



Chronische neuropathische Schmerzen

Ulrich W. Buettner

Neuropathische Schmerzen waren wiederholt ein wichtiges Thema von *dolor* [1-7]. Die Vorstellungen über die Entstehung neuropathischer Schmerzen, ihre Chronifizierung und besonders die Zusammenhänge zwischen so genannten peripheren neuropathischen Schmerzen und zentralen neuropathischen Schmerzen sind weiter im Gespräch und nicht unumstritten.

Das vorliegende Update ermöglicht eine Momentaufnahme, indem in aller Kürze folgende Themen besprochen werden:

- Definition von peripher und zentral neuropathischen Schmerzen
- Was unterscheidet neuropathische Schmerzen von anderen Schmerzen?
- Wichtige Krankheitsbilder, die von peripher und zentral neuropathischen Schmerzen begleitet sind
- Aktuelle therapeutische Ansätze

Peripher und zentral neuropathische Schmerzen

Die Definition des neuropathischen Schmerzes als Folge einer peripheren oder

zentralen Schädigung oder Funktionsstörung des Nervensystems gilt unverändert. Die Unterschiede verschiedener neuropathischer Schmerzsyndrome liegen in den vielfältigen Mechanismen der Schmerzentstehung begründet (Tabelle 1). Verletzungen des peripheren und zentralen Nervensystems im weitesten Sinn führen in der Regel zu prozesshaften Veränderungen an Zellmembranrezeptoren, Transmittern und dem genetisch festgelegten Entladungverhalten der Neuronen.

Schmerzanalyse

Einem neuropathischen Schmerz können völlig verschiedene Mechanismen zugrunde

Editorial

Neuropathische Schmerzen sind auf die Beschädigung oder Funktionsstörung des peripheren oder zentralen Nervensystems zurückzuführen. Aufgrund der ganz eigenen Ursachen und Charakteristika sind die Mechanismen vielfältig und führen zu unterschiedlichsten Schmerzsyndromen. Die Schmerzen können auch anhalten, wenn die ursprüngliche Schmerzursache abgeklungen ist. Dauern die auslösenden Schädigungen länger oder können sie nicht mehr ausheilen, werden neuropathische Schmerzen oft chronisch. *dolor* möchte Sie in der vorliegenden Ausgabe über den aktuellen Stand zu diesem Thema informieren.

Nadine Leyser
Chefredaktorin

liegen. Die Ursachen können mechanische, thermische, entzündliche und aktinische Läsionen des peripheren Neurons sein. Die Läsionen können partiell oder vollständig sein, das vegetative Nervensystem mit einbeziehen und sämtliche Abschnitte des zentralen Nervensystems betreffen, wie die Wurzeintrittszone, das Rückenmark, den Hirnstamm, den Thalamus und verschiedene Grosshirnareale.

Grundsätzlich muss man neuropathische Schmerzen von nocizeptiven Schmerzen und von primär psychisch ausgelösten Schmerzen unterscheiden. Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale sind in Tabelle 2 aufgeführt. In diesem Zusammenhang ist das Konzept des „mixed pain“ zu nennen, bei dem nocizeptive, neuropathische und auch psychische Komponenten eine Rolle

Inhalt

Chronische neuropathische Schmerzen:	
Peripher und zentral neuropathische Schmerzen	1
Schmerzanalyse	1
Von neuropathischen Schmerzen begleitete Krankheitsbilder	3
Aktuelle therapeutische Ansätze	3
Impressum	4



spielen. Auch kann ein Schmerzsyndrom mehr oder minder starke neuropathische Charakteristika aufweisen [8]. Es gibt zahlreiche Überlappungen der verschiedenen Schmerzarten.

Die Schmerzanalyse dient einerseits einer „besseren“ Schmerztherapie, indem versucht wird, Schmerzen pathophysiologisch zu verstehen und nach dem zugrunde liegenden Schmerzmechanismus zu behandeln. Die Schmerzanalyse dient andererseits der Abschätzung des Risikos einer Chronifizierung der Schmerzen. Verschiedene Analysen versuchen auf der Basis der zeitlichen und lokalen Charakteristika von Schmerzen und ihren Umschreibungen sowie ihrer Intensität eine Zuordnung zu treffen. Dies gelingt statistisch zwar recht gut, kann aber im Einzelfall in die Irre führen. Eine Schmerzanalyse muss immer Chronifizierungsfaktoren in Betracht ziehen, die das typische Bild eines neuropathischen Schmerzes verändern können. So entstehen herpetische Schmerzen zunächst aus der entzündlichen Reaktion des Ganglions des peripheren Nervs und des entsprechenden Dermatoms. Gleichzeitig werden durch zentrale Sensibilisierung infolge von Prozessen

