonvulsiva behandelt (zur Übersicht siehe [71]). Die besten Daten gibt es dabei für

Tabelle 7. Behandlung der häufigsten Erkrankungen, die mit neuropathischen Schmerzen einhergehen.

Krankheitsbild	Behandlungslogarithmus	Dosierungen
Trigeminusneuralgie	1. Oxcarbazepin/Carbamazepin	Carbamazepin 200–1200 mg/Tag Oxcarbazepin 600–1800 mg/Tag
	2. Add-on mit Gabapentin oder Lamotrigin	Gabapentin 300–2400 mg/Tag Lamotrigin 200–400 mg/Tag (langsames Einschleichen notwendig)
	3. Invasive Methoden: a) Thermokoagulation des Ganglion Gasseri b) stereotaktische Radiotherapie	
	4. Je nach Befund im MRI und nur bei primärer TN und Erfahrung des Neurochirurgen Operation nach Jannetta diskutieren	
Schmerzhafte Polyneuropathie	1. Trizyklisches Antidepressivum	Amitriptylin 50–75 mg/Tag
	2. Pregabalin/Gabapentin	Pregabalin 50–600 mg/Tag Gabapentin 300–2400 mg/Tag
	3. Duloxetin/Venlafaxin	Duloxetin 30–60 mg/Tag Venlafaxin 75–225 mg/Tag
	4. Oxycodon, ggf. in Kombination mit Pregabalin oder Gabapentin	Oxycodon 2x 20–2x 40 mg/Tag
Postherpetische Neuralgie	1. Lidocain-Patch	
	2. Trizyklisches Antidepressivum	Amitriptylin 50–75 mg/Tag
	3. Pregabalin/Gabapentin	Pregabalin 50–600 mg/Tag Gabapentin 300–2400 mg/Tag
	4. Duloxetin/Venlafaxin	Duloxetin 30–60 mg/Tag Venlafaxin 150–225 mg/Tag
	5. Oxycodon, ggf. in Kombination mit Pregabalin oder Gabapentin	Oxycodon 2x 20–2x 40 mg/Tag
Central post-stroke pain	1. Trizyklisches Antidepressivum	Amitriptylin 25–75 mg/Tag
	2. Tiefe Hirnstimulation TMS	

Carbamazepin (600–1200 mg/d; selten bis 2400 mg) und für Oxcarbazepin (600–1800 mg/d). Die NNT, um eine deutliche Schmerzreduktion zu erzielen, beträgt dabei 1,7–1,8 für Carbamazepin. Leider kann Carbamazepin auch erhebliche Nebenwirkungen verursachen mit einer NNH von 3,4 für leichte und von 24 für schwerwiegende Nebenwirkungen.

Phenytoin war das erste Antikonvulsivum, das mit Erfolg eingesetzt wurde. Allerdings existiert zu diesem Medikament keine randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt belegt. Ebenso ist die Datenlage ungenügend für Gabapentin [71]. Lamotrigin war etwas wirkungsvoller als Placebo als Add-on-Therapie in einer sehr kleinen Cross-over-Studie mit 14 Patienten [72]. Medikamente aus anderen Substanzklassen wurden – allerdings in kleinen Studien – untersucht. Baclofen, Pimozid und Tocainid scheinen eine Wirkung zu haben, wobei die Studienlage schlecht ist.

Es gibt verschiedene chirurgische Techniken, die Trigeminusneuralgie zu behandeln. Perkutane Techniken haben eine kontrollierte Läsion des Ganglion Gasseri oder der Nervenwurzel zum Ziel. Als Nebenwirkung durch thermische, chemische oder mechanische Einwirkungen treten ein Sensibilitätsverlust im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus, Dysästhesien oder eine Anaesthesia dolorosa auf.

