



Schmerzbehandlung bei Rückenmarksläsionen

Gertraut Lindemann und Brigitte Schurch

Schmerzen sind eine häufige und belastende Komplikation nach einer traumatischen Querschnittslähmung. Hierbei sind chronische Schmerzen ein wichtiger Grund für eine verminderte Lebensqualität. Besonders das neuropathische Schmerzsyndrom kann sehr belastend und invalidisierend sein. Der Schmerz hat hier nicht mehr die Funktion eines protektiven Warnsignals, sondern stellt sich als dominierendes Syndrom der Rückenmarksläsion dar.

Bisher wurden die Ursachen der Schmerzen und Behandlungsstrategien bei querschnittsgelähmten Patienten wenig untersucht. Aus der Literatur scheint hervorzugehen, dass viel versucht wird, aber nur wenig hilft [1].

Dabei gehören Schmerzen bei vielen querschnittsgelähmten Patienten zum Alltag. In einer prospektiven Studie von 100 Patienten mit einer traumatischen Querschnittslähmung gaben 64% der Patienten Schmerzen an, davon wurden 21% als schwere Schmerzen klassifiziert [2].

Man unterteilt die chronischen Schmerzen nach einer Querschnittslähmung in vier Hauptgruppen [3]:

- muskuloskeletale Schmerzen
- viszerale Schmerzen
- neuropathische Schmerzen
- andere Schmerzen

Hierbei werden neuropathische Schmerzen in «Schmerzen auf Rückenmarksläsionsniveau» und «Schmerzen unterhalb des Läsionsniveaus» eingeteilt. Der Schmerz auf Läsionsniveau wird wiederum unterteilt in «zentral» oder «radikal».

Schmerzklassifizierung

Muskuloskeletale Schmerzen entstehen durch Verletzung oder Überbeanspruchung von Strukturen wie Knochen, Bändern, Muskulatur, Bandscheiben oder Facetten-

Editorial

Obwohl Schmerzen zu den häufigsten Beschwerden zählen, unter denen Querschnittsgelähmte zu leiden haben, gibt es hierzu erst eine verschwindend geringe Anzahl an Studien. In dieser Ausgabe geben wir Ihnen einen Überblick zum aktuellen Stand des Wissens und erfolgversprechenden Behandlungsoptionen.

Renate Bonifer

gelenken. Der muskuloskeletale Schmerz tritt in der Regel auf Höhe oder oberhalb des Läsionsniveaus auf. Er ist dumpf und pulsierend. Der Schmerz verstärkt sich bei Beanspruchung der Strukturen und bessert sich in Ruhe. Der viszerale Schmerz ist durch seine Lokalisation definiert (Abdomen). Er ist dumpf, krampfartig und durch eine viszerale Funktion oder Pathologie begründet. Selten handelt es sich um die viszerale Projektion eines neuropathischen Schmerzes.

Der Begriff «neuropathischer Schmerz» wird allgemein verwendet, wenn ein Schmerz einer Verletzung oder Funktionsstörung des zentralen oder peripheren Nervensystems folgt. Der neuropathische Schmerz ist brennend, stechend, elektrisierend oder zer-reissend. Es besteht ein spontaner konstanter Grundschmerz, hinzu kommen intensive, messerstichartige Schmerzattacken, die auch wie elektrische Schläge beschrieben

Inhalt

Schmerzbehandlung bei Rückenmarksläsionen, G. Lindemann und B. Schurch	1
Impressum	2

Dr. Gertraut Lindemann und Prof. Brigitte Schurch, Paraplegikerzentrum, Universitätsspital Balgrist, Zürich

werden. Auch wird beim neuropathischen Schmerz häufig eine Evozierbarkeit durch schmerzhafte und nicht schmerzhafte Reize, durch mentalen/emotionalen Stress oder auch durch eine Wetterveränderung angegeben.

Unter «andere Schmerzen» werden diejenigen zusammengefasst, die den anderen Kategorien nicht zugeordnet werden können.

Zeitlicher Verlauf

Muskuloskeletale und neuropathische Schmerzen auf dem Läsionsniveau beginnen früh (Tage bis Wochen) nach der Rückenmarksverletzung. Der Grund ist wahrscheinlich die Erholung nach dem Trauma und das Ansprechen auf die Therapien der Wirbelsäulenfraktur.