Tabelle 1

Neurophysiologische Mechanismen abnormer Aktivität und Chronifizierungsfaktoren des Schmerzes im zentralen Nervensystem

- Disinhibition
 - Degeneration bzw. Deaktivierung von hemmenden Interneuronen
 - Läsion bzw. Deaktivierung der deszendierenden Hemmung
- Modulation der deszendierenden Hemmung
- Periphere und zentrale Sensibilisierung (sensitization)
 - Hochregulation von Dynorphin (Neuromodulator)
 - Entzündliche Glia-Reaktion
- Ektopische Aktivität
- Ephaptische Aktivität
- Deafferentierung (Phantom und Phantomschmerz)
- Plastizität
 - Sprouting
 - Funktionelle Umwidmung von Neuronen nach Deafferentierung
- Genetische Veränderungen (Expression von „immediate early genes“)

im Hinterhorn des Rückenmarks Nachbarsegmente in den Chronifizierungsprozess einbezogen. Hierdurch entsteht die sowohl mechanische wie auch thermische Allodynie in den Nachbarsegmenten des primär von den Effloreszenzen betroffenen Dermatoms. Die Folge des typischen postherpetischen

Schmerzes ist eine Schmerzkrankheit mit Ausrichtung der gesamten Lebensprozesse auf den Schmerz hin. Der Patient entwickelt individuelle Bewältigungsprozesse, die sehr unterschiedlich ausfallen können und meist in der Kapitulation des Individuums mit sozialem Rückzug und Depression münden.

Tabelle 2

Merkmale verschiedener Schmerzen

Merkmals	neuropathisch	nozizeptiv	primär psychogen
Schmerzcharakter	brennend, bohrend, elektrisierend	drückend, bohrend, reissend	variabel
Gestörte Motorik	entsprechend Beteiligung mot. Nerven bzw. Verbindungen	Schmerzschonung, keine Paresen	nicht konklusiv
Gestörte Sensibilität	entsprechend Beteiligung sensibler Nerven bzw. Verbindungen	lokal, jedoch nicht topographisch dem somatosensorischen System zuzuordnen	nicht somatotopisch
Autonome Zeichen	häufig bei peripheren oder spinalen Läsionen	nur lokale Zeichen	fehlend
Diverses	Allodynie, Hyperalgesie, Neuralgie	keine Somatotopie (peripher, radikulär, zentral), weder dermatomal, myotomal noch sklerotomal	inkonstante Angaben, weitere Hinweise für primär psychische Ursache

Tabelle 3

Medikamentöse Behandlung des neuropathischen Schmerzes bei peripherer Neuropathie

Substanz	Startdosis	Erhaltungsdosis	Besonderheiten
First Line			
Trizyklische Antidepressiva	10-25 mg zur Nacht EKG vor Therapie	100-150 mg/die in 2-3 Dosen	Langsam steigern über Wochen
Tramadol	50 mg, 1-2 x täglich	max. 400 mg/die z.B. 2 x 200 mg	Ceiling Effekt
Gabapentin	100-300 mg, 3 x täglich	max. 3600 mg/die	Steigerung 300 mg/Woche
Pregabalin	75 mg, 2 x täglich	300-600 mg, 100-200 mg 3 x täglich	Steigerung innerhalb von 2 Wochen
Carbamazepin/ (Oxcarbazepin)	100 mg (200 mg)/die	600 mg (900 mg)/die	Cave Hyponatriämie
Second Line			
Lamotrigin	25 mg, 2 x täglich	200 mg, 2 x täglich	Langsam steigern (25 mg/Woche)
Venlafaxin	37,5 mg, 2 x täglich	150-225 mg/die	
Duloxetin	30-60 mg/die	max. 120 mg/die	
Opiate	kurz wirkende Substanzen	nach 2 Wochen Ersatz durch Retardpräparat	Individuelle Titration nach speziellen Regeln
Topische Applikation			
Capsaicin (0,075%)	3-4 x täglich	Fortsetzung der Startdosis	