Die stereotaktische Radiochirurgie ist ein nichtinvasives Verfahren, bei dem die Trigeminuswurzel in der hinteren Schädelgrube fokussiert bestrahlt wird. Die

wichtigsten Nebenwirkungen sind eine Gesichtstaubheit oder Gesichtsparästhesien.

Die mikrovaskuläre Dekompression nach Jannetta [73] hat zum Ziel, den Gefäss-Nerven-Kontakt mittels Kraniotomie und Einlegen eines Polsters zwischen Gefäss und Nerv zu beheben. Es kann zu erheblichen Komplikationen kommen wie Liquorlecks, Infarkten, Hämatomen, aseptischer Meningitis. Die häufigste Langzeitkomplikation ist der ipsilaterale Hörverlust.

Perkutane Verfahren wurden bisher nur in unkontrollierten Fallserien untersucht. 90% der Patienten erfahren einen Behandlungserfolg. Nach einem Jahr besteht er noch bei 68–85%, nach drei Jahren bei 54–64% und nach fünf Jahren bei 50%. Auch die stereotaktische Radiochirurgie wurde bisher nur in Fallserien untersucht. Ein Jahr nach Therapie berichten 69% der Patienten über einen Behandlungserfolg, nach drei Jahren 54–64% und nach 5 Jahren 50%. Gleiches gilt für die mikrovaskuläre Dekompression. 90% der Patienten berichten über einen Therapieerfolg nach der Operation, nach einem Jahr 80%, nach fünf Jahren 75% [71].

Die Small-Fibre-Neuropathie

Die Small-Fibre-Neuropathie ist ein Untertyp der sensiblen Polyneuropathie, wobei nur die dünnen Nervenfasern, die Schmerz- und Temperaturinformationen leiten, betroffen sind. Die Patienten haben typischerweise Positivsymptome wie Parästhesien, Brennen, Stechen, lanzinierende oder tiefsitzende Schmerzen. Allodynie

und Krämpfe kommen ebenfalls vor. Die Diagnose wird durch die klinische Untersuchung mit der QST (s.o.) und mit Hautbiopsien gestellt [74, 75].

Die häufigsten Ursachen sind ein Diabetes mellitus, das Sjögren-Syndrom, Chemotherapie oder Paraproteinämien. Bis zu 50% der Small-Fibre-Neuropathien sind idiopathisch [74].

Neben der Behandlung der gegebenenfalls behandelbaren Ursache können die Schmerzen medikamentös behandelt werden [44]. Das Folgende gilt übrigens auch für schmerzhafte Polyneuropathien, die auch die grossen Nervenfasern befallen (z.B. bei denen auch Lähmungen vorhanden sind).

Nach wie vor wird meist zuerst ein Versuch mit trizyklischen Antidepressiva empfohlen. Sollte es Kontraindikationen geben oder nicht tolerable Nebenwirkungen auftreten, können die Ca^{++} -Kanalblocker (Pregabalin und Gabapentin) eingesetzt werden. Ebenfalls wirksam sind SNRI wie Duloxetin oder Venlafaxin. In den letzten Jahren haben Studien gezeigt, dass Opiate bei schmerzhaften Polyneuropathien wirksam sind und dass eine Kombinationstherapie aus z.B. Gabapentin und Oxycotin wirksamer und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist als eine Monotherapie in jeweils höheren Dosen.

Bei der medikamentösen Therapie muss beachtet werden, dass einerseits die NNT für eine 50%-Schmerzreduktion für die trizyklischen Antidepressiva und Opiate bei 2–3, für die Ca^{++} -Kanalblocker und SNRI zwischen 5 und 6 liegt. Dazu kommt, dass die meisten Studien bei schmerzhaften diabetischen Polyneuropathien durchgeführt wurden, dass aber für Kanalblocker und trizyklische Antidepressiva die Wirksamkeit bei durch Chemotherapie induzierten Polyneuropathien bisher nicht nachgewiesen werden konnte [76].

