



Medikamentöse Schmerztherapie nach Schmerzmechanismus

Peter Felleiter und Peter Lierz

Es ist eine verheissungsvolle Idee, Schmerzen in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Mechanismus zu behandeln. Leider scheinen die bislang vorliegenden Erkenntnisse insbesondere im Bereich der chronischen Schmerzen für die Umsetzung dieser Idee in die Praxis unzulänglich zu sein, obwohl eine Palette von Medikamenten mit gut nachgewiesener Evidenz für ihre Wirksamkeit bei bestimmten Krankheitsbildern zur Verfügung steht.

Die grundlegende Unterscheidung der Schmerzmechanismen basiert auf den Definitionen der IASP (International Association for the Study of Pain) in nozizeptive und neuropathische Schmerzen.

Nozizeptiv

Nozizeptive Schmerzen entstehen durch adäquate mechanische, thermische oder chemische Reize auf Nozizeptoren und werden über ein intaktes afferentes System zum Gehirn weitergeleitet. Um vom Schmerzmechanismus abhängige Therapieansätze einzusetzen, wird aus der Gruppe der akuten Schmerzen vor allem der entzündliche Schmerz unterschieden.

Neuropathisch

Neuropathische Schmerzen sind als primäre Läsion oder Funktionsstörung peripherer oder zentraler Anteile des Nervensystems definiert [1]. Sie können sowohl traumatisch als auch durch Krankheit bedingt sein. Eine ganze Reihe von Veränderungen des peripheren Nervensystems sind bekannt. Zu den am besten erforschten gehören die spontane neuronale Hyperaktivität, ephaptische (also ohne Vorhandensein von Gap junctions von einem Axon auf ein anderes übertragene) Erregung, kollaterales Aussprossen afferenter Neurone, das Aussprossen sympathischer Nervenzellen ins Hinterhornang-

Editorial

Eine am Schmerzmechanismus orientierte Schmerztherapie ist in der Theorie zwar naheliegend, in der Praxis jedoch noch kaum verankert. Nicht zuletzt liegt dies daran, dass der Mechanismus für die meisten Schmerzkrankheiten längst nicht so klar und eindeutig ist, wie dies für eine gezielte pharmakologische Intervention nötig wäre. Trotzdem gibt es bereits heute eine ganze Reihe sinnvoller Strategien, die in dieser Ausgabe vorgestellt werden.

Renate Bonifer

lion sowie die Veränderungen der Ionenkanalexpression [2]. Zu den nachgewiesenen zentralen Mechanismen gehören die Reorganisation rezeptiver Felder auf spinaler, thalamischer und kortikaler Ebene sowie die zentrale Sensibilisierung und Veränderungen der descendierenden Modulation [3]. Die mangelnde Spezifität der Definition für neuropathische Schmerzen erschwert in der Praxis eine differenzierte Diagnose und Therapie einzelner Schmerzmechanismen.

Innerhalb der Gruppe der neuropathischen Schmerzen kann man eine klinisch ätiologische Einteilung in Läsionen des peripheren und des zentralen Nervensystems vornehmen. Unter den Läsionen des peripheren Nervensystems werden häufig Erkrankungen zusammen-

Inhalt

Medikamentöse Schmerztherapie nach Schmerzmechanismus, P. Felleiter und P. Lierz	1
Impressum	2

gefasst, die im Rahmen toxischer Schäden oder eines entzündlichen Prozesses primär das Perikaryon betreffen und eine sekundäre Degeneration des peripheren Axons zur Folge haben. Prinzipiell kommen bei den peripheren Läsionen ursächlich sowohl mechanische als auch entzündliche, metabolische oder toxische Nervenschädigungen in Betracht. Aus diagnostischen Erwägungen müssen Erkrankungen mit fokalem Befall, bei denen nur ein peripherer Nerv oder eine Nervenwurzel ursächlich geschädigt ist, von Erkrankungen mit einem diffusen Befall, bei denen mehrere

Sympathikusblockaden zur Differentialdiagnose

Bei einem Teil der neuropathischen Schmerzsyndrome liegt eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems vor, hierfür werden insbesondere pathologische Interaktionen zwischen sympathischen Efferenzen und afferenten Neuronen verantwortlich gemacht. Liegen Hinweise auf sympathisch unterhaltene Schmerzen vor (sympathetically maintained pain, SMP), ist zu klären, ob dies tatsächlich der Fall ist oder ob es sich um sympathisch unabhängige Schmerzen (sympathetically independent pain, SIP) handelt. Die Differentialdiagnose dieses Schmerzmechanismus erfolgt durch eine diagnostische Sympathikusblockade, welche das Schmerzbild entscheidend beeinflussen muss, d. h. zu einer Schmerzlinderung um mehr als 75% führt.