Von neuropathischen Schmerzen begleitete Krankheitsbilder

Das weite Spektrum neuropathischer Schmerzarten wird aus der Aufstellung in Tabelle 4 deutlich. Diese Liste ist sicher unvollständig und doch zeigt sie, dass Funktionsstörungen und Läsionen des peripheren und zentralen Nervensystems offensichtlich aufgrund sehr unterschiedlicher Mechanismen zu chronischem Schmerz führen können. Das Netzwerk „Schmerz“ in unserem Gehirn scheint sehr verschiedene Aspekte zu verarbeiten. Dies betrifft neben den rein affektiven Aspekten des Schmerzes im Gyrus cinguli (Angst), auch die sensiblen Aspekte durch eine Projektion von Lamina V des Rückenmarks über

den spinothalamischen Trakt (STT) und den VPL des Thalamus in die Region von SI oder den parietalen Cortex, während eine zweite Projektion von Lamina I des Rückenmarks über den STT und den VMpo des Thalamus in den operculo-insulären Cortex projiziert. Es wird angenommen, dass speziell diese Projektion aufgrund der Eigenschaften der Lamina I Neurone auf schädigende Reize und Kältereize zu reagieren im Dienste der Temperatur/Schmerz-Homöostase steht [9, 10].

Aktuelle therapeutische Ansätze

In dieser hier vorliegenden Publikation beschränken wir uns ausschliesslich auf die

medikamentöse Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen. Weder ein diagnosebezogener noch ein mechanismusbasierter Therapieansatz stützt sich auf Studien, welche den modernen Vorstellungen von Medikamentenstudien entsprechen. Es können daher keine durchgängigen studienbasierten Empfehlungen gegeben werden. Die Durchsicht der Medikamenten-Kompendien zeigt, dass für die wenigsten nicht reinen Analgetika zugelassene Indikationen existieren, die in der Schmerztherapie gebräuchlich sind. Einige wenige Arbeitsgruppen (z.B. [11]) haben sich durch die Entwicklung eines Evaluationskonzeptes besonders verdient gemacht. Dieses erlaubt ältere Studien

auch dann in die Beurteilung mit einzubeziehen, wenn eine Placebo-Kontrollgruppe Teil der Studie war. Die so genannten NNT (numbers needed to treat) und die NNH (number needed to harm) erlauben wenigstens einen ersten Vergleich im Hinblick auf einen ausgewählten Parameter (z.B. 50% Verbesserung eines Outcome-Masses) von Substanzen untereinander. Die Formel lautet:

$$\text{NNT} = 1 / [\text{Erfolg}_{\text{verum}} / \text{Gesamt}_{\text{verum}}] - [\text{Erfolg}_{\text{placebo}} / \text{Gesamt}_{\text{placebo}}]$$

Sämtliche NNT-Auswertungen erlauben die Schlussfolgerung, dass die Erwartung einer vollständigen Linderung neuropathischer Schmerzen durch jegliche medikamentöse Behandlung illusorisch ist. Die besten Bewertungen ergeben sich entweder bei einzelnen Untersuchungen mit kleinen Kollektiven, die unbedingt einer Bestätigung bedürfen bevor man diese Ergebnisse in Therapieempfehlungen umsetzt, oder bei klassischen empirisch gut belegten Substanzen wie den trizyklischen Antidepressiva. Dennoch haben berechtigterweise auch moderne Substanzen Eingang in die Therapie neuropathischer Schmerzen gefunden.

Die Auswahl der Substanzen in Tabelle 3 ist subjektiv gefärbt. Sie stützt sich auf die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien, berücksichtigt Nebenwirkungen und Risiken, sowie mögliche Interaktionen und Kosten und die zugrunde liegende Erkrankung [12, 13]. Kombinationstherapien sind in den wenigsten

Tabelle 4

Auftreten neuropathischer Schmerzen

- Neuropathien (Mono-, Polyneuropathie) unterschiedlichster Ätiologie
- Sudeck-Syndrom und verwandte autonome Syndrome (CRPS I,II, etc.)
- Radikulopathien und Plexopathien
- Neuralgien (bei Entrapment, nach Nervenverletzung oder im Hirnnervenbereich)
- Rückenmarkläsionen (entzündlich, ischämisch, hämorrhagisch; Syringomyelie, Claudicatio spinalis und radikularis)
- Poststroke-Schmerzen (z.B. thalamisch, insulär, spinothalamischer Trakt)

Fällen systematisch untersucht worden. Die Anwendung der vorliegenden Empfehlungen erfordert im Einzelfall ein weitergehendes Studium, wie die korrekte Diagnostik neuropathischer Schmerzen und das Erlernen des therapeutischen Umgangs mit Kombinationen von Medikamenten, speziell den Opioiden.