Postherpetische Neuralgie

Die Inzidenz des Herpes zoster wird auf 1,5–4 pro 1000 Personen und für über 75-Jährige auf 10 pro 1000 Personen geschätzt. Die postherpetische Neuralgie wird definiert als Schmerz, der nach Abheilung der Effloreszenzen persistiert. Leider hat die antivirale Behandlung keinen prophylaktischen Effekt auf die Entwicklung von postherpetischen Schmerzen [77].

Ein lokaler Lidocain-Patch kann bei umschriebenem schmerzhaftem Hautareal hilfreich sein [78]. Mehrere kontrollierte klinische Studien [79] konnten zeigen, dass trizyklische Antidepressiva die Schmerzen bei der PHN reduzieren können. Gabapentin ist ebenfalls wirksam (auf einer VAS-Schmerzskala von 0 bis 10 sank die Schmerzintensität von 6,3 auf 4,2 mit Gabapentin, verglichen mit 6,5 auf 6,0 mit Placebo [80]). Pregabalin reduziert den Schmerz bei der PHN um 30%. Oxycodon verglichen mit Placebo reduzierte den Schmerz um 67 respektive 11% [81].

In der Schweiz ist der Impfstoff Zostavax ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen, um das Auftreten eines Herpes zoster zu vermindern. In der Impfgruppe war das Auftreten eines Herpes zoster um 50% geringer als in der Placebogruppe, und die Inzidenz einer PHN war um 67% niedriger bei der Impfgruppe [82].

Neuropathischer Schmerz nach einem Schlaganfall

Der neuropathische Schmerz nach einem Schlaganfall (*central post-stroke pain* – CPSP) war ursprünglich als thalamischer Schmerz bekannt. Mittlerweile wurde aber erkannt, dass er auch an verschiedenen Orten der spinothalamo-kortikalen Bahnen entstehen kann. Die Patienten klagen über brennende, einschliessende oder stechende Schmerzen. Bei der neurologischen Untersuchung findet man oft eine Allodynie, eine Dysästhesie oder eine Hyperalgesie. Ebenso können eine Temperatursinnes- und Schmerzempfindungsstörung bestehen [83].

Es gibt auch sekundäre Schmerzen nach einem Schlaganfall, wie z.B. der Schulterschmerz, der bei einem Drittel der Schlaganfallpatienten auftritt [84]. Dieser ist in der Regel nicht als neuropathisch anzusprechen. Der CPSP ist dagegen mit einer Häufigkeit von 1 bis 8% im ersten Jahr nach Auftreten eines Schlaganfalles viel seltener [85].

Es gibt sehr wenige Studien zur medikamentösen Therapie des CPSP. Amitriptylin war in einer Studie mit 15 CPSP-Patienten wirksam, während das in der gleichen Studie untersuchte Carbamazepin nicht wirksam war [86]. Lamotrigin zeigte einen bescheidenen Effekt in einer kleinen doppelblinden, plazebokontrollierten Cross-over-Studie. Gabapentin ist nicht wirksam [87], und es gibt nur unzureichende Daten zu Phenytoin, Zonisamid und Topiramat. Sogar Morphin war nicht wirksam. Intravenöses Lidocain, Propofol und Pentothal können für einen kurzen Zeitabschnitt wirksam sein. Bei therapieresistenten Patienten kann eine nichtmedikamentöse Therapie mit tiefer Hirnstimulation oder transkranieller Magnetstimulation versucht werden.

Radikulopathie

Beim radikulären Schmerz handelt es sich vorwiegend um einen neuropathischen Schmerz. Es sind primär Schmerzsyndrome, die auf das Ausbreitungsgebiet einer Nervenwurzel, eines sensiblen oder gemischten Nervs beschränkt sind. Die akuten Schmerzen können z.B. durch eine Diskushernie verursacht werden. Deren Behandlung richtet sich nach der Intensität der Schmerzen und der allenfalls begleitenden sensomotorischen Ausfälle. Bei diesem häufigen Krankheitsbild spielen neben mechanischen auch entzündliche Vorgänge eine Rolle. Entsprechend bestehen die Optionen entweder in einer medikamentösen Therapie, Physiotherapie oder Operation, oder einer Kombination der Therapieoptionen.