Die am Schmerzmechanismus orientierte Therapie sollte Sympathikusblockaden bei allen Schmerzsyndromen mit nachgewiesenem SMP beinhalten, z. B. durch eine Behandlungsserie mit Lokalanästhetika- oder Opioid-Applikation oder durch stimulierende Verfahren.

Nerven gleichzeitig geschädigt sind (Polyneuropathie) unterschieden werden. Ein zentrales Schmerzsyndrom wird durch eine Dysfunktion oder Läsion im zentralen Nervensystem verursacht.

Gemischte Schmerzsyndrome

Gemischte, also durch nozizeptive und neuropathische Anteile charakterisierte Schmerzsyndrome sind in der Praxis häufig. Als ein Beispiel sei der Diskusprolaps (mechanische Erregung der lokalen Nozizeptoren = nozizeptiver Schmerz) genannt, der bei Druck auf einen Spinalnerv zu einer ektopischen Erregung führt, welche vom Patienten als Schmerz im Versorgungsgebiet dieses Nerven empfunden wird (= neuropathischer Schmerz).

Chronifizierung

Nach dem derzeitigen Verständnis basiert die Chronifizierung der Schmerzen auf einer Vielzahl funktioneller und struktureller Veränderungen verschiedener Anteile des peripheren und zentralen Nervensystems. Durch funktionelle und strukturelle Neuroplastizität können neben chronischen, vom auslösenden Mechanismus schliesslich unabhängige Schmerzen auch Hyperalgesie, Allodynie (Reizabhängiger Schmerz auf normalerweise nicht schmerzhaft Reize; s. auch dolor 98.1) und eine Ausdehnung des als schmerzhaft empfundenen Areals entstehen. Folglich entstehen chronische Schmerzen ebenfalls durch pathologische Veränderungen peripherer oder zentraler Anteile des Nervensystems und können somit als sekundäre neuropathische Schmerzen betrachtet

Differentialdiagnose neuropathischer Schmerzsyndrome in der Praxis

Hinweise auf neuropathische Schmerzsyndrome sind:

- brennende oder einschiessende Schmerzen
- Sensibilitätsverluste oder Missempfindungen im schmerzhaften Areal
- Hyperalgesie (leichte Schmerzreize werden als starker Schmerz empfunden)
- Allodynie bei Berührung (z. B. mit einem Schwamm)
- Allodynie durch Wärme-/Kältereize (z. B. durch Kontakt mit einem Metallinstrument auslösbar)

Erweiterte Diagnostik ist bei ungeklärter Ursache des neuropathischen Schmerzsyndroms nötig:

- neurologische Funktionsdiagnostik (z. B. Nervenleitgeschwindigkeit, somatosensorisch evozierte Potentiale)
- bildgebende Diagnostik (MRI)

werden. Neben den somatischen Veränderungen stellt die Schmerzbewertung des Patienten (kognitive Verarbeitung) einen zusätzlichen und sehr wesentlichen Faktor der Chronifizierung dar.

Differentialdiagnose

Für die Differenzierung nozizeptiver, neuropathischer und gemischter Schmerzsyndrome stehen die Anamnese sowie die Befunde der körperlichen Untersuchung und Zusatzuntersuchungen (Labor, bildgebende Verfahren) zur Verfügung.

Für die Diagnose neuropathischer Schmerzen wurden Guidelines [4] formuliert, wonach die neurologische Untersuchung mit sensorischen

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. Juli 2005, ISSN 1422-0628

Tests häufig ausreicht, um die Diagnose zu stellen. Erst kürzlich wurde ein neuer Fragebogen vorgestellt, der mit Hilfe von 10 Punkten eine sichere Diagnose neuropathischer Schmerzen erlauben soll [5]. Allerdings wird auch die Ansicht vertreten, dass bei chronischen Schmerzpatienten weder anamnestic Angaben in freier oder in strukturierter Form (Schmerzfragebogen), noch neurologische Untersuchungsbefunde wie Pinprick- oder einfache Allodynie-Tests zur Diagnose eines neuropathischen Schmerzsyndroms geeignet seien [6]. Somit hat die Sicherung der Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung und die Kenntnis ihrer Ätiologie auch weiterhin eine wesentliche Bedeutung.

Therapie bei nozizeptiven Schmerzen

Bei allen Schmerzsyndromen mit nozizeptiver Beteiligung – also auch bei den gemischten Schmerzsyndromen – steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Hierfür steht eine grosse Bandbreite therapeutischer Methoden zur Verfügung. Ist eine Beseitigung der Krankheitsursache nicht oder nur verzögert möglich, werden Analgetika der Stufen I bis III nach den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Tumorschmerztherapie auch bei Patienten ohne nachgewiesene Malignome eingesetzt.