Im Gegensatz dazu treten Schmerzen unterhalb des Läsionsniveaus Monate bis Jahre nach dem Trauma auf. Nach Jahren neu auftretender Schmerz oder eine Zunahme von Schmerz kann auf eine Syringomyelie hinweisen. Im zeitlichen Verlauf berichten die Patienten häufig über eine Veränderung des Schmerzcharakters und der Schmerzlokalisierung. Die Inzidenz des muskuloskeletalen Schmerzes nimmt in den ersten 6 Monaten ab, dagegen bleibt sie bei dem neuropathischen Schmerz unverändert. Die Schmerzintensität wird bei 47% der Patienten intensiver, bei 46% bleibt sie unverändert und nur bei 7% der Patienten nimmt sie ab.

Diagnose

Die Behandlung von Patienten mit einer Rückenmarksschädigung und chronischen Schmerzen erfordert eine genaue Anamnese und Untersuchung. Dabei sollten das

Aetiologie

Der klinische Schmerzzustand (z. B. neuropathischer Schmerz unterhalb des Rückenmarksläsionsniveaus) zeigt klar, dass das Zentralnervensystem auch bei Abwesenheit peripherer nozizeptorischer Information «Schmerz» generieren kann. Mögliche pathophysiologische Mechanismen sind die spontanen, abnormen Impulse deafferentierter Neurone und/oder der Verlust segmentaler und/oder supraspinaler Inhibition, die zur Hyperaktivität der spinalen Neurone führt. Funktionelle und somatotopische Veränderungen wurden auch in den projizierenden supraspinalen Neuronen des somatosensiblen Systems nachgewiesen. Zahlreiche neurochemische, morphologische und physiologische Veränderungen treten beim peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzsyndrom auf und stellen sich klinisch als eigenständiges Schmerzbild dar. Es gibt unterschiedliche Auffassungen, welche Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit neuropathischer Schmerzen, dem Läsionsniveau und der Vollständigkeit der Querschnittsläsion bestehen. Die Rolle möglicher psychologischer Faktoren ist ebenfalls umstritten.

erste Auftreten, die Ausbreitung, die Qualität der Schmerzen und mindernde sowie unterhaltende Faktoren erfasst werden. Auch sollte erfragt werden, inwieweit Behandlung oder Operationen die Schmerzen beeinflusst haben. Klassisch für die «Hyperpathie» bei der Beschreibung der Schmerzqualität ist die verzögerte Reizwahrnehmung mit rascher spontaner Intensivierung, die Nachempfindung, eine zunehmende Intensität auf repetitive Reize und eine Ausstrahlung über das Reizareal hinaus. Als «Hyperalgesie» wird ein verstärkter Schmerz auf schmerzhafte Reize bezeichnet. Die «Allodynie» meint eine Schmerzreaktion auf üblicher-

weise nicht schmerzhafte Reize. Unter dem Begriff «Dysästhesie» werden unangenehme oder abnorme Empfindungen zusammengefasst, die entweder spontan entstehen oder provozierbar sind. Häufig haben rückenmarksverletzte Patienten Schmerzen aus einer oder mehreren Gruppen [3]:

- mechanische Instabilität der Wirbelsäule
- schmerzhafte Spasmen
- sekundäre Überlastung, Kompressionssyndrome
- viszerale Schmerzen
- Nervenwurzelreizung oder Nervenwurzelverletzung
- Syringomyelie
- Schmerzen der Übergangszone
- zentrale dysästhetische Syndrome
- Deafferenzierungsschmerzen
- Phantomschmerzen
- somatoforme Schmerzstörungen

Therapie

Für viele bereits angewandte Therapien fehlen noch randomisierte Studien. In der Literatur finden sich zum Thema der Behandlung von Schmerzen bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen nur acht randomisierte kontrollierte Studien. Vorwiegend handelt es hierbei um kleine Kollektive.

Für die Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen gibt es verschiedene Optionen. Die phar-

Tabelle I: Pharmakologische Optionen

- Opioide
- α -adrenerge Agonisten
- Antidepressiva
- Antikonvulsiva
- Na⁺-Kanal-Blocker
- NMDA-Rezeptor-Antagonisten
- GABA-Rezeptor-Agonisten

Impressum

Redaktionskommission: Prof. Dr. med. A. Borgeat, Zürich; Prof. Dr. med. U.W. Buettner, Aarau; PD Dr. med. M. Felder, Zürich; PD Dr. med. P. Keel, Basel; Prof. Dr. med. dent. S. Palla, Zürich; Verantwortliche Redakteurin: Dr. Renate Bonifer, IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Basel

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Herausgegeben in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Herausg.: Dr. Christian Jäggi, IMK, Basel; Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061/271 3551; Fax 061/271 3338; E-mail: dolor@imk.ch; http://www.dolor.ch; Erscheinungsweise: vierteljährlich.