Die medikamentöse Therapie richtet sich gegen die Entzündungsphänomene, z.B. mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Steroiden lokal appliziert oder systemisch. Muskelrelaxantien oder Opiode werden je nach Intensität der Verspannungen resp. der Schmerzen zusätzlich gegeben. Als physikalische Massnahmen werden im akuten Stadium Ruhigstellung (Liegen bei lumbalen Problemen, Kragen bei zervikalen) und Kälte eingesetzt. Die Operation ist nur bei massiven therapieresistenten Schmerzen oder neurologischen Ausfällen und dazu passendem anatomischen Substrat eine Option.

Akute Radikulopathien, welche im Rahmen einer Vasculitis auftreten, werden zunächst am besten durch die

aktive Therapie der zugrunde liegenden Krankheit behandelt. Das Gleiche gilt für Infekte wie z.B. Herpes zoster.

Schwieriger wird die Situation bei der Therapie chronischer Radikulopathien. Zu diesen Krankheitsbildern gehören Patienten mit *failed back surgery* oder chronifizierte Zustände bei nicht rechtzeitig oder nicht adäquat operierten Patienten. Eine besondere Gruppe sind hier sicher Patienten mit zusätzlichen Problemen psychosozialer Art wie Schmerzen in Kombination mit Partnerschaftsproblemen oder drohendem Verlust der Arbeitsstelle.

Bei Auftreten chronifizierter Krankheitsbilder ist die interdisziplinäre Betreuung des Patienten wichtig. Die Patienten zeigen in der Regel komplexe Krankheitsbilder mit radikulären Schmerzen, aber auch reflektorische Schmerzen spondylogener Ätiologie. Die verspannten Muskeln sind als Schmerzursache zu behandeln; Störungen der Schmerzverarbeitung treten hinzu. Wie bei anderen Erkrankungen muss der Patient über die Möglichkeiten der verschiedenen Therapien informiert sein. So besteht die Chance, dass der Patient als Partner die Therapie mitmacht und nicht unnötige und risikoreiche Alternativtherapien anstrebt.

Die Hauptpfeiler der Therapie sind Medikamente und aktive Physiotherapie. Generell empfiehlt sich eine Kombinationstherapie, da regelhaft eine Therapiemodalität allein gerade beim chronisch kranken Schmerzpatienten nicht erfolversprechend ist. Es bleibt dem einzelnen Schmerztherapeuten überlassen, wie und wann er die verschiedenen Therapieoptionen einsetzt und kombiniert. Es werden nichtsteroidale Antirheumatika, Muskelrelaxanzien und Opioide, ferner Na⁺- und Ca⁺⁺-Kanalblocker, Neuroleptika und Antidepressiva eingesetzt.

Die aktive Physiotherapie hat bei chronischen Rückenschmerzen als präventive Therapie (Vermeidung von Hilflosigkeit und Passivität) und zur Stabilisierung und Kräftigung ihren festen Platz. Die direkte Wirkung auf die chronischen Schmerzen sollte aber nicht überschätzt werden. Es ist sinnvoll, Trainingsmassnahmen nach 6–8 Monaten einer Beurteilung betreffend Nutzen und Aufwand zu unterziehen. Eine gepulste Radiofrequenztherapie kann als semiinvasive Behandlung bei konservativem Therapieversagen erfolgreich sein. Die Radiofrequenzläsion der Facettengelenke kann demgegenüber bei chronischen Rückenschmerzen eingesetzt werden [88].