Tabelle 1: Nozizeptive Schmerzen Therapie nach Mechanismus

Inflammation

- NSAR
- Kortisonpräparate

Spasmen (glatte Muskulatur)

- Scopolamin
- Metamizol

Ischämie

- falls gefässchirurgische Beseitigung der Ursache nicht möglich: Sympathikusblockade

Neben den durch eine Entzündung verursachten Schmerzen bieten insbesondere die durch Spasmen oder Ischämie bedingten Schmerzsyndrome Ansatzpunkte für eine am Mechanismus orientierte Therapie. Bei allen Schmerzsyndromen mit ursächlicher oder begleitender Inflammation ist der Einsatz anti-phlogistischer Medikamente empfehlenswert. Neben den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die analgetisch und antiinflammatorisch wirken, haben in diesem Indikationsbereich die Kortisonpräparate weiterhin einen festen Stellenwert. Spasmen der glatten Muskulatur können durch die Gabe eines peripher wirksamen Anticholinergikums (Scopolamin) oder den Einsatz von Metamizol therapiert werden, einem Analgetikum das zwar keine antiinflammatorischen, dafür aber gute spasmolytische und antipyretische Eigenschaften hat. Ischämiebedingte Schmerzen können, soweit eine gefässchirurgische Beseitigung der Ursache nicht durchführbar oder misslungen ist, schmerztherapeutisch durch eine Sympathikusblockade gelindert werden, welche zu einer anhaltenden Vasodilatation führt.

Therapie bei neuropathischen Schmerzen

Entscheidend für eine systematische und zielgerichtete Schmerztherapie ist eine korrekte Klassifikation des neuropathischen Schmerzsyndroms. Die bisherige Klassifikation, ausschliesslich an der verursachenden Grunderkrankung orientiert (z. B. Diabetes mellitus, Herpes zoster oder Nervenverletzung), verliert hier ihren Sinn. Eine am Schmerzmechanismus orientierte Schmerztherapie darf nicht auf die Grunderkrankung fokussiert bleiben, sondern muss jeden einzelnen vorliegenden Schmerzmechanismus mit dafür geeigneten Methoden therapieren.

Die Tabellen 2 und 3 fassen die wichtigsten medikamentösen Therapieoptionen bei neuropathischen

Tabelle 2: Neuropathische Schmerzen, Therapie nach Schmerzcharakter

stechend-einschiessend

- Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Phenytoin, Lamotrigin)
- Lokalanästhetika (Lidocain, Capsaicin)

brennend-bohrend

- Antidepressiva (Mirtazepin, Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin)
- retardierte Opioide (Oxycodon, Tramadol, Morphine)

Allodynie

- Kälteallodynie: trizyklische Antidepressiva, Lamotrigin
- dynamisch-mechanische Allodynie: Amantadin, Memantin
- statisch-mechanische und punktförmige Allodynie: Lidocain, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin

Quelle: gekürzt und modifiziert nach Jensen [7] und Scholz und Woolf [8]

Schmerzen zusammen [7, 8]. Bei der Schmerztherapie nach Schmerzmechanismus steht nicht mehr der Einsatz analgetischer Substanzen im Vordergrund, sondern vielmehr der Einsatz von Ko-Analgetika zur Beeinflussung bestimmter Schmerzmechanismen. Eine Ausnahme stellen die Opioide dar, welche auch in der Therapie neuropathischer Schmerzen wirksam sind und somit eine wesentliche Rolle spielen.

Die Analyse der klinischen sensorischen Symptome lässt bedingt Rückschlüsse auf die jeweils im Vordergrund stehenden Mechanismen zu. Es ist denkbar, bestimmte Medikamente aufgrund ihres Wirkmechanismus gezielt zur Beeinflussung einzelner Schmerzmechanismen einzusetzen. So wird sich die Therapie von attackenartig einschiessenden Schmerzen und brennend empfundenen Schmerzen durch die Auswahl der Medikamente unterscheiden.

Analog zur Behandlung der Epilepsie, der unkontrollierten elektrischen

schen Entladung z. B. im Bereich des motorischen Kortex, werden für Schmerzattacken primär Anti-krampfmittel eingesetzt. Allerdings konnte auch für diesen Ansatz einer am Mechanismus orientierten Therapie neuropathischer Schmerzen bisher keine klare Evidenz gezeigt werden. Während Carbamazepin in den Leitlinien für die Therapie der Trigeminusneuralgie weiterhin an erster Stelle steht, liegen mittlerweile für eine Reihe neuropathischer Schmerzsyndrome kontrollierte Studien über den erfolgreichen Einsatz des neben- und insbesondere wechselwirkungärmeren Gabapentin vor. Es wird sich zeigen, ob das neu eingeführte Pregabalin, das den Einstrom von Kalziumionen am spannungsabhängigen Kalziumkanal moduliert und somit die Neurotransmitter-Ausschüttung reduziert, weitere Vorteile bieten kann. Hier wird vor allem eine bessere Verträglichkeit der Substanz erwartet.