Folgende Firmen unterstützen dolor:



© IMK
31. März 2005, ISSN 1422-0628

makologische Behandlung steht im Vordergrund (Tabelle 1). Aufgrund bekannter spinaler und supraspinaler nozizeptiver Übertragungsmechanismen sind theoretisch die folgenden therapeutischen Möglichkeiten der Schmerzkontrolle gegeben:

- Blockade der neuronalen Erregbarkeit
- Erhöhung der neuronalen Inhibition

Die am meistens verwendeten Substanzen sind Antikonvulsiva, Antidepressiva, Lokalanästhetika, Opioidoide und α -adrenerge Agonisten.

Nicht-pharmakologische Therapien beinhalten elektrische und chirurgische Behandlungen (Tabelle 2, Seite 4) wie TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), SCS (Spinal Cord Stimulation), DBS (Deep Brain Stimulation), Chordotomie, DREZ (Dorsal Root Entry Zone Lesion). Darüber hinaus kommen die Psychotherapie und Behandlungsmethoden der Alternativmedizin in Frage.

Opioidoide

Zentrale dysästhetische Schmerzen sprechen üblicherweise nicht auf in niedriger Dosierung systemisch verabreichte Opioidoide an. In einer Patientenbefragung wird ein Nutzen oraler Opioidoide in hoher Dosierung berichtet [4], randomisierte Studien gibt es hierzu nicht. Zwei randomisierte kontrollierte Studien berichteten über eine signifikante Reduktion der spontanen und evozierten neuropathischen Schmerzen nach Gabe von Opioiden. Eine Besserung nach Gabe von Alfentanil (7 μ g/kg Bolus i.v. plus 0.6 μ g/kg/min) [5] und eine Schmerzlinderung nach epiduraler Gabe von Morphin (epidural 5 mg in 5 ml NaCl 0.9%) [6] sind dokumentiert. Wichtig bei querschnittsgelähmten Patienten ist eine konsequente Behandlung der Nebenwirkungen. Der häufig auftretenden Obstipation muss mit Laxanzien begegnet werden, initial

auftretende Übelkeit sollte mit Metoclopramid oder Neuroleptika (Haloperidol 3 x 0.5 mg = 3 x 5 Tropfen à 2 mg/ml) behandelt werden.

Alpha-adrenerge Agonisten

In einer Fallserie mit der Gabe von 150 μ g Clonidin epidural bei 10 von 15 Patienten wurde eine Verbesserung der Schmerzen beobachtet [6]. Siddall gab intrathekal Morphin (0.75 mg) und intrathekal Clonidin (50 μ g); die Medikamente waren nur bei simultaner Verabreichung wirksam. Kontinuierliche und spontan einschliessende Schmerzen wurden gelindert [7].

Antidepressiva

Die analgetische Wirkung der Antidepressiva erfolgt über eine Stimulation absteigender schmerzhemmender Systeme. Eine allfällige Wirkung auf die Stimmungslage ist unabhängig von der Schmerzhemmung. Diese Annahme ist auf klinische Beobachtungen gestützt, wonach die analgetische Wirkung

im Gegensatz zum antidepressiven Effekt bereits nach vier bis fünf Tagen und im Allgemeinen bei relativ niedrigen Tagesdosen einsetzt (s. dolor 04.4) Trazodon (ein präsynaptischer Serotonin-Re-uptake-Blocker) zeigte in einer Dosis von 150 mg/Tag einen positiver Effekt auf die brennenden und kribbelnden Schmerzen. Als Nebenwirkungen können aber Harnverhalt, vermehrte Spastizität, Mundtrockenheit und Schwindel auftreten [8]. Eine weitere Untersuchung berichtet über einen 50%igen Erfolg bei Gabe von Melitracen 150 mg und Flupentixol 3 mg täglich [9]. Eine Fallserie mit der Kombination Amitriptylin + Clonazepam mit TENS + 5-OH-Tryptophan oder mit SCS oder mit einem nichtsteroidales Antiphlogistikum zeigte einen 75%igen Erfolg [10].