Operative Massnahmen sind bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nur nach genauester Analyse in Betracht zu ziehen. Zu den Abklärungsschritten gehören auch invasive Abklärungen wie Epiduroskopien und eine Funktionsmyelographie. Unter allen Umständen sind bei diesen Patienten weitere iatrogene Schäden zu vermeiden. In der Evaluation der Therapiemöglichkeiten sollte bei chronischen Schmerzpatienten frühzeitig die psychologisch/psychiatrische Diagnostik und Behandlung berücksichtigt werden.

Zusammengefasst ist die Therapie der Radikulopathien einerseits von der Akuität und andererseits von der Ursache abhängig. Wir müssen darauf bedacht sein,

die akuten Krankheitsbilder aggressiv genug zu behandeln, um Chronifizierungen zu vermeiden.

Literatur

- 1 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5.
- 2 Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anaesthesist*. 2000;49(5):373–86.
- 3 Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–20.
- 4 Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1–3):1–11.
- 5 Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36.
- 6 Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231–43.
- 7 Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*. 2003;33(6):303–14.
- 8 Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2004;11(3):153–62.
- 9 Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):632–42.
- 10 Wasner G. Diagnostik Neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC, Putzki N, editors. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 4., überarbeitete Auflage ed. Thieme Verlag; 2008.
- 11 Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology*. 2005;65(12 Suppl 4):S66–S73.
- 12 Piguet V, Cedraschi C, Dumont P, Desmeules J, Allaz AF, Dayer P. Patients' representations of antidepressants: a clue to nonadherence? *Clin J Pain*. 2007;23(8):669–75.
- 13 Besson M, Piguet V, Dayer P, Desmeules J. New approaches to the pharmacotherapy of neuropathic pain. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2008;1(5):661–81.
- 14 Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1153–69.
- 15 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237–51.
- 16 Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12(1):13–21.
- 17 Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005454.
- 18 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1–2):109–18.
- 19 Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007;29(Suppl):2536–46.
- 20 Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411–20.
- 21 Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD005451.
- 22 Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD006146.
- 23 Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003726.
- 24 Schroder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(8):814–21.
- 25 Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther*. 2009;31(12):2804–18.
- 26 Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):175–92.