Literatur:

1. Buettner UW: Neuropathische Schmerzen. Postherpetische Neuralgie. *dolor* 98.1: 1-4, 1998
2. Tölle TR et al.: Somatische Chronifizierungsfaktoren des Schmerzes. *dolor*; 99.1: 1-2, 1999
3. Baron R: Therapeutische Konsequenzen angesichts der somatischen Chronifizierungsfaktoren des Schmerzes. *dolor*; 99.1: 3-4, 1999
4. Felleiter P, Lierz P: Medikamentöse Schmerztherapie nach Schmerzmechanismus. *dolor*; 05.2: 1-4, 2005
5. Lindemann G, Schurz B: Schmerzbehandlung bei Rückenmarksläsionen. *dolor*; 05.1: 1-4, 2005
6. Borgeat A, Buettner UW: Entrapmentsyndrome. *dolor*; 02.4: 1-4, 2002
7. Blumenthal S: Phantomschmerzen. *dolor*; 03.3: 1-4, 2003
8. Bennett MI et al.: Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*; 122: 289-294, 2006

9. Craig AD: Insights from the thermal grill on the nature of pain and hyperalgesia in humans. In: *Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications, Progress in Pain Research and Management. Vol. 30 (Brune K, Handwerker HO) IASP Press, Seattle, 311-327, 2004*
10. Treede R-D, Lenz FA: Passing lanes and slow lanes into the nociceptive network of the human brain (editorial). *Pain*; 123: 223-225, 2006
11. Finnerup NB et al.: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*; 118: 289-305, 2005
12. Wolfe GI: Medical management of painful peripheral neuropathies. Paper presented at the Annual meeting of the AAN; 1-20, April 2006
13. Maier C et al.: Langfristige Effekte von Opioiden bei Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. *Der Schmerz*; 5: 410-417, 2005

Pharmanews

Pfizer Schweiz AG
Neue Erkenntnisse zu chronischen Rückenschmerzen: Oft sind Nervenschmerzen mit im Spiel

Gemäss der Publikation von R. Baron und A. Binder [1] sind chronische Rückenschmerzen nicht immer einer einzigen Schmerzkategorie zuzuordnen. Bei den von Lumboischialgie geplagten Patienten beispielsweise liegt vielfach eine Mischung aus nozizeptiven, entzündlichen und neuropathischen Schmerzkomponenten – ein so genanntes „Mixed-Pain-Syndrom“ – vor. Für den Therapieerfolg chronischer Rückenschmerzen ist entscheidend, dass die unterschiedlichen Schmerzkomponenten erkannt und klar voneinander abgegrenzt werden. Während nozizeptive Schmerzen in der Regel gut mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) kontrolliert werden können, erfordern neuropathische spezielle Therapien. Lyrica® (Pregabalin) gehört mit der Indikation periphere neuropathische Schmerzen zu den Therapieoptionen.

[1] Baron R, Binder A: Wie neuropathisch ist die Lumboischialgie? Das Mixed-pain-Konzept. *Der Orthopaede*. 2004, 33: 568-575

Alle Texte unter Pharmanews nach Selbstangaben der Industrie

Impressum

Redaktionskommission: Prof. Dr. med. A. Borgeat, Zürich; Prof. Dr. med. U.W. Buettner, Aarau; PD Dr. med. M. Felder, Zürich; Prof. Dr. med. P. Keel, Basel; Prof. Dr. med. dent. S. Palla, Zürich; Verantwortliche Redakteurin: Dr. N. Leyser, 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 Jäggli, IMK, Basel; Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, AG, Münsterberg 1, 4001 Basel; Tel. 061/271 35 51; Fax 061/271 33 38; E-mail: dolor@imk.ch; www.dolor.ch

Erscheinungsweise: vierteljährlich
ISSN 1583-0819 © IMK

Folgende Firma unterstützt dolor:



Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation. Er kann kurze Mitteilungen unter Pharmanews publizieren.