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva scheinen unseren Erfahrungen nach vorwiegend bei neuropathischen Schmerzen mit attackenförmiger Verstärkung oder triggerbarer Komponente und den typischen Neuralgien zu wirken. Bei den Antikonvulsiva ist eine Wirksamkeit vorwiegend für Carbamazepin beschrieben [11, 12]. Auch Clonazepam und Valproat werden eingesetzt. Drewes fand keinen signifikanten Effekt nach Gabe von Valproat mit einem allerdings leichten Trend zur Verbesserung in den McGill Pain Questionnaire Sub-Scores [12]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 20 querschnittsgelähmten Patienten wurde bei einer mittleren Dosierung von 2'400 mg/d Gabapentin eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzlinderung berichtet [13]. Bei einem Patienten mit unilateralem Schmerzsyndrom beschreibt Ness eine Verbesserung nach Gabe von Gabapentin [14]. Zwei Fallserien mit der Kombination von Antikonvulsiva mit Antidepressiva dokumentieren einen Nutzen für Patienten mit Querschnittslähmung [15, 16].

Medikamentenliste

5-OH-Tryptophan	Tript-OH [®]
Alfentanil*	
Amitriptylin	Saroten [®] , Tryptizol [®]
Baclofen	Lioresal [®]
Carbamazepin	Tegretol [®] , Timonil [®]
Clonazepam	Rivotril [®]
Clonidin	Catapresan [®]
Flupentixol	Fluanxol [®]
Gabapentin	Neurontin [®]
Haloperidol	Haldol [®]
Ketamin	Ketalar [®]
Lidocain	Lidocain Streuli, Lidocain HCL Bichsel
Melitracen**	
Metoclopramid	Paspertin [®] , Primperan [®]
Mexiletin*	
Morphin	Morphin HCL Bichsel, Morphin HCL Sintetica MST Continus [®]
Propofol	Disoprivan [®] , Propofol [®] Fresenius
Trazodon	Trittico [®]
Valproat	Depakine [®] , Orfiril [®]

Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen unter www.documed.ch

*in der Schweiz nicht erhältlich

**Deanxit[®] (Kombipräparat mit Flupentixol)

Tabelle 2: Neurostimulation und Chirurgie

Neurostimulationen

TENS wird von uns vor allem bei Schmerzen der Übergangzone, Nervenwurzelreizung und inkompletten Läsionen eingesetzt. Untersuchungen zur Anwendung bei Querschnittsgelähmten fehlen.

Die Anwendung der **SCS** beruht auf der Gate-Control-Theorie von 1965, die oft modifiziert wurde, im Grundansatz aber davon ausgeht, dass eine Stimulierung der Hinterstränge den Schmerz nach einer Rückenmarksverletzung lindert. Eine Untersuchung der SCS berichtet eine 20-70%igen Verbesserung im Kurzzeitverlauf. Im Langzeitverlauf zeigt sich eine Verbesserung von 10-40% nur bei schmerzender Übergangzone, bei Nervenwurzelreizung oder inkompletter Querschnittslähmung. Zusammenfassend sind die Ergebnisse unbefriedigend [23].

Die **DBS** wird in der periaquaeductalen und periventriculären grauen Substanz, im Nucleus thalamicus und in der Capsula interna durchgeführt. Mehrere Studien ergaben keine Wirkung und erhebliche Nebenwirkungen.

Chirurgie

Die **DREZ** soll durch die Verminderung der abnormalen neuronalen Entladung wirken. Sie betrifft ein bis zwei Segmente oberhalb des Läsionsniveaus und ein Segment unterhalb des Läsionsniveaus. Die DREZ ist bei grossem OP-Risiko nur bei Schmerzen der Übergangzone wirksam. Sie kann zu Liquorverlust, Parästhesien, Dysästhesien und epiduralem Hämatom führen. Edgar et al. führten als verfeinerte Technik eine Computer-unterstützte Mikrokoagulation durch. Dieses Verfahren hatte eine etwas höhere Erfolgsquote als die Standardintervention [24].

Die **Chordotomie** kann zu unkontrolliertem kontrolateralem Schmerzsyndrom und Dysästhesien führen. Es kommt auch oft zur Rezidivbildung. Die Chordotomie ist bei zervikaler Rückenmarkläsion kontraindiziert und in der Regel nicht wirksam.