Liste der in dieser Ausgabe genannten Medikamente

Amantadin	PK-Merz [®]
Amitriptylin	Saroten [®] , Tryptizol [®]
Baclofen	Lioresal [®]
Carbamazepin	Carsol [®] CR, Neurotop [®] Tegretol [®] , Timonil [®]
Capsaicin	Capsaicin Creme (Apotheke)
Clonidin	Catapresan [®]
Clomipramin	Anafranil [®]
Gabapentin	Neurontin [®]
Imipramin	Tofranil [®]
Lamotrigin	Lamictal [®]
Memantin	Axura [®] , Ebixa [®]
Metamizol	Novalgin [®] , Minalgin [®]
Morphin	MST Continus [®] Sevre-Long [®] , M-retard Helvepharm, Kapanol [®]
Oxycodon	Oxycontin [®] , Oxynorm [®]
Phentolamin	Regitin [®]
Phenytoin	Epanutin [®] , Phenhydan [®]
Pregabalin	Lyrica [®]
Tramadol	Tramadol HelvePharm retard, Tramal [®] retard, Tramundin [®]

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

**Tabelle 3: Neuropathische Schmerzen
Therapie nach Schmerzmechanismus**

Mechanismus	medikamentöse Optionen
peripher	
• Übererregbarkeit und ektopische Aktivität	nicht-selektive Kalziumkanalblocker (Lokalanästhetika), Carbamazepin, Lamotrigin, Pregabalin
• niedrigere Reizschwelle des Nozizeptors	Capsaicin
zentral	
• Spontanaktivität	nicht-selektive Natriumkanalblocker (Lokalanästhetika, Carbamazepin, Lamotrigin), Gabapentin
• abnorme zeitliche Reizverarbeitung	NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Amantadin, Memantin)
• abnorme Erregbarkeit der sensorischen Neurone	NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Amantadin, Memantin), Gabapentin, Pregabalin
• herabgesetzte Inhibition	GABA-Agonisten (Baclofen), μ -Opioid-Agonisten (Morphin, Oxycodon), Cannabinoide, Clonidin, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin)
• Aktivierung spinaler Ganglien	Kortikosteroide
sympathisch	
• verändertes Aktivitätslevel	Sympathikusblockade (Lokalanästhetika), Clonidin
• sympathisch-sensorische Kopplung	Sympathikusblockade (Lokalanästhetika), Phentolamin, Reserpin

Quelle: gekürzt und modifiziert nach Scholz und Woolf [8]; die jeweils genannten Medikamente sind als Beispiele zu verstehen; die Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Antidepressiva stellen eine weitere Hauptgruppe der Medikamente zur Therapie neuropathischer Schmerzen dar. Die trizyklischen Antidepressiva sind effektive Natriumkanal-Inhibitoren und wirken zusätzlich als Antagonisten der NMDA-Rezeptoren, die eine bedeutsame Rolle bei der zentralen Sensibilisierung und Schmerzentstehung spielen. Für die selektiven Inhibitoren des Serotonin-Reuptakes (SSRI) zeigt sich in kontrollierten Studien eine geringere Effektivität.

Neben den bereits genannten Substanzen werden Lokalanästhetika und Antiarrhythmika, zentrale alpha-Agonisten, NMDA-Rezeptorantagonisten, GABA-Agonisten und noch eine Reihe anderer Medikamente eingesetzt. Die Studienlage ist auch hier für die meisten Substanzen noch unzureichend. Wohl nicht zuletzt aufgrund der oben erwähnten,

mangelhaften Differenzierbarkeit neuropathischer Schmerzsyndrome lassen sich therapeutische Erfolge momentan nicht sicher bestimmten Läsionen zuordnen, z. B. zentralen vs. peripheren [9].

Literatur:

- Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain. Seattle, IASP Press, 1994.
- Bridges D et al.: Mechanisms of neuropathic Pain. Br J Anaesth 87: 12-26, 2001
- Woolf CH, Alter MW: Neuronal plasticity. Science 288: 1765-9, 2000
- Crucchi G et al.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 11: 153-162, 2004
- Bouhassira D et al.: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 114:29-36, 2005
- Rasmussen PV et al.: Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain 110: 461-9, 2004
- Jensen TS et al.: Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 6 (Suppl A):61-68, 2002
- Scholz J, Woolf C: Mechanisms of Neuropathic Pain. In: Pappagallo M (ed): The Neurological Basis of Pain, McGraw-Hill New York, 2005
- Rasmussen PV et al.: Therapeutic outcome in neuropathic pain. Eur J Neurol 11: 545-53, 2004