- 27 Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):13–6.
- 28 Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*. 2008;336(7637):199–201.
- 29 Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210–20.
- 30 Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253.
- 31 Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004846.
- 32 Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328(7446):991.
- 33 Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1324–34.
- 34 Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008;12(6):804–13.
- 35 Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini BG, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol*. 2009;61(3):129–37.
- 36 Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9697):1252–61.
- 37 Markman JD, Philip A. Interventional approaches to pain management. *Anesthesiol Clin*. 2007;25(4):883–98, viii.
- 38 Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):952–70.
- 39 Frey ME, Manchikanti L, Benyamin RM, Schultz DM, Smith HS, Cohen SP. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician*. 2009;12(2):379–97.
- 40 Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine*. 2005;30(1):152–60.
- 41 Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(4 Suppl):S13–S19.
- 42 Hamani C, Fontaine D, Lozano A. DBS for Persistent Non-Cancer Pain. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2nd ed. Springer; 2009. p. 2227–38.
- 43 Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg*. 2009;110(2):251–6.
- 44 Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):531–5.
- 45 Breivik H, Helsen P, Molnar I. Treatment of chronic low back pain and sciatica: comparison caudal epidural injections of bupivacaine followed by saline. In: Bonica J, Albe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York; 1976. p. 927–32.
- 46 Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med*. 2009;6(4):e1000047.
- 47 Patel VB, Manchikanti L, Singh V, Schultz DM, Hayek SM, Smith HS. Systematic review of intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2009;12(2):345–60.
- 48 Miele VJ, Price KO, Bloomfield S, Hogg J, Bailes JE. A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *Eur J Pain*. 2006;10(3):251–61.
- 49 Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(5):393–406.
- 50 Arner S, Lindblom U, Meyerson BA, Molander C. Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systematic clinical studies. *Pain*. 1990;43(3):287–97.
- 51 Sindou MP, Blondet E, Emery E, Mertens P. Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1018–28.
- 52 Tasker RR. Percutaneous Cordotomy. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2nd ed. Springer; 2009. p. 2137–48.
- 53 Taub A, Robinson F, Taub E. Dorsal root ganglionectomy for intractable monoradicular sciatica. In: Schmidek HH, Sweet WH, editors. *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*. 3rd Ed ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 1585–94.
- 54 Cedraschi C, Allaz AF. How to identify patients with a poor prognosis in daily clinical practice 2972. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(4):577–91.
- 55 Kendall NAS, Linton SJ, Main CJ. Guide to assessing psychological yellow flags in acute low back pain: risk factors for long-term disability and work loss. *Accident Rehabilitation & Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee* 1997.
- 56 Allaz AF, Desmeules J. Douleurs chroniques et dépression 2970. In: Lemperrière T, Consoli S, Cabane P, editors. *Dépression et comorbidités somatiques*. Paris: Masson; 2001.
- 57 Boulanger L, Zhao Y, Foster TS, Fraser K, Bledsoe SL, Russell MW. Impact of comorbid depression or anxiety on patterns of treatment and economic outcomes among patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1763–73.
- 58 Schulte E, Hermann K, Berghofer A, Hagmeister H, Schuh-Hofer S, Schenk M, et al. Referral practices in patients suffering from non-malignant chronic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(3):308.
- 59 Tunks ER, Crook J, Weir R. Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry*. 2008;53(4):224–34.
- 60 Von Korff M, Crane P, Lane M, Miglioretti DL, Simon G, Saunders K, et al. Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Pain*. 2005;113(3):331–9.
- 61 Leong IY, Farrell MJ, Helme RD, Gibson SJ. The relationship between medical comorbidity and self-rated pain, mood disturbance, and function in older people with chronic pain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(5):550–5.
- 62 Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*. 2009;339:b3002.
- 63 Main CJ, Spanswick CC. Pain management: an interdisciplinary approach. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- 64 Morley S, Williams AC, Black S. A confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in chronic pain. *Pain*. 2002;99(1-2):289–98.
- 65 Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*. 1993;55(3):234–47.
- 66 Nordin M, Cedraschi C, Skovron ML. Patient-health care provider relationship in patients with non-specific low back pain: a review of some problem situations. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(1):75–92.
- 67 Von Korff M, Barlow W, Cherkin D, Deyo RA. Effects of practice style in managing back pain. *Ann Intern Med*. 1994;121(3):187–95.
- 68 Favre C, Cedraschi C. La psychothérapie cognitive dans le traitement de la douleur chronique. *Med Hyg*. 2003;61(2443):1358–63.
- 69 Vlaeyen JW, Morley S. Cognitive-behavioral treatments for chronic pain: what works for whom? *Clin J Pain*. 2005;21(1):1–8.
- 70 Eccleston C, Williams AC, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007407.
- 71 Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013–28.
- 72 Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD006044.
- 73 Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1967;26(1):Suppl-62.
- 74 Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1912–25.
- 75 Lacomis D. Small-fibre neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;26(2):173–88.
- 76 Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br.J.Haematol*. 2009;145(1):3–14.
- 77 Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006866.
- 78 Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine

- patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65(1):39–44.
- 79 Whitley RJ. A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster. *JAMA*. 2009;302(1):73–80.
 - 80 Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1837–42.
 - 81 Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50(6):1837–41.
 - 82 Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271–84.
 - 83 Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1645–57.
 - 84 Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke*. 2007;38(2):343–8.
 - 85 Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61(2):187–93.
 - 86 Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989;36(1):27–36.
 - 87 Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;99(3):557–66.
 - 88 Schwarzer AC, Wang SC, Bogduk N, McNaught PJ, Laurent R. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(2):100–6.
 - 89 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289–305.
 - 90 Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med*. 2007;9(2):36.