Na⁺-Kanal-Blocker

Lidocain und Mexiletin sind antiarrhythmische Substanzen Typ 1, wel-

che durch selektive Blockade der Natriumkanäle von Nervenfasern wirken. Eine lang andauernde Analgesie kann Tage bis Wochen nach Wurzel- oder Nervenblockaden anhalten. Lokalanästhetika wie auch die Antikonvulsiva sind für ihre Verminderung der ektopischen Entladung der afferenten Neurone durch die Blockade der Na⁺-Kanäle bekannt. Der exakte Mechanismus durch welchen Lidocain zentrale Schmerzen reduziert, ist aber unbekannt. Lidocain wirkt vor allem bei spontanen permanenten Schmerzen, mechanischer Allodynie und Hyperalgesie, aber nicht bei thermischer Allodynie und Hyperalgesie. Mexiletin wird aufgrund seiner unselektiven Na⁺-Kanal Blockade, welche zu Nebenwirkungen wie vor allem Diarrhöe führt, wenig toleriert. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit systemischer Gabe von Lidocain (5 mg/kg/Tag) [17] oder intrathekaler Gabe (50 - 100 mg/Tag) [18] ergaben eine positive Wirkung auf spontane permanente Schmerzen sowie auf eine mechanische Allodynie und Hyperalgesie, aber nicht auf die thermische Allodynie. Eine weitere Studie fand kaum Einfluss auf den neuropathischen Schmerz nach Gabe von Mexiletin (450 mg/Tag, 4 Wochen) [19].

NMDA-Rezeptor-Antagonisten

NMDA-Rezeptor-Antagonisten können die Hyperalgesie vermindern, ihre Anwendung ist jedoch durch die dosis-abhängigen Nebenwirkungen (arterielle Hypertonie, Atemdepression) begrenzt. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit intravenöser Infusion von Ketamin mit 60 µg/kg Bolus i.v. plus 6 µg/kg/min zeigte sich eine signifikante Wirkung auf spontane und evozierte Schmerzen [5].

GABA-Rezeptor-Agonisten

Baclofen ist das am häufigsten verabreichte Antispastikum, das intrathekal appliziert, den sponta-

nen dysästhetischen Schmerz und die Allodynie verringert [20]. Bei neurogenen Schmerzen ist Baclofen unwirksam, sogar eine Verschlechterung ist möglich [21]. Propofol, ein GABA_A-Rezeptor-Agonist, zeigte eine gute Verbesserung insbesondere der Allodynie. In dieser Studie mit SPECT-Untersuchung konnte eine Veränderung der Perfusion im Thalamus frontal, frontoparietal und kortikal nach Gabe von Propofol nachgewiesen werden [22].

Prognose

Der Schmerz chronifiziert bei Querschnittsgelähmten häufig. Bestehen die Schmerzen länger als ein Jahr sind Spontanremissionen selten. Möglicherweise könnte ein früher Behandlungsbeginn die Anzahl der chronischen Schmerzen reduzieren [25].

Ausblick

Die Schmerzbehandlung bei Querschnittsgelähmten ist mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Methoden noch unbefriedigend, eine Evaluierung weiterer Behandlungsoptionen ist notwendig. Zu wenig untersucht und deshalb wenig oder gar nicht angewendet werden Cannabis, Massage, periduraler Katheter und physikalische Therapie.

Literatur

- Siddall PL et al., Spinal cord 39:63-73, 2001
- Siddall PJ et al., Pain 81(1-2):187-197, 1999
- Siddall PJ et al., Spinal Cord 35:69-75, 1997
- Warms CA et al., Clin J Pain 18(3):154-163, 2002
- Eide PK et al., Neurosurgery(37):1080-7, 1995
- Glynn CJ et al., Lancet (2;8518):1249-50, 1986
- Siddall PJ et al., Anesth Analg 91:1-6, 2000
- Davidoff G et al., Pain 29:151-161, 1987
- Heilporn A et al., Paraplegia 15:368-372, 1978
- Fennolosa P et al., Paraplegia 32:722-729, 1993
- Sandford PR et al., ArchPhysMedRehabil 73: 300,1992
- Sartor et al., Der Schmerz (11):411-417, 1997
- Levendoglu et al., Spine 29(7):743-751, 2004
- Drewes AM et al., Paraplegia 32:565-569, 1994
- Ness TJ et al., Pain 78:139-143, 1998
- Canvero S et al., Pain (68):179-181, 1996
- Backonja M et al., J Pain Sym M,7(1):2-3,1992
- Loubser PG et al., Paraplegia 29:25-36, 1991
- Chiou TanFY et al., AmJPhysMedReha75:84-87, 1996
- Herman RM et al., Clin J Pain 8:338-345, 1992
- Loubser PG et al., J Pain Sym M 12:241-47,1996
- Canavero S et al., J Neuro 242:561-567, 1995
- Cioni B et al., J Neurosurg 82:35-39, 1995
- Edgar RE et al., J Spinal Disord 6:48-56, 1993
- Storner S et al., Spinal Cord 35 (7):446-55, 1997